

# 滋肾健脾化瘀方对复发性流产患者凝血功能的影响

宋艳丽, 孙自学\*, 门波, 张华  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**观察滋肾健脾化瘀方对复发性流产脾肾两虚、血瘀阻络证患者凝血功能的影响,探求其作用机制。**方法:**将105例符合条件的患者随机分为A组、B组和C组,各35例。分别给予滋肾健脾化瘀方、阿司匹林片、低分子量肝素钙。观察各组患者治疗前后中医辨证“数堕胎”脾肾两虚、血瘀阻络证量表(中医证候)评分,凝血功能[部分纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),纤维蛋白原(FIB),组织型纤溶酶原活化因子(t-PA),凝血酶原时间(PT),D-二聚体(D-D),组织因子(TF),纤维蛋白肽A(FPA),狼疮抗凝物质(LA),活化蛋白S(PS),活化蛋白C(PC),抗心磷脂抗体(ACA),血小板聚集功能(PAF),纤维蛋白原(Fig),纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP),凝血酶原片段(F1+2),血小板 $\alpha$ 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140),抗凝血酶(AT),血酶-抗凝血酶复合物(TAT)];比较各组有效率和不良反应发生率。**结果:**A组总有效率84.4%,高于B组的58.1%和C组的60.6%( $P < 0.05$ )。与治疗前B组比较,A组PAI-1,PAF,F1+2降低,ACA,PS,PC, Fig, AT升高( $P < 0.05$ )。与治疗前C组比较,A组FIB,D-D,LA,ACA,PAF,F1+2,TAT降低,TT,PC, Fig, AT升高( $P < 0.05$ )。A组总不良反应发生率3.1%,低于B组的38.7%和C组的30.3%( $P < 0.05$ )。**结论:**滋肾健脾化瘀方可明显改善复发性流产脾肾两虚、血瘀阻络证患者临床症状和凝血功能,不良反应发生率低。

**[关键词]** 滋肾健脾化瘀方;复发性流产;凝血功能;脾肾两虚;血瘀阻络证

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0195-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181722

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180614.1200.010.html>

**[网络出版时间]** 2018-06-14 16:24

## Effect of Zishen Jianpi Huayu Prescription on Blood Coagulation Function in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion

SONG Yan-li, SUN Zi-xue\*, MEN Bo, ZHANG Hua

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Zishen Jianpi Huayu prescription on the coagulation function of patients with recurrent spontaneous abortion with spleen and kidney deficiency and blood stasis resistance winding, in order to explore its mechanism. **Method:** A total of 115 eligible patients were randomly divided into group A, B and C, with 35 cases in each group. Zishen Jianpi Huayu prescription, aspirin tablets and low molecular weight heparin calcium were provided respectively. The scores of the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation spleen and kidney deficiency coalescing blood stasis (TCM syndromes) and blood coagulation function [part of the original activators fibrinolytic enzyme inhibitor-1 (PAI-1), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), tissue plasminogen activator (t-PA), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D), tissue factor (TF), fibrin peptide A (FPA), lupus anticoagulant (LA), activated protein S (PS), activated protein C (PC), anti cardiolipin antibody (ACA), platelet aggregation function (PAF), fibrinogen (Fig), prothrombin-anti fibrinolytic prothrombin complex (PAP), prothrombin fragment (F1+2), antithrombin (AT), thrombin-antithrombin time (TAT)] before and after treatment were

**[收稿日期]** 20171217(005)

**[基金项目]** 河南省中医药科学研究专项(2017XY3004)

**[第一作者]** 宋艳丽, 硕士, 主治医师, 从事生殖功能障碍的中西医防治研究, Tel:0371-69915263, E-mail:songyanli666888@163.com

**[通信作者]** \*孙自学, 硕士, 主任医师, 教授, 从事生殖系统疾病的研究, Tel:0371-69915519, E-mail:rensen6666@163.com

observed. The effective rates and adverse reactions in each group were compared. **Result:** The total effective rate of group A was 84.4%, which was higher than 58.1% of group B and 60.6% of group C ( $P < 0.05$ ). Compared with group B, TCM syndrome score and coagulation function of group A were significantly improved ( $P < 0.05$ ). To compare with group C, TCM syndrome score and coagulation function of group A were significantly improved ( $P < 0.05$ ). The total adverse reaction rate of group A was 3.1%, which was lower than 38.7% of group B and 30.3% of group C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Zishen Jianpi Huayu prescription can significantly alleviate the clinical symptoms and improve the coagulation function of the patients with recurrent miscarriage with spleen and kidney deficiency and blood stasis, with a low incidence of inactivity.

