

寿胎丸合芍药甘草汤加味对复发性流产患者的影响

宋艳丽¹, 卫爱武^{2*}, 孙自学¹, 门波¹, 张华¹

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450009)

[摘要] **目的:**观察寿胎丸合芍药甘草汤加味对复发性流产脾肾气虚证患者的影响,探讨其作用机制。**方法:**将180例符合条件的患者随机分为对照组和治疗组,各90例。在淋巴细胞免疫治疗基础上,对照组给予地屈孕酮片,观察组给予寿胎丸合芍药甘草汤加味。观察组患者凝血功能[部分纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),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),纤维蛋白原(Fig), α 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140),纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP),血小板血酶-抗凝血酶复合物(TAT)],血清封闭抗体(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺),炎症因子[γ -干扰素(IFN- γ),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-10(IL-10)]水平和中医辨证“数堕胎”脾肾气虚证评分;比较两组患者足月分娩率和不良反应发生率。**结果:**研究期间脱落5例,治疗组足月分娩率92.0%,高于对照组的73.6%($P < 0.05$)。治疗组总有效率97.7%,高于对照组的81.6%($P < 0.05$)。治疗组患者的凝血功能指标(PAI-1, FIB, t-PA, D-D, PAP, GMP-140, TAT),封闭抗体(CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺),炎症因子(IFN- γ , TNF- α , IL-1 β)和中医证候评分较对照组明显降低($P < 0.05$);凝血功能指标(PT, TF, FPA, Fig),血清封闭抗体CD8⁺和炎症因子IL-10较对照组明显升高($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率10.3%(9/87)低于对照组的22.7%(20/88)($P < 0.05$)。**结论:**寿胎丸合芍药甘草汤加味可有效提高复发性流产脾肾气虚证患者的足月分娩率,明显改善其中医证候的评分、凝血功能、血清封闭抗体、炎症因子水平,降低淋巴细胞免疫治疗的不良反应。

[关键词] 寿胎丸合芍药甘草汤加味; 淋巴细胞免疫; 复发性流产; 脾肾气虚证

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0036-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190727

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181218.1707.012.html>

[网络出版时间] 2018-12-20 15:17

Effect of Shoutaiwan and Shaoyao Gancao Tang on Recurrent Spontaneous Abortion

SONG Yan-li¹, WEI Ai-wu^{2*}, SUN Zi-xue¹, MEN Bo¹, ZHANG Hua¹

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

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450009, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Shoutaiwan and Shaoyao Gancao Tang on recurrent spontaneous abortion due to spleen and kidney Qi deficiency. **Method:** Totally 80 eligible patients were randomly divided into the control group and the treatment group, with 90 cases in each group. The control group was treated with lymphocyte immune; the Shoutaiwan and Shaoyao Gancao Tang combined with lymphocyte immune was applied in the treatment group. Coagulation function [the part plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), fibrinogen (FIB), type plasminogen activator (t-PA), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D) and tissue factor (TF), fibrin peptide A (FPA), fibrinogen (Fig), Plasminase-antifibrinolytic complex (PAP), glycoprotein platelet particle-140 (GMP-140), thrombin-antithrombin complex (TAT)], serum closed antibody (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), inflammatory factor interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α),

[收稿日期] 20180904(028)

[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, E-mail:33035718@qq.com

[通信作者] *卫爱武, 博士, 主任医师, 教授, 从事不孕症及复发性流产的中医药防治的研究, E-mail:wdaw123@163.com

Interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10)] were scored after the treatment. The rates of birth and adverse reactions in each group were compared. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation of abortion spleen and kidney Qi deficiency was scored. **Result:** 5 cases were lost during the study period. The term delivery rate was 92.0% in the treatment group, which was higher than 73.6% in control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 97.7% in the treatment group, which was higher than 81.6% in control group ($P < 0.05$). The coagulation function indexes (PAI-1, FIB, t-PA, D-D, PAP, GMP-140, TAT), closed antibodies (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), inflammatory factors (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β) and TCM syndrome scores were significantly lower in the treatment group than that in control group ($P < 0.05$). Coagulation function indexes (PT, TF, FPA, Fig), serum blocking antibodies (CD8⁺), inflammatory factors IL-10 were significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was 10.3% (9/87), which was lower than 22.7% in control group (20/88) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shoutaiwan and Shaoyao Ganciao Tang have a remarkable effect on recurrent spontaneous abortion case by spleen and kidney Yang deficiency.

