

滋阴补气祛瘀饮联合西药对 ACA 阳性反复自然流产患者的影响

曾利¹, 高琼²

1 武汉市第九医院药剂科, 湖北 武汉 430081; 2 武汉市第八医院药剂科

[摘要] 目的: 探讨滋阴补气祛瘀饮联合西药对抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)阳性反复自然流产患者疗效及性激素水平的影响。方法: 将 ACA 阳性反复自然流产患者 80 例按随机数字表法分为对照组和观察组各 40 例, 对照组患者口服阿司匹林 100 mg, 每日 1 次; 肌肉注射绒毛膜促性腺性激素每次 2 000 U, 每日 1 次, 观察组在对照组治疗的基础上加用滋阴补气祛瘀饮, 治疗 3 个月后比较两组患者近期疗效, ACA 转阴率, 远期妊娠率, 治疗前后中医证候积分、子宫动脉血流参数指标及性激素水平。结果: 观察组总有效率、ACA 转阴率及远期妊娠率均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后中医证候评分低于对照组及治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后子宫动脉血流收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 水平均高于对照组及治疗前 ($P < 0.05$), 阻力指数 (resistance index, RI) 水平低于对照组及治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后人绒毛膜促性腺性激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)、孕酮 (progesterone, P) 及雌二醇 (estradiol, E₂) 水平均高于对照组及治疗前 ($P < 0.05$)。结论: 滋阴补气祛瘀饮联合西药可有效缓解 ACA 阳性反复自然流产患者临床症状, 提高远期妊娠率, 促进 ACA 转阴, 改善子宫动脉血流参数, 并有助于调节性激素水平。

[关键词] 自然流产; 反复; 性激素; 抗心磷脂抗体; 中医药; 中西医结合; 临床研究

[中图分类号] R271.9 **[文献标识码]** B

Effects of Yin-nourishing Qi-invigorating Stagnation-eliminating Drink Combined with Western Medicine on the Patients with Positive - ACA Recurrent Spontaneous Abortion

ZENG Li¹, GAO Qiong²

1 Department of Pharmacy, Ninth Hospital of Wuhan, Wuhan 430081, China;

2 Department of Pharmacy, Eighth Hospital of Wuhan

Abstract Objective: To explore the effects of Yin-nourishing Qi-invigorating stagnation-eliminating drink combined with Western medicine on clinical effects and sex hormone level of the patients with positive - ACA recurrent spontaneous abortion (RSA). Methods: Eighty patients were divided into the control group and the observation group according to random number table method, 40 cases each group, the control group took aspirin orally, 100mg, once each day; muscular injection of human chorionic gonadotropin (HCG), 2 000 U each time, once each day, the observation group took Yin-nourishing Qi-invigorating stagnation-eliminating drink, to compare short-term effects, ACA negative conversion rate, long-term pregnancy rate, TCM syndrome scores before and after treating, uterine artery blood flow parameters and sex hormone level between both groups after treating for five days. Results: The observation group was higher than the control group in total effective rate, ACA negative conversion rate and long-term pregnancy rate ($P < 0.05$); TCM syndrome scores of the observation group after treating were lower than these of the control group and the observation group before treating ($P < 0.05$); the observation group after treating was higher than the control group and the observation group before treating in PSV and EDV levels ($P < 0.05$), lower than the control group and the observation group before treating in RI levels ($P < 0.05$); HCG, P and E₂ levels of the observation group after treating were higher than these of the control group and the observation group after treating ($P < 0.05$). Conclusion: Yin-nourishing Qi-invigorating stagnation-eliminating drink combined with Western medicine could effectively relieve clinical symptoms of the patients, raise long-term pregnancy rate, promote ACA negative conversion and improve uterine artery blood flow parameters and it is helpful to regulate sex hormone levels.