[**Key words**] Zishen Jianpi Huayu prescription; recurrent spontaneous abortion; coagulation function; spleen and kidney deficiency; blood stasis resistance winding

复发性流产(RSA)是指妊娠过程中连续两次及以上自然流产,发生率占生育期妇女的1%左右<sup>[1]</sup>,且呈逐年递增趋势。其病因涉及遗传因素、免疫因素、生殖道解剖异常、内分泌系统、感染等<sup>[2]</sup>,且40%~80%的患者病因不明<sup>[3]</sup>。近年来研究发现血栓前状态在RSA病因中占重要地位,凝血功能障碍可能为导致自然流产的重要因素,血液高凝状态可引起子宫胎盘区域凝血状态改变,局部区域易形成微血栓,导致胎盘组织纤维沉着、胎盘梗死灶,胚胎缺血缺氧,而诱发流产<sup>[4-5]</sup>。目前西医主要以预防血栓的抗凝为主<sup>[6]</sup>,临床常用肝素和阿司匹林治疗,可以有效降低孕妇流产的发生率,但对凝血系统没有障碍的孕妇疗效尚未得到肯定,且有孕早期胎儿的致畸风险、宫腔内出血风险、增加预后的不确定性<sup>[7]</sup>。研究表明益肾活血类中药对高凝状态所致的RSA有一定的预防作用<sup>[8]</sup>,但凝血功能为一项综合指标,对具体凝血功能指标的影响、作用机制、安全性、与西药临床疗效对比等研究报道尚少。吴丹<sup>[9]</sup>研究表明补肾活血汤可有效提高宫腔粘连术后肾虚血瘀患者血清血红蛋白浓度(HGB)的含量,降低D-二聚体(D-D)的含量。袁权利<sup>[10]</sup>采用消瘀宽胸汤辅助治疗创伤性血胸,患者D-D和纤维蛋白原(FIB)含量明显降低。本课题组多年来一直致力于RSA的临床研究,以滋肾健脾化痰方(出自寿胎丸,清·张锡纯《医学衷中参西录》,院内制剂批号4102320150318)治疗RSA脾肾两虚、血瘀阻络证取得满意的临床疗效。为了探讨其作用机制,本研究对RSA患者的凝血功能的指标进行观察,并与阿司匹林片、低分子量肝素钙注射液,为治疗RSA的新药研发提供临床依据。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 将2017年1月至2017年10月就诊于河南省中医院生殖医学科门诊的RSA脾肾

两虚、血瘀阻络证患者105例,按照随机数字表法随机分为A组、B组和C组,各35例。各组患者一般资料比较,差异无统计学意义。见表1。研究期间A组脱落3例(1例依从性差,2例失访),B组脱落4例(2例数据不全,1例失访,1例未按规定疗程治疗),C组脱落2例(1例数据不全,1例失访)。本研究经河南省中医院医学道德伦理委员会审批(A-087)。

表1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients in three groups

组别	例数	年龄 /岁	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	流产次数 /次	平均流产次数 ( $\bar{x} \pm s$ ) /次	平均流产周数 ( $\bar{x} \pm s$ ) /周
A组	32	23~35	28.72 ± 3.17	2~6	3.1 ± 1.2	7.5 ± 2.1
B组	31	22~35	27.95 ± 2.85	3~7	3.4 ± 1.1	7.7 ± 2.6
C组	33	23~36	28.61 ± 3.46	2~6	3.2 ± 1.5	7.2 ± 2.4

**1.2 诊断标准** 西医诊断参照《中华妇产科学》<sup>[11]</sup>和《妇产科学》<sup>[12]</sup>,妊娠早期自然流产 $\geq 2$ 次。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>“数堕胎”脾肾两虚、血瘀阻络证。主证为①堕胎连续2次及以上,②腰膝酸软,③纳呆便溏,④少腹刺痛;次证为①头晕耳鸣,②面颊部黯斑,③尿频、夜尿多,④性欲减退;舌脉为舌淡胖色晦暗或紫暗,苔薄白,舌边有瘀点,脉沉细滑尺弱。具备所有主证和2项次证,结合舌脉即可诊断。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医诊断标准和中医证候标准;②年龄22~36岁;③月经周期28~32d;④近2个月内未经免疫治疗;⑤夫妻双方知情同意并签署知情同意书。