[Key words] Shoutaiwan and Shaoyao Ganciao Tang; lymphocyte immune; recurrent spontaneous abortion; spleen and kidney Qi deficiency

复发性流产(RSA)指妊娠 20 周前胚胎丢失次数 ≥ 2 次,发生率占育龄期妇女的 0.8%~1.4%^[1]。其病因较为复杂,除了遗传、感染、内分泌、解剖、不良生活习惯以外^[2-5],约 60% 的患者发病不明,而 70%~90% 的不明原因 RSA 与免疫因素相关^[6]。研究显示封闭抗体的下降或缺失可增强育龄期妇女机体免疫系统识别能力,而引起流产的发生^[7]。淋巴细胞免疫治疗 RSA 为目前国内外学者的研究热点。王巍等^[8]采用淋巴细胞免疫治疗 115 例反复流产患者,封闭抗体转阳性患者妊娠率为 92.3%,明显高于阴性患者的 60.0%。传统中医药对不明原因 RSA 的经历了长期的临床实践,疗效肯定。田葱等^[9]采用安胎种子丸可明显提高反复流产患者临床妊娠率。魏竞男等^[10]采用寿胎丸联合四物汤治疗复发性流产肾虚血瘀证 2 个月,患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ -干扰素 (IFN- γ),白细胞介素-10 (IL-10),D-二聚体 (D-D) 含量明显改善。王革新^[11]采用安奠二天汤加味治疗不明原因的复发性流产,患者外周血中白细胞介素-2 (IL-2),白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-12 (IL-12) 水平明显改善。本文采用寿胎丸(出自清代名医张锡纯的《医学衷中参西录》)合芍药甘草汤(出自东汉张仲景的《伤寒论》)加味治疗复发性流产脾肾气虚证,观察患者的足月分娩率,患者凝血功能、血清封闭抗体,炎症因子水平。

1 资料和方法

1.1 一般资料 筛选 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于河南省中医院就诊的 RSA 脾肾阳虚证患者 180

例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 90 例。对照组患者年龄 23~37 岁,平均(29.4 \pm 5.16)岁;流产次数 2~7 次,平均(3.1 \pm 1.2)次;流产周数 2~16 周,平均(6.3 \pm 2.7)周。治疗组患者年龄 24~39 岁,平均(31.2 \pm 5.73)岁;流产次数 2~9 次,平均(3.2 \pm 1.5)次;流产周数 2~17 周,平均(6.7 \pm 2.1)周。研究期间对照组脱落 3 例(1 例失访,1 例未按规定疗程治疗,1 例数据不全),治疗组脱落 2 例(1 例依从性差,1 例证型改变)。两组患者一般资料比较,无明显差异。本研究经河南省中医院医学伦理委员会批准,批号 A-173。

1.2 诊断标准 西医诊断参照《中华妇产科学》^[12]。妊娠早期反复自然流产发生 2 次或 2 次以上。中医诊断参照 2002 版《中药新药临床研究指导原则》^[13]“数堕胎”脾肾气虚证。主证为①堕胎 ≥ 2 次,②小腹坠胀或疼痛,③腰膝酸软;次证为①畏寒肢冷,②神疲乏力,③面色无华,④夜尿频多,⑤食少纳呆,⑥大便溏泄;舌脉象,舌淡胖嫩,苔薄白,脉细数且弱。具备以上主证及 3 项次证,结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②年龄 22~40 岁;③月经周期 28~32 d;④近 6 个月未使用中药制剂和淋巴细胞免疫治疗;⑤患者封闭抗体阴性;⑥患者签署知情同意书。

1.4 排除和脱落标准 排除标准,夫妇有一人染色体核型形态分析异常者;合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;女方内分泌紊乱、甲状腺功能异常者;女方子宫解剖显示结构异常

