

· 临床 ·

补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产 肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响

徐广立, 赵纪华, 孙艳, 王艳娜, 卫爱武*
(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响。**方法:** 选择 2017 年 3 月至 2018 年 10 月本院收治的 90 例早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 45 例, 两组均给予常规西医治疗, 对照组给予补肾活血胶囊, 观察组给予补肾活血汤加减口服治疗。治疗后, 比较两组患者的临床疗效、中医证候积分及不良反应, 检测治疗前后两组患者的血清炎症因子, 凝血功能指标及肠道菌群变化情况。**结果:** 治疗后, 观察组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组的腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣和夜尿次数等中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后观察组的 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后观察组的凝血活酶时间 (thromboplastin time, APTT), 凝血酶时间 (thrombin time, TT) 和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 高于对照组, 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组的肠球菌、酵母菌和肠杆菌数量低于对照组, 双歧杆菌和乳杆菌高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证具有较好的临床疗效, 可降低中医证候积分, 其机制可能与降低炎症反应, 改善凝血功能及肠道菌群有关, 且具有良好的安全性。

[关键词] 复发性流产; 肾虚血瘀; 补肾活血汤加减; 炎症因子; 凝血功能; 肠道菌群

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0102-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192224

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190801.1044.003.html>

[网络出版时间] 2019-08-01 11:04

Efficacy of Modified Bushen Huoxuetang on Kidney Deficiency and Blood Stasis Type Early Unexplained Recurrent Abortion and Its Effect on Intestinal Flora

XU Guang-li, ZHAO Ji-hua, SUN Yan, WANG Yan-na, WEI Ai-wu*

(First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy of modified Bushen Huoxuetang on kidney deficiency and blood stasis type early unexplained recurrent abortion and its effect on intestinal flora. **Method:** Totally 90 patients with kidney deficiency and blood stasis type early unexplained recurrent abortion were selected from March 2017 to October 2018. According to the random number table, they were divided into control group and observation group, with 45 cases in each group. The control group was given Bushen Huoxue capsule, while the observation group was given modified Bushen Huoxuetang. After treatment, the clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and adverse reactions of two groups were compared, and the changes of serum inflammatory factors, coagulation function and intestinal flora were detected before and after treatment.

[收稿日期] 20190423(001)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673735)

[第一作者] 徐广立, 博士, 副主任医师, 从事复发性流产、子宫内膜异位症及不孕的研究, E-mail: laozhongyilili@126.com

[通信作者] * 卫爱武, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事不孕症及复发性流产的中医药防治的研究, E-mail: doctortest@126.com

Result: After treatment, the total effective rate of the observation group was 91.11%, which was higher than 77.78% of the control group ($P < 0.05$). The scores of TCM syndromes in observation group were significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in the observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and prothrombin time (PT) in observation group were significantly higher than those in control group, while fibrinogen (FIB) was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The numbers of enterococcus, yeast and Enterobacter in observation group were significantly lower than those of control group, while the numbers of bifidobacteria and Lactobacillus in observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was 11.11%, which was lower than 28.89% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Bushen Huoxuetang has a good clinical efficacy in treating kidney deficiency and blood stasis type early unexplained recurrent abortion, and can reduce the TCM syndrome score. Its mechanism may be related to the reduction of inflammation, and improvement of coagulation function and intestinal flora, with a good safety.

[Key words] recurrent abortion; kidney deficiency and blood stasis; modified Bushen Huoxuetang; inflammatory factors; coagulation function; intestinal flora

复发性流产是指妊娠胎儿连续发生 2 次及以上自然流产,多发生在 12 周前,为育龄期女性常见疾病,其发病机制复杂且尚不明确,与遗传、感染、内分泌等多种因素有关,仍有大部分患者无法查到明确原因,称为不明原因复发性流产^[1-2]。正常妊娠是一种特殊形式的母体免疫耐受,以 Th2 细胞因子所参与的免疫应答为主,T 淋巴细胞所参与外周免疫耐受,Th2 型细胞主要分泌白细胞介素-6 (IL-6) 等因子,参与体液免疫应答,T 细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平过高导致胚胎排斥及着床失败^[3-4]。患者怀孕后机体激素水平导致血液呈高凝状态,凝血功能可改变血液流变学水平,导致胎盘缺血、缺氧,影响妊娠安全性和妊娠结局^[5-6]。肠道菌群参与人体营养物质的转化与吸收,与多个组织、器官存在密切作用,肠道菌群发生变化,不仅会产生多种胃肠道疾病,还可引发多种妇科疾病,肠道菌群的改变在女性生殖相关疾病的发生发展中发挥着重要作用^[7]。因此可从血清炎症因子、凝血功能指标及肠道菌群变化情况探讨早期不明原因复发性流产治疗机制。复发性流产属于中医“滑胎”“数堕胎”“屡孕屡堕”范畴,指自然流产连续发生 3 次及以上,最早见于《诸病源候论》,“若血气虚损者……所以致胎数堕”,肾为天癸化生之源,子宫虚寒,气血运行迟滞,无以温养胎儿,可导致堕胎,瘀血阻滞,胎元生长受限,气机失调,血行逆乱,必然损及胎元^[8]。现代中医认为肾虚为本而血瘀为标,治宜补肾、活血,补肾活血汤出自《伤科大成》,具有补肾活血止痛功