**1.4 排除及脱落标准** 排除标准,①夫妻中一方染色体核型分析异常;②女方甲状腺或内分泌功能异常;③女方生殖系统畸形或器质性改变;④女方抗精子、抗卵巢抗、抗子宫内膜等抗体显示阳性;⑤男

方精液常规检测异常;⑥合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。脱落标准,患者依从性差、失访、数据不全、未按规定方法或疗程治疗。

**1.5 治疗方法** A 组给予滋肾健脾化痰方(菟丝子 30 g,桑寄生 15 g,续断 15 g,党参 20 g,山药 20 g,白芍 15 g,阿胶 10 g,麸炒白术 15 g,炙甘草 6 g,山茱萸 15 g,麦冬 20 g,全蝎 6 g,丹参 30 g)。以上中药饮片均来自河南弘景中药饮片有限公司,经河南省中医院孙自学教授鉴定均为正品。由河南省中医院制剂室中药师采用全自动煎药包装一体机统一煎制,2 袋/剂,200 mL/袋。200 mL/次,早晚分服,服用 6 d,休息 1 d。B 组口服阿司匹林片肠溶片(青岛黄海制药有限责任公司,国药准字 H37023121,25 mg/片),50 mg/次,3 次/日。C 组给予低分子量肝素钙注射液(海南通用同盟药业有限公司,国药准字 H20010300,5 000 U/mL),0.3 mL/次,2 次/日。以上各组均连续治疗 4 周。

**1.6 观察指标** ①参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>观察各组患者治疗前后中医证候,腰膝酸软、纳呆便溏、少腹刺痛、头晕耳鸣、面颊黯斑、尿夜频多、性欲减退、舌见瘀点。腰膝酸软、纳呆便溏、少腹刺痛每项分值 0~10 分,其余症状每项分值 0~4 分。分值越高表示症状越重。②用药前后分别抽取空腹静脉血 5 mL,移入真空枸橼酸钠抗凝管、离心、分离血清,采用 AMAX-200 型全自动血凝分析仪(德国美创公司)检测部分纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),FIB,组织型纤溶酶原活化因子(t-PA),凝血酶原时间(PT),D-D,组织因子(TF),纤维蛋白肽 A(FPA),狼疮抗凝物质(LA),活化蛋白 S(PS),活化蛋白 C(PC),抗心磷脂抗体(ACA),血小板聚集功能(PAF),纤维蛋白原(Fig),纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP),凝血酶原片段(F1+2),血小板 $\alpha$ 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140),抗凝血酶(AT),血酶-抗凝血酶复合物(TAT),应用德国美创血凝仪原装试剂,批号分别为 20140615P,20130208A,20150628T,20150624F,20140603D,20130610T,20161116P,20160124L,20160318F,20140812L,20141205P,20160419P,20140618A,20140319G,20160312P,20160307P,20140806F,20140301G,20150603A,20150803T。③参照《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[14]</sup>观察并记录治疗期间出现的所有不良反应。

**1.7 疗效判定** 参照《中药新药临床研究指导原

则》<sup>[13]</sup>。痊愈,患者临床症状与体征基本消失或成功妊娠,疗效指数 $\geq 85\%$ ;显效,患者临床症状与体征明显改善, $65\% \leq$ 疗效指数 $< 85\%$ ;有效患者临床症状与体征有所改善, $25\% \leq$ 疗效指数 $< 65\%$ ;无效,患者临床症状与体征基本无改善或加重,疗效指数 $< 25\%$ 。疗效指数=(治疗后中医证候评分-治疗前中医证候评分)/治疗前中医证候评分 $\times 100\%$ 。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学数据分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *F* 检验,配对设计资料用 *t* 检验。计数资料用检验,等级资料以秩和检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者临床疗效比较** 治疗后与 B,C 组比较,A 组总有效率升高( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in three groups 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
A	32	12(37.5)	7(21.9)	8(25.0)	5(15.6)	27(84.4) <sup>1,2)</sup>
B	31	5(16.1)	7(22.6)	6(19.4)	13(41.9)	18(58.1)
C	33	6(18.2)	6(18.2)	8(24.2)	13(39.4) <sup>1,2)</sup>	20(60.6)

