

寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片治疗高龄先兆流产的临床观察

陈妍, 宁艳*, 胡珊, 廖坚, 黄素宁, 田英
(南方医科大学 附属深圳妇幼保健院, 广东 深圳 518028)

[摘要] 目的:观察寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片对高龄早期先兆流产患者的免疫因子、凝血及疗效观察,以探讨其作用机制。方法:将90例中医辨证为肾虚血瘀型的高龄先兆流产患者,以随机数字表法分为对照组、观察组,每组45例。两组均口服地屈孕酮片以黄体支持,对照组给予维生素E软胶囊(天然型)口服,观察组给予寿胎丸合四君子汤加减口服,两组疗程均为10 d。对比两组患者治疗前后中医证候评分、免疫因子、凝血因子变化及临床疗效。结果:治疗前两组的中医证候评分、免疫因子、凝血因子比较差异无统计学意义;与本组治疗前比较,两组患者中医证候评分均降低($P<0.05$),观察组辅助性T淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th)比例, Th/Ts, D-二聚体(D-dimer, D-D), 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平降低($P<0.05$),观察组凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 抑制性T淋巴细胞(suppressor T lymphocyte, Ts)比例增高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组Th比例, Th/Ts, D-D, FIB水平降低, PT, Ts比例增高($P<0.05$);两组自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)比例治疗前后及组间比较差异无统计学意义。观察组总有效率为84.4%(38/45),对照组总有效率为64.4%(29/45)($\chi^2=4.398, P<0.05$)。两组患者在治疗期间未见明显不良反应。结论:寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片可调节高龄先兆流产患者的免疫平衡及凝血功能,改善症状以及提高保胎疗效。

[关键词] 高龄; 先兆流产; 寿胎丸合四君子汤加减; 地屈孕酮片; 免疫因子; 凝血因子

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)23-0071-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201979

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1436.008.html>

[网络出版日期] 2020-7-24 15:21

Clinical Observation on Modified Shoutaiwan with Si Junzitang Combined with Didroxyprogesterone Tablets in Treating Threatened Abortion in Advanced Age Patients

CHEN Yan, NING Yan*, HU Shan, LIAO Jian, HUANG Su-ning, TIAN Ying
(Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital Affiliated to Southern Medical University,
Shenzhen 518028, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the immune factors, coagulation and curative effect of modified Shoutaiwan with Si Junzitang combined with dydrogesterone tablets in advanced age patients with early threatened abortion, and to explore its mechanism of action. **Method:** The 90 advanced age patients with threatened abortion and kidney deficiency and blood stasis syndrome differentiation in traditional Chinese medicine (TCM) were randomly divided into control group and observation group by random number table, with 45 cases in each group. Both groups took oral dydrogesterone tablets for luteal support. The control group additionally received natural vitamin E soft capsules by oral administration, while observation group received modified Shoutaiwan with Si Junzitang. The course of treatment was 10 days in both groups. The clinical

[收稿日期] 20200310(029)

[基金项目] 王俊玲广东省名中医传承工作室(粤中医办函[2019]5号);深圳市三名工程资助项目(SZSM201612046)

[第一作者] 陈妍, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治女性生殖障碍研究, E-mail: 13514821@qq.com

[通信作者] *宁艳, 博士, 主任医师, 从事中医药防治女性生殖障碍研究, E-mail: ningjudy@163.com

efficacy, TCM syndrome score, immune factors and coagulation factors of the two groups were compared before and after treatment. **Result:** There was no statistically significant difference in TCM symptom scores, immune factors, and coagulation factors between two groups before treatment. After treatment, the scores of TCM syndromes were reduced in both groups ($P<0.05$), the proportion of helper T lymphocyte (Th), Th/Ts ratio, D-dimer (D-D) level and fibrinogen (FIB) were reduced while prothrombin time (PT) and the ratio of suppressor T lymphocyte (Ts) were increased in observation group ($P<0.05$). After treatment, the proportion of Th, Th/Ts, D-D, and FIB levels in observation group were lower than those in control group, while PT and the proportion of Ts were higher than those in control group ($P<0.05$). The proportion of natural killer cells (NK) had no significant change after treatment, also with no significant difference between two groups. The total effective rate was 84.4% (38/45) in observation group, higher than 64.4% (29/45) in control group ($\chi^2=4.398$, $P<0.05$). There was no obvious adverse reaction in both groups during the treatment. **Conclusion:** Modified Shoutaiwan with Si Junzitang combined with dydrogesterone tablets can improve symptoms and the therapeutic effect for fetal protection by regulating the immune balance and coagulation function in advanced age patients with threatened abortion.

