

· 临床 ·

加味寿胎丸治疗血栓前状态致复发性流产的疗效及对凝血因子的影响

韩春艳¹, 孙自学^{1*}, 胡晓华¹, 韩晶晶²

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 郑州人民医院, 郑州 450006)

[摘要] **目的:** 观察加味寿胎丸治疗血栓前状态致复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对凝血因子的影响。**方法:** 100 例患者随机分为对照组和观察组, 各 50 例。分别给予补肾养血胶囊 + 依诺肝素钠、加味寿胎丸 + 依诺肝素钠, 疗程均为 60 d。观察两组患者血清凝血因子活化蛋白 S(PS), 活化蛋白 C(PC), 血小板聚集功能(PAF), 血小板聚集率(PagT), 抗凝血酶(AT), 狼疮抗凝物质(LA)阳性率, 抗心磷脂抗体(ACA)阳性率, 纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1), 组织因子(TF), 纤维蛋白原(Fig), 纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP), 血酶-抗凝血酶复合物(TAT), 纤维蛋白肽 A(FPA), 纤维蛋白原(FIB), 血小板 α 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140), 人凝血酶原片段(F_{1+2}), 组织型纤溶酶原活化因子(t-PA), D-二聚体(D-D), 活化的部分凝血活酶时间(APTT), 凝血酶原时间(PT), 凝血酶时间(TT)。比较临床疗效、妊娠率、中医证候和不良反应。**结果:** 研究期间脱落 4 例。观察组总有效率 97.9% (48/49), 高于对照组的 85.1% (40/47) ($\chi^2 = 5.713, P < 0.05$); 观察组妊娠率 89.8% (44/49), 高于对照组的 70.2% (33/47) ($\chi^2 = 6.351, P < 0.05$); 观察组中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组 PS, PC, AT, TF, Fig, FPA, APTT, TT 指标高于对照组 ($P < 0.05$), PAF, PagT, LA 阳性率, ACA 阳性率, PAI-1, PAP, TAT, FIB, GMP-140, F_{1+2} , t-PA, D-D, PT 指标低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率 10.2% (5/49), 明显低于对照组的 35.4% (17/48) ($P < 0.05$)。**结论:** 加味寿胎丸可有效改善血栓前状态致复发性流产肾虚血瘀证患者的临床症状, 凝血因子指标。

[关键词] 加味寿胎丸; 依诺肝素钠; 血栓前状态; 复发性流产; 肾虚血瘀证; 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)10-0051-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20201023

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200207.0907.001.html>

[网络出版时间] 2020-02-07 10:42

Effect of Modified Shoutaiwan on Recurrent Abortion Due to Prethrombotic Status and Effect on Coagulation Factors

HAN Chun-yan¹, SUN Zi-xue^{1*}, HU Xiao-hua¹, HAN Jing-jing²

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;

2. Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450006, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of modified Shoutaiwan on recurrent abortion due to prethrombotic status with kidney deficiency and blood stasis and investigate its effect on coagulation factors. **Method:** The 100 cases were randomly divided into control group and observation group, 50 cases in each group. Bushen Yangxue capsule + enoxaparin sodium were given in control group, while modified Shoutaiwan + enoxaparin sodium were given in observation group, with a treatment course of 60 d in both groups. The serum clotting factor activated protein S (PS), activated protein C (PC), platelet aggregation function (PAF), platelet

[收稿日期] 20191122(012)

[基金项目] 国家中医临床研究基地科研专项(2019JDZX039); 河南省中医药青苗人才培养项目(豫中医科教[2018]16号)

[第一作者] 韩春艳, 硕士, 主治医师, 从事中医防治生殖系统的研究, Tel:0371-69915492, E-mail:mianbao383838@163.com

