

· 中医药 · 中西医结合 ·

寿胎丸联合低分子肝素钠对复发性流产患者封闭抗体和再次妊娠结局的影响

周薇^{1,2}, 雷磊¹

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湘潭市妇幼保健院中医妇科, 湖南 湘潭 411104

摘要: **目的** 探讨研究寿胎丸联合低分子肝素钠对复发性流产患者的疗效及对封闭抗体(BA)和再次妊娠结局的影响。**方法** 采用随机法对多中心生殖科 2013 年 1 月~2014 年 1 月期间收治的 120 例复发性流产患者分为治疗组和对照组,各 60 例。对照组非孕期给予阿司匹林联合泼尼松药物治疗,确定宫内再次成功妊娠后给予黄体酮联合人绒毛促性腺激素药物治疗,直至妊娠 12 周停药;治疗组非孕期给予寿胎丸联合低分子肝素钠药物治疗,确定宫内再次成功妊娠后继续给予寿胎丸联合低分子肝素钠药物治疗,直至妊娠 12 周停药。观察对比两组治疗效果、BA 阳性率变化以及再次妊娠结局。**结果** 治疗组治疗前中医证候积分和对照组无明显差异($P=0.950$),治疗后前者为(7.58 ± 0.69)分,后者为(16.34 ± 1.35)分,组间差异具有统计学意义($P=0.000$);治疗组治疗总有效率(96.67%)较对照组(81.67%)显著升高($P=0.019$);治疗前两组 BA 均为阴性,1、2、3 个疗程后实验组 BA 阳性率分别为 41.67%、70.00%、100.00%,对照组分别为 20.00%、46.67%、75.00%,组间差异均具有统计学意义($P=0.018, 0.016, 0.000$);治疗组再次妊娠率和保胎成功率分别为 80.00% 和 71.67%,对照组分别为 53.33% 和 46.67%,前者远高于后者($P=0.004, 0.009$)。**结论** 寿胎丸联合低分子肝素钠对复发性流产患者效果显著,可以有效改善 BA 阳性率和再次妊娠结局。

关键词: 寿胎丸; 低分子肝素钠; 复发性流产; 封闭抗体; 妊娠结局

中图分类号: R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0693-03

复发性流产是指在妊娠 28 周前连续至少 3 次自然流产,是生殖科的常见病和多发病。据报道,复发性流产在育龄期妇女中的发病率为 3%~5%,并且随着流产次数的增多复发性流产的发生率随之增加^[1]。复发性流产的发病因素较多,常见的遗传、内分泌失调、感染、解剖、免疫紊乱和环境因素等,具有连续性、自然性以及多在同一妊娠月份发生的特点。该疾病在祖国医学中属于“数堕胎”、“滑胎”、“屡孕屡堕”等病患范畴,其发病原因主要为:母体气血虚弱、血热、先天不足、孕后房事不节致肾虚气弱、冲任失和、胎元不固,终致屡孕屡堕。因而需补肾益气、培本固元、调理冲任以保胎元健固。研究报道,张锡纯创制的寿胎丸具有补肾益精、益气养血、培本固元的功效^[2]。孕前给予寿胎丸可调理冲任、培补天元,孕后给予此药可及早保胎,改善妊娠结局,并且对母体和胎儿不会造成不良反应。为了研究寿胎丸联合低分子肝素钠对复发性流产患者的疗效及对封闭抗体(BA)和再次妊娠结局的影响,采用随机法对 120 例患者进行分组研究。具体情况如下。