[Key words] advanced age; threatened abortion; modified Shoutaiwan with Si Junzitang; didroxyprogesterone tablets; immune factor; coagulation factor

早期先兆流产是指在早期妊娠时出现少量阴道出血,随后出现阵发性下腹痛或腰背痛,无妊娠物排出^[1]。该病是早孕期常见病,且随年龄的增长,发生概率愈高,妊娠结局愈差。现阶段西医的治疗主要以卧床休息、黄体支持为主,但保胎效果有限^[2]。因此寻找疗效确切、安全可靠的治疗方法显得日益重要。先兆流产属于中医学“胎动不安”“胎漏”范畴,历来保胎多重补肾健脾,养血摄胎,忌用活血行血之药,恐有堕胎之虞。《黄帝内经》中有“有故无损,亦无损”记载,《金匱要略·妊娠病脉证并治》保胎方剂中,常用当归、川芎养血和血以安胎。对于高龄先兆流产患者,肾虚血瘀是其常见的病机特点,对于这部分患者,传统补肾安胎的治疗常有力不从心之处。寿胎丸合四君子汤加减在《医学衷中参西录》中寿胎丸,《太平惠民和剂局方》中四君子汤基础上加用活血祛瘀中药,共奏补肾益气健脾,活血化瘀功效,固冲任以安胎。有研究报道加用活血祛瘀药治疗先兆流产比传统治疗效果显著^[3]。高凝血液、免疫失衡均可引发先兆流产^[4-5],而活血化瘀类药物可有效改善子宫内的血瘀状态^[6-7],健脾益气药物有益于调节免疫功能^[8]。本研究观察寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片对高龄早期先兆流产的治疗效果,从免疫因子、凝血因子变化进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年1月在南方医科大学附属深圳市妇幼保健院中医妇科

门诊及住院治疗的肾虚血瘀型的高龄先兆流产患者保胎患者90例,在患者知情同意的基础上,按照随机数字表法将其分为对照组、观察组。对照组45例,年龄35~45岁,平均(37.53±2.62)岁,孕周5~12周,平均(8.23±2.54)周,流产次数0~4次,平均(2.73±1.63)次;观察组45例,年龄35~46岁,平均(38.14±2.49)岁,孕周5~12周,平均(8.52±2.61)周,流产次数0~5次,平均(2.92±1.54)次。两组患者一般资料(年龄、孕次、流产次)具有可比性。所有病例均顺利完成治疗,无脱落病例出现。本试验经深圳市妇幼保健院医学伦理委员会批准(批号深妇幼伦审[2017]27号)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 根据《妇产科学》^[1]及《中药新药临床研究指导原则》^[9],确认妊娠时年龄≥35岁,妊娠12周内出现阴道出血,或伴随下腹痛、腰背痛,未见妊娠物排出,B超明确提示宫内妊娠患者。

1.2.2 中医诊断 根据《中医妇科学》^[10]和《中药新药临床研究指导原则》^[9],主证为阴道少量出血,色黯红;伴腰酸、小腹疼痛或坠胀;次证为两膝酸软;头晕耳鸣;夜尿频多;面部黧黑、眼眶口唇紫黯;舌质黯红,舌边有瘀点或者瘀斑,脉沉细或涩。其中主证必备,次证兼备两项或以上,参照舌脉,辨证为肾虚血瘀型。

