

补肾健脾方对复发性流产患者外周血炎症介质的影响^{*}

陈瑾¹ 张秀梅²

(1 江西省妇幼保健院 南昌 330006; 2 江西中医药大学 2020 级研究生 南昌 360004)

摘要:目的:观察补肾健脾方对复发性流产患者外周血炎症介质的影响。方法:2018 年 6~12 月,选择 30 例复发性流产患者作为治疗组采用补肾健脾方治疗,另外选择 30 例正常早孕人流患者作为正常组,比较两组外周血中的肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 、白细胞介素-2 和白细胞介素-10 表达水平。结果:治疗组患者治疗前外周血中的肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2 的浓度较正常组升高,转化生长因子- β 、白细胞介素-10 的浓度降低($P<0.05$);治疗组患者治疗后外周血中的肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 、白细胞介素-2 和白细胞介素-10 的浓度与正常组比较无显著差异($P>0.05$),总有效率达到 73.33%。结论:中药补肾健脾方可以通过调节复发性流产患者母胎界面中相关炎症介质的表达水平,从而使 Th1/Th2 之间平衡恢复正常,从而预防复发性流产的发生,达到很好的疗效。

关键词:复发性流产;补肾健脾方;外周血炎症介质

中图分类号:R714.21

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.10.016

复发性流产(RSA)的定义是指在妊娠期间,患者出现 2 次或 2 次以上的连续自然流产。目前认为正常妊娠是半同种移植成功的过程,而自然流产则是半同种移植的失败结果。RSA 的病因繁杂,其中 50%~60%与免疫因素相关^[1-2],目前已知的病因包括染色体异常、生殖道感染、内分泌异常、宫腔结构异常和免疫异常等,但是依然有 30%左右的 RSA 患者病因尚不明确,无法查到确切致病因素的 RSA 即被定义为原因不明复发性流产(URSA)。随着科学研究的进展,URSA 越来越少。近年来,国内外专家对 RSA 机制进行研究证实^[3],细胞因子表达异常导致淋巴细胞亚型 Th1/Th2 的失衡与妊娠结局密切相关,参与 RSA 的发生发展全过程。补肾健脾方在临床治疗 RSA 取得了很好的疗效,本研究用中药补肾健脾方治疗 RSA 患者,并对患者外周血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-10(IL-10)的浓度进行比较分析,意在阐明中药补肾健脾方对于 RSA 患者的相关作用机制。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6~12 月在我院就诊的 60 例患者作为研究对象,其中 30 例 RSA 患者为治疗组,30 例正常妊娠要求终止妊娠者为正常组。治疗组患者年龄 22~39 岁,平均年龄(30.68 $\pm$ 8.21)岁;妊娠次数 2~6 次,其中自然流产 2~5 次,平均自然流产 3 次。正常组患者年龄 20~38 岁,平均年龄(29.34 $\pm$ 7.36)岁;妊娠次数 2~6 次,既往有过人工流产病史 0~4 次,平均人工流产 2 次。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《妇产科学》^[4]的复发性流产诊

断标准,与同一性伴侣连续 2 次或 2 次以上自然流产,胚胎停止发育,有停经史,血人绒毛膜促性腺激素(HCG)检查阳性;伴有或不伴有阴道出血、小腹坠痛,妇科检查宫口无组织嵌顿;B 超提示:宫内妊娠。

1.3 入组标准 (1)纳入标准:符合 RSA 相关诊断标准;患者都能正常沟通,配合检查;通过相关检查不能明确具体病因;既往有正常 2 次生育病史,无自然流产病史,目前 B 超提示胚胎发育正常,要求终止妊娠。(2)排除标准:不配合治疗、检查和随访;通过相关检查提示可以解释 RSA 病因(如遗传因素、血栓因素、免疫因素、内分泌因素和宫腔环境因素);有正常生育史,但曾经有过自然流产 1 次病史,即使这次妊娠是正常的;合并其他妇科疾病。

