环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸加减治疗原因不明复发性流产可行性分析*

陈莉莉 崔英[#] 陈晓勇 陈瑾 祝佩

(江西省妇幼保健院中医科 南昌 330006)

摘要:目的:观察环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸加减治疗原因不明复发性流产的临床疗效。方法:将 2017 年 2 月~2019 年 7 月收治的 60 例原因不明复发性流产患者分为治疗组、对照组各 30 例,治疗组采用环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸加减治疗,对照组采用低分子量肝素钙联合寿胎丸加减治疗,两组疗程均为发现怀孕起至孕 12 周。观察比较两组临床疗效,治疗前后临床症状积分、CD4⁺/CD8⁺ 值,人绒毛膜促性腺激素水平和妊娠结局。结果:治疗组总有效率为 90.00%,高于对照组的 70.00%,差异有统计学意义, $P<0.05$;治疗后,治疗组与对照组中医临床症状总积分值与治疗前相比较,均有明显下降,治疗组总积分值低于对照组,两组比较有显著性差异, $P<0.05$;两组 CD4⁺/CD8⁺ 值、人绒毛膜促性腺激素水平、妊娠成功率治疗后较治疗前均有改善,且治疗组改善程度优于对照组,两组比较有显著性差异, $P<0.05$ 。结论:环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸加减治疗原因不明复发性流产有较好的临床疗效。

关键词:原因不明复发性流产;环孢素;低分子量肝素钙;寿胎丸

Feasibility Analysis of Cyclosporine with Combined Low-molecular Weight Heparin Calcium and "Jiajian Shoutai Pilula" in the Treatment of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion*

CHEN Li-li, CUI Ying[#], CHEN Xiao-yong, CHEN Jin, ZHU Pei

(Department of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Maternal and Child Health Care Hospital, Nanchang 330006)

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of cyclosporine combined with low-molecular weight heparin calcium and "Jiajian Shoutai pilula" in the treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion. Methods: From February 2017 to July 2019, 60 admitted patients with unexplained recurrent spontaneous abortion were divided into the treatment group and the control group, with 30 cases in each group. The treatment group was treated with cyclosporine combined with low-molecular weight heparin calcium and "Jiajian Shoutai pilula", while the control group was treated with low-molecular weight heparin calcium combined with "Jiajian Shoutai pilula". The course of treatment in both groups were from the discovery of pregnancy to the 12th week of pregnancy. Observed and compared the clinical efficacy, clinical symptom scores before and after treatment, chorionic gonadotropin level and pregnancy outcome of the two groups. Results: The total effective rate of the treatment group was 90.00%, higher than 70.00% of the control group, the difference was statistically significant, $P<0.05$; after treatment, the total scores of TCM clinical symptoms in the treatment group and the control group were significantly lower than those before treatment, and the total integral value of the treatment group was lower than that of the control group, there was a significant difference between the two groups, $P<0.05$; the immune cells, levels and pregnancy success rate of the two groups were improved after treatment, and the improvement degree of the treatment group was better than that of the control group, there was a significant difference between the two groups, $P<0.05$. Conclusion: Cyclosporine combined with low-molecular weight heparin calcium and "Jiajian Shoutai pilula" has good clinical effect in the treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion.

Key words: Unexplained recurrent spontaneous abortion; Cyclosporine; Low-molecular weight heparin calcium; Shoutai pilula

中图分类号: R714.21

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.03.002

复发性流产 (Recurrent Spontaneous Abortion, RSA) 是指与同一配偶连续 2 次或 2 次以上妊娠 24 周前的胎儿丢失。RSA 发病机制较为复杂,大多数患者可能有内分泌、遗传、生殖道解剖结构异常、免疫或生殖道感染等问题,除此之外,仍有约 50% 的患者病因不明,称为不明原因复发性流产 (Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion, URSA)^[1]。本研究选取江西省妇幼保健院诊治的不明原因复发性流产患者为研究对象,探讨了环孢素联合低分子量肝素钙配合寿胎丸治疗 URSA 患者的