Keywords spontaneous abortion, recurrent; sex hormone; ACA; TCM; integrative medicine; clinical study

自然流产是妇产科常见病与多发病之一,其中连续出现2次及以上自然流产称为反复自然流产,该病的发生与机体免疫功能异常密切相关^[1]。胎儿在子宫内发育成熟需母体内的免疫耐受机制建立后方可实现,如母体内免疫平衡失调和自身排斥效应增强,则可诱发流产甚至出现反复流产;国外学者报道,抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)可能是诱发反复自然流产和宫内死胎的关键原因^[2]。目前对于反复自然流产西医多通过抗淋巴细胞损伤、增加子宫血流灌注量和内膜厚度等对症治疗,但在缓解临床症状和提高妊娠率方面效果欠佳,无法达到根治疾病目的^[3]。中医药治疗反复自然流产已积累丰富经验,在改善近、远期疗效方面有明显优势^[4]。本文旨在探讨滋阴补气祛瘀饮联合西药对ACA阳性反复自然流产患者的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 将武汉市第九医院2014年2月至2016年8月收治的ACA阳性反复自然流产患者80例按随机数字表法分为对照组和观察组各40例。对照组患者年龄23~38岁,平均(29.12±5.76)岁;流产次数2~5次,平均(3.72±1.88)次;孕期28~107天,平均(48.53±13.05)天。观察组患者年龄24~39岁,平均(28.97±5.71)岁;流产次数2~6次,平均(3.79±1.91)次;孕期28~113天,平均(48.90±13.11)天。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 1)符合《妇产科学》^[5]西医诊断标准者;2)符合《中医妇科学》^[6]中医诊断标准者;3)年龄20~40岁;4)ACA(+),且染色体检查正常者;5)经医院伦理委员会批准,且患者及家属知情同意。

1.3 排除标准 1)近8周内接受阿司匹林、人绒毛膜促性腺性激素(human chorionic gonadotropin,

HCG)及相关中医药方法治疗者;2)合并子宫和卵巢器质性疾病者;3)生殖系统感染者;4)凝血功能障碍;5)肝肾功能障碍者;6)内分泌系统疾病者;7)药物过敏者;8)临床资料不全者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 口服阿司匹林(Bayer Vital GmbH,批号:BJ46338,规格:100 mg)每次100 mg,每天1次;肌肉注射HCG(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20033378,规格:2000 U),每次2000 U,每天1次。

1.4.2 观察组 在对照组治疗的基础上口服滋阴补气祛瘀饮,药物组成:熟地黄25 g,黄芪20 g,丹参20 g,川芎20 g,当归15 g,山萸肉20 g,山药20 g,泽泻15 g,茯苓15 g,鸡血藤10 g,菟丝子10 g。每天1剂,加水300 mL煎至150 mL,早晚分服。

两组患者均用至超过既往最长流产周数后10天停药,治疗时间均为3个月。

1.5 观察指标 1)采用珠海泉晖生物技术有限公司提供的酶联免疫吸附试剂盒测定ACA,计算百分比,同时记录患者ACA转阴例数;2)随访12个月,记录妊娠例数,计算百分比;3)依据《中医内科常见病诊疗指南》^[7]计算患者中医证候积分,包括神疲乏力、头晕目眩、面色苍白、心悸气短及月经紊乱;4)采用德国西门子公司生产X600型彩色多普勒超声诊断仪记录子宫动脉血流参数指标,包括子宫动脉血流收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)及阻力指数(resistance index, RI);5)采用放射免疫方法检测性激素指标,包括HCG、孕酮(progesterone, P)及雌二醇(estradiol, E₂),试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。6)临床疗效,显效:中医证候积分减分率>75%,随访12个月妊娠成功;有效:中医证候积分减分率为51%~75%;无效:未达上述标准^[7]。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效 两组临床疗效比较差异有统计学意义($Z=-2.179, P=0.029$);观察组总有效率为92.5%(37/40),高于对照组的72.5%(29/40),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率(%)
		例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
对照组	40	10	25.0	19	47.5	11	27.5	72.5
观察组	40	16	40.0	21	52.5	3	7.5	92.5*