及输卵管不通患者;男方精液常规检测异常者;自身免疫性疾病者;女方抗精子、抗卵巢、抗子宫内膜等抗体显示阳性者。脱落标准,患者证型改变、依从性差、失访。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予淋巴细胞免疫治疗。取与女方没有血缘关系的男性外周静脉血约 20 mL,快速分离出淋巴细胞,配制成淋巴细胞混悬液(密度为 30×10^6 个/mL)。取 2 mL,前臂皮下多点注射。孕前每 2 周治疗 1 次,连续治疗 6 次,期间避孕。治疗 6 次后安排受孕,4 个月内如未受孕,给予重复淋巴细胞免疫治疗。受孕后,分别在孕期第 2, 4, 6, 8, 10, 12 周治疗 1 次。同时口服地屈孕酮片(Abbott Biologicals B. V. 公司,国药准字 H20170221, 10 mg/片),孕前从月经周期的第 5 ~ 25 天,10 mg/次,2 次/日;孕后 10 mg/次,2 次/日。连续治疗至孕期 12 周。

1.5.2 治疗组 给予淋巴细胞免疫治疗方法同对照组。同时口服寿胎丸合芍药甘草汤加味。方剂组成:菟丝子 30 g,桑寄生 15 g,续断 15 g,党参片 20 g,山药 20 g,白芍 15 g,阿胶^(烩化) 10 g,炒白术 15 g,炙甘草 6 g,山萸肉 15 g,麦冬 20 g。以上药物均来自郑州弘景中药饮片有限公司,经河南省中医院孙自学教授鉴定。由河南省中医院中药师采用 YJ20/1 + 1 型全自动煎药包装一体机(温州顶历医疗器械有限公司)统一煎制,浓缩为 600 mL,2 次/日,300 mL/次,服用 6 日,休息 1 d。连续治疗至孕期 12 周。

1.6 观察指标 ①观察中医辨证“数堕胎”脾肾气虚证评分^[13],包括小腹胀痛、腰膝酸软、畏寒肢冷、神疲乏力、面色无华、夜尿频多、食少纳呆、大便溏泄。小腹胀痛和腰膝酸软单项计 0 ~ 10 分,其他每项计 0 ~ 5 分。②分别于治疗前、孕前治疗后、孕后治疗后抽取空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法(上海铭睿生物科技试剂盒,批号均为 MR61121)检测血清炎症因子(IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-10)的水平,采用 BD FACSCalibur 型流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司)检测血清封闭抗体(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺);取血液 5 mL 分离血浆,采用德国美创全自动凝血分析仪检测部分纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),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-D,组织因子(TF),纤维蛋白肽 A(FPA),血小板 α 颗粒膜糖蛋白-140(GMP-140),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)。③观察两组患者受孕,超过原流产孕周,孕期达 12 周和足月分娩例数。④观察研究过程发生的所有不良反应。

1.7 疗效判定 痊愈,成功妊娠或疗效指数 $\geq 90\%$;显效, $60\% \leq$ 疗效指数 $< 90\%$;有效, $30\% \leq$ 疗效指数 $< 60\%$;无效,疗效指数 $< 30\%$ ^[14]。疗效指数 = (治疗前中医证候评分 - 孕后治疗后中医证候评分) / 治疗前中医证候评分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者足月分娩率比较 观察组患者足月分娩率 92.0%,高于对照组的 73.6% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者足月分娩比较

Table 1 Comparison of term birth between two groups 例(%)

组别	例数	受孕	超过原流产孕周	孕期达 12 周	足月分娩
对照	87	82(94.3)	68(78.2)	65(74.7)	64(73.6)
观察	88	88(100.0)	83(94.3)	82(93.2)	81(92.0) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2,7 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组患者总有效率 97.7%,高于对照组的 81.6% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effect between two groups 例(%)

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效率
对照	87	66(75.9)	5(5.7)	16(18.4)	71(81.6)
观察	88	82(93.2)	4(4.5)	2(2.3)	86(97.7) ¹⁾

2.3 两组患者中医证候比较 与本组治疗前比较,两组中医证候总评分均降低 ($P < 0.05$);孕前治疗后与对照组比较,治疗组中医证候总评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者凝血功能比较 与本组治疗前比较,两组血浆 PAI-1, FIB, t-PA, D-D, PAP, GMP-140, TAT 降低 ($P < 0.05$), PT, TF, FPA, Fig 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组血浆 PAI-1, FIB, t-PA, D-D, PAP, GMP-140, TAT 降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), PT, TF, FPA, Fig 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者血清封闭抗体比较 治疗前两组患者血清封闭抗体比较无统计学差异。与本组治疗前比较,两组孕前治疗后和孕后治疗后血清 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显降低 ($P < 0.05$),