[通信作者] * 孙自学, 硕士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医生殖疾病研究, Tel:0371-69915379, E-mail: chenwenming333555@163.com

aggregation rate (PagT), antithrombin (AT), lupus anticoagulant material positive predictive value (LA), anti cardiolipin antibody positive rate of positive predictive value (ACA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue factor (TF), fibrinogen (Fig), fibrinogen (FIB), fibrinogen alpha granule membrane glycoprotein-140 (GMP-140), fibrinogen fragment (F_{1+2}), tissue fibrinogen activation factor (t-PA), D-dimer (D-D), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and thrombin time (TT) were observed. Clinical efficacy, pregnancy rate, traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and adverse reactions were compared between the two groups. **Result:** 4 cases withdrew from the study. The total effective rate in observation group was 97.9% (48/49), higher than 85.1% (40/47) in control group ($\chi^2 = 5.713, P < 0.05$). The pregnancy rate in observation group was 89.8% (44/49), higher than 70.2% (33/47) in control group ($\chi^2 = 6.351, P < 0.05$). The score of traditional Chinese medicine syndromes in observation group was lower than that in control group. The indexes of PS, PC, AT, TF, Fig, FPA, APTT and TT in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), while PAF, PagT, LA, ACA, PAI-1, PAP, TAT, FIB, GMP-140, F_{1+2} , t-PA, D-D and PT were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was 10.2% (5/49), lower than 35.4% (17/48) in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Shoutaiwan can effectively improve the clinical symptoms of recurrent abortion due to prethrombotic status and improve the coagulation factors in patients with kidney deficiency and blood stasis.

[**Key words**] modified Shoutaiwan; enoxaparin sodium; prethrombotic status; recurrent abortion; kidney deficiency and blood stasis; clotting factor

复发性流产(RSA)指妊娠 12 周前连续 2 次及以上胚胎自然丢失^[1],在育龄期女性中发病率为 1.1%~2.3%,随着人们生活方式的改变和孕育年龄的推迟,其发病率呈逐年递增趋势,预计至 2025 年全球 RSA 患者超过 7 000 万^[2]。其病因复杂,涉及遗传因素、免疫因素、感染因素、内分泌因素等,但仍 40%~80% 的患者病因不明^[3-4]。血栓前状态指出现凝血功能,抗凝系统和纤溶系统障碍。近年来研究发现血栓前状态与 RSA 密切相关,血液高凝状态可影响子宫内膜血流速度,导致卵巢表皮组织出现微血栓,胎盘组织纤维沉着,胚胎缺血缺氧、流产^[5]。而流产又可引起患者凝血功能紊乱,出现血液高凝状态,导致胎盘血栓,诱发再次流产^[6]。西医常用阿司匹林、依诺肝素钠改善血栓的凝聚,可有效降低流产率,但易导致宫腔内出血、胎儿畸形等风险^[7-9]。中医药治疗 RSA 有长期的临床实践,疗效确切。宋晓婕等^[10]采用胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗 RSA 妊娠成功率高达 93.8%,患者血清 Th17 细胞, Treg 细胞含量明显降低。但对血栓前状态致 RSA 患者凝血功能的系统研究报道尚少。本文采用加味寿胎丸(清·张锡纯《医学衷中参西录》)联合依诺肝素钠可明显改善血栓前状态致 RSA 肾虚血瘀证患者的凝血因子,提高分娩率,降低胎儿畸形率和不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月河南中省中医院生殖医学科收治的 100 例血栓前状态致 RSA 肾虚血瘀证患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 50 例。对照组年龄 25~40 岁,平均(30.6±3.7)岁;流产次数 2~6 次,平均(2.8±0.6)次;妊娠时间 30~90 d,平均(52.1±7.4) d。观察组年龄 26~40 岁,平均(29.7±3.9)岁;流产次数 2~7 次,平均(2.9±0.7)次;妊娠时间 30~89 d,平均(52.6±7.5) d。研究期间对照组脱落 3 例(1 例依从性差,1 例资料不全,1 例出现较为严重的不良反应),观察组脱落 1 例(1 例依从性差)。两组患者一般资料无明显差异。本研究经河南省中医院医学伦理委员会批准(2017KY043)。

