

补肾活血中药联合低剂量阿司匹林治疗子宫动脉阻力增高的复发性流产非妊娠期 30 例临床研究

张 吟 史 琦 蒋 爽

(南京中医药大学附属常州市中医医院, 江苏常州 213003)

摘 要 目的:探讨补肾活血中药联合低剂量阿司匹林对子宫动脉阻力增高的复发性流产患者非妊娠期子宫动脉阻力及临床症状的影响。方法:选取2018年7月至2019年12月间符合条件的复发性流产患者60例,随机分为治疗组与对照组各30例。对照组予低剂量阿司匹林口服,治疗组在对照组基础上联合补肾活血中药。2组均从月经周期第8天开始服药,经期停药,共治疗3个月经周期。比较2组患者治疗前后黄体中期的子宫动脉阻力指数:搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、子宫动脉收缩末期峰值(S)与舒张末期峰值(D)的比值(S/D)和中医症状积分的变化。结果:治疗后2组患者子宫动脉阻力指数双侧S/D之和、PI、RI值较治疗前均显著下降(P 均 <0.05),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$);治疗组中医症状积分较治疗前显著降低(P 均 <0.05),且显著低于对照组($P<0.05$)。结论:补肾活血中药联合低剂量阿司匹林能有效改善子宫动脉阻力增高的复发性流产患者的中医临床症状,且能显著降低子宫动脉阻力,增加子宫的血流灌注,利于胚胎着床,从而预防妊娠的再次丢失。

关键词 习惯性流产;非妊娠期;肾虚血瘀;补肾活血剂;中药复方;阿司匹林

中图分类号 R714.210.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)10-0039-03

基金项目 常州市卫生健康委重大科技项目(ZD201916)

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生2次及2次以上在妊娠24周前的胎儿丢失^[1-2],育龄期妇女自然流产的发病率15%~25%, ≥ 2 次者占5%^[3]。近年来随着环境污染、工作和生活压力的增加,RSA发病率呈上升趋势,已成为妇产科疑难病症,也成为严重影响夫妻双方身心健康的医学和社会问题。RSA病因复杂,有研究发现子宫动脉血液灌注情况与RSA具有相关性^[4]。调经助孕是中医妇科优势与特色之一,中医辨证与西医辨病相结合,中西医联合治疗在提高卵细胞质量及改善子宫内膜容受性方面取得了长足的发展,对复发性流产、反复生化妊娠及反复种植失败等反复妊娠丢失的瓶颈问题积累了丰富的临床经验。基于此,笔者自2018年7月至2019年12月期间,采用补肾活血中药联合低剂量阿司匹林治疗子宫动脉阻力增高的复发性流产非妊娠期患者30例,观察其对子宫动脉阻力及临床症状的影响,取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2018年7月至2019年12月间于我院复发性流产诊疗中心门诊就诊的患者,共60例,随机分为2组。治疗组30例:平均年龄

(29.86 ± 4.15)岁;平均流产次数(2.81 ± 0.43)次;平均流产周数(8.31 ± 0.21)周。对照组30例:平均年龄(28.77 ± 5.45)岁;平均流产次数(2.32 ± 0.62)次;平均流产周数(8.72 ± 0.15)周。2组患者一般资料经统计学处理无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)连续发生2次或2次以上自然流产;(2)夫妇双方染色体核型正常;(3)通过三维超声检查无生殖道解剖结构发育异常;(4)甲状腺功能、性激素检查结果正常;(5)抗双链DNA(抗dsDNA)抗体、抗核抗体(ANA)、抗可溶性抗原(ENA)多肽谱、抗心磷脂抗体(ACA)、抗 β_2 糖蛋白1(β_2 GP1)抗体、狼疮抗凝物质(LA)阴性;(6)蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III、同型半胱氨酸正常;(7)无生殖道感染;(8)男方精液常规和精子DNA碎片率正常;(9)黄体中期阴超提示子宫动脉阻力增高,双侧子宫动脉S/D值之和 >10.5 ^[1,5-7]。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医妇科学》^[8]拟定。主证:(1)屡孕屡堕2次及2次以上者;(2)腰膝酸软;(3)经色紫黯有血块、经行不畅;(4)舌质紫黯或有瘀点、瘀斑。次证:(1)面色晦暗;(2)头晕耳

