

“加味补肾安胎饮”对肾虚型早期先兆流产患者性激素水平及免疫功能的影响

——附 46 例临床资料

顾 姣 史琳茜

(宜兴市中医医院, 江苏宜兴 214200)

摘 要 目的:观察在地屈孕酮治疗基础上加用加味补肾安胎饮对早期先兆流产患者性激素水平、免疫功能、保胎成功率等指标的影响。方法:将92例肾虚型早期先兆流产患者随机分成治疗组与对照组,每组46例。对照组予地屈孕酮口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用加味补肾安胎饮中药汤剂,2组疗程均为2周。观察并比较2组患者治疗前后中医证候积分、性激素[β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)]水平、T淋巴细胞亚群($CD4^+$ 、 $CD8^+$)比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值变化情况,疗程结束后比较2组患者临床疗效,随访统计2组患者保胎成功率。结果:治疗后2组患者阴道出血、下腹坠痛、双膝酸软、倦怠乏力等中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者血清 β -HCG、 E_2 、P水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者 $CD8^+$ T淋巴细胞亚群比例较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$);治疗后2组患者 $CD4^+$ T淋巴细胞亚群比例、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组临床总有效率为93.48%,明显高于对照组的78.26%($P<0.05$)。治疗组保胎成功率为93.48%,明显高于对照组的76.09%($P<0.05$)。结论:在地屈孕酮治疗基础上加用加味补肾安胎饮能明显缓解早期先兆流产患者临床症状,具有较好的保胎作用,其机制与改善性激素水平以及免疫状态、免疫耐受有关。

关键词 早期先兆流产;肾虚证;加味补肾安胎饮;地屈孕酮;性激素;免疫功能

基金项目 无锡市中医药管理局中医药科技项目(ZYKJ201908)

早期先兆流产是指发生在怀孕12周内的流产,发生率为25%~40%,主要表现为阴道少量出血,多为暗红色或血性白带,伴下腹坠痛、腰骶疼痛等症状,妇科检查示宫口未开,无妊娠组织物排出,子宫大小和孕周相符^[1]。早期先兆流产病因复杂,目前临床主要予常规保胎治疗,主要选择孕激素类药物如地屈孕酮、黄体酮,对降低流产风险有一定的作用,但确切疗效仍存在争议^[2],部分患者治疗后病情继续进展,出现出血量逐渐增多、下腹部和腰部酸痛加剧等症状,转为难免流产、不全流产或稽留流产等不良妊娠结局^[3]。中医治疗先兆流产有着悠久的历史 and 独特的见解,积累了丰富的治疗经验。

中医学认为,肾为先天之本,主生殖,肾气旺盛、肾精充沛是胚胎发育的必要基础,肾气虚衰必然造成胎动不安,因此肾虚是先兆流产的根本病机,从补肾论治本病效果确切^[4-5]。补肾安胎饮出自《中医妇科治疗学》,化裁自《医学衷中参西录》中的“寿胎丸”,加味补

肾安胎饮为宜兴市中医医院妇产科防治早期先兆流产的经验方,其在补肾安胎饮基础上加桑寄生、巴戟天两味入肝肾药物,以增强补益肝肾、安胎之效,临床疗效显著。本研究观察了在地屈孕酮治疗基础上加用加味补肾安胎饮对早期先兆流产患者中医证候积分、妊娠结局以及血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、T淋巴细胞亚群等的影响,并与单用地屈孕酮治疗的对照组进行疗效比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年9月至2021年8月在宜兴市中医医院妇产科确诊为早期先兆流产辨证属肾虚证的患者92例,用信封法随机分为治疗组与对照组,每组46例。治疗组年龄22~35岁,平均年龄(28.20 ± 4.18)岁;停经天数40~69 d,平均停经天数(48.13 ± 6.05) d;10例有流产史,其中流产1次7例,流产 ≥ 2 次3例。对照组年龄22~37岁,平均年龄(28.39 ± 4.20)岁;停经天数40~70 d,平均停经天数

(47.47 ± 5.90) d; 9例有流产史,其中流产1次6例,流产 ≥ 2 次3例。2组患者年龄、停经时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经宜兴市中医医院伦理委员会审查通过(批件号:20190815)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《妇产科学》^[6]中早期先兆流产诊断标准:有阴道少量出血、下腹痛等症状;实验室尿妊娠试验阳性;有停经史,且停经时间不超过12周;妇科检查子宫颈口未开,子宫体软,B超提示子宫大小、孕囊情况与孕周相符。