1.4 治疗方法 治疗组给予补肾健脾方治疗,肾健脾方组成:菟丝子 10 g、黄芪 10 g、党参 9 g、白术 10 g、续断 10 g、桑寄生 15 g、黄芩 10 g 等,根据个人症状辨证后随症加减。兼痰湿:加白术、苍术等;兼肝郁:加柴胡、郁金;兼血瘀:加鸡血藤、泽兰。每天 1 剂,煎服,早晚服用,治疗周期 3 个月。正常组是正常妊娠要求终止妊娠者,未给予其他治疗措施。

1.5 观察指标 观察比较治疗前及治疗 3 个月后两组患者外周血中 TNF- α 、TGF- β 、IL-2、IL-10 的浓度。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定患者的外周血清中 TNF- α 、TGF- β 、IL-2、IL-10 水平。疗效评价标准:根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]先兆流产的综合疗效判定标准。治疗组患者通过治疗后定期随访,直到患者妊娠至三月,观察是否发生流产。痊愈:患者再次妊娠后胚胎发育较好,各项相关指标正常,未出现先兆流产的临床症状;有效:患者再次妊娠后胚胎发育尚可,但有的指标异常,有先兆

^{*} 基金项目:江西省卫生计生委中医药科研课题(编号:2017A136)

流产的临床症状,需要保胎治疗;无效:再次妊娠后胚胎发育停止,有先兆流产症状后,再次出现流产的结局。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 数据处理采用 SPSS22.0 统计软件,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 治疗组临床效果分析 跟踪随访,治疗组用中药补肾健脾方治疗后,痊愈为 13 例,患者正常妊娠直到分娩;有效为 9 例,妊娠后有相关指标异常,治疗后顺利分娩;无效为 8 例,患者再次出现流产。总有效率达到 73.33%。

2.2 两组外周血中 TNF- α 、TGF- β 、IL-2、IL-10 浓度比较 治疗组患者治疗前外周血中的 TNF- α 、IL-2 的浓度较正常组升高,TGF- β 、IL-10 的浓度较正常组降低($P<0.05$);治疗组患者治疗后外周血中的 TNF- α 、TGF- β 、IL-2 和 IL-10 的浓度与正常组比较无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组外周血中 TNF- α 、TGF- β 、IL-2、IL-10 浓度比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	IL-10 (μ g/ml)	IL-2 (μ g/ml)	TNF- α (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)
正常组	30		1.41 $\pm$ 0.24	0.62 $\pm$ 0.34	3.46 $\pm$ 0.27	2.46 $\pm$ 0.38
治疗组	30	治疗前	1.21 $\pm$ 0.35 [*]	0.81 $\pm$ 0.26 [*]	3.72 $\pm$ 0.34 [*]	2.12 $\pm$ 0.57 [*]
		治疗后	1.56 $\pm$ 0.35 [#]	0.79 $\pm$ 0.43 [#]	3.65 $\pm$ 0.51 [#]	2.39 $\pm$ 0.54 [#]
[*] t			2.581 3	-2.431 4	-3.280 0	3.518 4
[*] P			0.012 4	0.018 2	0.001 8	0.006 7
[#] t			-1.93 6	-1.698 6	-1.803 4	1.907 9
[#] P			0.057 8	0.094 8	0.076 5	0.061 4

3 讨论

妊娠是一个复杂的生理进程,胚胎与母体在免疫学中属于半同种异体抗原,然而妊娠成功的关键是取决于胚胎与母体之间的相互免疫调节^[6]。它们之间的免疫调节基本上是双向和动态平衡的,如果这一免疫调节平衡被打破,母体各种免疫系统对胚胎的排斥作用会从抑制转变成为增强,从而引发相关的病理性妊娠,甚至导致 RSA^[7]。

中医学将复发性流产归于“滑胎”的范畴,很多医家认为脾肾二脏乃“滑胎”病机之关键。“肾主生殖”“肾藏生殖之精”,肾为先天之本,藏精生髓,肾中精气充足,则正气旺盛,机体能有效地抵御外邪的侵袭,机体的免疫功能就正常;肾中精气不足,正气虚弱,免疫功能就下降。张仲景云:“四季脾旺不受邪。”李东垣《脾胃论》中道:“百病皆由脾胃衰而生也。”故脾为后天之本,为气血生化之源,脾的功能正常,人体则不易受外邪的侵扰。因此,“正气存内,邪不