鸣;(3)夜尿频多;(4)脉沉细、弦涩。其中主证(1)必备,其余主证具备2项即可诊断,或其余主证1项、次证2项即可诊断。

1.3 纳入标准 符合中西医诊断标准;同意参与本临床试验研究,依从性好。

1.4 排除标准 有糖尿病史;有心血管疾病或血液疾病者;有血栓病史;肝肾功能异常者;过敏体质或对多种药物过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予阿司匹林肠溶片(烟台只楚药业有限公司,国药准字:H37022110,规格:25 mg/s)25 mg口服,每次1片,每日2次。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用补肾活血中药。方药组成:熟地黄10 g,当归10 g,山萸肉10 g,白术10 g,淫羊藿10 g,菟丝子10 g,川芎10 g,丹参10 g。上述中药采用颗粒剂型(江阴天江药业有限公司提供),每日1剂,分早晚2次冲服。

2组患者均从月经周期第8天开始服药,经期停药,共治疗3个月经周期。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)子宫动脉阻力参数:检查于排卵后1周进行,经阴道彩色多普勒超声测定,检测子宫动脉血流阻力参数值PI、RI、S/D。(2)中医症状评分变化:依据肾虚血瘀证候相关主症、次症,按照症状无、轻度、中度、重度分别计为0分、1分、2分、3分,统计分析各症状积分变化。

3.2 统计学方法 本研究数据采用SPSS 19.0软件包进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后子宫动脉阻力参数比较 治疗后,2组双侧S/D之和,PI、RI平均值较治疗前均显著下降($P < 0.05$),且治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后子宫动脉阻力参数比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
子宫动脉阻力(S/D, 双侧和)	12.04±1.88	9.58±1.68 ^a	12.68±2.12	10.22±1.78 [*]
PI(平均值)	3.50±0.04	2.26±0.03 ^a	3.38±0.05	2.72±0.04 [*]
RI(平均值)	0.86±0.07	0.78±0.06 ^a	0.88±0.09	0.82±0.05 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

3.3.2 2组患者治疗前后中医症状评分比较 治疗后,治疗组各症状评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$),而对照组仅有

月经不调症状较治疗前明显改善($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医症状评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

观察指标	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰膝酸软★	5.60±2.38	2.02±1.62 ^a	5.24±2.84	4.66±2.02
月经不调,经色紫黯或夹有血块★	4.90±1.39	1.8±0.62 ^a	5.16±1.02	3.30±0.57 [*]
面色晦暗	2.08±0.28	1.02±0.16 ^a	2.32±0.32	1.96±0.42
头晕耳鸣	1.86±0.35	0.67±0.12 ^a	1.79±0.24	1.56±0.22
夜尿频多	1.76±0.32	0.78±0.20 ^a	1.84±0.28	1.35±0.18
舌紫暗,有瘀斑或瘀点	1.45±0.36	0.55±0.08 ^a	1.36±0.28	1.09±0.10

注:根据不同症状在证候评分中的权重,赋予相应的症状系数,★为2,其余为1。与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

4 讨论

研究发现,在复发性流产病因学筛查过程中有将近30%的患者子宫动脉阻力明显增高,这可能造成围着床期及早孕期子宫血流灌注降低,从而阻碍子宫内膜的同步发育,影响胚胎着床及孕早期母胎界面血流供应,进而导致自然流产的发生^[2,9]。目前对复发性流产子宫动脉阻力增高的非妊娠期治疗,主要以舒张血管,改善微循环为主,常用药物有阿司匹林、地屈孕酮、硝苯地平、西地那非等,而且必须要考虑其风险及副作用。

复发性流产属中医学“滑胎”“数堕胎”范畴,根据中医妇科学“肾藏精,主生殖”,“任主胞胎”,“经水出诸肾”的理论,治疗首先以强肾固本为主。排除男方因素或女方非药物及手术所能奏效的因素,针对病因辨证论治。妇女数次堕胎损伤肾气,继而气血亏虚,肝脾功能失调,致瘀血阻滞冲任胞宫,发为本病,辨证以肾虚为本,血瘀为标,本虚标实^[10]。临证论治宜分孕前、孕后两阶段。滑胎特别强调防治并重,孕前调治,预培其损,消除引起滑胎的因素,预防流产的发生。

补肾活血方中熟地黄、山萸肉滋补肾阴,菟丝子、淫羊藿温补肾阳,白术调肝理脾,当归、川芎、丹参养血活血、行气化瘀,共奏补肾养血、行气化瘀之功。现代药理学研究证实,熟地黄具有增强机体免疫应答能力和抗氧化作用^[11-12];山萸肉有调节免疫、抗血栓、抗氧化等作用^[13];菟丝子所含的槲皮素在血小板聚集、脂质过氧化、毛细血管通透性、细胞摄取和自由基中具有积极作用^[14];淫羊藿具有降低红细胞聚集性及血液黏度,抑制血栓形成作用;白术能调节体液免疫,改善血液循环^[15];当归具有双向免疫调节作用,可双向调节子宫平滑肌,促进造血的功能;川芎含有的川芎嗪和阿魏酸均具有较好的抗血栓、抗血小板聚集和促进血管舒张的作用^[16-18]。补肾活血类药物能促进子宫和胎盘区域血液循环,改善胎盘绒毛生长发