注:与 B 组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 5 同)。

**2.2 各组患者中医证候评分比较** 与本组治疗前比较,A 组患者中医证候(腰膝酸软、纳呆便溏、少腹刺痛、头晕耳鸣、面颊黯斑、尿夜频多、性欲减退、舌见瘀点)总评分明显降低( $P < 0.05$ )。治疗后与 B,C 组比较,A 组中医证候总评分降低( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.3 各组患者凝血功能指标比较** 与本组治疗前比较,治疗后 A 组患者 PAI-1,APTT,FIB,t-PA,D-D,LA,ACA,PAF,PAP,F1+2,GMP-140,TAT 降低( $P < 0.05$ ),TT,PT,TF,FPA,PS,PC, Fig, AT 升高( $P < 0.05$ );B 组患者 FIB,D-D,LA,ACA,PAP,GMP-140,TAT 降低( $P < 0.05$ ),TT,TF,PC, Fig, AT 升高( $P < 0.05$ );C 组患者 PAI-1,APTT,t-PA,D-D,PAP,GMP-140,TAT 降低( $P < 0.05$ ),TF,PS, Fig 升高( $P < 0.05$ )。治疗后与 B 组比较,A 组患者 PAI-1,PAF,F1+2 降低( $P < 0.05$ ),ACA,PS,PC, Fig, AT 升高( $P < 0.05$ )。治疗后与 C 组比较,A 组 FIB,LA,ACA,PAF,F1+2 降低( $P < 0.05$ ),TT,PT,PC, Fig, AT 升高( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 各组患者不良反应发生率比较** 治疗期间 A 组不良反应(恶心呕吐、腹痛、皮疹、荨麻疹、血管性

表 3 各组患者中医证候评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of score in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	腰膝酸软	纳呆便溏	少腹刺痛	头晕耳鸣	面颊黯斑	夜尿频多	性欲减退	舌见瘀点	总评分
A	32	治疗前	8.26 ± 1.34	7.52 ± 1.73	8.19 ± 2.06	2.83 ± 1.06	2.06 ± 0.93	1.97 ± 0.43	2.16 ± 0.86	1.86 ± 0.61	34.82 ± 9.02
		治疗后	6.27 ± 1.51 <sup>1,2,3)</sup>	4.03 ± 1.03 <sup>1,2,3)</sup>	5.31 ± 1.73 <sup>1,2,3)</sup>	1.52 ± 0.72 <sup>1,2,3)</sup>	1.16 ± 0.43 <sup>1,2,3)</sup>	1.04 ± 0.39 <sup>1,2,3)</sup>	1.14 ± 0.42 <sup>1,2,3)</sup>	0.92 ± 0.31 <sup>1,2,3)</sup>	21.39 ± 6.55 <sup>1,2,3)</sup>
B	31	治疗前	8.37 ± 1.42	7.64 ± 1.61	8.17 ± 2.17	2.79 ± 1.02	2.13 ± 0.82	2.03 ± 0.51	2.19 ± 0.84	1.81 ± 0.63	35.26 ± 10.06
		治疗后	8.12 ± 1.37	7.27 ± 1.01	7.62 ± 1.82 <sup>1)</sup>	2.43 ± 0.91 <sup>1)</sup>	2.03 ± 0.76	1.98 ± 0.51	2.09 ± 0.73	1.53 ± 0.57 <sup>1)</sup>	31.91 ± 5.21
C	33	治疗前	8.72 ± 1.26	7.82 ± 1.83	8.21 ± 2.13	2.80 ± 1.07	2.11 ± 0.86	1.93 ± 0.49	2.17 ± 0.91	1.93 ± 0.57	34.26 ± 9.73
		治疗后	7.39 ± 1.17	7.38 ± 0.92	6.49 ± 1.64 <sup>1)</sup>	2.78 ± 0.87	1.98 ± 0.79 <sup>1)</sup>	1.91 ± 0.63	2.18 ± 0.85	1.92 ± 0.56	32.91 ± 8.27

