

滋阴养胎方对先兆流产患者 Th1/Th2 细胞因子平衡状况的影响

王丽梅¹ 张建业¹ 王利红² 郁金芬¹ 黄艳星¹

先兆流产是孕早期最常见的并发症之一,近年来,由于环境污染加重、社会生活工作压力增加,以及孕妇平均年龄偏大,患病率逐年升高,成为危害孕妇及胎儿健康的重要原因^[1]。目前认为,先兆流产的发病原因,主要有内分泌功能不足、免疫因素、生殖器官疾病、遗传基因缺陷、环境因素等几个方面,其中内分泌原因中,由黄体功能不全所致流产占自然流产原因的 25%~60%^[2],而免疫因素中 Th1/Th2 的平衡失调与先兆流产关系密切^[3]。

中医治疗先兆流产以从脾肾论治居多^[4],但由于保胎者,大多有流产史,甚则多次流产,所以受孕后心理紧张,夜不能寐,心肝郁火,损伤肾阴,以致心肾不能相济,子宫失于固藏,江苏省中医院夏桂成教授认为心肾不交是产生流产的关键^[5]。基于中医补肾宁心理论以及先兆流产的分子机制,笔者在临床上选用夏桂成教授经验方滋阴养胎方,选择 Th1 型细胞 IL-2、Th2 型细胞 IL-10 及内分泌指标血孕酮 (progesterone, P) 及人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, β -HCG) 作为观察指标,探讨补肾宁心法对先兆流产患者内分泌及免疫机制的影响。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 根据《中华妇产科学》^[6] 中的诊断标准拟定:停经 12 周以内,或伴有阴道流血或(和)腹痛或(和)腰酸;妇科检查见宫颈口未开,子宫体软,大小与孕周相符;尿妊娠试验阳性或血 β -HCG >2.9 mIU/mL;B 超检查见宫内妊娠,胎囊或胚胎(胎儿)存活。

1.2 中医辨证标准 中医肾阴虚证先兆流产诊

断标准(参考国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[7]和《中药新药临床研究指导原则》^[8]):妊娠期间,阴道少量流血,色红,无血块,或则小腹隐痛,头晕腰酸,心慌心悸,烦热夜寐差,大便偏干艰行,小便或频,脉细滑弦,舌质淡红或有裂纹以上主要症状必备,次要症状 1~2 项加舌、脉即可诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合西医先兆流产诊断标准及中医肾阴虚证辨证标准;(2)年龄 21~42 岁;(3)签署知情同意书;(4)停经 28 周以内出现腰酸腹痛或(有)阴道流血症状;(5)B 超确认为宫内妊娠。排除标准:(1)夫妻双方任意一方染色体异常者;(2)母体有全身性感染或 TORCH 异常者;(3)母体有心血管、肝脏、肾脏严重原发性疾病等合并内外科疾病者;(4)无法合作者,如合并有神经、精神疾患,或不愿合作者;(5)合并子宫肌瘤、生殖器肿瘤或畸形者;(6)创伤刺激;(7)母体有过量吸烟、酗酒、吗啡、海洛因等毒品不良生活习惯者。

3 一般资料 80 例均为 2014 年 1 月—2015 年 9 月在张家港市中医医院妇科治疗的符合纳入标准的先兆流产患者,随机数字表法将患者分为治疗组(40 例)和对照组(40 例)。两组在年龄、孕龄及流产次数方面比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。经本院生殖医学伦理委员会研究同意。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕龄(天)	流产次数(例)
治疗	40	27.95 $\pm$ 4.49	50.33 $\pm$ 8.03	1.83 $\pm$ 1.11
对照	40	28.35 $\pm$ 3.68	50.90 $\pm$ 6.57	2.03 $\pm$ 1.12

4 治疗方法 两组患者均给予黄体酮注射液(1 mL:20 mg,浙江仙琚制药股份有限公司生产,批号:H33020828),每次 20 mg,肌肉注射,每日 1 次。同时治疗组加服滋阴养胎方(白芍 10 g 淮山药 12 g 山萸肉 12 g 熟地 12 g 川断 10 g 寄生 10 g 当归身 10 g 阿胶 10 g 苎麻根 15 g 茯苓 10 g 茯神 10 g 黄连 3 g)。随证加减:阴道出血多时加地榆炭 10 g,白及粉(另冲)3 g;夜寐甚差,心悸明显者,加五味子 6 g,炒枣仁 9 g,莲子心 5 g;胃脘不舒,恶心呕吐

基金项目:江苏省中医药管理局项目(No.LZ13153);张家港市科技计划项目(No. ZSK1311)