1.2 诊断标准 西医诊断参照《妇产科学》^[11]和《复发性流产诊治的专家共识》^[12]。妊娠早期自然流产超过 2 次,流产孕期 < 12 周,抗心磷脂抗体(ACA)或血小板聚集率(PAG)为阳性。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]“滑胎”肾虚血瘀证。①主证为屡孕屡堕(≥2 次)、腰膝酸软、阴道出血、出血中伴血块、少腹隐痛或胀痛;②次证为头晕目眩、精神萎靡、夜尿频多、性欲减退、面色晦暗;③舌脉象为舌质紫暗或有瘀斑,苔薄白,脉沉弦或涩。具备主证及 3 项次证,结合舌脉象,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 25 ~ 40 岁,孕期 30 ~ 90 d;③B 超检测胎儿位于宫内;④近 3 个月未使用过抗凝或促纤溶药以及激素类药物者;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除及脱落标准 排除标准,①夫妇染色体有一方或双方异常者,或男方精液常规异常者;②子宫解剖结构异常者(如子宫先天畸形、宫腔黏连分离、子宫黏膜下肌瘤、子宫黏膜下息肉等);③有内分泌相关病史者(如甲状腺功能异常、糖尿病、多囊卵巢综合征);④免疫功能紊乱者(如抗磷脂综合征、未分化结缔组织、干燥综合征、系统性红斑狼疮等);⑤合并血液、精神类疾病者,生殖道感染者。脱落标准,患者依从性差,出现严重不良反应,资料不全,证型变化,失访者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予依诺肝素钠注射液(杭州九源基因工程,国药准字 H20064066),每次 4 000 U 皮下注射,每日 1 次。连续治疗 60 d。对照组口服补肾养血胶囊(吉林敖东集团金海发药业股份有限公司,国药准字 B20020094)每次 0.9 g,每日 3 次。观察组口服加味寿胎丸。加味寿胎丸药物组成:菟丝子 30 g,桑寄生 30 g,阿胶 12 g,续断 20 g,丹参 15 g,杜仲 20 g,白芍 15 g,水蛭 5 g,炙甘草 6 g。腰痛者加补骨脂 15 g;气虚明显者加黄芪 15 g;肝气不舒者加北柴胡 10 g;恶心明显者加砂仁(捣碎)12 g。上述中药饮片来源于河南裕华中药饮片有限公司,经河南中医药大学董诚明教授鉴定均为正品。由河南省中医院中药房药师采用 YJX20/2 + 1 型双缸微压全自动煎药包装一体机(温州顶历医疗器械有限公司)煎制,浓缩至 400 mL。每次 200 mL,每日 2 次。两组均连续治疗 60 d。

1.6 观察指标 ①中医证候,治疗前后分别观察两组患者临床症状^[14],主证(腰膝酸软、阴道出血、伴有血块、少腹疼痛),根据症状无、轻、中、重,分别计 0, 2, 4, 6 分;次证(头晕目眩、精神萎靡、夜尿频多、性欲减退、畏寒肢冷、面色晦暗),根据症状无、轻、中、重,分别计 0, 1, 2, 3 分。②凝血因子,治疗前后分别抽取患者空腹静脉血 4 mL,移入 3.8% 真空枸橼酸钠抗凝管中,血与抗凝剂比例为 9:1,混匀,3 000 r·min⁻¹ 离心 8 min,采用微量进样器抽取上层血清,通过型全自动凝血分析仪(德国美创公司)检测血清活化蛋白 S(PS),活化蛋白 C(PC),血小板聚集功能(PAF),血小板聚集率(PagT),抗凝血酶(AT),狼疮抗凝物质(LA)阳性率,抗心磷脂抗体(ACA)阳性率,纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1),

组织因子(TF),纤维蛋白原(Fig),纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP),血酶-抗凝血酶复合物(TAT),纤维蛋白肽 A(FPA),纤维蛋白原(FIB),血小板 α 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140),人凝血酶原片段(F₁₊₂),组织型纤溶酶原活化因子(t-PA),D-二聚体(D-D),活化的部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT)。试剂均为德国美创公司生产的血凝仪原装试剂,批号分别为 20170413Q, 20170821P, 20180103A, 20170914L, 20161227K, 20170415M, 20170319Y, 20170426Q, 20170819F, 20180104A, 20170916L, 20161225G, 20170417M, 20170530B, 20170602R, 20170716T, 20180102C, 20171013N, 20161106V, 20170517D, 20170624K。③观察两组临床疗效,随访妊娠率、胎儿畸形率及不良反应发生情况。