2.2 ACA转阴率和远期妊娠率 观察组ACA转阴率和远期妊娠率均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者ACA转阴率和远期妊娠率比较

组别	例数	ACA转阴		远期妊娠	
		例数	百分比(%)	例数	百分比(%)
对照组	40	25	62.5	21	52.5
观察组	40	34	85.0*	30	75.0*

注:*表示与对照组比较, $P<0.05$

2.3 中医证候积分 观察组治疗后中医证候评分均低于对照组及治疗前($P<0.05$),见表3。

2.4 子宫动脉血流参数指标水平 观察组治疗后PSV、EDV及RI水平均优于治疗前及对照组治

疗后($P<0.05$),见表4。

2.5 性激素水平 观察组治疗后HCG、P及 E_2 水平均高于治疗前及对照组治疗后($P<0.05$),见表5。

表3 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

分

组别	例数	神疲乏力		头晕目眩		面色苍白		心悸气短		月经紊乱	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	4.24±0.89	1.55±0.26*	4.13±0.73	1.38±0.42*	4.19±0.87	1.43±0.48*	3.92±0.84	1.35±0.29*	4.03±0.84	1.58±0.28*
观察组	40	4.19±0.86	0.82±0.10#	4.20±0.75	0.75±0.10#	4.26±0.84	0.78±0.13#	3.99±0.86	0.72±0.13#	4.19±0.81	0.91±0.12#

注: *表示与治疗前比较, $P<0.05$; #表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后子宫动脉血流参数指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PSV(cm/s)		EDV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	31.78±3.17	35.76±4.05*	6.90±1.02	10.65±2.21*	0.91±0.14	0.76±0.12*
观察组	40	31.91±3.20	40.08±4.97#	6.99±1.05	15.18±3.10#	0.88±0.13	0.62±0.07#

注: *表示与治疗前比较, $P<0.05$; #表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HCG(U/L)		P(nmol/L)		E_2 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	4327.80±851.73	6152.22±1036.09*	27.42±4.49	40.15±6.20*	183.06±57.01	262.13±75.54*
观察组	40	4289.72±81.70	7591.67±1270.43#	27.08±4.43	63.71±8.85#	185.17±57.36	390.24±94.09#

注: *表示与治疗前比较, $P<0.05$; #表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

3 讨论

流行病学调查显示,育龄期女性反复自然流产罹患率可达6%~9%,已成为影响女性生活质量的重要疾病之一^[8];其中ACA形成被认为是诱发反复自然流产和宫内死胎形成的关键危险因素^[9]。相关研究证实,反复自然流产的发生与性激素分泌紊乱和子宫动脉血流灌注关系密切^[10];其中HCG能够刺激卵巢黄体转化为妊娠黄体,保证胚胎在宫内正常发育;P和 E_2 水平可反映优势卵泡质量和卵巢黄体功能,且与妊娠预后密切相关^[11];而子宫动脉血流参数被认为是评价子宫内腔容受性的重要指标,子宫血流灌注量增加能够有效促进胚胎着床,改善胚胎生长发育质量。

阿司匹林和绒毛膜促性腺激素均是西医治疗反复自然流产的常用药物,其中阿司匹林能够抑制血栓素 A_2 活性,降低前列环素合成量,拮抗血小板凝集黏附,避免出现绒毛蜕膜高凝反应,进而达到减轻滋养细胞ACA损伤的目的;而绒毛膜促性腺激素具有减轻植物凝集素刺激淋巴细胞效应,降低母体淋巴细胞损伤胚胎滋养层细胞等作用。但多中心回顾性研究^[12]显示,单纯西药治疗ACA阳性反复自然流产在清除ACA方面总体效果欠佳,远期宫内妊娠率低于50%。因此如何有效提