1 对象与方法

1.1 对象 随机选取我院生殖科 2013 年 1 月至 2014 年 1 月收治的 120 例复发性流产患者,采用随机法分为实验组和对照组,各 60 例。其中治疗组患者年龄 23~36(28.96 ± 3.12)岁,流产时间 42~98(62.7 ± 10.5)d;对照组患者年龄 23~38(29.03 ± 3.06)岁,流产时间 40~100(62.8 ± 10.3)d。两组患者一般资料差异无统计学意义(P 均 >0.05)。所有患者均参照中医药管理局于 2012 年颁布的《中医临床路径管理试点工作方案》^[3]中关于复发性流产的诊断标准:(1)孕 12 周内连续自然流产至少 3 次,临床经过和一般流产无异;(2)屡孕屡堕,甚至如期而堕,并伴随四肢不温、腰膝酸软、头晕耳鸣、舌淡苔白、脉象沉弱等。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 入选与排除标准 (1)同时符合中西医诊断标准,且年龄 20~40 岁;(2)夫妻双方染色体正常;(3)男方精液检查正常、抗精子抗体阴性;(4)所有入选患者夫妻双方均对本研究签署知情同意书。排除标准:(1)存在生殖器器质性病变、或生殖内分泌和甲状腺功能异常者;(2)存在生殖系统感染性疾病者;(3)抗自身抗体检查呈阳性者,如抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体等,或 TORCH 检查呈

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.05.038

基金项目: 国家自然科学基金(81473714)

通讯作者: 雷磊, E-mail: leilei1398@sina.com

阳性者;(4)夫妻双方任一方存在严重心、肝、肾、脑血管等原发性疾病,或造血系统及精神疾病者;(5)存在研究所用药物禁忌证者;(6)不愿配合本研究。

1.3 药品 寿胎丸[药材组成:菟丝子 120 g(炒),桑寄生 60 g,川续断 60 g,真阿胶 60 g]、低分子肝素钠注射液(商品名:克赛,规格:20 mg/0.2 ml/支、注册证号:X20000391、生产厂家:法国安万特制药有限公司)、阿司匹林(规格:100 mg × 30 片,注册证号:H20080331,生产厂家:德国拜耳制药厂)、泼尼松(规格:5 mg,国药准字:H12020123,生产厂家:天津力生制药股份有限公司)、黄体酮(规格:50 mg,国药准字:H20041902,生产厂家:浙江仙琚制药股份有限公司)、人绒毛促性腺激素(规格:150 U,国药准字:H20033109,生产厂家:烟台北方制药有限公司)。

1.4 治疗方法 对照组给予常规药物治疗,具体如下:(1)非孕期给予口服阿司匹林,50 mg/次,1 次/d,泼尼松 5 mg/次,1 次/d,每个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程;(2)以治疗 3 个疗程后的 6 个月内受孕记为成功妊娠,并给予成功妊娠的患者黄体酮 20 mg 和人绒毛促性腺激素 2 000 U 肌肉注射交替使用,每日 1 次,持续用药至妊娠 12 周。治疗组给予寿胎丸联合低分子肝素钠药物治疗,具体如下:(1)非孕期给予患者寿胎丸治疗,每日 1 剂,水煎后平均分为 2 份,分别于早晚服用,同时给予低分子肝素钠脐周皮下肌肉注射,剂量为 4 000 U/次,1 次/d,每个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程;(2)治疗 3 个月停药,以后 6 个月内再次怀孕记为成功妊娠,再次给予寿胎丸联合低分子肝素钠药物治疗,剂量参照非孕期用药剂量,持续用药至妊娠 12 周。

1.5 随访 对所有患者分别于治疗前和治疗 1、2、3 个疗程后的 BA 进行检测,并进行详细记录。对再次成功的妊娠患者治疗至妊娠 12 周后,行 B 超检查,以检查结果显示胎儿正常记为保胎成功。

1.6 观察指标和判定标准 统计两组治疗效果,治疗前和治疗 1、2、3 个疗程后的 BA 阳性率变化以及再次成功妊娠结局。治疗效果依据《中药新药临床研究指导原则》^[4]相关标准进行判定,其中痊愈:疗效指数 $\geq 90\%$,其中中医证候积分依据《血瘀证中西医结合诊疗共识》^[5]中相关标准对患者的具体临床症状体征的在 0~6 分间进行打分,其中重度记为 6 分、中度记为 4 分、轻度记为 2 分,分值越高,表示病情程度越严重。疗效指数 = (治疗前中医证候积分 - 治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分;显效:疗效指数为 70%~90%;有效:疗效指数为 30%