效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来自 2017 年 2 月~2019 年 7 月江西省妇幼保健院中医科门诊,共 60 例,随机分为治疗组、对照组各 30 例,年龄 21~35 岁,孕周 4~5 周。两组患者年龄、病情、病程等资料相比较,差异无统计学意义, $P>0.05$,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《妇产科学》^[2]复发性流产诊断标准,连续 2 次或 2 次以上自然流产史,有或

* 基金项目:江西省卫生和计生委员会中医药科研基金项目(编号:2017A104)

通信作者:崔英, E-mail: cuiying388@126.com

无阴道出血、小腹坠痛或腰酸胀痛,有停经史,血人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性;妇科检查:宫口未开,无宫颈赘生物。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中西医结合妇产科学》^[9]有关内容制定,符合肾虚型滑胎诊断。主症:连续2次或2次以上自然流产史,有或无阴道出血、小腹坠痛或腰酸胀痛;次症:经行下腹胀痛拒按;性欲减退;头晕,耳鸣。舌脉:舌淡暗,苔薄白,脉细。中医症状积分:(1)阴道出血。出血时间(轻 ≤ 5 d,1分;中6~9 d,2分;重 > 10 d,3分);出血量(轻,时有时无,1分;中,淋漓不尽,量少,2分;重,持续不断,需要垫纸,3分)。(2)小腹疼痛。轻,小腹坠胀不适,时有时无,1分;中,小腹坠胀不适,持续存在,2分;重,小腹疼痛,持续存在,3分。(3)腰痛。轻,腰胀不适,时有时无,2分;中,腰胀不适,持续存在,4分;重,腰酸胀痛,持续存在,6分。(4)心烦少寐。轻,时有时无,2分;中,持续存在,4分;重,夜寐难安,6分。(5)神疲。轻,时有时无,2分;中,持续存在,4分;重,懒于行走,6分。(6)头晕耳鸣。轻,偶有出现,1分;中,持时有时无,2分;重,频繁出现,3分。(7)夜尿频多。轻,夜寐2次,1分;中,夜寐3次,2分;重,夜寐4次,3分。以上积分0~12分为轻度,13~25分为中度,26~33分为重度。

1.3 排除标准 不符合上述诊断标准;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病;合并精神病;近3个月服用过影响生殖、内分泌功能的药物。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗组 患者于孕4~5周发现怀孕时开始使用环孢素软胶囊(国药准字H20055400),50 mg/次,每8小时口服1次,在患者服药期间每周监测体内血环孢素A(Cyclosporin A, CsA)浓度,血药浓度控制在50~500 ng/ml。维持药物浓度,每月检查淋巴细胞血液,B超见心管搏动后停用环孢素。并于发现怀孕起联合使用注射用低分子肝素钙(国药准字H10980166)5 000 U皮下注射,1次/d,注射低分子肝素钙期间每周进行1次血常规、凝血四项、肝肾功能、环孢素A血药浓度检查,依据孕妇的HCG水平、D-二聚体水平、环孢素A血药浓度及肝肾功能情况调整用药,当患者妊娠期超过上次流产半月后停用肝素,联合使用寿胎丸加减:续断10 g、菟丝子20 g、桑寄生10 g、阿胶10 g。偏肾阳虚者加巴戟天、艾叶;偏肾阴虚加早莲草、女贞子;气血虚弱者加黄芪、党参、白术、白芍;血热者加黄芩、栀子、牡丹皮;血瘀者用当归、丹参、蒲黄炭、三七;阴道出血者加仙

