

## · 临床论著 ·

中西医结合治疗抗心磷脂抗体阳性反复  
早期自然流产临床观察舒 静<sup>1</sup> 缪 频<sup>1</sup> 王若楷<sup>2</sup>

**内容提要** 目的:寻找一种无须用皮质激素、阿斯匹林或肝素的方法治疗抗心磷脂抗体阳性的反复流产。方法:选择 23 例抗心磷脂抗体阳性反复流产者为研究组,对其采用中药加绒毛膜促性腺激素和黄体酮的方法进行治疗;另 18 例同样病例为对照组,仅采用多种维生素治疗。抗心磷脂抗体采用酶联免疫吸附法测定。结果:研究组抗心磷脂抗体转阴率为 86.9%(20/23 例),流产治愈率为 82.6%(19/23 例),抗体转阴者的流产治愈率为 95%(19/20 例);对照组的流产治愈率为 16.7%(3/18 例),两组流产治愈率比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。结论:用中药加绒毛膜促性腺激素和黄体酮的方法能有效治愈抗心磷脂抗体阳性的反复流产。

**关键词** 反复流产 抗心磷脂抗体 中药 绒毛膜促性腺激素 黄体酮

**Clinical Observation on Effect of Chinese Herbal Medicine Plus Human Chorionic Gonadotropin and Progesterone in Treating Anticardiolipin Antibody-Positive Early Recurrent Spontaneous Abortion** SHU Jing, MIAO Pin, WANG Ruo-jie *The First Hospital of Ningbo City, Zhejiang (315010)*

**Objective:** To find a method without corticosteroids, aspirin or heparin for treatment of anticardiolipin antibody-positive early recurrent spontaneous abortion (AARSA). **Methods:** Twenty-three patients of AARSA in the treated group were treated with Chinese herbal medicine (CHM) plus human chorionic gonadotropin and progesterone, and 18 patients in the control group were treated with multi-vitamin only. The change of anticardiolipin antibody was determined by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). **Results:** After treatment, anticardiolipin antibody negative converted in 20 cases (86.9%) of the treated group. The cure rate of abortion in the treated group was 82.6% (19/23), which was raised to 95% (19/20) in those patients with antibody negative conversion, while in the control group, it was 16.7% (3/18) merely, comparison between the two groups in cure rate showed significant difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** CHM plus human chorionic gonadotropin and progesterone could cure AARSA effectively.

**Key words** recurrent spontaneous abortion, anticardiolipin antibody, Chinese herbal medicine, human chorionic gonadotropin, progesterone

反复自然流产是妇科常见病,可由内分泌、染色体、免疫及生殖器官解剖异常等多种原因引起,其中有相当一部分病例无明显原因。近年来,许多学者提出反复自然流产与体内存在自身免疫抗体有关,流产与抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APA)之间的相关性越来越受到国内外学者的重视。抗磷脂抗体是一组自身免疫性抗体,包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies, ACA)和狼疮抗凝抗体(Lupus anticoagulant, LA)。对反

复自然流产 ACA 阳性者的治疗,文献中报道的方法多是低剂量阿斯匹林、皮质类固醇激素、肝素,或上述几种方法的结合治疗<sup>(1~3)</sup>。我院自 1996 年尝试对反复自然流产 ACA 阳性者进行中西医结合治疗,无须用上述药物,取得满意的临床效果。

## 资料与方法

1 临床资料 对 1996 年 1 月~2001 年 1 月期间来我院就诊的反复自然流产者行内分泌激素测定、夫妇染色体检测及 B 超检查,排除有糖尿病或甲状腺功能异常、黄体功能不健、染色体异常及生殖器畸形的

1. 宁波市第一医院妇产科(浙江 315010); 2. 宁波市李惠利医院妇产科  
万方数据

情况,均经 B 超证实为胚胎停止发育或已发生不全流产、完全流产,孕期及非孕期 ACA 均为阳性,所有病例均连续发生 2 次或 2 次以上自然流产,无红斑狼疮或血栓性疾病史病例 41 例,随机分为两组。治疗组 23 例,年龄 24~35 岁,平均(28.5±3.1)岁,对照组 23 例,年龄 23~34 岁,平均(27.3±2.9)岁。

2 方法

2.1 标本采集及制备 研究组及对照组治疗前及治疗后 2 个月均空腹采肘静脉血 3ml,然后分离血清,进行 ACA 测定,应尽量采用新鲜血清(不可用溶血、脂血标本)进行实验,标本可于 2~8℃ 冷藏 1 周,但不能反复冻融。