1.7 疗效判定 参照《复发性流产诊治的专家共识》^[12]。显效,成功妊娠或临床症状明显改善,疗效指标 $\geq 40\%$;有效,临床症状有所改善,20% \leq 疗效指标 $< 40\%$;无效,临床症状无改善,疗效指数 $< 20\%$ 。疗效指标 = (中医证候治疗前评分 - 中医证候治疗后评分) / 中医证候治疗前评分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后与对照组比较,观察组总有效率升高($\chi^2 = 5.713, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
对照	47	37	3	7	40(85.1)
观察	49	46	2	1	48(97.9) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.2 两组患者妊娠情况比较 治疗后与对照组比较,观察组妊娠率升高($\chi^2 = 6.351, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者妊娠情况比较

Table 2 Comparison of pregnancies between two groups

组别	例数	流产/例	早产/例	足月产/例	胎儿畸形/例(%)	妊娠/例(%)
对照	47	14	12	21	4(8.5)	33(70.2)
观察	49	5	7	37	0(0.0) ¹⁾	44(89.8) ¹⁾

2.3 两组患者中医证候比较 与本组治疗前比较, 两组中医证候(腰膝酸软、阴道出血、伴有血块、少腹疼痛、头晕目眩、精神萎靡、夜尿频多、性欲减退、

畏寒肢冷、面色晦暗)积分明显降低($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 观察组中医证候积分明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者中医证候比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome between two groups($\bar{x} \pm s$)

分

组别	时间	例数	腰膝酸软	阴道出血	伴有血块	少腹疼痛	头晕目眩
对照	治疗前	47	5.13 ± 0.59	4.16 ± 0.43	3.51 ± 0.35	4.93 ± 0.73	2.17 ± 0.42
	治疗后		3.81 ± 0.42 ¹⁾	3.03 ± 0.32 ¹⁾	2.73 ± 0.26 ¹⁾	3.12 ± 0.53 ¹⁾	1.53 ± 0.26 ¹⁾
观察	治疗前	49	5.19 ± 0.61	4.21 ± 0.39	3.46 ± 0.31	4.96 ± 0.82	2.21 ± 0.39
	治疗后		0.94 ± 0.19 ^{1,2)}	0.72 ± 0.15 ^{1,2)}	0.52 ± 0.12 ^{1,2)}	1.03 ± 0.26 ^{1,2)}	0.71 ± 0.13 ^{1,2)}

组别	时间	例数	精神萎靡	夜尿频多	性欲减退	畏寒肢冷	面色晦暗
对照	治疗前	47	2.03 ± 0.31	2.25 ± 0.41	1.93 ± 0.37	2.73 ± 0.74	2.64 ± 0.59
	治疗后		1.47 ± 0.24 ¹⁾	1.51 ± 0.28 ¹⁾	1.38 ± 0.23 ¹⁾	2.04 ± 0.54 ¹⁾	1.93 ± 0.43 ¹⁾
观察	治疗前	49	2.09 ± 0.34	2.23 ± 0.43	2.03 ± 0.35	2.75 ± 0.76	2.71 ± 0.61
	治疗后		0.83 ± 0.17 ^{1,2)}	0.93 ± 0.16 ^{1,2)}	0.67 ± 0.16 ^{1,2)}	1.26 ± 0.34 ^{1,2)}	0.76 ± 0.32 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.4 两组患者凝血因子比较 与本组治疗前比较, 治疗后两组 PC, AT, TF, Fig, APTT, TT 指标明显升高($P < 0.05$), LA 阳性率, PAI-1, PAP, TAT, FIB, GMP-140, F_{1+2} , D-D 指标明显降低($P < 0.05$); 治疗后观察组 PS, FPA, t-PA 指标明显升高($P < 0.05$), PAF, PagT, ACA 阳性率, PT 指标明显降低($P <$

0.05)。治疗后与对照组比较, 观察组 PS, PC, AT, TF, Fig, FPA, t-PA, APTT, TT 指标明显升高($P < 0.05$), PAF, PagT, LA 阳性率, ACA 阳性率, PAI-1, PAP, TAT, FIB, GMP-140, F_{1+2} , D-D, PT 指标明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较 研究期间观察组