~70%;无效:疗效指数 $< 30\%$,治疗总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数。

1.7 统计学处理 将研究所有数据均录入 SPSS 20.0 统计学软件,经核对后进行处理。计数资料均用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BA 阳性率变化 治疗组和对照组治疗前 BA 均为阴性,经过治疗后,均逐渐转为阳性,且两组 1、2、3 个疗程后的 BA 阳性率差异均具有统计学意义($P = 0.018, 0.016, 0.000$)。见表 1。

2.2 两组中医证候积分和治疗效果对比分析 治疗前两组患者中医证候积分分别为(26.73 ± 2.61)分、(26.70 ± 2.63)分,差异不具有统计学意义($P = 0.950$);治疗后治疗组和对照组的中医证候积分分别为(7.58 ± 0.69)分、(16.34 ± 1.35)分,前者较后者显著降低($P = 0.000$)。经过 3 个疗程的治疗,治疗组总有效率为 96.67%,对照组为 81.67%,两组间差异有统计学意义($P = 0.019$)。见表 2。

表 1 两组治疗前、1、2、3 个疗程后 BA 阳性率对比 例(%)

组别	例数	治疗前	1 个疗程后	2 个疗程后	3 个疗程后
治疗组	60	0	25(41.67)*	42(70.00)*	60(100.00)**
对照组	60	0	12(20.00)	28(46.67)	45(75.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 2 两组治疗效果统计分析 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	60	40(66.67)	13(21.67)	5(8.33)	2(3.33)	58(96.67)*
对照组	60	23(38.33)	19(31.67)	7(11.67)	11(18.33)	49(81.67)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组再次妊娠率和保胎成功率比较 治疗组共有 48 例(80.00%)患者再次妊娠,保胎成功患者共有 43 例(71.67%),其余 5 例均再次发生早期流产;对照组共有 32 例(53.33%)患者再次妊娠,保胎成功患者共有 28 例(46.67%),其余 4 例患者均发生早期流产。两组再次妊娠率和保胎成功率比较差异均具有统计学意义($\chi^2 = 8.438, P = 0.004; \chi^2 = 6.761, P = 0.009$)。

3 讨论

目前,临床上普遍认为复发性流产和免疫因素存在紧密的关系。免疫因素引起的复发性流产可以分为同种免疫性和自身免疫性两种。前者主要和 HLA(人类白细胞抗原)的相容性有关,主要表现为

血清中 BA 呈阴性及体液免疫异常^[5-6];后者可以在患者机体内检测出如抗磷脂抗体、抗甲状腺抗体和抗核抗体等自身抗体。BA 产生障碍导致极度缺乏,不能形成有效的免疫保护状态,导致妊娠免疫耐受能力较差,进而对孕囊的种植、胎盘的生成均会产生免疫排斥反应,最终引发早期流产,久而久之,便导致复发性流产。中医学对复发性流产的认识由来已久,该病属“数堕胎”、“滑胎”、“屡孕屡堕”等范畴。引发该病的关键是肾虚脾弱。肾藏精而主生殖,古书有语“夫精者,生之本也”,亦有医家指出肾是藏精之处,唯有肾精充盈,方能培元固本,天癸成熟,则保胎固元,反之肾气亏损、天癸衰竭,而不能有子^[7]。脾统血、主运化,乃气血生化之源,脾气健旺,方能充足气血、滋养胎儿,反之脾虚气弱、气血不足、胎儿失养,终致停止发育而滑胎,久而久之则屡孕屡堕。

临床上常用的治疗复发性流产患者的药物是阿司匹林、泼尼松和强的松等。阿司匹林容易出现上腹部不适、胃黏膜损伤等胃肠道症状和过敏反应等,长期服用还会造成肝损伤;泼尼松属于糖皮质激素,长期用药可出现全身性过敏反应、并发感染、精神症状等,且具有一定的用药限制,尤其是对于肝功能异常者;强的松抗炎作用强、副作用少,但是对于肾上腺皮质功能不全者有用药限制^[8-9]。低分子肝素钠主要是通过抗凝血酶对 Xa 活动进行调节发挥作用。将该药物用于防止妊娠期妇女血栓中效果显著,对减少妊娠晚期流产具有重要的价值。邹琳等^[10]通过研究表明,低分子肝素钠注射液在复发性流产患者中效果较好,能够显著降低 D-D 水平,较单纯传统安胎对照组治疗效果更加显著,改善再次妊娠结局。