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 B 组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 各组患者凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of blood coagulation function in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PAI-1/ $U \cdot mL^{-1}$	APTT/s	TT/s	FIB/ $g \cdot L^{-1}$	t-PA/ $U \cdot mL^{-1}$
A	32	治疗前	1.09 ± 0.25	33.76 ± 4.27	12.13 ± 0.92	2.81 ± 0.76	0.51 ± 0.17
		治疗后	0.76 ± 0.13 <sup>1,2)</sup>	29.34 ± 4.05 <sup>1)</sup>	15.14 ± 1.06 <sup>1,3)</sup>	2.01 ± 0.63 <sup>1,3)</sup>	0.43 ± 0.16 <sup>1)</sup>
B	31	治疗前	1.12 ± 0.31	31.82 ± 4.27	12.63 ± 0.96	2.73 ± 0.85	0.50 ± 0.13
		治疗后	1.06 ± 0.42	32.29 ± 4.31	16.06 ± 1.03 <sup>1)</sup>	2.34 ± 0.81 <sup>1)</sup>	0.47 ± 0.09
C	33	治疗前	1.16 ± 0.26	32.31 ± 4.82	12.19 ± 1.06	2.76 ± 0.79	0.53 ± 0.06
		治疗后	0.73 ± 0.27 <sup>1)</sup>	28.29 ± 4.63 <sup>1)</sup>	13.08 ± 1.02	2.79 ± 0.76	0.41 ± 0.12 <sup>1)</sup>

  

组别	例数	时间	PT/s	D-D/ $mg \cdot L^{-1}$	TF/ $mg \cdot L^{-1}$	FPA/ $mg \cdot L^{-1}$	LA 阳性率/%
A	32	治疗前	12.16 ± 1.38	1.76 ± 0.53	65.39 ± 8.52	327.92 ± 16.92	23.61
		治疗后	14.31 ± 1.43 <sup>1,3)</sup>	1.24 ± 0.21 <sup>1)</sup>	81.43 ± 9.29 <sup>1)</sup>	359.3 ± 18.2 <sup>1)</sup>	6.32 <sup>1,3)</sup>
B	31	治疗前	12.62 ± 1.62	1.74 ± 0.48	63.29 ± 8.61	329.8 ± 16.8	23.29
		治疗后	13.29 ± 1.37	1.37 ± 0.24 <sup>1)</sup>	83.46 ± 8.67 <sup>1)</sup>	331.4 ± 15.3	18.62 <sup>1)</sup>
C	33	治疗前	12.18 ± 1.31	1.72 ± 0.59	64.82 ± 8.53	328.2 ± 15.8	21.26
		治疗后	12.82 ± 1.28	1.16 ± 0.281 <sup>1)</sup>	83.64 ± 9.26 <sup>1)</sup>	342.2 ± 16.3	19.63

  

组别	例数	时间	PS/%	PC/%	ACA 阳性率/%	PAF/%	Fig/ $g \cdot L^{-1}$
A	32	治疗前	79.06 ± 14.92	80.16 ± 11.36	86.77	56.39 ± 5.16	1.46 ± 0.31
		治疗后	98.95 ± 11.92 <sup>1,2)</sup>	113.6 ± 13.2 <sup>1,2,3)</sup>	52.36 <sup>1,2,3)</sup>	40.36 ± 3.82 <sup>1,2,3)</sup>	2.83 ± 0.53 <sup>1,2,3)</sup>
B	31	治疗前	80.27 ± 15.72	79.8 ± 12.9	84.39	55.13 ± 4.92	1.49 ± 0.35
		治疗后	82.61 ± 18.24	98.6 ± 13.4 <sup>1)</sup>	43.62 <sup>1)</sup>	52.61 ± 4.32	2.06 ± 0.43 <sup>1)</sup>
C	33	治疗前	80.19 ± 17.62	80.9 ± 11.3	87.16	56.31 ± 4.83	1.47 ± 0.33
		治疗后	91.53 ± 19.26 <sup>1)</sup>	82.6 ± 14.6	83.29	52.61 ± 4.28	1.93 ± 0.39 <sup>1)</sup>

  

