

滋养肝肾活血祛瘀法干预滑胎患者血栓前状态临床研究

罗纳新

广西中医药大学第一附属医院妇科, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的: 观察滋养肝肾、活血祛瘀法干预滑胎患者血栓前状态的临床效果。方法: 将滑胎患者 60 例随机分为 2 组各 30 例, 治疗组给予固肾活血安胎丸治疗, 对照组给予低分子肝素组治疗, 对比 2 组患者治疗前后的凝血功能情况、症状积分、血孕酮水平、血清绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 水平, 并统计 2 组临床疗效和毒副反应情况。结果: 总有效率治疗组为 86.7%, 对照组为 83.3%, 2 组比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。治疗后除血浆凝血酶原时间、血小板计数项外, 治疗组血浆黏度、抗凝血酶、血浆蛋白 C 含量、血浆纤维蛋白原、活化部分凝血酶时间、D-二聚体等指标改善均较对照组显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组症状积分、 β -HCG 改善均较对照组显著 ($P < 0.05$); 而 2 组孕酮变化疗效相当 ($P > 0.05$)。结论: 滋养肝肾、活血祛瘀法可通过调控体内血栓前状态, 使滑胎患者凝血功能降低, 从而改善胎盘功能, 提高胚胎存活率, 值得临床推广应用。

[关键词] 血栓前状态; 滑胎; 滋养肝肾; 活血祛瘀; 安胎丸; 低分子肝素钙

[中图分类号] R271.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 01-0134-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.01.061

滑胎是指连续发生 3 次或 3 次以上自发性流产, 西医称习惯性流产, 近年常用复发性流产 (RSA) 取代习惯性流产。RSA 是常见的妊娠疾病, 30%~40% 的复发性流产原因不明^[1], 育龄妇女复发性流产的发生率为 0.4%~1.0%^[2]。血栓前状态 (PTS) 是指多种因素引起止血、凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程, 具有易导致血栓形成的多种血液学改变。近年来, 血栓前状态造成的复发性流产呈逐年增长的趋势, 给患者造成一定的身心损害。目前, 对 RSA 的发病机理及防治研究成为医药界的难点与热点课题。临床中, 笔者应用滋养肝肾、活血祛瘀法治疗血栓前状态造成的习惯性流产, 疗效满意, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 参照《妇产科学》(全国高等医药院校教材第 8 版)的有关内容拟定: ①病史: 复发性流产 3 次或 3 次以上。②症状: 不同程度的下腹痛和(或)腰酸背痛、下坠感和(或)阴道出血。③辅助检查: 尿妊娠试验阳性; 血清绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、孕酮 (P) 水平与孕周基本相符; 超声波检查提示宫内见妊娠囊。④妇科检查: 子宫颈口未开, 子宫增大与孕周相符。⑤血液检查符合血栓前状态诊断: 血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 下降, 血小板计数增多, 血小板聚集功能试验增高, 血浆纤维蛋白原测定升高, 血浆黏度测定增高, 体外血栓形成试验增高, 抗凝血酶 (AT)

下降 (小于 259.8 mg/L), 血浆蛋白 C 含量减少, D-二聚体增加。

1.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中滑胎之肝肾虚血瘀证标准。主症: ①屡孕屡堕; ②阴道流血, 色暗或血块; ③小腹隐痛或下腹坠胀或腰部酸胀。次症: ①五心烦热; ②口干咽燥; ③情志不舒, 胸胁胀满; ④腰膝酸软; ⑤头晕耳鸣。舌脉: 舌质淡暗或有瘀点, 苔薄白; 脉沉涩。凡具备主症①+②或(和)③, 次症任意 2 项参照舌、脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合中医肝肾虚血瘀证滑胎诊断标准及西医诊断标准者。

1.4 排除标准 ①因遗传、生殖器及肿瘤或畸形、感染等原因或不明原因的流产; ②过敏体质或对多种药物过敏者; ③合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者; ④近期曾采用同类药物治疗致疗效难以判断者; ⑤合并神经、精神病患者; ⑥不愿合作者。

1.5 脱落标准 ①自动退出治疗, 不能坚持者; ②观察过程中出现严重不良反应者, 发生并发症或特殊生理变化不宜继续受试、自动退出者均为脱落病例; ③依从性差, 未按规定用药, 无法判断疗效, 或资料不全等影响疗效及安全性判断者。

1.6 一般资料 选取 2012 年 7 月—2014 年 1 月间就诊于广西中医学院第一附属医院妇科门诊或住院的滑胎患者, 共 60 例。所有患者按就诊顺序随机分为 2 组各 30 例, 2 组患者年

[收稿日期] 2015-09-13

[作者简介] 罗纳新 (1968-), 女, 副主任医师, 主要从事妇产科临床工作。

龄、病程、胎产情况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗组 给予经验方固肾活血安胎丸颗粒剂治疗。处方:当归、白术、茯苓、桑寄生、续断、蒲黄、五灵脂各 10 g,白芍 20 g,川芎 5 g,菟丝子 15 g。采用免煎中药颗粒(由江苏省江阴市天江药业有限公司生产),每天 1 剂,开水冲服。