寿胎丸乃张锡纯创制,出自其著作《医学衷中参西录·医方》^[11]一书,药材组成为:菟丝子(炒)、桑寄生、川续断和真阿胶等。此方是针对最易流产的妇女所制,但并非救济之法。张锡纯^[11]认为在“数堕胎”女子受孕 2 个月后服用,可防止再次流产。其后也有很多医家用此方加味治疗“滑胎”、“胎漏”和“胎动不安”等,均取得显著效果^[12]。方中以菟丝子为君药,具有平补肾气的功效;川续断和桑寄生共为臣药,具有补肝益肾、强筋健骨、强健胎气的功用;真阿胶为辅药,乃血肉有情之珍品,补血益肾,安胎固冲;诸药合用,共奏养肾补血、健脾强筋、固本培元、益气安胎之效,终“必无流产之弊”。逯克娜^[13]通过对 60 例复发性流产患者行加味寿胎丸治疗,结果表明抗心磷脂抗体转阴率较对照组明显升高,且妊娠结局得到显著改善。另有相关研究证实:菟丝子可以增强体液免疫功能,具有调节免疫反应的作用;川续断可以抑制子

宫收缩、促进胎儿健康生长发育;桑寄生可通过促进 T 淋巴细胞增殖调节机体免疫反应^[14]。本研究中治疗组治疗总有效率和治疗后 BA 阳性率均较对照组显著提高,且再次妊娠率和保胎成功率也显著改善,表明寿胎丸联合低分子肝素钠治疗复发性流产患者效果显著,能够显著改善 BA 阳性率和再次妊娠结局,和诸多研究结果相一致。

综上所述,寿胎丸联合低分子肝素钠治疗复发性流产效果良好,能够显著改善 BA 阳性率,促进机体形成有效的免疫保护状态,改善再次妊娠率和保胎成功率,并为胎儿健康生长发育提供保障,具有良好的临床发展前景。

参考文献

- [1] 陈一红,胡继芬. 血管内皮生长因子及其可溶性受体表达水平和复发性自然流产相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(14): 1402-1404.
- [2] 潘丽,张丽华,庞丽萍. 寿胎丸加减结合绒毛促性素及雌孕激素治疗复发性流产的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(1): 82-83.
- [3] 中医药管理局. 中医临床路径管理试点工作实施方案[EB/OL]. (2012-03-06) [http://www. satcm. gov. cn/web2010/zhengwugongkai/yizhengguanli/gongzuodongtai/2012-03-06/15361. html](http://www.satcm.gov.cn/web2010/zhengwugongkai/yizhengguanli/gongzuodongtai/2012-03-06/15361.html).
- [4] 郑筱萸. 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.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839-844.
- [6] 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.
- [7] 李卫红. 陈慧依运用补肾活血法治疗复发性流产经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 554-556.
- [8] Kolte AM, van Oppenraaij RH, Qunby S, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2014, 29(5): 931-937.
- [9] Alijotas-Reig J, Llorba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. [J]. Placenta, 2014, 35(4): 241-248.
- [10] 邹琳,李洪波,彭彩玲,等. 低分子肝素钠用于治疗 D-二聚体异常升高复发性流产的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(10): 678-680.
- [11] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- [12] 管雁丞,倪张俊,黄长盛,等. 罗颂平教授运用寿胎丸治疗妇科病经验[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(2): 258-261.
- [13] 逯克娜. 加味寿胎丸对复发性流产患者抗心磷脂抗体影响的临床观察[J]. 国医论坛, 2014, 29(5): 17-18.
- [14] 张建伟,李峰. 补肾联合免疫治疗对不同频次 URSA 先兆流产患者免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(4): 414-416.