CD8⁺ 水平明显升高 ($P < 0.05$);孕前治疗后和孕后治疗后与对照组比较,治疗组血清 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), CD8⁺ 水平明显升高 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

分

组别	时间	例数	小腹胀痛	腰膝酸软	畏寒肢冷	神疲乏力	面色无华
对照	治疗前	87	8.53 ± 2.16	7.96 ± 1.42	4.12 ± 1.27	3.86 ± 1.26	2.93 ± 0.72
	孕前治疗后		7.03 ± 1.53 ¹⁾	7.63 ± 1.35	4.06 ± 1.15	3.82 ± 0.93	1.83 ± 0.43 ¹⁾
观察	治疗前	88	8.61 ± 2.69	7.83 ± 1.59	4.62 ± 1.54	3.78 ± 1.14	2.91 ± 0.79
	孕前治疗后		4.26 ± 1.13 ^{2,4)}	4.26 ± 1.06 ^{2,4)}	2.16 ± 0.93 ^{2,4)}	1.82 ± 0.72 ^{2,4)}	1.04 ± 0.76 ^{2,3)}

组别	时间	例数	夜尿频多	食少纳呆	大便溏泄	总评分
对照	治疗前	87	1.97 ± 0.43	2.37 ± 0.86	1.96 ± 0.54	31.76 ± 7.86
	孕前治疗后		1.91 ± 0.37	2.93 ± 0.82	1.82 ± 0.49	29.57 ± 5.92 ¹⁾
观察	治疗前	88	1.83 ± 0.51	2.43 ± 0.87	1.87 ± 0.51	30.46 ± 6.94
	孕前治疗后		1.48 ± 0.42 ^{1,3)}	1.83 ± 0.41 ^{1,4)}	1.06 ± 0.39 ^{2,4)}	17.93 ± 6.18 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组孕前治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 ~ 6 同)。

表 4 两组患者凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	时间	例数	PAI-1/AU·mL ⁻¹	FIB/g·L ⁻¹	t-PA /AU·mL ⁻¹	PT/s	D-D/mg·L ⁻¹	TF/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	87	1.23 ± 0.72	2.93 ± 0.83	0.67 ± 0.21	11.62 ± 2.63	1.82 ± 0.72	64.39 ± 7.61
	孕前治疗后		1.08 ± 0.25 ¹⁾	2.48 ± 0.57 ¹⁾	0.61 ± 0.18 ¹⁾	13.92 ± 3.71 ¹⁾	1.56 ± 0.61 ¹⁾	73.64 ± 8.26 ¹⁾
观察	治疗前	88	1.37 ± 0.62	2.82 ± 0.73	0.61 ± 0.24	12.95 ± 2.47	1.84 ± 0.92	65.92 ± 7.61
	孕前治疗后		0.62 ± 0.73 ^{2,3)}	1.86 ± 0.34 ^{2,4)}	0.43 ± 0.11 ^{2,3)}	15.91 ± 3.94 ^{1,3)}	1.27 ± 0.36 ^{2,3)}	86.92 ± 9.06 ^{1,3)}

组别	时间	例数	FPA /mg·L ⁻¹	Fig /g·L ⁻¹	PAP /mg·L ⁻¹	GMP-140 /μmol·L ⁻¹	TAT /mg·L ⁻¹
对照	治疗前	87	305.92 ± 38.62	1.28 ± 0.73	0.64 ± 0.27	27.65 ± 3.67	5.62 ± 2.92
	孕前治疗后		342.92 ± 39.18 ¹⁾	2.17 ± 0.91 ²⁾	0.53 ± 0.28 ¹⁾	20.92 ± 2.92 ¹⁾	4.68 ± 1.64 ¹⁾
观察	治疗前	88	312.97 ± 39.57	1.32 ± 0.81	0.61 ± 0.24	26.83 ± 3.91	5.76 ± 2.93
	孕前治疗后		398.62 ± 40.28 ^{1,3)}	2.94 ± 0.89 ^{2,3)}	0.28 ± 0.16 ^{2,4)}	17.92 ± 2.43 ^{1,3)}	2.93 ± 1.96 ^{2,4)}