1.2.2 中医诊断标准 按照《中医妇科学》^[7]中肾虚型早期先兆流产诊断标准。主症:阴道少量出血,色黯淡且质薄,下腹坠痛。次症:双膝酸软,夜尿频繁,倦怠乏力,头晕耳鸣。舌脉:舌质淡、苔白,脉沉细而滑。具备全部主症及2项次症,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合早期先兆流产西医诊断标准和肾虚型早期先兆流产中医诊断标准;年龄22~40岁,停经天数40 d~10周;经过必要沟通,患者及配偶/家属在知情前提下自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 患异位妊娠或者葡萄胎者;染色体异常者;合并心脑血管疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全、严重营养不良、精神疾病、肢体创伤或子宫肌瘤、子宫畸形等的患者。

2 治疗方法

所有患者均接受常规保胎治疗,包括绝对卧床休息、严禁性生活、避免剧烈活动、饮食营养清淡、保持心情舒畅、口服叶酸片和维生素E等。

2.1 对照组 予地屈孕酮(达芙通,荷兰Abbott Biologicals B.V.生产,国药准字20170221,规格:10 mg $\times$ 20片)口服治疗,首日剂量为20 mg/次,2次/d,次日开始以每8 h口服10 mg维持用药。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用加味补肾安胎饮中药汤剂口服。药物组成:人参10 g,白术10 g,杜仲10 g,益智仁10 g,阿胶10 g(烊化),艾叶10 g,菟丝子10 g,补骨脂10 g,续断15 g,桑寄生15 g,巴戟天15 g。腰痛明显者,加狗脊10 g;脘腹胀满便溏者,加山药10 g、茯苓10 g。中药汤剂由宜兴市中医医院中药房统一煎制。每日1剂,水煎400 mL,分2次温服。

2组疗程均为2周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中的中医证候量化评分标准,分别

于治疗前后评估2组患者中医证候积分。阴道出血、下腹坠痛、双膝酸软、倦怠乏力4项中医证候按严重程度无、轻、中、重分别计0、2、4、6分。

3.1.2 性激素水平 于治疗前后采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测2组患者血清 β -HCG、 E_2 、P水平。

3.1.3 免疫功能指标 于治疗前后采用流式细胞仪分别检测2组患者血清T淋巴细胞亚群($CD4^+$ 、 $CD8^+$)比例,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

3.1.4 保胎成功率 随访至2组患者妊娠结束,记录分娩、流产情况,统计保胎成功率,以孕28周+分娩为保胎成功。

3.2 疗效判定标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[9]拟定疗效判定标准。痊愈:治疗5 d后阴道出血、下腹坠痛和腰部酸痛等症状消失,B超提示子宫大小、胚胎发育情况和孕周相符,孕12周胎儿正常发育;显效:治疗1周后阴道出血症状消失,下腹坠痛和腰部酸痛等症状显著减轻或基本消失,B超提示子宫大小、胚胎发育情况与孕周相符,孕12周胎儿正常发育;有效:治疗10 d后阴道出血症状消失,下腹坠痛和腰部酸痛等症状有一定改善,B超提示子宫大小、胚胎发育情况和孕周大致相符,孕12周胎儿正常发育;无效:治疗超过10 d后阴道出血症状仍未消失,下腹坠痛和腰部酸痛症状无明显改善,B超提示子宫大小、胚胎发育情况与孕周大致相符或偏小,孕12周胎儿发育不良或停止发育或流产。

3.3 统计学方法 采用效能分析和样本量(PASS)软件进行样本量估算,设定 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.80$ 。根据以往治疗情况和临床经验,按两样本均数比较公式计算出所需样本量为每组37例,因考虑有脱落病例,故增加20%样本量,扩大样本量为92例。应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析。计数资料用例或%表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;所有计量资料均满足正态分布,采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者阴道出血、下腹坠痛、双膝酸软、倦怠乏力等中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者上述积分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后性激素水平比较 治疗前2组患者血清β-HCG、E₂、P水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$)。见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后免疫功能指标比较 治疗前2组患者血清CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞亚群比例、CD4⁺/CD8⁺比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者CD8⁺ T淋巴细胞亚群比例较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$);治疗后2组患者CD4⁺ T淋巴细胞亚群比例、CD4⁺/CD8⁺比值均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为93.48%,明显高于对照组的78.26%($P<0.05$)。见表4。

3.4.5 2组患者保胎成功率比较 治疗组顺利分娩43例(其中足月分娩38例,早产5例),流产3例(其中2例为早期流产,1例为晚期流产),保胎成功率为93.48%(43/46)。对照组顺利分娩35例(其中足月分娩30例,早产5例),流产11例(其中8例为早期流产,3例为晚期流产),保胎成功率为76.09%(35/46)。治疗组保胎成功率明显高于对照组($P<0.05$)。