育,阻止胎盘绒毛因缺血缺氧从子宫壁剥离流产^[19],改善肾虚血瘀诸症,从而达到治疗效果。

本研究结果提示,补肾活血中药联合低剂量阿司匹林能有效改善患者肾虚血瘀的临床症状,并能显著降低子宫动脉阻力,增加子宫血流灌注,促进内膜发育及胚胎着床,可以预防妊娠的再次丢失。由于时间及精力限制,本研究的样本量较小,在现有研究基础上,下阶段拟继续开展子宫动脉阻力增高的复发性流产患者孕后中药安胎效应机制的临床研究,以更好地彰显中医药治疗本病的特色和优势。

参考文献

- [1] Eshre Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss[EB/OL].[2020-4-16].<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.
- [2] 刘志兰,康晓敏,张晓欣,等.复发性自然流产1101例病因分析[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(3):396.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103.
- [4] YILDIZ G, YAVUZCAN A, YILDIZ P, et al. Effect of uterine artery blood flow on recurrent pregnancy loss[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(3): 326.
- [5] 曹泽毅.中华妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:465.
- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:70.
- [7] 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,2016,51(1):3.
- [8] 谈勇.中医妇科学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:160.
- [9] PIETRO L, DAHER S, RUDGE M V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women[J]. Placenta, 2010, 31(9): 770.
- [10] 张吟.反复自然流产的中医证治思路和优势[J].黑龙江中医药,2013,42(6):15.
- [11] 李发胜,徐恒瑰,李明阳,等.熟地多糖提取物对小鼠免疫活性影响[J].中国公共卫生,2008,24(9):1109.
- [12] 白琳,石柱英,杨亚军,等.罗汉果和熟地增加小鼠造血干细胞的数量和功能[J].中国比较医学杂志,2014,24(3):50.
- [13] 邱莎,杨映映,赵林华,等.山茱萸的临床应用及其用量探究[J].吉林中医药,2018,38(12):1454.
- [14] LI Y, YAO J Y, HAN C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.
- [15] 何惠娟,严英,刘琰,等.寿胎丸合丹参加味方(颗粒)联合地屈孕酮治疗早期先兆流产合并宫腔积血(肾虚血瘀)随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2018,32(4):34.
- [16] 刘福和,陈少军,倪文娟.川芎中抗血栓活性成分的计算机虚拟筛选研究[J].中国药房,2017,28(16):2182.
- [17] 姚艺新.川芎基于抗血小板聚集作用与药效成分的质量评价[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [18] 陈志民,刘建清,郭莹莹,等.川芎促血管舒张有效部位中阿魏酸的含量测定[J].中国药业,2018,27(7):11.
- [19] 梁程程.寿胎丸对RSA大鼠子宫蜕膜组织AQP表达的影响及机制研究[D].长沙:湖南中医药大学,2018.

第一作者:张吟(1979—),女,医学博士,副主任中医师,研究方向为中西医结合防治生殖障碍性疾病。13815075985@163.com

收稿日期:2020-04-30

编辑:傅如海 岐 轩

文末参考文献著录规则之文献类型和标识代码

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》中的文末参考文献著录格式,应在题名后注明“文献类型标识”,各类文献类型对应的标识代码如下:

普通图书:M;会议录:C;汇编:G;报纸:N;期刊:J;学位论文:D;报告:R;标准:S;专利:P;数据库:DB;计算机程序:CP;电子公告:EB;档案:A;舆图:CM;数据集:DS;其他:Z。

举例:

- (普通图书) 黄亚博.新世纪江苏省中医药学科发展报告[M].南京:江苏科学技术出版社,2012:前言.
- (标准) 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,1994:201.
- (期刊) 谈勇,胡荣魁.夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜[J].江苏中医药,2015,47(9):1.
- (报纸) 周蔓仪.109项中医药团体标准发布[N].中国中医药报,2015-11-27(1).
- (学位论文) 毕承明.肺癌证治规律文献研究[D].南京:南京中医药大学,2015.
- 更多参考文献著录规则及举例见本刊网站(www.jstcm.cn)首页下载专区。