作者单位:1.南京中医药大学附属张家港医院妇科(江苏 215600)

2. 南京中医药大学附属张家港医院生殖科(江苏 215600)

通讯作者:张建业, Tel: 13862239286, E-mail: wanglimei200808@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 12. 1524

明显者,加广陈皮 6 g,炒竹茹 6 g。每日 1 剂,分早、晚 2 次,每次 100 mL,饭后 3 min 服用。上述药品均由张家港市中医医院中药房提供。两组均持续 14 天。

5 观察指标及方法

患者取空腹静脉血 5 mL,于治疗 14 天后取血样 1 次。

5.1 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中医肾阴虚证证候积分评定标准。

5.2 血清 P、β-HCG 水平检测 采用化学免疫发光分析法测定治疗前后妊娠期血清 P、β-HCG 水平。

5.3 IL-2、IL-10 细胞因子水平检测 放射免疫分析法测定治疗前后妊娠期 Th1 (IL-2) 及 Th2 (IL-10) 水平。

5.4 疗效观察及判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》疗效评定标准^[8]。(1)痊愈:治疗后阴道流血停止,小腹疼痛及腰酸等症状消失,B 超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符,证候积分减少≥90%;(2)有效:治疗后阴道流血减少,小腹疼痛及腰酸等症状缓解,B 超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符,证候积分减少 30%~89%;(3)无效:治疗后阴道流血无明显缓解或增多,小腹疼痛及腰酸胀痛等症状无减轻或有加重,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,证候积分减少<30%。总有效率(%)=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者中医证候疗效比较(表 2) 治疗后治疗组总有效率 95%,对照组总有效率为 80%,治疗组明显优于对照组($\chi^2 = 4.114, P < 0.05$)。

2 两组中医证候积分比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后患者中医证候积分均有降低($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组患者肾阴虚证候积分减

表 2 两组中医证候疗效比较

组别	例数	痊愈(例)	有效例	无效例	总有效率(%)
治疗	40	12	26	2	95*
对照	40	5	27	8	80

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	证候积分
治疗	40	治疗前	19.60 ± 4.53
		治疗后	4.38 ± 2.36* [△]
		差值	15.23 ± 4.58 [△]
对照	40	治疗前	19.13 ± 4.61
		治疗后	8.33 ± 4.13*
		差值	10.80 ± 4.93

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

少更为明显($P < 0.05$),且治疗组肾阴虚症状改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后血清 P、β-HCG 水平比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗后两组 P 及 β-HCG 水平平均增高($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组 P 及 β-HCG 水平增高更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后 P、β-HCG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	P (ng/mL)	β-HCG (mIU/mL)
治疗	40	治疗前	15.16 ± 1.91	57 735.93 ± 35 068.72
		治疗后	28.1 ± 5.22* [△]	145 405.84 ± 56 308.62* [△]
对照	40	治疗前	15.12 ± 1.67	57 452.27 ± 32 457.14
		治疗后	19.95 ± 2.10*	112 049.07 ± 44 290.57*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

4 两组患者 Th1 型和 Th2 型细胞因子水平比较(表 5) 与本组治疗前比较,治疗后两组患者 IL-2 水平及 IL-2/IL-10 比值降低,IL-10 水平增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 IL-10 增高,IL-2 水平及 IL-2/IL-10 比值减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

先兆流产属中医学“胎动不安”、“胎漏”范畴,其主要病机为冲任损伤、胎元不固。而临床影响冲任、胎

表 5 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-2 (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)	IL-2/IL-10
治疗	40	治疗前	4.07 ± 1.29	56.54 ± 43.58	0.071 8 ± 0.026 7
		治疗后	1.84 ± 0.57* [△]	99.36 ± 6.61* [△]	0.018 5 ± 0.007 4* [△]
对照	40	治疗前	4.10 ± 1.03	54.13 ± 38.29	0.071 5 ± 0.026 1
		治疗后	3.00 ± 0.97*	74.14 ± 19.76*	0.044 0 ± 0.021 5*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

元的病因病机有多种,楼毅云等^[9]统计 598 例先兆流产患者,其中以肾虚症状为主有 302 例(占 50.6%),而脏象五志论中认为妊娠期情志异常主要与心、肝两脏有关,日久亦影响脾、肾^[10],夏桂成教授根据其多年临床经验,提出了“心—肾—胞宫生殖轴理论”,认为胞宫的藏泻是建立在心肾相济的基础上,心血肾精由胞脉输注达于胞宫,胎胎方可正常发育^[11]。故以补肾宁心安胎为法,总结出经验方滋阴养胎方,在补肾安胎方药中加入宁心安神之品,从而使心肾交济,胎元始能稳固。

