

安胎灵联合西药治疗脾肾亏虚型复发性流产 60 例*

★ 周璐 赵珊琼 (浙江省宁波市中医院妇科 宁波 315010)

摘要:目的:探讨安胎灵与绒毛膜性腺激素/黄体酮合用治疗脾肾亏虚型复发性流产,并对其外周血中 Th_1/Th_2 偏倚的调节作用。方法:用安胎灵与绒毛膜性腺激素/黄体酮治疗脾肾亏虚型复发性流产患者,以治疗前后为对照,用流式细胞仪及 ABC-ELISA 法分别检测血 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平。结果:(1)60 例复发性流产患者 54 例治愈,6 例无效,治愈率 90%。(2) CD_4^+ 治疗前后差异无显著意义($P>0.05$)。(3) CD_8^+ 治疗前后差异有极显著性意义($P<0.01$)。(4) CD_4^+/CD_8^+ 治疗前后比较差异有极显著性意义。结论:安胎灵与绒毛膜性腺激素/黄体酮合用可有效治疗脾肾亏虚型复发性流产,并调节患者外周血的 Th_1/Th_2 偏倚,降低流产风险。

关键词:复发性流产;脾肾亏虚; CD_4^+ 细胞; CD_8^+ 细胞; CD_4^+/CD_8^+ 细胞

中图分类号:R 289.5 **文献标识码:**B

复发性流产是指与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上妊娠并流产者,其发病率在育龄妇女中的发病率约为 1%,其原因可能与遗传、感染、内分泌、解剖异常等有关,十分复杂。目前研究表明,20% 或更多的与免疫有关。母胎界面与外周血的免疫紊乱, Th_1/Th_2 的偏移, Th_1 细胞的过多表达,可导致流产的发生。本病属中医学“滑胎”范畴。近年来运用中西医结合的方法治疗本病体现出独特的优势。本研究通过观察安胎灵与绒毛膜性腺激素/黄体酮合用在脾肾亏虚型复发性流产中 Th_1/Th_2 偏移的调节作用,探讨脾肾亏虚型复发性流产的发病机制与治疗新途径。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准 参照《中医证候辨治规范》^[1]、《中医诊疗常规》^[2]、《中医妇产科学》^[3],拟定标准如下:(1)早期自然流产(妊娠 12 周以内)连续 2 次或 2 次以上的复发性流产患者。(2)妊娠后出现阴道出血,或(和)腰酸、腹痛等症状和体征,检查子宫口未开,子宫增大与停经月份相符,彩超提示宫内早孕。(3)夜尿频多,面部黧黑,神疲肢倦,纳呆便溏,或月经不调,滑胎后难以再孕,舌质淡苔白,或白腻,脉细滑或沉。

1.2 排除标准 (1)排除心磷脂抗体阳性,血型抗体阳性者,排除染色体、解剖因素、感染因素及全身性疾病所致患者。(2)排除月经周期不正常、B 超及妇科检查发现子宫发育不良和子宫颈机能不正常,检查发现丈夫生殖器官发育不良、畸形的患者。

1.3 一般资料 2006 年 10 月~2008 年 6 月在我

院住院,符合脾肾亏虚型复发性流产、先兆流产患者 60 例,年龄 25~45 岁,平均 (30.3 ± 4.7) 岁。其中阴道出血 20 例(出血组),腹痛 11 例(腹痛组),腰酸 7 例(腰酸组),两种症状并存者 22 例(混合组)。

2 方法

2.1 治疗方法 中药治疗:健脾益气,补肾安胎。安胎灵以异功散加菟丝子 15 g、桑寄生 15 g、杜仲 15 g 为基础方,随证加味:阴道出血多者,加仙鹤草 20 g、地榆炭 10 g;腹痛者,加炒白芍 20 g;腹坠胀,加黄芪 20 g、升麻 10 g 等。每日 1 剂,煎水分两次服。7 天为一个疗程,服用 2 个疗程。服药期间不得服用与本病证有关的其他中西药。西药治疗:每日肌注 HCG 针 1 000 u、黄体酮针 20 mg。

2.2 观察指标及方法 采取空腹静脉血 4 ml,分装于 2 只试管。采用流式细胞仪及 ELISA 法,对患者治疗前和治疗后(2 个疗程)的 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 含量进行测定(试剂盒由北京诺诗公司生产),流式细胞仪型号:美国 COULTER 公司生产 EPIC-SXL 型。治疗组在治疗过程中(治疗开始的 2 个疗程内)治疗失败者未复查。

2.3 疗效评定标准 治愈:临床症状体征消失,彩超复查胚胎存活,发育与月份相符;无效:阴道流血增多,伴下腹疼痛,宫口渐开,或彩超提示胚胎死亡,停止发育^[4]。

2.4 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件进行处理,所有计量资料均以均数 $\pm$ 标准差表示。对所得结果进行正态性方差齐性检验。计量资料采用配对

* 基金项目:浙江省宁波市卫生局基金资助项目(NO.2005033)

t 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗组临床疗效观察 治疗后,60 例患者中临床治愈 54 例,6 例无效,治愈率 90%。其中出血组,治愈 18 例,治愈率 90.0%;腹痛组,治愈 10 例,治愈率 90.9%;腰酸组,治愈 6 例,治愈率 85.7%;混合组治愈 20 例,治愈率 90.9%。

3.2 患者外周血中各项免疫指标治疗前后对比表 1 示,治疗后患者外周血中 CD_4^+ 含量未见明显变化, CD_8^+ 含量显著下降 ($P < 0.01$) ($t = 2.772$); CD_4^+/CD_8^+ 比例值显著上升 ($P < 0.01$) ($t = 2.805$)。