可干”“正气亏虚,邪乘虚而入”。因此认为脾肾与免疫系统密切相关。根据以上中医的相关理论,对临床上出现的免疫调节异常流产,中医辨证为脾肾虚弱、胎元不固,导致屡孕屡堕,治疗多采用补肾健脾的方药。

针对复发性流产,目前中医多以肾虚血瘀为病因,肝素联合补肾活血的中药治疗 RSA 的相关研究很多,如以肝素、黄芪汤进行联合治疗的研究,且疗效显著^[8]。此外,还有研究报道认为复发性流产主要责之于肾、肝、脾三脏,治疗以补肾疏肝健脾为主,强调分期论治,注重孕后保胎^[9]。西医对于复发性流产的研究报道很多,如地屈孕酮片联合绒毛膜促性素治疗 URSA 效果良好,可调节患者 T 淋巴细胞因子及炎症介质表达水平,促进免疫平衡,从而降低流产的风险,提高保胎的成功率^[10]。

本实验选用自拟补肾健脾方,方中用黄芪补中益气,升阳固表,用菟丝子补益肝肾,填精益髓而安胎,两者为君;党参、白术补气健脾为臣,与黄芪合用,以增强其补中益气之功;桑寄生既可补肝肾养血,又能固冲任安胎;续断补肝肾强筋骨,调冲任,止血安胎。全方脾肾双补,共奏固摄安胎之效。

RSA 患者母胎界面中攻击型免疫细胞增多,可能通过细胞因子的相互调节作用,导致 Th1/Th2 失去免疫平衡,Th1 细胞因子超过 Th2 细胞因子,从而导致胚胎的丢失,引起流产的发生,通过给予 RSA 患者补肾健脾方治疗后,患者外周血中的 IL-10、TGF- β 表达水平上升,TNF- α 、IL-2 表达水平下降,从而预防流产的发生,临床观察总有效率达到 73.33%。因此,TNF- α 、IL-2、IL-10、TGF- β 等炎症介质失衡可能是导致发生 RSA 的关键因素,补肾健脾的中药可以起到很好的调节作用。

参考文献

[1]秦诗,高玉平.复发性流产的免疫学因素研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(2):165-169.
[2]杨秀芳.复发性流产病因学研究进展[J].中国妇幼保健,2015,30(23):4080-4082.
[3]PH McGuinness,D Painter,S Davies,et al.Increases in intrahepatic CD68 positive cells, MAC387 positive cells, and proinflammatory cytokines (particularly interleukin 18) in chronic hepatitis C infection[J].Gut,2000,46(2):260-269.
[4]谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:70-73.
[5]国家食品药品监督管理局.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.
[6]吴成平,张婵.复发性流产患者胎盘绒毛组织中 MMP2、MMP9、VEGF 的表达水平[J].热带医学杂志,2018,18(5):598-602,700.
[7]邓婷,谢熙,吕冰清,等.复发性流产患者绒毛膜(下转第 69 页)

检验,组内以配对样本 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率为 97.96% (48/49), 高于对照组的 83.72% (36/43), 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	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	49	23 (46.94)	17 (34.69)	8 (16.33)	1 (2.04)	48 (97.96)
对照组	43	12 (27.91)	14 (32.56)	10 (23.26)	7 (16.28)	36 (83.72)
$Z\chi^2$				2.518		4.192
<i>P</i>				0.012		0.016

2.2 两组治疗前后血脂水平比较 治疗后, 观察组 TC、TG 水平低于对照组, 且两组 TC、TG 水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	<i>n</i>	TC	TG	
治疗前	观察组	49	6.32± 0.87	3.29± 0.78	
	对照组	43	6.29± 0.84	3.25± 0.75	
	<i>t</i>		0.168	0.250	
	<i>P</i>		0.867	0.803	
治疗后	观察组	49	3.01± 0.36*	1.97± 0.39*	
	对照组	43	4.82± 0.43*	2.64± 0.52*	
	<i>t</i>		21.973	7.042	
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

NAFLD 为临床常见获得性代谢应激性肝损伤疾病,该病和遗传易感性、胰岛素抵抗等因素有着密切关联,随着肥胖症、代谢综合征发病率不断提升,NAFLD 发病率也呈快速增长趋势, 且逐渐呈低龄化发展,严重危害人类生命健康及生活质量,故探寻合理有效治疗办法尤为重要。