鹤草、藕节炭、地榆炭等。

1.4.2 对照组 发现怀孕起使用低分子肝素钙,使用方法及检查项同治疗组;当患者妊娠期超过上次流产半月后停止肝素,联合使用寿胎丸加减,加减同治疗组。

1.5 观察指标 观察比较两组临床疗效,治疗前后临床症状积分,HCG水平和妊娠结局。两组患者分别于治疗前后次日清晨空腹抽取静脉血8 ml,其中4 ml用于检测T淋巴细胞亚群,另外4 ml用于测定HCG。疗效标准采用《中药新药临床研究指导原则》^[10]先兆流产的综合疗效判定标准,痊愈:治疗5 d后阴道出血止,下腹痛、腰酸等症状消失,B超显示胚胎与孕周相符,孕12周胎儿发育正常;显效:治疗7 d后阴道出血止,下腹痛及腰酸等症状明显减轻,B超显示胚胎与孕周相符,孕12周时胎儿发育正常;有效:治疗10 d后阴道出血止,下腹痛及腰酸等症状有所减轻,B超显示胚胎与孕周相符;无效:治疗10 d后仍有阴道出血,下腹痛及腰酸等症状无减轻或加重,B超检查显示胚胎发育不良或胚胎停育。总有效=治愈+显效+有效。

1.6 统计学处理 数据处理采用SPSS22.0统计学软件,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组总有效率为90.00%,高于对照组的70.00%,差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表1。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	12(40.00)	9(30.00)	6(20.00)	3(10.00)	27(90.00)
对照组	30	5(16.67)	5(16.67)	11(36.67)	9(30.00)	21(70.00)
χ^2						2.799
P						0.005 1

2.2 两组妊娠结局比较 治疗后,治疗组妊娠成功率为83.33%,高于对照组的56.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组妊娠结局比较[例(%)]

组别	n	妊娠成功	妊娠失败
治疗组	30	25(83.33)	5(17.37)
对照组	30	17(56.67)	13(43.33)
χ^2			5.079
P			0.012 1

2.3 两组治疗前后中医症状积分比较 治疗后,治疗组与对照组中医临床症状总积分值与治疗前相比较,均有明显下降,治疗组总积分值低于对照组,两

组比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。见表 3。

表 3 两组治疗前后中医临床症状总积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	20.33± 4.79	14.97± 3.27
对照组	30	21.13± 5.72	18.00± 4.21
t		0.587 3	3.113 3
P		0.559 3	0.002 9

2.4 两组治疗前后 CD4⁺/CD8⁺值比较 治疗组治疗前后 CD4⁺/CD8⁺ 值相比较有极显著性差异, $P < 0.01$; 对照组治疗前后比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。

表 5 两组 HCG 水平比较(mIU/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周
治疗组	30	758.23± 136.04	8 184.23± 1 320.73*	43 722.23± 13 883.00*	92 619.90± 15 327.00*
对照组	30	755.17± 127.85	7 568.03± 939.45	36 870.10± 10 219.00	84 347.63± 12 099.00
t		0.089	2.082	2.177	2.320
P		0.929	0.041	0.033	0.024

注:与对照组相比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

复发性流产的发病率为 1%~3%^[5], 引起复发性流产的危险因素包括遗传、内分泌、生殖道感染、生殖道解剖结构异常、易栓症、免疫疾病和男方问题等, 患者往往因不明原因复发性流产产生巨大的心理压力^[6]。

母体免疫系统会对来源于父系的一半遗传物质的胎儿抗原发生免疫识别, 不明原因复发性流产是母体免疫耐受微环境失常导致^[7]。近年来有研究发现 URSA 与免疫耐受异常有密切关系, 一部分患者表现为炎症因子过度表达与外周免疫细胞的过度活化^[8-9]。T 淋巴细胞亚群能够维持机体内环境的稳定, 对维持母胎耐受起重要作用。其中 CD4⁺ 细胞是辅助性 T 淋巴细胞, 能增强免疫反应, CD8⁺ 细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞, 则起抑制作用。CD4⁺/CD8⁺ 比值在免疫活动低下的疾病中偏低, 而在免疫活动活跃的疾病中是偏高的, 如器官移植后排斥和自身免疫性疾病^[10]。在本研究中, 治疗后治疗组 CD4⁺/CD8⁺ 值明显下降, 且低于对照组, 母体排斥胎儿的免疫反应加强是由于在 URSA 患者体内介导细胞免疫的 CD4⁺ 细胞增多。由于人体免疫功能紊乱较难恢复正常, 而服用 CsA 可以改变患者体内 T 细胞亚群, 从而有利于患者妊娠。CsA 在母-胎免疫调节中可能起双重调节作用, 早孕期给予有效剂量的 CsA 能够促进滋养细胞生长, 改变滋养细胞形态, 促进细胞滋养细胞生长及增强侵袭力, 又可抑制妊娠失败中母体对胚胎抗原的免疫排斥, 成为治疗反复自然流产的有效药物^[11]。Groth K 等^[12]发现 CsA 可促进滋养层细胞的生长, 改善细胞形态, 增强滋养层细胞侵袭