表 4 两组患者凝血因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of clotting factors between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PS/%	PC/%	PAF/%	PagT/%	AT/%	LA 阳性率/%	ACA 阳性率/%
对照	治疗前	47	79.82 ± 8.72	83.67 ± 10.38	55.03 ± 6.37	73.16 ± 10.73	62.84 ± 8.19	23.62	14.53
	治疗后		80.06 ± 9.43	95.41 ± 12.84 ¹⁾	54.91 ± 6.28	73.15 ± 10.69	75.29 ± 9.42 ¹⁾	17.24 ¹⁾	14.36
观察	治疗前	49	78.64 ± 8.91	84.39 ± 11.29	56.72 ± 6.25	75.17 ± 10.71	64.82 ± 8.25	23.15	14.67
	治疗后		97.32 ± 9.73 ^{1,2)}	114.38 ± 14.28 ^{1,2)}	40.15 ± 5.19 ^{1,2)}	63.85 ± 8.51 ^{1,2)}	84.95 ± 9.86 ^{1,2)}	6.41 ^{1,2)}	7.82 ^{1,2)}

组别	时间	例数	PAI-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TF/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	Fig/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PAP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	TAT/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	FPA/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	FIB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	47	96.71 ± 10.94	65.43 ± 5.38	1.46 ± 0.29	0.54 ± 0.15	5.86 ± 1.52	321.84 ± 15.39	4.81 ± 0.53
	治疗后		76.94 ± 9.73 ¹⁾	73.29 ± 6.72 ¹⁾	1.94 ± 0.37 ¹⁾	0.42 ± 0.12 ¹⁾	4.71 ± 1.48 ¹⁾	323.39 ± 16.72	3.65 ± 0.43 ¹⁾
观察	治疗前	49	95.87 ± 11.26	65.81 ± 5.43	1.47 ± 0.25	0.53 ± 0.13	5.82 ± 1.46	318.94 ± 15.38	4.76 ± 0.51
	治疗后		49.87 ± 7.38 ^{1,2)}	82.16 ± 7.29 ^{1,2)}	2.81 ± 0.42 ^{1,2)}	0.31 ± 0.09 ^{1,2)}	3.92 ± 1.36 ^{1,2)}	391.82 ± 17.39 ^{1,2)}	2.73 ± 0.41 ^{1,2)}

组别	时间	例数	GMP-140/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	F_{1+2} / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	t-PA/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	D-D/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	APTT/s	PT/s	TT/s
对照	治疗前	47	27.62 ± 4.29	4.62 ± 0.92	0.53 ± 0.13	383.13 ± 53.19	24.16 ± 4.61	12.03 ± 0.36	12.34 ± 0.91
	治疗后		22.18 ± 3.18 ¹⁾	3.81 ± 0.84 ¹⁾	0.54 ± 0.14	213.83 ± 43.87 ¹⁾	28.26 ± 4.83 ¹⁾	11.97 ± 0.27	13.94 ± 1.03 ¹⁾
观察	治疗前	49	27.13 ± 4.61	4.59 ± 0.94	0.52 ± 0.12	382.97 ± 51.29	24.92 ± 4.37	12.49 ± 0.33	12.25 ± 0.86
	治疗后		15.64 ± 2.57 ^{1,2)}	2.73 ± 0.72 ^{1,2)}	0.71 ± 0.16 ^{1,2)}	112.83 ± 32.81 ^{1,2)}	34.64 ± 5.13 ^{1,2)}	9.76 ± 0.25 ^{1,2)}	15.63 ± 1.19 ^{1,2)}

出现不良反应 5 例(出血 2 例;血小板减少 2 例,注射部位水肿 1 例),发生率 10.2%;对照组出现不良反应 17 例(注射部位水肿 2 例;皮疹 4 例;血小板减少 6 例;少量出血 4 例;1 例出血量较多,中止本研究,计入本研究的不良反应),发生率 36.2%。与对照组比较,观察组不良反应发生率明显降低($P < 0.05$)。

