

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

田丹*, 戴海青, 李兆萍, 郑新莲
(海南省中医院, 海口 570203)

[摘要] 目的:观察补中益气汤加减治疗封闭抗体阴性所致复发性流产(脾肾两虚证)的临床疗效,及对血清白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10)水平的影响。方法:将 73 例患者采用随机按数字表法分为实验组 38 和对照组 35 例。对照组采用配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法,实验组加用补中益气汤加减,于准备受孕前 3 个月开始服用,妊娠后继续服用至妊娠 16 周。两组均随访至分娩。记录受孕,超过原流产孕周,孕周达超 12 周和足月分娩情况;进行治疗前后的脾肾两虚证评分;检测封闭抗体三项(抗 CD₃-BE,抗 CD₄-BE 和抗 CD₈-BE)转阳情况;检测治疗前后血清 IL-6, TNF- α , IFN- γ 和 IL-10 水平。结果:两组受孕率和超过原流产孕周率比较差异无统计学意义,实验组孕周达超 12 周率和足月分娩率均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后实验组抗 CD₃-BE 和抗 CD₈-BE 转阳率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后实验组 TNF- α , 和 IFN- γ 水平低于对照组, IL-6 和 IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$)。治疗后实验组总有效率为 89.47%, 优于对照组的 71.43% ($P < 0.05$)。结论:补中益气汤加减联合配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法治疗封闭抗体阴性所致复发性流产,能促进封闭抗体转阳、提高妊娠分娩率、减轻临床症状,临床疗效显著。

[关键词] 复发性流产; 脾肾两虚; 封闭抗体阴性; 补中益气汤; 免疫疗法

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0167-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180167

Effect of Buzhong Yiqi Tang in Treating 38 Cases of Spleen and Kidney Deficiency Type Recurrent Spontaneous Abortion Caused by Negative Blocking Antibody TIAN Dan*, DAI Hai-qing, LI Zhao-ping, ZHENG Xin-lian (Traditional Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, Haikou 570203, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of modified Buzhong Yiqi Tang in treating recurrent spontaneous abortion (spleen kidney deficiency type) caused by negative closed antibody and its effect on levels of serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), γ -interferon (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10). **Method:** Seventy-three patients were randomly divided into the experimental group (38 cases) and control group (35 cases) according to the number table method. For control group, patients took spouse *in vitro* lymphocyte-induce immune therapy. In addition to the therapy of control group, experimental group was given Buzhong Yiqi Tang from the 3rd month before pregnancy to the 16 weeks of gestation. For the two groups, they were all followed up until delivery. Conception, the number of weeks exceeding the original gestational weeks, gestational age up to 12 weeks and term birth were recorded. The spleen kidney deficiency syndrome before and after treatment were scored. The conversion of three negative closed antibody (anti-CD₃-BE, anti-CD₄-BE and anti-CD₈-BE) to positive were detected. The levels of serum IL-6, TNF- α , IFN- γ and IL-10 before and after treatment were tested. **Result:** There was no statistical significance in difference between pregnancy rate and the number of weeks exceeding the original gestational weeks in two groups. The gestational age up to 12 weeks and the rate of term birth in experimental group were superior to these data in control group ($P < 0.05$). After treatment, positive conversion rate of anti-CD₃-BE and anti-CD₈-BE in experimental group were higher than these data in control group ($P < 0.05$). Levels of TNF- α and IFN- γ in experimental group were superior to these in control group, while the IL-6

[收稿日期] 20150519(174)

[基金项目] 海南省科技攻关项目(99025689)

[通讯作者] * 田丹, 硕士, 主治医师, 从事妇产科临床工作, Tel:13807597905, E-mail: tiandan7905@163.com

and IL-10 were higher than the standards in control group ($P < 0.01$). The total effective rate was 89.47% in experimental group, which was better than 71.43% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Buzhong Yiqi Tang combined with *in vitro* spouse lymphocyte-induce immune therapy can treat recurrent spontaneous abortion caused by negative closed antibody, promote the positive conversion of closed antibodies, enhance the rate of childbirth pregnancy and relieve clinical symptoms. It has distinct clinical curative effect.