2.2 ACA 的检测方法 以酶联免疫吸附法测定<sup>(4)</sup>。酶联免疫试剂盒由上海鸿志生物工程有限公司生产,测定 ACA-IgM 和 ACA-IgG,最后用酶标仪读数,波长 450nm。

2.3 治疗方法 研究组服用中药汤剂,主方为党参 15g 黄芪 15g 当归 12g 白术 12g 黄柏 9g 茵陈 12g 知母 12g 黄芩 9g 丹参 12g 茯苓 9g,连续服用 2~3 个月,直至 ACA 转为阴性。夫妇双方均同时服用叶酸 10mg,每天 3 次;维生素 C 0.2g,每天 3 次(金施尔康(中美上海施贵宝制药有限公司生产)或 21-金维他 1 粒(杭州民生药业集团有限公司生产),每粒均含多种维生素及微量元素,每天 1 次,每例夫妇均需连续服上述多种维生素至少 3 个月。抗体转为阴性者准予妊娠。

每例于基础体温上升 16~18 天行尿或血 β-绒毛膜促性腺激素(β-HCG)测定,确定妊娠后开始服用上述中药 7~10 天,并予黄体酮 20mg 每天 1 次肌肉注射 1 周,同时每天 1 次肌肉注射 HCG 2000u 2 周,然后改用 HCG 1500u 每天 1 次肌肉注射 1 周,此后同法用 HCG 1000u,于停经 50 天左右行 B 超检查,如肯定有心管搏动,继续肌肉注射 HCG 1000u 直至妊娠满 12 周。对照组的治:仅服用上述多种维生素。观察两组自然流产的治愈率。

3 统计学方法 采用卡方检验。

结 果

1 ACA 分布情况 治疗组中 ACA IgM 阳性 11 例,IgG 阳性 9 例,IgM 与 IgG 同时阳性 3 例;对照组中 ACA IgM 阳性 9 例,IgG 阳性 7 例,IgM、IgG 同时阳性 2 例。两组 IgM 和 IgG 的阳性率差异无显著性( $P>0.05$ )。

2 两组自然流产的治愈情况 见表 1。治疗组

中 23 例接受治疗,20 例 ACA 转为阴性,转阴率为 86.9%(20/23 例),19 例妊娠至足月,并获得健康婴儿,流产治愈率为 82.6%(19/23 例)。抗体转阴者的流产治愈率为 95%(19/20 例)。对照组 3 例妊娠至足月,其余均再次发生流产或胚胎停止发育,流产治愈率仅为 16.7%(3/18 例)。治疗组与对照组自然流产的治愈率比较,差异有显著性( $P<0.01$ )。

表 1 两组自然流产的治愈率比较

组别	总例数	治愈例数	治愈率(%)
治疗	23	19	82.6*
对照	18	3	16.7

注:与对照组比较,\* $P<0.01$

讨 论

随着生殖免疫学的进展,人们开始从免疫学的角度认识反复自然流产,已发现有多种自身抗体与反复自然流产有关,过去认为原因不明的流产,其实许多为自身抗体异常,抗磷脂抗体为其中之一<sup>(5)</sup>。有学者提出,反复自然流产是 APA 综合征的一种表现,15%~40%的反复自然流产者 ACA 或 LA 阳性。ACA 阳性者常出现胚胎或胎儿的丢失,或出现血栓的症状。APA 综合征的临床症状各例之间有着极大的不同,有些仅表现为反复流产,或妊娠晚期的胎儿死产,严重者可出现红斑狼疮或血栓形成。本研究中只选择有早孕胚胎丢失的病例,且无其他异常临床表现的 ACA 阳性者为研究对象。

ACA 引起流产的确切机理尚不十分清楚,大多数学者认为可能是 ACA 与血管内皮细胞上的磷脂相结合,使血管内皮受损,前列环素合成减少,前列环素 A<sub>2</sub> 与前列环素比例失调,导致局部血管内血栓形成,或与血小板膜上的磷脂结合,引起血小板凝聚,血栓形成。由于蜕膜血管内血栓形成,胚胎血供受阻,造成流产的发生<sup>(6)</sup>。据此,ACA 阳性者于再次妊娠前应采取治疗,使抗体转阴性后再妊娠。国外文献报道多采用激素或阿斯匹林或肝素治疗,也有将上述几种药物结合起来应用<sup>(1~3)</sup>,国内也有类似的报道<sup>(7)</sup>,但上述药物在孕早期应用均有一定的副作用<sup>(2)</sup>,宜尽量减少使用。

鉴于 ABO 血型不合所致的流产,国内主要采用中药治疗,已获得较好的疗效<sup>(8)</sup>,说明中药对机体免疫有调节作用。

中药的现代研究表明<sup>(9)</sup>:黄芩中的主要成分黄芩甙和黄芩素有抑制过敏及变态反应的作用;党参有调节机体免疫的功能,黄芪是一种免疫调节剂,具有免疫增强作用及双向调节作用。当归能扩张外周血管及免