3 讨论

RSA 归属中医“数堕胎”“小产”“滑胎”等范畴^[15]。《女科经纶·引女科集略》：“女之肾脏系于胎，是母之真气，子之所赖也，若肾气亏损，便不能固摄胎元。”肾主生殖，为孕育之本。肾精充盈，是维持妊娠和胎儿生长的必要条件。肾精不足，或屡次堕胎，耗伤肾气，肾气亏虚，封藏不固，不足摄血养胎，胎失所系，胎元不坚，导致“滑胎”。《医林改错》：“子宫内，先有瘀血占其地……血既不入胎胞，胎无血养，故小产”。女子以血为先，肾气亏虚，无力推动血行，血行不畅，日久化瘀，瘀血内阻于胞宫，胎失所养，导致“小产”。本病以肾虚为本，血瘀为标。二者又相互影响，互为因果。肾藏精，精血同源，肾精亏虚，生血乏源，气血亏虚，血行迟缓，气血不畅，日久化瘀，而血瘀阻滞，阻碍化精，加重脾肾亏虚。

RSA 肾虚血瘀证以肾虚为本，血瘀为标。寿胎丸由菟丝子，桑寄生、续断、阿胶组成，具有补肾安胎的作用，用于肾虚滑胎。方中菟丝子补肾益精，保元固胎，肾旺自能荫胎；桑寄生、续断补肝肾，固胎元，使胎气强盛；阿胶善伏藏血脉，滋养阴血，使冲任血旺，则胎气自固。加丹参活血祛瘀、通经止痛，祛一切血瘀。加杜仲补肝肾，安胎元。加白芍养血通络止痛。加少许水蛭，血肉有形之品，善行走窜，通络化瘀，携药力直达病所。加甘草调和诸药。以上药物合用补肾益精、活血祛瘀、安固胎元。使肾精充盈，气血畅达，胎元稳固，胞胎得保。药理作用显示补肾活血类中药可调节下丘脑-垂体-性腺轴，松弛子宫平滑肌，增加子宫血流量，改善胎盘微循环，促进胚胎正常发育^[16]。补肾养血胶囊具有补肾填精、健脾养心的功效，用于脾肾两虚及心气不足所致的诸证。肾藏精，为先天孕育之本；脾主运化，为后天肾精生成提供物质基础。依诺肝素钠为强效抗血栓形成药，可有效预防静脉内血栓形成。补肾养血胶囊联合依诺肝素钠治疗 RSA 肾虚血瘀证，补肾养血胶囊补肾以固本，依诺肝素抗凝活血以治标。

近年来研究认为血栓前状态为诱发 RSA 的重

要因素，且随着患者流产次数的增加，凝血功能的重要性也随之增加^[17]。血液高凝状态可能引起患者子宫胎盘局部血流状态改变，导致胚胎发育不良或流产，然而血栓的形成与体内的凝血系统密切相关。凝血功能中所检测的 APTT, PT, FIB 和 D-D 分别反映了内源性凝血因子，外源性凝血因子，纤维蛋白原的含量及纤维蛋白溶解功能，当凝血系统发生紊乱时凝血因子增高，凝血功能中 APTT 或 PT 会随之而减少。除此以外，PC, AT, TF, Fig, TT, LA 阳性率，PAI-1, PAP, TAT, GMP-140, F₁₊₂ 等均可能引起凝血功能紊乱^[18]。复发性流产患者处于妊娠的特殊生理变化期，加之复发性流产患者受到体内多种因素的影响，致使体内的凝血系统处于紊乱状态，患者容易出现高凝状态，并且随着流产次数的增加，反复多次出现流产的患者发生高凝状态的可能更高，当患者凝血、抗凝及纤溶系统功能发生紊乱时，多次出现复发性流产的患者胎盘更易形成血栓，而导致局部梗死、流产。