2.2 对照组 给予注射用低分子量肝素钙[兆科药业(合肥)有限公司生产]治疗,皮下注射 5000 IU,每天 1 次。

2 组均以 3 周为 1 疗程,症状未消除但妊娠继续患者可继续用药,用药一般至以往流产发生的妊娠周之后。治疗期间均嘱患者注意休息,禁止性生活,禁增加腹压的活动,饮食宜清淡之品,不宜吃辛辣厚味等刺激性强的食物,起居有规律,睡眠充足,避风寒,防感冒。同时进行心理支持治疗,以解除其心理紧张情绪及应急状态。

3 观察指标与统计学方法

3.1 症状体征 治疗前及疗程结束对患者阴道流血量、阴道出血天数、腹痛腹胀、五心烦热、胸胁胀满、口燥咽干、腰膝酸软、头晕耳鸣等症状进行评分。根据上述症状的轻、中、重之不同,分别设定不同分值,轻(1分),中(3分),重(5分)。再综合以上各症状评分的总和,以症状积分涵盖总分的 1/3 比例分级,判定病情程度如下:7 分以下为轻度,7~21 分为中度,21 分及以上为重度。

3.2 性激素 孕酮(P)、 β -HCG 治疗前、治疗过程中每周各测定 1 次,至疗程结束。

3.3 血栓前状态标志物 PT、APTT,血小板计数(BPC),血小板聚集功能试验:血浆纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度测定;体外血栓形成试验:AT、血浆蛋白 C 含量(PC),D-二聚体(D-D)检测,治疗前后各检查 1 次。

3.4 盆腔 B 超 观察先兆流产患者孕囊情况。

3.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 版软件进行统计处理,所有的统计检验均采用双侧检验。计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,2 组间采用独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用 Radit 分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 痊愈:治疗后 7 天内阴道出血停止,小腹疼痛、腰酸胀痛等症消失;B 超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符;症状积分值减少 $\geq 95\%$;孕 12 周时胎儿发育正常。显效:治疗后 14 天内阴道出血停止,小腹疼痛及腰酸胀痛等症明显减轻;B 超检查子宫大小、胚胎发育与孕周基本相符;70% \leq 症状积分值减少 $< 95\%$;孕 12 周时胎儿发育正常。有效:治疗后 21 天内阴道出血停止,小腹疼痛及腰酸胀痛等症有所减轻;B 超子宫大小、胚胎发育与孕周基本相符;30% \leq 症状积分值减少 $< 70\%$ 。无效:治疗后阴道出血超过 21 天未止,小腹疼痛及腰酸胀痛等症无减轻或有加重;B 超检查子宫

大小与孕周基本相符或小于孕周,胚胎发育不良或停止发育,甚至流产;症状积分值减少 $< 30\%$ 。保胎成功率:妊娠时间超过以往发生流产周数时 B 超提示胎儿正常为保胎成功。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率治疗组 86.7%,对照组 83.3%,2 组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),2 组临床疗效相当。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效例(%)
治疗组	30	15(50.0)	7(23.3)	4(13.3)	4(13.3)	26(86.7)
对照组	30	11(36.7)	7(23.3)	7(23.3)	5(16.7)	25(83.3)

4.3 2 组治疗前后凝血功能比较 见表 2、表 3。治疗后除 PT、BPC 项外,治疗组血浆黏度、AT、PC、FIB、APTT、D-D 等指标改善均较对照组更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后凝血功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	血浆黏度(mPa·s)	AT (mmol/L)	PC(mmol/L)	FIB(g/L)
治疗组	30	治疗前	1.64 \pm 0.11	80.24 \pm 2.04	90.45 \pm 6.79	11.37 \pm 0.97
		治疗后	1.20 \pm 0.08 ^①	113.59 \pm 3.50 ^①	114.23 \pm 8.31 ^①	3.50 \pm 0.84 ^①
对照组	30	治疗前	1.58 \pm 0.09	81.30 \pm 1.94	91.04 \pm 5.74	10.75 \pm 1.07
		治疗后	1.45 \pm 0.07	91.60 \pm 2.35	98.24 \pm 6.51	4.10 \pm 0.98

与对照组比较,① $P < 0.05$

表3 2组治疗前后凝血功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	PT(s)	APTT(s)	BPC($\times 10^9/L$)	D-D(g/mL)
治疗组	30	治疗前	10.10 \pm 0.65	24.33 \pm 2.14	195.45 \pm 39.41	1.65 \pm 0.54
		治疗后	10.59 \pm 0.33	44.68 \pm 4.06 ^①	213.61 \pm 40.11	0.34 \pm 0.34 ^①
对照组	30	治疗前	9.85 \pm 0.79	25.04 \pm 1.17	209.34 \pm 43.05	1.59 \pm 0.67
		治疗后	11.10 \pm 0.54	35.76 \pm 3.33	210.54 \pm 38.52	0.52 \pm 0.48