组别	例数	时间	PAP/ $mg \cdot L^{-1}$	F1 + 2/ $\mu g \cdot L^{-1}$	GMP-140/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	AT/%	TAT/ $mg \cdot L^{-1}$
A	32	治疗前	0.53 ± 0.13	4.37 ± 0.83	26.82 ± 3.67	67.61 ± 7.61	5.93 ± 1.37
		治疗后	0.37 ± 0.06 <sup>1)</sup>	2.83 ± 0.35 <sup>1,2,3)</sup>	17.92 ± 3.06 <sup>1)</sup>	86.26 ± 9.62 <sup>1,2,3)</sup>	3.43 ± 0.61 <sup>1)</sup>
B	31	治疗前	0.51 ± 0.11	4.19 ± 0.81	25.92 ± 3.91	66.59 ± 7.46	5.28 ± 1.62
		治疗后	0.37 ± 0.09 <sup>1)</sup>	3.97 ± 0.57	18.92 ± 3.57 <sup>1)</sup>	76.29 ± 8.29 <sup>1)</sup>	3.76 ± 0.73 <sup>1)</sup>
C	33	治疗前	0.53 ± 0.10	4.28 ± 0.86	26.28 ± 3.64	67.26 ± 7.73	5.73 ± 1.82
		治疗后	0.43 ± 0.10 <sup>1)</sup>	4.56 ± 0.64	18.29 ± 3.24 <sup>1)</sup>	63.53 ± 8.06	3.82 ± 1.24 <sup>1)</sup>

水肿、肝脏损害、肾脏损害)发生率低于 B 组 ( $P < 0.05$ ), A 组不良反应发生率低于 C 组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

RSA 属于中医学“数堕胎”“屡孕屡堕”“滑胎”的范畴<sup>[15]</sup>。肾藏精、主生殖,为先天之本,肾精充足为维持女子妊娠及胎儿生长发育的必需条件。若肾精亏虚或多次流产,耗伤肾气,肾气虚弱,封藏不固,

不能摄血养胎,胎元失养,则胚胎夭折<sup>[16]</sup>。《傅青主女科》曰:“脾非先天之气不能化,肾非后天之气不能生,补肾而不补脾,则肾之精何以遽生也。”脾主运化,为后天之本,脾将水谷精微输布于五脏六腑,已维系肾的生理功能。若脾气不足,生化乏源,肾气不足,精血亏虚,冲任不固,“胎元不坚”,甚至“滑胎”。妇人以血为主,肾脾两虚,精亏血少、无力推动

血行,血流运行不畅,血液停滞日久导致瘀血内生,胎元失养,为“滑胎”的另一病因。脾肾两虚为本,血瘀停滞为标。脾肾亏虚,日久化瘀;血瘀阻滞,化精泛源,加重脾肾亏虚。二者又相互影响,互为因果。

滋肾健脾化瘀方中菟丝子补肾益精,温脾止泻,益气保胎,“肾旺自能荫胎”,为君药。《医学衷中参西录》曰:“由斯而论,愚于千百味药中,得一最善治流产之药,乃菟丝子是也。”现代药理作用表明菟丝子可维持母体界面内分泌-免疫网络的平衡,具有拮抗炎性因子的生长而发挥保胎作用;桑寄生补肝肾、养精血、使胎气强壮,《药性论》曰桑寄生:“能令胎牢固,主怀妊漏血不止”;续断益肾精、化瘀血,《滇南本草》曰续断:“补肝肾,强筋骨,走经络,止经中酸痛,安胎,治妇人白带,生新血,破瘀血,落死胎”,两者共为臣药<sup>[17]</sup>。现代药学研究表明桑寄生增加孕激素的分泌,调节子宫的生理功能、促进胎儿的生长;续断可促进维生素 E 的生成,促进组织血液循环,调节子宫收缩、促进胚胎生长的作用;阿胶补肾滋阴和血,善伏藏血脉。山药补脾益肾<sup>[18]</sup>。现代药理作用显示补肾益精类中药促进子宫和胎盘区域的血液循环,改善胎盘绒毛的生长发育,拮抗子宫收缩,阻止胎盘绒毛与蜕膜由于缺血缺氧而从子宫壁剥离的流产;麸炒白术补脾益气、固表安胎,山茱萸益肾止精固脱,党参补脾胃气养血,白芍益气敛阴,全蝎活血通络散结,丹参活血养血化瘀,麦冬养阴润燥生津<sup>[19]</sup>。现代药理作用表明益气活血类中药可改善血液流变,降低血液黏度,促进组织微循环,调节内分泌激素水平,增强机体免疫力;炙甘草可调和诸药<sup>[20]</sup>。以上药物合用补肾益精以固胎之本,健脾滋阴以养胎之源,化瘀行气以祛胎之碍。