4 讨论

先兆流产的病因复杂多样,其中内分泌异常、免疫紊乱和子宫解剖结构异常是临床较为常见的病因。近年来随着女性职场压力和生活压力的增加,精神心理因素及环境污染因素等导致早期先兆流产的现象愈发多见。地屈孕酮是临床治疗早期先兆流产的常用孕激素药物,能改善患者内分泌激素水平,对维持妊娠具有重要意义^[10],但仍有部分患者保胎效果不尽理想,且可能引起皮肤红肿和瘙痒等不良反应。

先兆流产可归属于中医学“胎动不安”“胎漏”等范畴,对该病的阐述可追溯至《脉经》和《诸病源候论》。肾主生殖,为先天之本,人体脏腑阴阳与肾

表1 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	时间	阴道出血	下腹坠痛	双膝酸软	倦怠乏力
治疗组	46	治疗前	4.03±0.57	2.76±0.51	2.70±0.54	2.81±0.57
		治疗后	0.67±0.16 [#]	0.66±0.20 [#]	0.62±0.18 [#]	0.76±0.24 [#]
对照组	46	治疗前	4.06±0.60	2.75±0.46	2.68±0.55	2.79±0.61
		治疗后	1.13±0.25 [#]	0.92±0.28 [#]	1.07±0.29 [#]	1.24±0.35 [#]

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

表2 治疗组与对照组患者治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	β-HCG/(IU/L)	E ₂ /(ng/L)	P/(μg/L)
治疗组	46	治疗前	8 514.71±780.19	1 103.29±234.12	39.73±7.72
		治疗后	148 506.50±7 351.60 [#]	2 281.59±466.81 [#]	47.26±9.50 [#]
对照组	46	治疗前	8 390.54±751.24	1 085.74±216.38	39.62±7.58
		治疗后	117 538.26±5 970.38 [#]	1 736.82±372.07 [#]	43.40±9.17 [#]

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

表3 治疗组与对照组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺ T淋巴细胞亚群比例/%	CD8 ⁺ T淋巴细胞亚群比例/%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值
治疗组	46	治疗前	42.29±4.90	24.80±4.26	1.71±0.44
		治疗后	35.60±4.13 [#]	28.62±4.51 [#]	1.25±0.32 [#]
对照组	46	治疗前	42.43±4.86	24.53±4.35	1.73±0.41
		治疗后	38.15±4.27 [#]	26.57±4.40 [#]	1.44±0.35 [#]

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

表4 治疗组与对照组患者临床疗效比较

组别	例数	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	46	14	17	12	3	93.48 [#]
对照组	46	10	12	14	10	78.26

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

中阴阳的濡润温煦密不可分,肾气旺盛是女子胞宫发育和胎儿孕育的重要基础。本病的病机为女子素体阳虚,命火不足,或婚后房事不节,情志不调,精气耗损,损伤肾气,肾脉与冲任二脉紧密联系,导致肾虚冲任不固,气血不调,胎失所系,胎元不固,胎漏下血。由此可见,肾气虚衰是导致胎动不安的关键病机,也是导致反复流产的重要病因,故笔者团队以补肾安胎为主要治则,拟加味补肾安胎饮治疗本病。本方为笔者团队长期临床用于治疗肾虚滑胎、妊娠下血、胎动不安、胎萎不长等病的经验方,方中人参、白术药对配伍共为君药,使脾胃得益,气血化生有源,养胎安胎,起到健脾益气安胎的功效;杜仲、菟丝子、续断、桑寄生均入肝肾,共为臣药,补肝益肾、安胎止血、益肾精、强筋骨;益智仁、巴戟天和补骨脂暖肾固精、补肾助阳,共为佐药;阿胶、艾叶补血养血、止血、暖宫安胎,共为使药。现代药理学研究证实,续断、杜仲两种药物治疗先兆流产具有多成分多靶点的药理作用机制,可调节雌激素分泌,促进补体、血管内皮细胞生成^[11];菟丝子通过调节Th1/Th2细胞

因子平衡,改善先兆流产模型大鼠的妊娠结局^[12];杜仲、菟丝子、巴戟天的提取物具有免疫调节、增强免疫功能的作用^[13-14]。

β -HCG、 E_2 、P是孕妇维持妊娠的必备性激素,且与先兆流产发生密切相关,对 β -HCG、 E_2 、P水平的检测有助于临床诊断先兆流产和预测其发生风险^[15-16]。此外有报道指出,早期先兆流产患者机体处于免疫紊乱状态,可表现为 $CD4^+$ T淋巴细胞增加和 $CD8^+$ T淋巴细胞减少。 $CD4^+$ T淋巴细胞增加可增强母体细胞免疫功能,导致胚胎免疫排斥反应增强,不利于继续妊娠^[17]; $CD8^+$ T淋巴细胞是起免疫负调节的杀伤、抑制性T细胞,能抑制 $CD4^+$ T淋巴细胞介导的超敏反应,减轻对胚胎的排斥反应,有利于继续妊娠。