本方剂应用熟地、山药、山萸肉、寄生等大队补肾滋阴药物,佐以当归、阿胶、白芍养血滋阴安胎,川断补肾安胎,配合苈麻根、茯苓、茯神、黄连以清热凉血、宁心安神,诸药合用,共奏补肾滋阴,宁心安胎之效。本研究显示,治疗前两组患者中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者肾阴虚证候积分均下降,其差值有统计学意义($P < 0.05$),表明滋阴养胎方可明显改善先兆流产患者肾阴亏虚的临床症状,尤其在改善阴道少量流血、腹痛、腰酸等主要症状方面有较好的疗效。

对于其安胎机制,本研究发现可能与调节先兆流产患者内分泌—免疫系统的功能有关。受精卵的着床和生长发育,依赖于内分泌系统间的相互协调, β -HCG 作为一种糖蛋白激素,由合体滋养细胞分泌,是动态观察妊娠结局的可靠指标,但其半衰期较长,胎儿—胎盘单位清除后 4 h 其浓度才逐渐下降。 P 是一种类固醇类激素,可促使受精卵的着床及胚胎的生长发育,因此,在妊娠早期,妊娠黄体分泌的 P 是维持妊娠的关键^[12],而且孕酮的半衰期较 β -HCG 短,能够更早、更灵敏的反应胚胎存活状况^[13]。本研究显示,经滋阴养胎方治疗后,两者浓度显著上升,从而推论滋阴养胎方能促进先兆流产患者 β -HCG 的分泌,增强妊娠黄体功能并使其分泌稳步上升,从而使妊娠正常继续。

临床及实验研究证实,免疫介导的先兆流产与 T 淋巴细胞功能紊乱密切相关,作为 CD4 + T 细胞的两个功能亚群,Th1 主要介导细胞免疫反应,与炎症和组织损伤有关,对胚胎有免疫损伤作用,IL-2 为其代表因子^[3];Th2 介导的体液免疫反应,能够抑制免疫炎症,对胚胎起免疫保护作用,其代表因子为 IL-10^[14]。Bansal AS 等^[15]认为与妊娠结局有关的,不是哪一个或哪一类细胞因子的减少,而是 Th1/Th2 细胞因子间平衡状况的变化。本研究发现,先兆流产患者服用滋阴养胎方后,IL-2 下降,IL-10 上升,IL-2/IL-10 较前降低,故推论滋阴养胎方通过抑制 IL-2 的分泌,减少

对胚胎的炎症及组织损伤,同时提高 IL-10 水平,增强对胚胎的免疫保护,纠正 Th1/Th2 平衡的病理偏移,最终发挥安胎作用。

综上所述,本研究表明滋阴养胎方具有调节内分泌免疫等多系统功能,减轻患者症状,起到综合治疗作用,进一步验证了中医“心—肾—胞宫生殖轴理论”,但由于本研究样本量较小,仍有待于今后扩大样本量进一步证实其临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 丰有吉,沈铿主编. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:67-69.
- [2] 罗丽兰主编. 不孕与不育[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:289.
- [3] 方志红,刘华. T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 Th1/Th2 细胞因子与先兆流产发病的关系[J]. 江苏医药, 2014, 40(9): 1070-1072.
- [4] 高悦,高月平. 中医药治疗先兆流产临床研究进展[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 774-777.
- [5] 夏桂成主编. 中国百年百名中医临床家丛书[M]. 北京:中国中医药出版社, 2001:165.
- [6] 曹泽毅主编. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:93.
- [7] 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, 1995:68.
- [8] 郑筱萸主编. 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, 2002:254-256.
- [9] 楼毅云,傅萍,刘晓荣. 血清雌二醇及孕酮与不同中医证型先兆流产患者预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(11): 1153-1156.
- [10] 马景,张弛,缪晨韵. 脏象五志论在养胎中的应用[J]. 江苏中医药, 2016, 48(6): 9-10.
- [11] 夏桂成主编. 中医临床妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:424-425.
- [12] 郑秀华. 黄体酮胶囊治疗女性黄体功能不全性先兆流产的疗效分析[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(5): 1060-1062.
- [13] Johns J, Muttukrishna S, Lygnos M. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 15(4): 413.
- [14] Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. Placental villous expression of TNF- α and IL-10 and effect of oxygen tension in euploid early pregnancy failure[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(6): 515-525.
- [15] Bansal AS, Bajardeen B, Shehata H, et al. Recurrent miscarriage and autoimmunity[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(1): 37-44.

(收稿:2016-07-18 修回:2016-10-03)