[Key words] recurrent spontaneous abortion; spleen and kidney deficiency syndrome; negative closed antibody; Buzhong Yiqi Tang; immunotherapy

复发性流产(RSV)是一种常见的妊娠并发症,是指与同一配偶发生2次或2次以上妊娠28周前的胎儿自然流产。本病病因和发病机制相当复杂,也是世界性的共同关注的疑难病症^[1]。约一半的RSV与免疫有关,免疫指标中认为封闭抗体价值最大,封闭抗体与复发性流产的研究成为本病研究的热点之一,封闭抗体不足或阴性会导致父系抗原被母体免疫系统识别而杀伤,使胚胎受到免疫攻击而流产^[2]。采用父方或无关第三方个体淋巴细胞进行主动免疫治疗,能使外周血中的调节性T细胞的数量增加,诱导母体产生免疫耐受,减少母体对胚胎半同种异体抗原的免疫攻击,抑制母胎间的细胞性免疫排斥反应,保护胚胎,达到降低流产率的目的^[3]。

中医学将复发性流产称为“滑胎”,认为肾虚冲任不固,胎失所系,或脾气虚弱,提摄不固,血虚则濡养乏源,冲任不足,以致不能摄养胎元而发生滑胎,其他还与情志、血瘀、血热等相关^[4]。笔者以补中益气汤加减配合配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法治疗脾肾两虚型复发性流产取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入海南省中医院2013年6月—2014年12月诊治80例患者作为研究对象,采用随机按数字表法以1:1分为对照组和实验组,除去脱落和失访,对照组完成35例,实验组完成38例。对照组年龄24~40岁,平均(27.8±5.1)岁;自然流产次数2~8次,平均(2.9±2.4)次。实验组年龄25~40岁,平均(28.3±5.3)岁;自然流产次数2~8次,平均(3.0±2.1)次。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 RSV诊断标准和脾肾两虚辨证标准均参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.3 纳入标准 ①连续2次或2次以上发生自然流产,且符合脾肾两虚辨证者;②经流式细胞仪分析提示封闭抗体阴性;③年龄20~40岁;④取得患者及家属的知情同意。

1.4 排除标准 ①夫妻双方或一方染色体核型有异常;②抗精子抗体、抗心磷脂抗体或抗子宫内膜抗体等阳性;③生殖道感染或生殖道的解剖异常;④合并生殖系统肿瘤(良性或恶性);⑤合并全身严重系统性疾病、肿瘤或精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组采用配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法,抽取配偶外周新鲜血20 mL,分离淋巴细胞后,取2 mL前臂皮内多点注射,每间隔4周免疫治疗1次,3次为1个疗程。连用3个疗程后安排受孕,受孕后再治疗3个疗程。实验组在对照组治疗的基础上采用补中益气汤加减,药物组成:黄芪20 g,党参15 g,白术10 g,炙甘草10 g,当归10 g,陈皮10 g,升麻6 g,柴胡10 g,生姜6 g,大枣10 g,菟丝子20 g,桑寄生20 g,熟地黄20 g。于准备受孕前3个月开始服用,妊娠后继续内服至妊娠16周。两组均随访至分娩。

1.6 实验指标 ①受孕情况,记录受孕,超过原流产孕周,孕周达超12周和足月分娩情况。②封闭抗体三项(抗CD₃-BE,抗CD₄-BE和抗CD₈-BE)转阳情况。③参照《中药新药临床研究指导原则》进行治疗前后的脾肾两虚证评分。④血清白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10)水平。于治疗前后空腹抽取静脉血4 mL,采用酶联免疫吸附实验法检测,试剂盒上海医药工业生物所提供,批号20141206A,严格按照试剂盒操作要求进行检测。

1.7 综合疗效 参照1997年《中药新药临床研究指导原则》,治愈:伴随症状消失或明显改善,封闭抗体3项转阳,孕12周B超显示胎儿存活。好转:伴随症状改善,封闭抗体2项转阳,孕65 d B超显示胚胎存活。未愈:伴随症状无改善或加重,出现堕胎流产或B超显示胚胎停止发育。

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后妊娠情况比较 两组受孕率和超过原流产孕周率比较差异无统计学意义,实验组孕周达超 12 周率和足月分娩率均高于对照组 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组治疗后妊娠情况比较 例(%)
Table 1 Comparison of pregnancies in two groups cases(%)

组别	例数	受孕	超过原流产孕周	孕周达超 12 周	足月分娩
对照	35	34(97.1)	28(80.0)	26(74.3)	25(71.4)
实验	38	38(100.0)	35(92.1)	34(89.5) ¹⁾	34(89.5) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2,4 同)。