组间比较差异显著, $P < 0.05$ 。见表 4。

表 4 两组治疗前后 CD4⁺/CD8⁺ 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	30	1.15± 0.24	0.97± 0.23	2.966	0.004
对照组	30	1.25± 0.31	1.11± 0.20	2.079	0.042
P		0.168	0.015		

2.5 两组 HCG 水平比较 经过治疗, 两组激素水平都得到较为明显的提升, $P < 0.05$; 治疗后 3 个时间点的指标值与治疗前相比较, 差异均有统计学意义, 且治疗组指标值显著高于对照组, $P < 0.05$ 。见表 5。

力。郑加永等^[13]发现妊娠过程中母体的免疫系统会对胚胎这种母体的异体移植物进行识别, 而 T 淋巴细胞属于人体外周血中相对重要的免疫细胞, 在 URSA 患者中数量、功能等均会发生明显变化, 参与母体免疫耐受环境形成的整个过程。

为防止产妇产后出血, 并快速止血, 孕妇会表现为高凝状态, 如机体内促凝血因子水平升高, 而抗凝因子水平下降, 这是机体出于自身保护的生理机制, 一般无须治疗^[14]。但诸如遗传、高龄、高血压、感染等合并症病理因素出现时便会导致孕妇出现易栓症。低分子肝素钙 (Low Molecular Weight Heparin Calcium, LMWHC) 是 20 世纪 70 年代发展起来的新型抗凝药物, 具有改善微循环的作用, 可防止血栓形成, 对于抗心磷脂抗体导致的血栓形成、胚胎缺血缺氧、胎盘微循环阻塞具有明显的作用。低分子肝素钙还能抑制补体活性, 对细胞的侵袭力及促进胚胎发育有一定的影响^[15]。低分子肝素钙可阻断血小板的黏附与聚集, 对血管新生起到有效的调控作用, 并促进患者血管壁通透性的增加。除此之外, 低分子肝素钙会抑制滋养细胞凋亡, 实现对滋养细胞增殖的调节, 促进胎儿发育。

中医将复发性流产称为“滑胎”, 归于“堕胎、小产”的范畴。中医认为, 滑胎多与先天不足、劳伤太过、情志所伤等有关。临床应采取“以预防为主, 防治结合”的措施, 坚持补肾健脾、调养气血、固养胎元的原则。当阴道出血及腹痛症状消失, 才可停药观察。寿胎丸为清代张锡纯治疗滑胎之经验方, 基本方为: 续断 10 g、菟丝子 20 g、桑寄生 10 g、阿胶 10 g。菟丝子补肾精、固胎元为君; 桑寄生、续断可补肝

肾、强筋骨为臣；阿胶能补血止血安胎为佐使^[6]；诸药合用可补肾养血、固摄安胎。肾阳虚者加巴戟天补肾阳，强筋骨，艾叶温经止血，散寒止痛；肾阴虚者加女贞子、旱莲草补益肝肾，滋阴止血；气血虚弱者加党参、黄芪、白术、白芍健脾益气，养胎载胎；血热者可用黄芩清热安胎，栀子泻火除烦，牡丹皮清热凉血；血瘀者可加当归补血活血，丹参活血化瘀，蒲黄炭、三七化瘀止血；阴道出血者加仙鹤草、藕节炭收敛止血，侧柏炭、地榆炭凉血止血。现代药理研究表明，菟丝子可抑制子宫平滑肌收缩，有利于增强体液免疫，提高造血功能^[7]；续断能对子宫平滑肌收缩起到抑制作用；阿胶中含有糖类化合物，有利于患者骨髓造血功能的提高^[8]。研究表明，补肾类中药通过改善子宫内膜的容受性、厚度、形态，增强母体保护性免疫功能等多种途径，可起到预防流产、利于妊娠维持、提高妊娠率的疗效^[19-20]。