高ACA阳性反复自然流产患者妊娠率,改善患者日常生活质量已成为医学界关注的热点和难点之一。

中医将反复自然流产归为“滑胎”范畴,基本病机为肾虚血瘀;男女双方精气亏虚,则胎元结而难固,无以成实;同时,反复孕堕可进一步加重肾阴损伤,精血虚耗;如癥瘕、外伤及饮食失节,日久则冲任不畅而发为滑胎之证^[13]。故中医治疗反复自然流产应将滋肾活血、益气填髓放在首位^[14]。本研究所用滋阴补气祛瘀饮组方中熟地黄滋阴补肾;黄芪益气健脾;丹参祛瘀通络;川芎散结活血;当归生血养血;山萸肉固肾涩精;山药补中益气;泽泻渗湿泻热;茯苓益脾燥湿;鸡血藤养血调经;菟丝子补肾固精,诸药合用共奏养肾阴、散血瘀及健脾气之功。现代药理研究显示,黄芪多糖能够显著增强网状内皮系统对异常抗体的吞噬活性,降低抗原抗体复合物沉积量^[15];川芎中可溶性醇类物质可有效抑制血小板聚集活性、扩张子宫动脉、降低血液黏稠度,进而达到增加子宫血流灌注量的目的^[16];当归具有改善机体免疫系统功能、抑制异常炎症反应水平及调节性激素水平等多种作用^[17]。

本研究结果显示,观察组总有效率、ACA转阴

率及远期妊娠率均高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后中医证候评分均低于治疗前及对照组治疗后($P<0.05$),证实中西医结合治疗 ACA 阳性反复自然流产在减轻患者相关症状体征、清除ACA及提高妊娠率方面具有优势;观察组治疗后 PSV、EDV、RI、HCG、P 及 E_2 水平均优于治疗前及对照组治疗后($P<0.05$),表明在西医治疗基础上加用中药方剂辅助治疗 ACA 阳性反复自然流产,有助于增加患者子宫动脉血流灌注量,改善性激素水平。

参考文献

- [1] 李晓兰,蔡霞.反复自然流产病因分析[J].新疆医科大学学报,2009,32(6):814-816.
- [2] WURFEL W.Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions[J].J Reprod Immun,2015,108:123-135.
- [3] 罗振宇,柴冬宁,李萍,等.复发性流产病因分析及免疫治疗[J].中国妇幼保健,2016,31(4):782-784.
- [4] 吕蓓丽,归绥琪,王海燕.补肾益气方对反复自然流产患者外周血调节性 T 细胞的影响[J].复旦学报(医学版),2015,42(3):344-348.
- [5] 沈铿,马丁.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2015:112-114.
- [6] 刘敏如,谭万信.中医妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2011:415-416.
- [7] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2008:145-148.
- [8] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2014:256-257.
- [9] 张阳佳,朱宝生.复发性自然流产的病因学研究进展[J].中国妇幼保健,2015,30(10):1637-1640.
- [10] 王萌璐,陈倩.子宫动脉血流与复发性流产的关系[J].中国生育健康杂志,2016,27(5):488-490.
- [11] 尹璐,金志春.复发性流产相关免疫因素及作用机制的研究进展[J].中西医结合研究,2015,7(3):158-161.
- [12] VAQUERO E, LAZZARIN N, VALENISE H, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin[J]. Am J Reprod Immunol, 2001, 45(3): 174-179.
- [13] 李鹤梅,石民彦.利用聚类分析挖掘中药治疗反复自然流产的用药规律[J].山西中医学院学报,2016,17(2):6-8.
- [14] 徐道仙,林敏,郑建红,等.吴茱萸汤联合西药治疗反复自然流产 50 例临床观察[J].新中医,2016,48(2):141-143.
- [15] 张蕾,高文远,满淑丽.黄芩中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(21):3203-3207.
- [16] 张晓琳,徐金娣,朱玲英,等.中药川芎研究新进展[J].中药材,2012,35(10):1706-1711.
- [17] 顾江萍.中药药理学[M].上海:华东理工大学出版社,2015:922.

收稿日期:2018-10-16

作者简介:曾利(1975—),女,药师。研究方向:中药药理学及药效学研究。