1.3 病例纳入标准 患者自愿参加,并签署知情同意书;符合中西医诊断及证型标准的患者;年龄

35~50岁。

1.4 病例排除标准 合并异位妊娠或其他影响妊娠结局的疾病;有心肺、肝肾等严重的内科疾病合并症;精神因素无法配合治疗。

1.5 治疗方法 两组均给予地屈孕酮片(雅培医疗产品有限公司,国药准字H20170221,10 mg/片)10 mg口服,8 h/次,10 d为1疗程。对照组予维生素E软胶囊(天然型)(青岛双鲸药业股份有限公司,国药准字H20043134,100 mg/粒)100 mg口服,每日2次,10 d为1疗程。观察组给予寿胎丸合四君子汤加减口服,方药组成:菟丝子20 g,桑寄生20 g,续断20 g,阿胶10 g,党参15 g,炒白术15 g,炙甘草10 g,黄芪30 g,鸡血藤20 g,丹参5 g,阴道流血加仙鹤草30 g;五心发热加知母10 g;腰腹坠痛加杜仲15 g。所有饮片均来自南方医科大学附属深圳妇幼保健院中药房,经该院药师侯海若鉴定为正品,统一由煎药室制备,每日1剂,水煎400 mL取汁,分2次早晚温服,10 d为1疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候评分评定标准^[9] 包括阴道出血、腹痛、腰酸感、两膝酸软、倦怠乏力、头晕耳鸣、夜尿频多。中医证候分无、偶尔、频繁、持续4级,分别为0,1,2,3分表示。

1.6.2 免疫因子指标(辅助性T细胞亚群分析) 辅助性T淋巴细胞(Th)比例,抑制性T淋巴细胞(Ts)比例,Th/Ts,自然杀伤细胞(NK)比例。治疗前后分别抽取患者空腹静脉血3 mL,采用美国贝克曼库尔特公司NaVios型流式细胞仪,检测Th%,Ts%,Th/Ts,试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,批号均为7536243F,NK%试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,批号7580190F,严格按试剂盒说明书操作。

1.6.3 凝血因子指标 D-二聚体(D-D),纤维蛋白原(FIB),凝血酶原时间(PT)。治疗前后分别抽取患者空腹静脉血3 mL,采用美国贝克曼库尔特公司ACL TOP型全自动血凝分析仪,使用HemosIL试剂盒,购自美国贝克曼库尔特公司,批号分别为

B31816,N1282415,N1081676,检测D-D,FIB,PT水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.7 疗效评价 根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[11]制定。痊愈,经过5 d治疗,阴道流血停止,腰腹部不适感消失,各项检查提示胚胎发育正常;好转,经过10 d治疗,阴道流血量减少,腰腹部不适感减轻,各项检查提示胚胎发育正常;无效,经过10 d治疗,阴道流血未止或量增加,腰腹部不适感改善或加重,流产,或死胎。

1.8 安全性评价 记录两组患者在治疗期间所出现的不良事件,并与药物相关性分析。

1.9 统计学分析 采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组资料组间比较采用t检验分析,计数资料用 χ^2 检验,组间比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候评分比较 与本组治疗前比较,观察组、对照组中医证候评分均降低($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组中医证候评分明显降低($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s, n=45$)

Table 1 Comparison of scores of traditional Chinese medicine syndromes between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别	时间	中医证候积分/分
对照	治疗前	12.95±2.13
	治疗后	6.45±2.53 ¹⁾
观察	治疗前	13.01±2.22
	治疗后	4.72±2.31 ^{1,2)}

注:与本组治疗前后比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表2,3同)。

2.2 两组患者免疫因子比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后Th,Th/Ts降低,Ts增高($P<0.05$),NK差异无统计学意义;治疗后与对照组比较,观察组Th,Th/Ts降低,Ts增高($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者凝血因子指标比较 与本组治疗前

表2 两组患者治疗前后辅助性T细胞亚群分析比较($\bar{x}\pm s, n=45$)

Table 2 Analysis and comparison of auxiliary T cell subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别	时间	Th/%	Ts/%	Th/Ts	NK/%
对照	治疗前	41.13±3.53	24.63±3.24	1.73±0.47	7.32±2.34
	治疗后	41.26±4.15	25.11±3.82	1.71±0.52	7.29±3.01
观察	治疗前	42.46±3.72	24.45±3.31	1.79±0.49	8.12±3.13
	治疗后	39.37±4.01 ^{1,2)}	26.82±2.91 ^{1,2)}	1.31±0.38 ^{1,2)}	7.93±2.42