2.2 两组治疗后封闭抗体 3 阳项转情况比较 治疗后实验组抗 CD₃-BE 和抗 CD₈-BE 转阳率高于

表 3 两组治疗前后血清 TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 levels in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	时间	例数	IL-6	TNF- α	IFN- γ	IL-10
对照	治疗前	35	4.4 ± 0.76	65.7 ± 10.5	41.2 ± 5.3	11.9 ± 2.6
	治疗后		5.2 ± 0.83 ¹⁾	56.3 ± 7.7 ¹⁾	33.5 ± 4.9 ¹⁾	15.5 ± 3.7 ¹⁾
实验	治疗前	38	4.1 ± 0.68	67.2 ± 11.4	42.6 ± 5.2	12.0 ± 2.5
	治疗后		5.9 ± 0.87 ^{1,2)}	48.6 ± 8.2 ^{1,2)}	29.8 ± 4.5 ^{1,2)}	17.4 ± 3.9 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗后综合疗效比较 治疗后实验组综合疗效总有效率为 89.47%,对照组为 71.43%,实验组优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗后综合疗效比较

Table 4 Comparison of comprehensive curative effect in two groups

组别	例数	治愈 /例	好转 /例	未愈 /例	总有效率 /%
对照	35	18	7	10	71.43
实验	38	27	7	4	89.47 ¹⁾

3 讨论

RSV 病因复杂,主要包括染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、感染性疾病因素、血栓前状态、自身免疫因素以及同种免疫异常等,但实际临床仍有超过 40% 患者找不到确切的病因^[5]。自身免疫因素是 RSV 的重要原因,约占 15%,在 RSV 患者中有 80% 封闭抗体阴性,正常分娩者中 77% 封闭抗体阳性^[6]。现代医学常采用配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法治疗,其有效率达 70% ~ 90%,但存在

对照组 ($P < 0.05$),差异有统计学意义;两组抗 CD₄-BE 转阳情况比较,差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组治疗后封闭抗体 3 项阳转情况比较 例(%)

Table 2 Comparison of three closed antibody turn to positive situation in two groups after treatment cases(%)

组别	例数	抗 CD ₃ -BE	抗 CD ₄ -BE	抗 CD ₈ -BE
对照	35	23(65.7)	20(57.1)	19(54.3)
实验	38	34(89.5) ¹⁾	28(73.7)	30(78.9) ¹⁾

2.3 两组治疗前后血清 IL-6, TNF- α , IFN- γ 和 IL-10 水平比较 治疗后两组血清 TNF- α 和 IFN- γ 水平下降,IL-6 和 IL-10 水平升高 ($P < 0.01$),治疗后实验组 TNF- α 和 IFN- γ 水平低于对照组,IL-6 和 IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

血源性感染、输血反应、移植抗宿主反应、感染、激发或加重自身免疫性疾病等潜在危险^[7]。

对于封闭抗体低下,中医多从正气不足的角度进行分析,正气指的是机体抗病、祛邪、调节、修复等能力,是机体各部分的协调,以期发挥功能系统的整体优势和作用,这是中医免疫的核心思想^[8]。肾为先天之本,肾气亏损导致不能固摄胎元,如《女科经论》所言:“女子肾脉系于胎,是母之真气,子之所赖也,若肾气亏损,便不能固摄胎元”。脾为后天之本,脾虚则气血生化无源,如《诸病源候论》所云:“若气血虚损者,子脏为风冷所居,则气血不足,故不能养胎,所以致胎数堕”。因此,滑胎应脾肾同补,正所谓傅青主所言:补肾而不补脾,则肾之精何以遽生也,是补后天之脾,正所以补先天之肾也。

补中益气汤加减中黄芪补中益气、升阳固表;人参、白术、炙甘草甘温益气,补益脾胃;陈皮调气机,当归补血和营;升麻、柴胡协同参、芪升举清阳,菟丝子补肾益精、固胎止泄,桑寄生补肝肾、安胎,熟地黄补血滋润、益精填髓。综合全方,一则直接补肾固胎;一则补气健脾,使后天生化有源,脾胃气虚诸证自可愈;一则升提中气,恢复中焦升降之功能,故

胎固而不堕。全方共奏益肾健脾补中、升阳安胎之效。中医认为甘味入脾经健脾益气,化生精血。胎赖气以载,赖血以荫。正如《妇科证治》所云:“妊娠脾胃旺,气血充,则胎安易产”。