本组研究表明滋肾健脾化瘀方治疗复发性流产脾肾两虚、血瘀阻络证总有效率高于阿司匹林片、低分子量肝素钙。研究表明血液高凝状态可引起子宫胎盘血流状态改变,局部组织可形成微血栓,导致胎盘纤维沉着和胎盘梗死灶形成,从而导致胚胎缺血缺氧,胚胎发育不良和流产<sup>[21]</sup>。随着流产次数的增加,患者体内的凝血功能出现紊乱,易发生高凝状态,孕妇胎盘易出现血栓,而诱发局部梗死<sup>[22]</sup>。凝血系统是通过机体一系列的复杂反应,最终使凝血与抗凝机制在机体维持平衡,当各种因素导致的凝血因子数量异常增多或被活化、抗凝因子异常减少,使机体形成高凝状态和血栓前状态<sup>[23]</sup>。APTT 为临床上常用的检测内源性凝血系统的指标,其有助于

筛查内源性凝血因子缺陷、流产和弥散性血管内凝血的诊断<sup>[24]</sup>。TT 为反映凝血、抗凝和纤维蛋白溶解系统功能的一个可靠指标。FIB 为纤维蛋白的前体物质,可溶性纤维蛋白原在凝血的最后阶段转变成不溶性纤维蛋白,使机体血液凝固<sup>[25]</sup>。其测定常用于了解凝血机能状态、心肌梗死、妊娠中毒症等。PT 为反映血浆凝血因子活性水平的指标,是临床评价抗凝疗效的重要指标,且可用于外源性凝血系统障碍的过筛<sup>[26]</sup>。D-D 为来源于细胞纤溶酶催化溶解的交联纤维组织蛋白凝块,对维持血管壁的通透性、血液的正常流动及组织修复具有重要作用,为反映机体中凝血和纤溶活性的指标<sup>[27]</sup>。TF 为机体不可缺少的跨膜单链糖蛋白,正常状态下 TF 不存在于血液循环中,当血管壁受到破坏,TF 才会进入血液通过激活凝固级联反应参与止血作用<sup>[28]</sup>。FPA 为反映机体凝血活性和纤维蛋白最终形成血栓的危险信号。LA 为一种针对阴电荷磷脂的自身抗体,最早在红斑狼疮患者机体中发现,其在机体中的持续存在为不明原因的红斑狼疮、胎儿发育迟缓、死胎和自身免疫性疾病的重要指标<sup>[29]</sup>。ACA 是以血小板与内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂作为靶抗原的自身抗体,常用于血栓, RSA, 血小板减少的临床诊断。PAF 具有收缩血管,形成止血栓,血小板的凝血等作用<sup>[30]</sup>。滋肾健脾化瘀方治疗复发性流产脾肾两虚、血瘀阻络证患者的凝血功能指标明显改善,其作用机制可能与改善细胞凝血活性,降低血液黏度,促进局部血液循环,增加组织供血供氧量,增强机体免疫调节能力有关。

综上所述,滋肾健脾化瘀方可有效改善复发性流产脾肾两虚、血瘀阻络证患者的临床症状,凝血功能指标,且不良反应发生率低。本研究为治疗 RSA 的新药开发提供临床依据。

#### [参考文献]

- [1] Karim S, Jamal H S, Rouzi A, et al. Genomic answers for recurrent spontaneous abortion in Saudi Arabia; an array comparative genomic hybridization approach [J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(2):133-143.
- [2] QIAN Y, WANG X, RUAN H, et al. Circular RNAs expressed in chorionic villi are probably involved in the occurrence of recurrent spontaneous abortion [J]. *Biomed Pharm*, 2017, 88(4):1154-1162.
- [3] LI G, DENG L, CAO Y, et al. Effect of sodium chloride on fine coal flotation and discussion based on froth stability and particle coagulation [J]. *Int J Miner*