血栓前状态是引起早期 RSA 的一个重要因素，血栓前状态患者子宫胎盘组织中的抗凝和纤溶系统功能失去平衡，导致血栓形成，局部区域胎盘供血能力不足，导致胎儿长期处于缺血、缺氧环境，出现胎儿畸形、流产。凝血因子在胎盘内皮组织细胞和滋养细胞的平衡表达，可维持胎盘局部及时凝血、止血，对保证妊娠具有重要作用。AT 是血液中重要的蛋白酶抑制剂，其含量下降可导致凝血功能增强。AT 缺陷的女性，在妊娠期出现血栓率高达 69.3%，且流产的风险增加 2 倍^[19]。PS 与 PC 可协同活化蛋白灭活凝血因子，以发挥抗凝血的作用。PS 缺乏孕妇流产发生率达 4.93% ~ 7.86%，而 PS 正常孕妇流产率仅为 0 ~ 1.9%，其流产风险增加 3.7 ~ 41.2 倍^[20]。PAI-1 是 t-PA 的抑制物，可抑制纤溶酶原的表达，其含量上升引起纤溶活性下降，凝血功能增强，诱导血栓形成。ACA 是机体的自身抗体，以负电荷内皮磷脂膜及血小板为靶抗原，ACA 阳性率与被认为导致流产的高危因素。RSA 患者 ACA 阳性率为 14.3%，其中流产 2 次女性为 12.7%，而流产超过 2 次者为 15.2%，明显高于正常妊娠的 6.7%^[21]。加味寿胎丸治疗后 RSA 肾虚血瘀证患者的凝血因子指标明显改善，提示加味寿胎丸可能具有改善 RSA 患者的血液高凝状态，促进子宫局部微循环，增加胎盘的灌注作用。

综上所述，加味寿胎丸可提高血栓前状态致 RSA 肾虚血瘀证患者的临床妊娠率，降低胎儿畸形

率,改善血清中凝血因子指标。

[参考文献]

- [1] 宋艳丽,卫爱武,孙自学,等. 寿胎丸合芍药甘草汤加味对复发性流产患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 36-42.
- [2] ANGELOS Y, NATHALIE V L, LASHLEY E E, et al. Comparison and appraisal of (inter) national recurrent pregnancy loss guidelines[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(3): 497-503.
- [3] 张清华,潘静,姚丽艳. 复发性流产患者病因构成分析[J]. 中国全科医学, 2019, doi: 13.1222.R.20191022.1017.012.html.
- [4] 杨晓玲,苏娅别嘉,陈丹. 复发性流产患者凝血功能与流产次数的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(12): 88-90.
- [5] LI X Y, ZHAO J X, LIU X Y, et al. Diagnosis and treatment of antiphospholipid antibody-related recurrent spontaneous abortion and analysis of therapeutic drugs and pregnancy outcome in 75 patients with antiphospholipid syndrome[J]. *J Peking Univ*, 2018, 50(6): 956-961.
- [6] 屈蕾,王琪,杨柳,等. 习惯性流产与活化的凝血因子 V 及血清炎症因子水平的关联[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5): 813-814,817.
- [7] 杜密兰. 依诺肝素钠用于治疗 D-二聚体异常升高复发性流产的临床观察[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(5): 453-454,457.
- [8] 廖文彦. 叶酸联合低分子肝素和小剂量阿司匹林治疗复发性流产的临床效果分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(S1): 139-141.
- [9] 张广予,张广隶. 孕早期应用黄体酮联合依诺肝素钠治疗复发性流产患者心理健康状况调查及社会-家庭支持干预分析[J]. 药品评价, 2019, 16(11): 47-51.
- [10] 宋晓婕,周艳艳,赵莉娜. 胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产患者的疗效及其对辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞免疫失衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 164-169.
- [11] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 47-51.
- [12] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 10(1): 3-9.
- [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:中国医药科技出版社, 2002: 253-258.
- [14] 臧凝子,庞立健,李品,等. 运用量表常模工具建立证候量化分级标准的思维探析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2591-2594.
- [15] 徐广立,赵纪华,孙艳,等. 补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: org/10.13422/j.cnki.syfx.20192224.
- [16] 桂香玲,陆启滨. 补肾活血中药治疗血栓前状态复发性流产的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 116-120.
- [17] 赵娜,陆启滨. 陆启滨教授诊治复发性流产血栓前状态的临证经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1870-1873.
- [18] 宋艳丽,孙自学,门波,等. 滋肾健脾化痰方对复发性流产患者凝血功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 195-200.
- [19] 陈慧芬. 产科易栓症的检测在反复自然流产病因诊断中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(11): 856-859.
- [20] MEKAJ Y, LULAJ S G, DACI F T, et al. Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2015, 8(4): 224-229.
- [21] 易辉,陈现,谢楠玉,等. 抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体检测评估复发性流产风险的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(16): 3752-3755.

[责任编辑 张丰丰]