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后症状积分、血 P、血 β -HCG 比较 见表 4。治疗后治疗组症状积分、 β -HCG 均较改善对照组更显著($P < 0.05$);而 2 组 P 变化疗效相当($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后症状积分、血 P、血 β -HCG 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	症状积分	P(ng/mL)	β -HCG(mIU/mL)
治疗组	30	22.30 \pm 7.13	26.73 \pm 7.28	32517.30 \pm 14375.01
		10.50 \pm 5.30 ^①	33.78 \pm 8.83	125370.30 \pm 15307.41 ^①
对照组	30	21.75 \pm 6.38	27.58 \pm 6.89	35194.73 \pm 16480.77
		20.37 \pm 5.47	31.69 \pm 7.53	102451.80 \pm 14586.59

与对照组比较,① $P < 0.05$

5 讨论

中医学认为,滑胎病因归纳起来不外乎四方面:或脾肾两虚,胎失所载;或阴虚血热,胎元不固;或气血虚弱,胎失所养;或瘀血内阻,胎失所养^[4]。肾藏生殖之精,因此肾气亏虚

为滑胎的根本。目前,大多文献及研究都集中在补肾安胎这一方面,而活血化瘀安胎的近期文献鲜见报道,但瘀血内阻冲任,损伤冲任,使气血失和,孕后胎失所养而堕的病患临床并不少见。中医学对于活血化瘀安胎早有论述,如《内经》主张若妊娠合并大积大瘀之疾,也主张用化瘀之品。而张仲景《金匮要略》中就提出了活血安胎、祛瘀安胎法,应用桂枝茯苓丸治妊娠合并癥瘕。

现代医学认为,RSA病因复杂,主要由染色体异常、解剖因素、内分泌异常、免疫因素、感染、血栓前状态等因素引起。PTS是指多种因素引起止血、凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学改变。近年来研究显示,PTS与RSA密切相关^[3]。研究显示,存在血栓前状态的妊娠丢失妇女,胎盘梗死的发生率达72%~89%,有血栓倾向的妇女,妊娠并发症高达49%~65%,而正常妊娠妇女只有18%~22%,其危险性增加了3~8倍^[4]。抗凝血酶(AT)是血浆中最重要的抗凝物质之一。有研究显示,AT缺陷症妇女妊娠丢失率为28%~30%,妊娠丢失的危险性增加2倍^[5]。蛋白C系统是具有抗凝作用的血浆蛋白系统,包括PC等。有学者研究认为,66%妊娠丢失患者至少有一种凝血缺陷从而导致血栓倾向,当易栓因素或凝血缺陷合并存在时,发生妊娠丢失的危险性增加14倍^[6]。

通过有关检测有可能识别血栓前状态,这对及时加以处理,防止其发病无疑具有重要的临床意义。该病的治疗,临床上主要应用低分子肝素钙,但应用肝素可出现凝血功能异常、血尿等不良反应。寻找有效的中医药治疗血栓前状态滑胎的方法和药物成为是中医学研究的重要课题之一。固肾活血安胎丸是全国著名中医药专家陈慧依教授的经验方,陈老认为滑胎以肾虚为主,与肝脏有关,兼夹肝郁、血瘀等,治疗主张滋养肝肾为根本大法,辅以活血化瘀安胎。固肾活血安胎丸由经典古方当归芍药散合失笑散加减而成。现代药理研究表明,所用方药中的菟丝子、续断能促进孕激素分泌,使子宫蜕膜孕激素含量增加,促进黄体功能;续断有抗维生素E缺乏的作用;菟丝子、白术有双向调节机体免疫功能的作用;白术能纠正T细胞亚群分布紊乱的状态,并抑制子宫的收缩;当归、白芍均

有调节子宫平滑肌功能和增强机体免疫功能的作用;白芍能提高Ts细胞数量。近年来,国内外学者在当归芍药散的现代药理学研究方面做了大量的工作,证实了当归芍药散具有调节神经内分泌系统、提高卵巢功能、改善血液流动性和调节血液凝固纤溶系统等作用。而蒲黄、五灵脂能明显降低血黏度,改善血流动力,改善血液循环;五灵脂又可缓解子宫平滑肌痉挛,从而起到安胎作用。

综上所述,滋养肝肾活血祛瘀法可能通过调控凝血、纤溶功能,改善复发性流产血栓前状态,维持胚胎生长发育过程中内环境的稳定,改善胎盘血液循环,提高胎儿存活活力。固肾活血安胎丸在本科室临床应用十余年,疗效确切,安全性高,提高了滑胎患者保胎的成功率,具有一定的临床意义及研究价值。

[参考文献]

- [1] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:219-220.
- [2] 徐勇,霍梅. 反复自然流产妇女血栓前状态的检测[J]. 临床检验杂志,2003,21(3):172-173.
- [3] Porte TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005, 1:85-101.
- [4] Many A, Schreiber L, Rosner S, et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia[J]. Obstet Gynecol, 2001, 98:1041-1044.
- [5] Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutation in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss[J]. N Engl J Med, 2000, 343:1015-1018.
- [6] Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy[J]. N Engl J Med, 1999, 340:9-13.

(责任编辑:冯天保)