- Process, 2017, 169(10):47-52.
- [4] GAN K, XU J, GAI Y J, et al. In-situ coagulation of yttria-stabilized zirconia suspension via dispersant hydrolysis using sodium tripolyphosphate [J]. J Eur Ceram Soc, 2017, 37(15):4868-4875.
- [5] 庞苗苗, 谭雯, 韩华, 等. 早期复发性流产患者血浆D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S活性变化及分析[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(9):908-910.
- [6] 王巧英, 赵兴国, 李兆艾. 香附四物汤对原发性痛经患者凝血功能的影响[J]. 中药材, 2016, 39(7):1670-1672.
- [7] 陈振翼, 方邦江, 闫诏, 等. 基于复元醒脑法对急性脑梗死患者血栓弹力图与凝血功能相关性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12):69-72.
- [8] 李淑芳, 闫国良, 陈织耕. 加味四妙勇安汤对脓毒症患者凝血功能紊乱的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1):23-26.
- [9] 吴丹. 补肾活血汤对宫腔粘连术后肾虚血瘀患者凝血功能及炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9):174-178.
- [10] 袁权利. 消瘀宽胸汤对创伤性血胸凝血功能和血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4):202-205.
- [11] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:311-313.
- [12] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:47-49.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:130-131.
- [14] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:81-93.
- [15] 高郁森, 刘利敏, 王海疆, 等. 滋肾育胎丸联合安明在复发性流产双胎妊娠保胎中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12):2758-2760.
- [16] ZHANG Y, TONG X, ZHANG B, et al. Enhanced permeation and antifouling performance of polyvinyl chloride (PVC) blend pluronic F127 ultrafiltration membrane by using salt coagulation bath (SCB) [J]. J Memb Sci, 2018, 548(15):32-41.
- [17] Kochenburgera T M, Fernándezb F J, Prietob M M. Study and modification of a size-discrete semi-implicit simulation model for polydisperse aerosol coagulation [J]. J Aerosol Sci, 2017, 114(12):180-194.
- [18] LIU Y L, LIU Y K, LI X J, et al. Predictive value of serum  $\beta$ -hCG for early pregnancy outcomes among women with recurrent spontaneous abortion [J]. Int J Gynecol Obstet, 2016, 135(1):16-21.
- [19] GUO T, YANG Y, LIU R, et al. Enhanced removal of intracellular organic matters (IOM) from microcystic aeruginosa by aluminum coagulation [J]. Sep Purif Technol, 2017, 189(22):279-287.
- [20] Amber B O, Miranda V E. Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: from endothelial function to primary and secondary coagulation [J]. Vasc Pharm, 2016, 82(6):1-10.
- [21] 田丹, 戴海青, 李兆萍, 等. 补中益气汤治疗脾肾两虚证封闭抗体阴性所致复发性流产38例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18):167-170.
- [22] 薛文霞. 补肾活血方治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者的临床效果分析[J]. 实用妇科内分泌杂志:电子版, 2017, 4(1):1-2.
- [23] 吴丹. 补肾活血汤对宫腔粘连术后肾虚血瘀患者凝血功能及炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9):174-178.
- [24] PENG F L, JI W L, ZHU F, et al. A study on phthalate metabolites, bisphenol A and nonylphenol in the urine of Chinese women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Environ Res, 2016, 150(10):622-628.
- [25] Samira H, Fazel S K, Soheila A P, et al. A shift in the balance of T17 and Treg cells in menstrual blood of women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. J Reprod Immunol, 2016, 116(8):13-22.
- [26] Dina M R, Yomna A B, Mohamed S, et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells [J]. Int J Gynecol Obstet, 2016, 135(3):324-327.
- [27] Mohammad H B, Mojmam K, Safura K, et al. Evaluation of HLA-G14-bp ins/del and +3142G > C polymorphisms with susceptibility to recurrent spontaneous abortion [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(3):276-280.
- [28] WANG S W, ZHONG S Y, LOU L J, et al. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a Meta-analysis [J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(6):720-736.
- [29] TANG L, ZHENG S, WANG Y, et al. Rs4265085 in GPER1 gene increases the risk for unexplained recurrent spontaneous abortion in Dai and Bai ethnic groups in China [J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(4):399-405.
- [30] QIN W B, TANG Y G, YANG N, et al. Potential role of circulating microRNAs as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Fertil Steril, 2016, 105(5):1247-1254.

[责任编辑 张丰丰]