目前,临床常用于治疗 NAFLD 患者的西药中,多烯磷脂酰胆碱结构类似于内源性磷脂,可刺激肝组织,从而促进肝组织再生,通过转化代谢以降低机体中性脂肪及胆固醇含量,调节阶梯血脂水平,促进患者肝功能改善^[5];而水飞蓟宾是黄酮类化合物,具有强效抗氧化功能,可阻碍自由基对肝脏细胞产生破坏,促进蛋白质合成,从而促进已经受损肝脏细胞自行修复,加速新的肝脏细胞生成,达到保护机体肝脏细胞,降低血脂水平的效果^[6]。本研究结果显示,治疗后观察组治疗总有效率高于对照组,TC、TG 水

平较低, 提示脾虚湿阻型 NAFLD 患者采用自拟祛湿疗肝汤联合西药治疗,效果确切,可促进患者血脂水平得到有效改善。分析原因在于,依据 NAFLD 的临床症状,中医学将其归于“胁痛、积聚”等范畴,病因为食滞不运、肝失疏泄、痰湿凝聚,故临床治疗中应遵循健脾化痰、疏肝活血等原则。自拟祛湿疗肝汤中,取柴胡入肝、胆经,配以白芍、枳实、甘草,可升发阳气、敛阴养血柔肝,达疏肝解郁、补养肝血之效;枳实理气解郁、泻热破结,配以白芍,可调和气血,益脾和中;佩兰行脾开胃;茵陈利胆护肝、清热利湿;山楂消食健胃、收敛止痢;泽泻利水渗湿;郁金活血止痛、行气解郁^[7]。且现代药理研究表明,山楂中含有有机酸、黄酮类等有效成分,具有降压、扩张血管、调节血脂等作用,还可促进胃中酶的分泌,促进消化^[8];郁金中含有姜黄提取物,可促进机体免疫力提升,发挥降低血脂的作用^[9];茵陈中含有挥发油、绿原酸等化学成分,能促进胆汁分泌,降低血脂水平^[10]。综上所述,脾虚湿阻型 NAFLD 患者采用自拟祛湿疗肝汤联合西药治疗,效果确切,可有效改善其血脂水平。

参考文献

[1]宋寿龙,张建设,刘文宏.祛湿疗肝法联合刺络泻血疗法治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(18):1943-1946.
[2]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].现代医药卫生,2011,27(5):641-644.
[3]中华中医药学会脾胃病分会.非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(19):1706-1710.
[4]国药食品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.368-371.
[5]易默,周健,史丽萍,等.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗对非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化、血浆抵抗素与胰岛素抵抗的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(9):641-645.
[6]杨惠敏,蒋春彦.自拟中药方剂联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病患者临床疗效研究[J].实用肝脏病杂志,2018,21(3):467-468.
[7]刘梦玲,沈红艺,李中平.中医药防治非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(1):85-88.
[8]黎运呈,王艳,郑迪,等.山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝病肝细胞抗氧化作用的研究[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(1):54-56.
[9]曾欣,练美林,毛碧增.温郁金化学成分、药理作用及病害研究进展[J].药物生物技术,2017,24(6):554-560.
[10]刘玉萍,邱小玉,刘焯,等.茵陈的药理作用研究进展[J].中草药,2019,50(9):2235-2241.

(收稿日期: 2021-02-19)

(上接第 38 页)和蜕膜组织 SOCS-3 和 LIF 的表达[J].福建医药杂志,2017,39(2):54-57.
[8]宋涛.肝素联合黄芪汤治疗复发性流产的临床效果分析[J].东方药膳,2019(22):119.
[9]车蕊,王燕,方庆霞,等.中医治疗复发性流产临证思路[J].中国中医

药信息杂志,2020,27(2):99-101.
[10]塔拉,张琰,王晓彩,等.地屈孕酮片联合绒毛膜促性腺素治疗原因不明复发性流产及对 T 淋巴细胞和炎症因子影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(1):32-35.

(收稿日期: 2021-03-21)