表 5 两组患者血清封闭抗体比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum blocking antibody between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	87	77.6 ± 5.16	60.37 ± 6.83	31.83 ± 5.26	1.87 ± 1.46
	孕前治疗后	87	74.69 ± 5.03 ¹⁾	54.62 ± 6.03 ¹⁾	33.92 ± 5.62 ¹⁾	1.62 ± 1.03 ¹⁾
	孕后治疗后	64	68.62 ± 4.76 ¹⁾	50.67 ± 5.83 ¹⁾	35.62 ± 5.93 ¹⁾	1.27 ± 0.92 ²⁾
观察	治疗前	88	78.13 ± 5.37	59.61 ± 6.79	29.76 ± 5.37	1.82 ± 1.53
	孕前治疗后	88	70.24 ± 5.12 ^{1,3)}	51.26 ± 6.13 ^{1,3)}	35.16 ± 5.83 ^{1,3)}	1.43 ± 0.97 ^{1,3)}
	孕后治疗后	81	63.56 ± 4.93 ^{2,4)}	48.64 ± 5.53 ^{1,3)}	38.19 ± 6.17 ^{2,3)}	1.06 ± 0.82 ^{2,3)}

2.6 两组患者血清炎症因子水平比较 与本组治疗前比较,两组孕前治疗后和孕后治疗后血清

IFN-γ, TNF-α, IL-1β 水平均明显降低 ($P < 0.05$), IL-10 水平明显升高 ($P < 0.05$);孕前治疗后和孕后

治疗后与对照组比较,治疗组血清 IFN- γ , TNF- α , IL-1 β 水平均明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), IL-10 水平明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 6。

2.7 两组患者不良反应发生率比较 观察组患者

在治疗过程中不良反应(发烧、皮疹、血清病、寒战、肝功能异常、血小板减少、红细胞减少)发生率 10.2% (9/88) 低于对照组的 23.0% (20/87) ($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum inflammatory factor between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IFN- γ /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	IL-10/pg·L ⁻¹
对照	治疗前	87	43.26 \pm 5.67	68.82 \pm 11.62	38.62 \pm 6.82	10.62 \pm 2.80
	孕前治疗后	87	37.62 \pm 5.21 ¹⁾	60.18 \pm 9.26 ¹⁾	30.61 \pm 6.17 ¹⁾	13.02 \pm 3.50 ¹⁾
	孕后治疗后	64	33.61 \pm 4.81 ¹⁾	56.62 \pm 8.37 ¹⁾	23.53 \pm 5.49 ²⁾	15.37 \pm 3.80 ¹⁾
观察	孕前治疗前	88	43.63 \pm 5.45	69.16 \pm 11.28	37.94 \pm 6.73	11.06 \pm 2.60
	孕前治疗后	88	35.61 \pm 5.17 ^{1,3)}	52.26 \pm 8.26 ^{1,3)}	17.82 \pm 5.67 ^{1,4)}	16.91 \pm 3.17 ^{1,3)}
	孕后治疗后	81	28.67 \pm 4.38 ^{2,3)}	47.26 \pm 7.61 ^{2,3)}	11.28 \pm 4.92 ^{2,4)}	18.62 \pm 3.93 ^{2,4)}

表 7 两组患者不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of occurrence of complications between two groups

例 (%)

组别	例数	发烧	皮疹	血清病	寒战	肝功能异常	血小板减少	红细胞减少
对照	87	6(6.9)	5(5.7)	1(1.1)	2(2.3)	3(3.4)	2(2.3)	1(1.1)
观察	88	3(3.4)	2(2.3)	1(1.1)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	1(1.1)