疫调节作用,丹参可改善外周循环障碍,并有抗凝和促纤溶作用;白术有抗凝及扩张血管的作用,知母中的芒果甙有免疫抑制效应。另外知母常与黄柏配伍,起滋阴泻火作用,黄芪等补气药有益气升阳而助热的作用,知母可制其燥热。

综合以上药物的作用,它们可能通过免疫调节、扩张血管、抗凝和促纤溶的作用,使体内抗体转阴,抑制血栓形成,从而阻断病理过程的发生。

还有学者提出,APA 综合征患者体内抗滋养细胞抗体可能直接作用于滋养细胞,也可能 APA 与滋养细胞细胞表面的磷脂结合成磷脂抗体复合物,直接或间接影响滋养细胞功能,使绒毛膜促性腺激素分泌不足;最近有证据提示 APA 可直接结合到滋养层细胞,抑制细胞滋养层转化为合体滋养层及滋养层的浸润和植入<sup>(5,10)</sup>。以上论点为本研究的 HCG 的应用提供了理论依据,予 HCG 肌肉注射可补充绒毛膜促性腺激素的不足及利于胚胎的着床,同时应用黄体酮可产生协同作用。另外, HCG 和黄体酮在胎母免疫反应的调节中有免疫抑制作用<sup>(11)</sup>,中药结合 HCG 及黄体酮治疗 ACA 阳性反复自然流产的文献报道较少。

也有学者提出无症状的 APA 综合征不需治疗<sup>(12)</sup>。本研究认为 ACA 阳性者应于再次妊娠前控制抗体,使其转阴,并尽早地确定妊娠,一旦确定妊娠即开始前述的中西药治疗。治疗组中 1 例抗体转阴性者再次流产,为孕 40 天开始用药,说明围着床期的用药非常重要,但尚需更多的病例证实。对照组中有 3 例治愈,均为 IgM 阳性者,说明 IgM 的致病性相对较弱,亦或与抗体滴度有关,因本组资料中抗体是定性测定,无法判断抗体滴度,为不足之处。另外,从治疗结果还可得出另一结论,对 ACA 阳性转阴后妊娠者孕早期 3 个月的治疗很重要,无需整个孕期服药。

## 参 考 文 献

1. Kuttah WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent

pregnancy loss: Treatment with heparin in pregnant and low-aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;174:1584—1589.

2. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169:1411—1417.

3. Patison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for woman with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;183:1008—1012.

4. Harris EN. Special report: the second international anticardiolipin antibody standardization workshop/the kingston antiphospholipid antibody study group. *Am J Clin Pathol* 1990 ;94:476—484.

5. 王一理. 自身免疫与流产. 见:曹缙孙主编. 现代围产医学. 北京:人民卫生出版社, 2000:180—189.

6. Robert M, Silver MD, Branch DW. Recurrent miscarriage: autoimmune considerations. *Clin Obstet Gynecol* 1994 ;37:745—760.

7. 陆丽华, 罗来敏, 戴钟英, 等. 抗心磷脂抗体与流产. 实用妇产科杂志 1999 ;15:275.

8. 籍孝诚. 母婴血型不合溶血病. 见:曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社, 1999:650.

9. 颜正华主编. 中药学. 北京:人民卫生出版社, 1991:116—806.

10. 谈一飞. 妊娠与系统性红斑狼疮. 见:曹缙孙主编. 现代围产医学. 北京:人民卫生出版社, 2000:354—358.

11. 林其德. 妇产科与免疫学. 见:曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社, 1999:93.

12. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant woman with antiphospholipid antibodies need to be treated? *Am J Obstet Gynecol* 1997 ;176:1099—1100.

(收稿 2001-09-12 修回 2002-01-16)

## 第七届全国中西医结合肾脏疾病学术会议征文通知

中国中西医结合肾脏疾病专业委员会决定,于 2003 年 3 月在海南省海口市召开第七届全国中西医结合肾脏疾病学术会议。交流中西医结合肾病诊治的新进展、新经验和新技术。会议期间,将有多位国内著名专家和香港、新加坡专家学者出席并做专题学术报告。凡内科、儿科、中医科有关肾病方面的临床诊疗经验、临床实验室研究及基础研究等论文,均可来稿。只要 800 字以内的论文摘要,不要全文,论文请用 WPS 或 Word 中文编辑系统打印,并请附论文的 3.5 吋软盘。通讯地址、邮政编码及联系电话请务必写清楚。投稿时请寄审稿费 20 元(请用邮政汇款,勿夹在投稿信中)。截稿日期 2002 年 11 月 30 日(以邮戳为准)。

来稿、汇款请寄:海南省海口市白水塘路 48 号 海南省农垦总局医院医教部(邮政编码:570311)熊纪洪收,联系电话:0898-66826489。