表 1 治疗成功者外周血中各项免疫指标治疗前后对比

妊娠结局	指标	n	CD_4^+	CD_8^+	CD_4^+/CD_8^+
成功	治疗前	60	39.14 ± 8.31	28.82 ± 6.34	1.43 ± 0.54
	治疗后	60	40.20 ± 7.99	26.99 ± 6.35	1.59 ± 0.78

4 讨论

中医学认为“肾主生殖、主藏精”,为先天之本;脾为“气血生化之源”,为后天之本。“盖胎孕之堕,多由于冲任亏,脾肾弱,若德性幽闲,内脏平和者,决不堕也”。曾诚等也研究发现,先兆流产证型分布规律为脾肾两虚型 > 血热型 > 肾虚血瘀 > 气血虚弱型 > 外伤型^[5],可见脾肾亏虚与先兆流产关系密切。现代医学认为,复发性流产与免疫功能紊乱有关。

正常妊娠是母体免疫系统对携有父方异体抗原的胚胎进行成功识别并产生保护性免疫应答,直至胎儿娩出的过程。1968 年, Mosmann 依据小鼠 Th 细胞分泌细胞因子谱不同,首次将其分为 Th_1 、 Th_2 两个功能不同的亚群^[6]。其中 CD_8^+ 细胞属于杀伤/抑制性 T 淋巴细胞 Th_1 亚群,而 CD_4^+ 细胞属于辅助/诱导性 T 淋巴细胞 Th_2 亚群。 Th_1 型细胞因子在胎儿被母体视为同种异体移植物进行排斥时起中心作用,它对受精卵着床、滋养细胞生长、胚胎发育及胎儿生长是有害的,如 CD_8^+ 细胞; Th_2 细胞则是维持同种异体耐受的核心,抑制 TNF- α 在胎盘血管中的表达^[7]。为维持妊娠,正常情况下 Th_1/Th_2 表现初生理性的失衡,表现为 Th_2 优势状态。晓华临床发现,不明原因的习惯性流产患者 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 明显低于正常妇女^[8],王雪楠等报道:不明原因习惯性流产者血清 Th_1 细胞因子 CD_8^+ 显著高于正常对照组,而 Th_2 细胞因子 IL-10 则降低^[9]。归绥琪等发现补肾益气中药可以纠正流产模型大鼠 Th_1/Th_2 偏倚^[10]。张新宽等用健脾补肾、固气养血法治疗对此类患者,发现降低的免疫球蛋白水平有显著提高^[11]。本临床研究发现,脾肾亏虚型复发性

流产患者外周血中 CD_8^+ 含量升高,表现为 Th_1 优势状态, Th_1/Th_2 失衡,免疫耐受下降,流产风险增加。本研究在传统西药保胎治疗基础上,依照中医辨证施治的原则,采用异功散健脾益气,桑寄生、杜仲、炒白芍补肾安胎,调整阴阳气血平衡,调整体内免疫失衡。研究结果表明,安胎灵联合西药保胎可降低 CD_8^+ 含量,上调 CD_4^+/CD_8^+ 比例,有效逆转 Th_1/Th_2 偏倚,增加免疫保护,减少流产风险,临床治愈率达 90%。

安胎灵方中菟丝子,性味辛甘平,入肝肾二经,《名医别录》谓其“治男女虚冷,添精益髓,去腰疼膝冷,能补肾益精固胎”;党参健脾补气,杜仲甘温,补而不腻,温而不燥,为健脾要药,两者共为君药。方中四君子汤能通过上调外周血 T 淋巴细胞亚群 CD_4^+/CD_8^+ 比值而提高免疫功能。补肾健脾并重,使先天之气生,而后天之气化,冲任固而胎安。改善母胎界面的免疫微环境,使蜕膜局部对其产生免疫耐受,减少排斥,降低流产风险。推测本治疗方法的治疗作用可能通过对机体自身的免疫自稳态的调节途径,使 Th_1/Th_2 平衡向 Th_2 型免疫应答转换,从而使紊乱的免疫功能恢复到新的平衡,这不仅是对肾主生殖及肾主骨生髓的祖国传统医学理论予以科学解释,同时也体现了中医治疗的整体性原则,通过调节机体免疫机制而达到阴平阳秘,而且也找到了一种治疗 SRA 的有效治疗方法。本研究也为复发性流产患者病情监测和临床治疗提供理论及实践依据。

参考文献

- [1] 冷方南. 中医证候辨治规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 263-264.
- [2] 中国中医研究院广安门医院. 中医诊疗常规 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 1989: 119.
- [3] 刘敏如, 谭万信. 中医妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 482.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 45-46.
- [5] 曾诚, 岳明明. 试论先兆流产的中医证型分布规律 [J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(8): 5-7.
- [6] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. 1, Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted protein [J]. J Immunol, 2005, 175(1): 5.
- [7] 路晶. 细胞因子与妊娠 [J]. 基层医学论坛, 2007, 11(9): 831.
- [8] 晓华, 郑亚芬. 主动免疫恢复 T 辅助细胞平衡治疗习惯性流产 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21: 2 855.
- [9] 王雪楠, 彭存旭. 不明原因习惯性流产患者 Th_1/Th_2 细胞亚群的研究 [J]. 实用医技杂志, 2007, 14(18): 2 423-4.
- [10] 归绥琪, 蒋立辉, 李昆明, 等. 中药对溴隐亭致流产大鼠保胎机理的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18(10): 105.
- [11] 张新宽, 姚淑华, 郭海樱. 20 例先兆流产治疗前后免疫球蛋白水平的观察 [J]. 河南中医, 1994, 14(5): 310-311.

(收稿日期: 2008-09-02 责任编辑: 秦小珑)