3 讨论

RSA 归属中医“数堕胎”范畴。《医学衷中参西录》言：“男女生育，皆赖肾之作强，肾旺自能荫胎，肾气盛则胎元固，自无胎漏，胎动不安之虑。”肾藏精、主生殖，为先天之本。肾精充盈，任通冲盛，胎胞安和；肾气亏虚，冲任不固，胎元不坚，易致滑胎。《景岳全书》言：“凡先天之有不足者，但得后天培养之力，则补后天之功亦可居其强半，此脾胃之气所关于人生者不小。”脾主运化，为气血生化之源，后天之本。脾气充盛，精血充足，冲任得固，胞胎得安；脾气不足，生化乏源，精亏血少，胎胞失养不固，胎失系载，而致滑胎。《傅青主女科》曰：“夫胞胎虽系于带脉，而带脉实关于脾肾。脾肾亏损，则带脉无力，胞胎即无以胜任矣。”胎儿居于母体，依赖肾气系之、精血养之；肾精充盈，脾气健运，冲任气血调和，则精血化生充足，五脏六腑得以滋养，胞胎得以稳固。因此，治疗以补肾益精，补气健脾。补肾以固胎之本，补脾以养胎之源，脾肾之气充盈为孕育的提供必要条件。

妊娠过程相似于外源物质移入，胚胎中来自父亲的抗原不断刺激母体免疫调节系统使其产生免疫因子^[15]。正常母体含有一定量的封闭抗体，妊娠过程封闭抗体能与来源于父亲的抗原结合，以免胚胎被母体免疫因子破坏。淋巴细胞免疫治疗的机制是

通过大剂量注射与女方没有血缘关系的男性淋巴细胞给复发流产患者，刺激母体的免疫应答反应，使其分泌大量的封闭抗体，患者再次妊娠后，封闭抗体可识别并与胚胎中丈夫的抗原相结合，以发挥封闭效应，保护胚胎的正常生长^[16]。

寿胎丸出自清代名医张锡纯的《医学衷中参西录》，具有补肾，安胎的功效；芍药甘草汤出自东汉张仲景的《伤寒论》，具有调和肝脾，缓急止痛的功效。本研究采用寿胎丸合芍药甘草汤加味中菟丝子滋补肝肾、固精安胎。《本草汇言》言：“菟丝子，补肾养肝，温脾助胃之药也。但补而不峻，温而不燥，故入肾经。虚可以补，实可以利，寒可以温，热可以凉，湿可以燥，燥可以润。”桑寄生补肾强骨、益血安胎。《本草再新》言：“补气温中，治阴虚，壮阳道，利骨节，通经水，补血和血，安胎定痛。”两者共为君药。续断补肾益精、活络通络、固经止带，山药健脾益胃、补精益气，党参片补气养血，白芍补气敛阴，阿胶^(烊化)补血、止血、滋阴、润燥，炒白术补脾肺气、固精安胎，炙甘草补脾益胃、益气复脉，山萸肉益肾涩精，麦冬养阴润燥生津。诸药合用补肾益精以固胎之本，补气健脾以养胎之源。