比较,观察组治疗后D-D, Fig水平降低,PT水平增高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组D-D, FIB水平降低,PT水平增高($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后D-D, FIB, PT水平比较($\bar{x}\pm s, n=45$)
Table 3 Comparison of D-D, FIB and PT between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别	时间	D-D/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	FIB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PT/s
对照	治疗前	146.13±21.31	3.92±0.52	11.02±0.87
	治疗后	151.37±18.51	3.86±0.61	11.13±0.24
观察	治疗前	152.91±19.63	3.89±0.78	11.28±0.91
	治疗后	140.73±20.58 ^{1,2)}	3.02±0.64 ^{1,2)}	13.14±0.53 ^{1,2)}

2.4 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为84.4%(38/45)。对照组总有效率为64.4%(29/45);观察组临床疗效高于对照组($\chi^2=4.398, P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者临床疗效比较
Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例(%)			
	痊愈	好转	无效	总有效
对照	23(51.1)	6(13.3)	16(35.6)	29(64.4)
观察	31(68.9)	8(17.8)	6(13.3)	38(84.4) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.5 安全性分析 所有参与患者均未出现严重副作用,观察组出现1例胃部不适,未做任何处理,经休息、清淡饮食后自行缓解。

3 讨论

先兆流产原因包括胚胎因素、母体因素、生殖器结构异常、全身性疾病、心理因素与维生素缺乏等^[12]。地屈孕酮是一种经特殊的化学制药处理而成的孕激素,与天然孕酮分子结构相似,其与体内孕激素受体有特殊的高亲和力,生物利用度高,因此地屈孕酮片是目前治疗先兆流产的主要药物^[13]。对于高龄妇女,除外胚胎因素仍有较高的妊娠丢失^[14-15],近年来,免疫失衡、凝血功能异常导致流产的因素也引起了重视,但孕激素仅主要作为黄体支持,对其他引起流产的不明确因素并未针对性的治疗。

胎漏、胎动不安常见病因有肾虚、血热、气血亏虚、血瘀,但临床上多为两证或多证并见,高龄女性因年龄增长,肾气衰退,脾失温煦,无力运化脾气、影响气血的生成与运行,致瘀阻冲任、胞宫,胎失所养则致该病,肾虚血瘀是其常见证型^[7]。本研究运用寿胎丸合四君子汤加减,全方由寿胎丸、四君子

汤以及活血祛瘀药加减组成,菟丝子、桑寄生、续断补肾益精固冲任,阿胶补益精血,党参、炒白术、炙甘草、黄芪健脾益气固表,鸡血藤、丹参祛瘀生新,全方共奏补肾健脾、祛瘀安胎作用。现代药理学研究表明,菟丝子具有改善生殖系统功能,调节机体免疫力、抗氧化、抗突变等作用^[16]。桑寄生具有抗炎、抗氧化、抗变态反应等作用^[17]。党参能促进免疫细胞因子的分泌及活性,减少免疫抑制细胞因子的释放,以发挥增强机体免疫功能的作用^[18]。黄芪可增加B淋巴细胞,T淋巴细胞的增殖分化以及调节T淋巴细胞亚群平衡的多种免疫调节作用^[19],改善机体血流动力学,促进血液再生^[20]。丹参具有改善母胎界面微循环、调控滋养细胞侵入及胎盘重构、蜕膜重塑过程作用^[21]。