本研究显示加用补中益气汤加减治疗后孕周达超12周率和足月分娩率均为89.5%,分别高于对照组的74.3%和71.4%;抗CD₃-BE和抗CD₈-BE转阳率为89.5%和78.9%,分别高于对照组的65.7%和54.3%;实验组总有效率为89.47%,高于对照组的71.43%,均提示了补中益气汤加减能促进封闭抗体转阳,改善临床症状,提高妊娠、分娩率。

Th1/Th2免疫失衡与RSV的关系成为研究热点,平衡偏向Th1,Th1活性异常升高是自身免疫疾病发病的重要机制之一,妊娠过程中,Th1细胞能对滋养层细胞产生细胞毒作用而形成免疫损伤,直接或间接影响胚胎着床及发育,甚至引起妊娠丢失;Th2细胞可维持母胎界面的免疫耐受^[9-10]。TNF- α 和IFN- γ 是Th1分泌的细胞因子,能抑制颗粒细胞巨噬细胞克隆刺激因子在子宫内壁的分泌,从而抑制绒毛的生长,导致胚胎的吸收;对滋养层细胞产生细胞毒作用而形成免疫损伤,直接或间接影响胚胎着床及发育^[10-11]。IL-6和IL-10是Th2细胞因子,IL-6能通过自分泌或旁分泌调节胎盘激素的合成,参与胚胎的着床过程,低水平IL-6可能导致滋养细胞侵入表浅及胎盘血管形成障碍^[12];IL-10能选择抑制IFN- γ ,TNF- α ,细胞间黏附分子的表达,抑制NK细胞的活性,使得胚胎逃逸母体免疫,母体对胎儿免疫耐受,有利于妊娠^[13];本研究显示补中益气汤加减能降低血清IFN- γ ,TNF- α 水平,促进Th1/Th2细胞因子平衡,从而有利妊娠。

综上,补中益气汤加减联合配偶淋巴细胞体外诱生免疫疗法治疗封闭抗体阴性所致复发性流产,能促进封闭抗体转阳、提高妊娠分娩率、减轻临床症状,临床疗效显著。

[参考文献]

- [1] 张吟.反复自然流产的中医证治思路和优势[J].黑龙江中医药,2013,42(6):15-16.
- [2] 贾科萍,傅萍.封闭抗体低下性复发性流产患者外周血中CD3,CD4,CD8相关性探讨及中医证型分布研究[J].中华中医药学刊,2014,32(10):2407-2411.
- [3] 杨章莉,周春慧,李新蓉,等.淋巴细胞主动免疫联合地屈孕酮治疗封闭抗体阴性所致复发性流产的临床实验[J].生殖医学杂志,2014,23(2):128-130.
- [4] 张晓莉,李伟莉.中西医结合研究复发性流产病因[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(4):168-172.
- [5] 肖世金,赵爱民.复发性流产病因学研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(1):41-45.
- [6] 沈伶,卢焕霞,胡瑞霞,等.两种免疫治疗方法治疗封闭抗体阴性复发性流产患者的疗效观察[J].新医学,2011,42(6):402-405.
- [7] 贾科萍,傅萍.封闭抗体低下性复发性流产患者外周血中CD3,CD4,CD8相关性探讨及中医证型分布研究[J].中华中医药学刊,2014,33(10):2407-2411.
- [8] 徐峻苗,傅萍.中医药孕前调治对封闭抗体低下性复发性流产的影响[J].中华中医药学刊,2013,32(6):1311-1313.
- [9] 徐澄,陆启滨.Th1/Th2细胞因子失衡致复发性流产的机制及治疗[J].长春中医药大学学报,2014,30(5):934-936.
- [10] Challis J R, Lockwood C J, Myatt L, et al. Inflammation and pregnancy [J]. Reprod Sci, 2009, 16(2):215-219.
- [11] 邵剑春,胡大春,陈俊,等.原因不明习惯性流产与细胞因子免疫平衡的相关性[J].检验医学与临床,2012,9(5):568-569.
- [12] 王力,闻姬.原因不明复发性自然流产患者主动免疫治疗前后血清IL-6,IL-10,TNF- α 水平变化[J].山东医药,2011,51(30):11-12.
- [13] 赵曼林,林小民,湛冰,等.复发性流产患者外周血INF- γ ,IL-10的检测分析[J].中国医学创新,2012,35(9):143-144.

[责任编辑 何希荣]