本课题通过观察发现，运用环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸加减治疗原因不明复发性流产，总有效率可达 90%，取得了较为满意的临床疗效，患者的免疫细胞、HCG 水平、妊娠结局经治疗后均有明显改善，临床症状改善明显。综上所述，用环孢素联合低分子量肝素钙及寿胎丸的方法以补肾健脾、调养气血、固养胎元达到良好的临床治疗效果。早孕期服用环孢素可刺激绒毛滋养细胞的生长，加强其侵袭力，能更好地改善妊娠结局，降低流产率，再联合低分子量肝素钙及中药寿胎丸加减，中西医结合治疗复发性流产疗效显著，值得临床推广。

参考文献

- [1] Kuttah WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014, 41(1): 113-132.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 47-51.
- [3] 杜慧兰. 中西医结合妇产科学[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 142-148.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社 2002: 253-260.
- [5] Delabaere A, Huehon C, Deffieux X, et al. Epidemiology of loss

- pregnancy [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2014, 43(10): 764-775.
- [6] Michael F E Diejomaoh. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire [J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(Suppl 1): 38-55.
- [7] 苏健球, 刘桂英. 孕前益肾活血中药联合孕后安胎治疗不明原因复发性流产肾虚血瘀型 30 例[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(7): 85-87.
- [8] Gao Y, Wang PL. Increased CD56 (+) NK cell sandenhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 18103-18109.
- [9] Figueiredo AS, Schumacher A. The Thelper Type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy [J]. *Immunology*, 2016, 148(1): 13-21.
- [10] 何淼, 康冰, 廖世秀, 等. 环孢素 A 在原因不明复发性流产治疗中的可行性分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(5): 71-73.
- [11] Senthulnayagam B, Karthkeyan S, Sukumaran J, et al. Decidual CD56⁺ Natural Killer cells in spontaneous Early pregnancy Loss-An Immunohistochemical Study [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(10): EC27-EC29.
- [12] Groth K, Brannstrom M, Molne J, et al. Cyclosporine A exposure during pregnancy in mice: effects on reproductive performance in mothers and offspring [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(3): 697-704.
- [13] 郑加永, 张红萍, 徐晓敏, 等. 人类白细胞抗原 DQ 基因多态性与不明原因复发性流产的关联分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(1): 81-84.
- [14] 张清华, 潘静, 姚丽艳. 复发性流产患者病因构成分析 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(14): 1760-1764.
- [15] 刘莉萍. 阿司匹林联合低分子量肝素治疗 D-二聚体增高复发性流产的临床效果观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(2): 225-227.
- [16] 曹卫平, 师伟, 李霞, 等. 加味寿胎丸联合黄体酮调节 NKG2D、NKG2A 表达治疗肾虚型 URSA 作用机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(5): 488-492.
- [17] 李凤英, 王琪, 翟婷婷. 寿胎丸加味联合黄体酮治疗肾虚型先兆流产临床疗效观察 [J]. *山西中医学院学报*, 2016, 17(5): 50-51.
- [18] 苏玉美. 观察补中益气汤联合配偶淋巴细胞体外诱导免疫疗法治疗因封闭抗体阴性所致复发性流产(脾虚型)的疗效 [J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2019, 6(1): 98-99.
- [19] 谈媛, 李国华, 张勤华. 朱氏补肾活血方对肾虚血瘀型复发性流产合并抗磷脂综合征患者妊娠结局的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(8): 61-64.
- [20] 王挺, 周伟宁, 任丛勉, 等. 外周血自然杀伤 T 细胞与原因不明复发性流产的相关性分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(1): 145-147.

(收稿日期: 2020-09-27)

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

我刊已启用在线投稿系统，网址：<http://syzyjhlc.cnjournals.org>，欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。通过本网站，可实现不限时在线投稿、

审核、编辑、校对、组版等全流程功能，作者可在线查看稿件流程情况，专家可登录网站实行在线审核，并可全文查阅本刊以往刊出文章。