本研究结果显示,治疗后2组患者阴道出血、下腹坠痛、双膝酸软、倦怠乏力等症状均较治疗前明显改善,血清 β -HCG、 E_2 、P水平明显提高,表明2种治疗方案在缓解临床症状和改善内分泌激素水平方面均有积极效果,均有利于早期先兆流产患者维持妊娠和降低流产风险。治疗组临床症状、性激素水平改善程度显著优于对照组,临床总有效率明显高于对照组,表明与单用地屈孕酮治疗相比,联合加味补肾安胎饮在缓解临床症状、改善内分泌激素水平和增益临床疗效方面更有优势。治疗后2组患者 $CD8^+$ T淋巴细胞亚群比例明显升高, $CD4^+$ T淋巴细胞亚群比例、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均较治疗前明显下降,表明2种治疗方案均能改善免疫状态,减轻机体对胚胎的排斥反应,有利于维持妊娠。治疗后治疗组 $CD8^+$ T淋巴细胞亚群比例明显高于同期对照组, $CD4^+$ T淋巴细胞亚群比例、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均明显低于同期对照组,妊娠随访结果显示治疗组保胎成功率明显高于对照组,表明与单用地屈孕酮治疗相比,加用加味补肾安胎饮能改善免疫状态和免疫耐受,为胎儿的继续生长提供更有利条件,表现出更好的保胎效果。

综上,在地屈孕酮治疗基础上加用加味补肾安胎饮能明显缓解早期先兆流产患者临床症状,具有较好的保胎作用,其机制与改善性激素水平以及免疫状态和免疫耐受有关,值得进一步研究。本研究的不足主要体现在样本量偏少,可能对数据结论造成一定干扰和偏倚,后续将继续收集病例,并进行基础研究以挖掘加味补肾安胎饮调节性激素和 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T淋巴细胞比例的具体机制,以期为临床推广提供科学依据。

参考文献

[1] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专

家共识(2020年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1082.

- [2] 姜丹妮,聂小鑫.孕激素治疗先兆流产的临床研究进展[J].大连医科大学学报,2021,43(3):269.
- [3] 张硕,金志春,郭家勇,等.先兆流产的中医药治疗概况[J].中西医结合研究,2018,10(2):103.
- [4] 赵明慧,张菁,哈红,等.哈荔田教授论治早期先兆流产经验[J].时珍国医国药,2021,32(5):1238.
- [5] 陆语彤,陆启滨.陆启滨诊治脾肾阳虚型先兆流产经验[J].中医学报,2020,35(6):1230.
- [6] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:31.
- [7] 马宝璋,齐聪.中医妇科学[M].3版.北京:中国中医药出版社,2012:146.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:254.
- [9] 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,1994:67.
- [10] 马小磊,冯迟,李铁凡,等.地屈孕酮治疗早期先兆流产效果的影响因素及妊娠结局随访研究[J].现代生物医学进展,2021,21(24):4672.
- [11] 吴霜,何沁奕,邹敏,等.基于网络药理学研究续断-杜仲药对治疗先兆流产的作用机制[J].中国性科学,2022,31(4):154.
- [12] 张堃,吕向坤,焦艾丽,等.菟丝子总黄酮对先兆流产大鼠妊娠结局及Th1/Th2平衡的作用机制研究[J].现代中药研究与实践,2022,36(4):24.
- [13] 张晓芳,胡文忠,姜爱丽,等.杜仲多糖的提取方法及药理作用研究进展[J].中国新药杂志,2021,30(4):347.
- [14] 孟坤,刘冠中.天然药物淫羊藿和巴戟天的免疫调节作用研究进展[J].中国医药学报,2003,18(8):493.
- [15] SALAS A, GASTÓN B, BARRENETXEA J, et al. Predictive value of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin for pregnancy outcomes in threatened abortion in first-trimester viable pregnancies[J]. An Sist Sanit Navar, 2021, 44(1):23.
- [16] 熊荣勤,袁国敏,吴俊莉,等.孕5~8周血清孕酮(P)、 β -hCG联合B超对先兆流产患者安胎结局的预测价值[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(5):483.
- [17] 许小凤,顾灵,涂春燕,等.滋肾育胎丸治疗早期先兆流产HLA-G介导的母-胎免疫耐受效应:一项随机对照研究[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(12):1109.

第一作者:顾姣(1987—),女,医学硕士,主治中医师,研究方向:中医治疗月经病、不孕症等妇科疾病。

通讯作者:史琳茜,医学硕士,主治中医师。
qianer364656@163.com

收稿日期:2022-09-20

编辑:吴宁蔡强