本研究中,观察组经寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片治疗后总有效率、中医证候评分均优于对照组,提示在常规西医治疗基础上,寿胎丸合四君子汤加减可提高中医证候疗效、临床疗效。Th具有辅助抗体产生和巨噬细胞活化作用,Ts具有抑制作用^[22],Th/Ts增高对胚胎产生较强的免疫排斥反应,观察组治疗后Th%,Th/Ts降低,Ts%增高,提示寿胎丸合四君子汤加减具有调节下丘脑-垂体-性腺轴功能、免疫防御平衡作用^[23-24]。近年来发现,血栓及血栓前状态与流产关系密切,胎盘内小血栓易导致胎盘血流灌注下降,影响母胎之间的物质交换,严重时可诱发流产。本研究中,观察组治疗后D-D, FIB降低,PT增高,提示该方具有改善母胎界面血流灌注的作用^[25]。治疗前后两组NK%并无明显变化,考虑外周血NK%并不能反映母胎界面的情况,且治疗时间短,因此本研究中外周血NK%变化不明显,需在蜕膜细胞内进一步研究。

综上所述,寿胎丸合四君子汤加减联合地屈孕酮片治疗高龄先兆流产的患者,可以调节免疫功能、改善血液中凝血指标,缓解症状,提升疗效。

[参考文献]

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:83-85.

[2] 马韵. 203例复发性自然流产患者病因构成分析[D]. 太原:山西医科大学,2016.

[3] 舒宏广,付志红,吴飞华. 活血化瘀法治疗先兆流产文献的Meta分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2019, 25(1):85-87.

[4] 王艺霏,王铁蓉. 少腹逐瘀汤合寿胎丸治疗肾虚血瘀型胎动不安临床体会[J]. 中医临床杂志,2018,30

- (12):2356-2359.
- [5] 洪亮,陈光勇,黄维. 子宫螺旋动脉血流动力学与孕早期先兆流产预后的关系[J]. 现代医用影像学, 2019,28(9):2079-2080.
- [6] 何培芝,曾薇薇,沈明洁,等. 活血化癥法治疗易栓症所致复发性流产研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017,51(8):109-112.
- [7] 俞佳,丁彩飞,张伟. 中药配方颗粒治疗肾虚血瘀型先兆流产的疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(10):2522-2525.
- [8] 杨少良,牛甜甜,李明清,等. 补肾益气方通过上调滋养细胞IDO的表达促进母胎界面NK细胞的表型转化[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(6):846-849,860.
- [9] 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:中国医药科技出版社,2002:385-388.
- [10] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:210-215.
- [11] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社,1987.
- [12] 苏莉,杜小利,李娜,等. 先兆流产病因学研究进展[J]. 山西中医,2018,34(4):57-59.
- [13] 刘聪,李丽玮,田秦杰. 妊娠期使用地屈孕酮的有效性与安全性[J]. 生殖医学杂志,2020,29(1):135-139.
- [14] GOLDMAN R H, FARLAND L V, THOMAS A M. et al. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(6): 617. e1-e13.
- [15] SACCHI L, ALBANI E, CESANA A, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy improves clinical, gestational, and neonatal outcomes in advanced maternal age patients without compromising cumulative live-birth rate[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(12): 2493-2504.
- [16] 王永霞,马娜,钟兴明,等. 菟丝子总黄酮对卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究[J]. 医学综述, 2019, 25(13):2695-2699.
- [17] 管俊,崔瑛. 桑寄生药理作用及临床应用研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(3):460-463.
- [18] 陈冬梅,蒙洁,刘佳佳,等. 基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2):184-187,288-289.
- [19] 秦书敏,林静瑜,黄可儿. 黄芪的免疫调节作用研究概述[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):699-702.
- [20] 吕琴,赵文晓,王世军,等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 215-224.
- [21] 赵磊,梁茂新. 丹参临床应用中的潜在功能发掘[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18):197-202.
- [22] 许赞兴,陈佳. SLE患者外周血25(OH)D水平对免疫细胞Th/Ts平衡及TNF- α 的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12):2043-2047,2129.
- [23] 梁程程,雷磊,毛思思,等. 寿胎丸对复发性流产大鼠子宫蜕膜组织AQP表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2657-2661.
- [24] 张婷,孙贵香,肖丹,等. 四君子汤治疗脾胃气虚证的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(1): 114-118.
- [25] 胡婷,王敏,曾静,等. 妊娠早期先兆流产患者生殖激素、血栓前状态标志物及凝血相关因子水平检测及意义[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(16):1510-1516.

[责任编辑 张丰丰]