T 细胞为免疫调节最主要的细胞群，可产生并分泌多种免疫细胞以维持妊娠期间母体对胚胎的免疫耐受力^[17]。T 细胞的数目或活性异常变化时，将

导致母体免疫系统排斥胚胎,不益于妊娠稳定。 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ 是重要的 T 细胞亚群,其中 $CD3^+$, $CD4^+$ 可参与完成细胞和体液免疫,增加母体对胎儿的攻击,易出现复发性流产^[18]; $CD8^+$ 可抑制 $CD4^+$ 的活性,降低细胞和体液免疫功能^[19]。治疗后患者血清 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ 水平明显改善,表明滋肾健脾方联合淋巴细胞免疫治疗可有效改善复发性流产患者的免疫功能。凝血功能障碍是引起复发性流产的重要因素^[20]。PAI-1 外周血中重要的丝氨酸蛋白酶,能有效将纤溶蛋白酶原转化为纤溶蛋白酶,促进纤维蛋白溶解^[21]。FIB 为人体纤维蛋白组织合成的前体组织,能使溶解性纤维蛋白原组织在凝血期间转变成不能溶解纤维蛋白,使人体血液组织凝固。t-PA 是体内纤溶系统的生理性激动剂,在人体纤溶和凝血的平衡调节中发挥着关键性的作用^[18]。PT 促进红细胞黏着和血栓形成,是临床抗凝治疗的重要监测指标。D-D 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映纤维蛋白溶解功能。TF 主要通过激活凝血级联反应发挥止血作用。FPA 是反映体内凝血活性及纤维蛋白最终形成血栓的可靠指标。Fig 可以促进血小板的聚集,促进平滑肌和内皮细胞的生长、增殖和收缩。GMP-140 具有活化血小板的作用。PAP 增加血液黏滞性和外周阻力,引起内皮细胞损伤^[19]。TAT 促进胶原和去氧核糖核酸合成,趋化巨噬细胞向内膜下迁移。寿胎丸合芍药甘草汤加味治疗复发性流产脾肾气虚证患者的凝血功能明显改善,其作用机制可能与寿胎丸合芍药甘草汤加味改善凝血活性,降低血液黏度,促进局部微循环,增强机体免疫调节作用有关。IFN- γ 是水溶性二聚体细胞因子,由活化 T 细胞和自然杀伤细胞产生,辅助 T 细胞的标志性的细胞因子,具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤特性。TNF- α 主要由活化的巨噬细胞及 T 淋巴细胞产生,提高中性粒细胞的吞噬能力,增加过氧化物阴离子产生,具有抗感染、促进细胞增殖和分化等作用,与慢性乙肝、自身免疫性疾病、复发性流产、肿瘤等多种疾病的易感性相关^[22]。IL-1 β 局部低浓度时协同刺激 APC 和 T 细胞活化,促进 B 细胞增殖和分泌抗体,进行免疫调节^[23]。IL-10 能够抑制前炎症细胞因子产生;抑制 T 细胞合成 IL-2, IFN- γ 等细胞因子;可促进 B 细胞分化增殖^[24]。寿胎丸合芍药甘草汤加味治疗复发性流产脾肾气虚证患者的炎症因子水平明显改善,其作用机制可能与寿胎丸合芍药甘草汤加味具有促进炎症因子吸收,抑制炎症因子分

泌,调节机体免疫有关。

综上所述寿胎丸合芍药甘草汤加味治疗可明显改善复发性流产脾肾气虚证患者的凝血功能、血清封闭抗体,炎症因子水平,且不良反应发生率低,为复发性流产的治疗提供临床依据。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Lia G S, Denga L J, CAO Y J, 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.
- [3] 宋晓捷,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.
- [4] Gana K, Jie X B, Gaic 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] 李华,傅晓冬,柳怡,等. 补肾调冲方联合常规西药治疗复发性流产肾虚血瘀型疗效及对患者血清 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):171-175.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 王巍,马海兰,蓝雪琴,等. 淋巴细胞免疫治疗不明原因反复流产 115 例妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(11):1720-1724.
- [9] 田葱,李娟,常兴隆. 安胎种子丸治疗不明原因复发性流产临床研究[J]. 新中医,2011,43(1):53-55.
- [10] 魏竞男,王爱丽,陈彦,等. 寿胎丸合四物汤加减治疗肾虚血瘀型复发性流产患者对细胞免疫因子的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(9):1887-1889.
- [11] 王革新. 加味安奠二天汤对原因不明复发性流产患者细胞免疫因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(11):2378-2380.
- [12] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:311-313.
- [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,2002:130-131.
- [14] 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.
- [15] YANG Z G, XIN T B, ZHANG B P, 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.
- [16] Yating Q B, XIN W G, Ruanc H J, et al. Circular RNAs expressed in chorionic villi are probably involved in the occurrence of recurrent spontaneous abortion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88(4):1154-1162.
- [17] 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.
- [18] Mohammad H B, Mojgan M 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.
- [19] 杨彬,黄俊卿,张继伟.基于 HMGB₁/TLR4/NF- κ B 信号通路考察木瓜提取物对脊髓损伤大鼠的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15):167-175.
- [20] Penga F L, Jib W L, Zhuh 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.
- [21] 赵雯红,胡蜀宾,张国瑛,等.中医疗法对慢性肾功能衰竭患者 t-PA, PAI-1 的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7):297-299.
- [22] 卢芬萍,苏宁,朱明明,等.羟基红花黄色素 A 联合黄芪甲苷-IV 对 TNF- α 诱导内皮细胞凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(5):88-94.
- [23] 滕方舟,蔡唐彦,郭洁梅,等.痛风宁对急性痛风性关节炎模型大鼠 IL-1 β , TNF- α 及 NALP3 炎症体的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(17):120-125.
- [24] 李华,傅晓冬,柳怡,等.补肾调冲方联合常规西药治疗复发性流产肾虚血瘀型疗效及对患者血清 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(5):171-175.

[责任编辑 张丰丰]