效,为临床常用经验方。研究发现,补肾调冲方联合常规西药对肾虚血瘀型患者具有积极的治疗效果,可改善复发性流产微循环障碍,但其具体治疗机制有待深入研究^[9]。本研究选取早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证患者为研究对象,在常规西医治疗基础上给予补肾活血汤加减口服,旨在从血清炎症因子、凝血功能指标及肠道菌群探讨其治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 10 月本院收治的 90 例早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 45 例。其中对照组,年龄 24 ~ 35 岁,平均(29.14 ± 5.13)岁;妊娠 35 ~ 83 d,平均(59.77 ± 11.36) d;既往流产 2 次 28 例,流产 3 次 13 例,流产 4 次 4 例。观察组,年龄 25 ~ 38 岁,平均(29.43 ± 5.42)岁;妊娠 34 ~ 81 d,平均(60.02 ± 12.41) d;既往流产 2 次 26 例,流产 3 次 14 例,流产 4 次 5 例。两组年龄、妊娠天数、流产次数等一般资料差异无统计学意义,具有可比性,两组患者均无脱落患者。本研究经医院伦理委员会审批同意(批号 2017ZYKY007),患者或家属签署知情同意书,无病例脱落。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 复发性流产诊断标准^[10], ① 2 次或 2 次以上 12 孕周内的自然流产;② 夫妇双方无遗传性疾病,染色体核型分析未见异常;③ 生殖

道解剖结构正常;④生殖内分泌、甲状腺等内分泌正常;⑤抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体、抗卵巢抗体等未见异常;⑥无支原体、衣原体及病毒等感染;⑦男方精液检查未见异常;⑧尿液妊娠试验呈阳性,子宫大小,胚胎或孕囊发育正常;⑨腹痛或停经后阴道出血。

1.2.2 中医辨证标准 复发性流产肾虚血瘀证参考《复发性流产诊治的专家共识》^[11]和肾虚血瘀证标准,①2次或2次以上自然流产,且每次多发生在相同月份;②阴道出血,或夹有血块,腰酸腰痛,四肢酸软,小腹疼痛,腹部下坠;③头晕,耳鸣,面色晦暗,口干咽燥,夜尿频多;④质暗红,苔薄白,脉象沉细或细涩。

1.3 纳入标准 ①符合复发性流产和肾虚血瘀证诊断标准^[10,12];②年龄20~40岁已婚女性,确诊早孕且停经少于12周,既往有2次以上自然流产史;③愿意口服中药接受治疗;④知情同意,并签署知情同意书,同意按照本次研究要求患者。

1.4 排除标准^[10-11] ①不符合复发性流产和肾虚血瘀证诊断标准患者;②染色体核型分析异常或有遗传性疾病患者;③生殖道解剖结构异常及内分泌异常患者;④男方抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体、抗卵巢抗体等异常患者;⑤感染、胚胎染色体异常及男方精液常规异常患者;⑥合并有重要脏器和造血系统等严重疾病患者;⑦明确外伤、排卵障碍、输卵管阻塞等影响再次受孕患者;⑧合并妇科肿瘤、子宫内膜异位症等疾病患者;⑨不配合治疗、病例资料不全及失访患者。

1.5 治疗方法 两组患者确诊后给予口服阿司匹林(江苏平光制药有限责任公司,国药准字H32026317,25 mg/片),1片/次,3次/d;口服醋酸泼尼松片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H37020647,5 mg/片),1片/次,睡前服用;口服地屈孕酮片(荷兰苏威制药,进口药品注册证号H20170211,10 mg/片),1片/次,2次/d,早晚服用;对照组口服补肾活血胶囊(吉林敖东集团金海发药业股份有限公司,国药准字B20020094,0.3 g/粒)3粒/次,3次/d。妊娠3个月结束治疗,进行颈项透明层(NT)超声检查。观察组给予补肾活血汤加减口服治疗,补肾活血汤加减药物组成为桑寄生25 g,菟丝子25 g,续断15 g,当归10 g,阿胶10 g,砂仁6 g,黄芪20 g,丹参10 g,川牛膝10 g,甘草片6 g,药材均来源于本院中药房,并经河南中医药大学药学院董诚明教授鉴定均为正品。上述

药材加水煎煮2次,合并煎液200 mL,100 mL/次,早晚分服用。5剂/周,妊娠3个月结束治疗,进行NT超声检查。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效评价 参照《中医妇科学》^[12],5 d内阴道停止出血,腰膝酸软、小腹坠痛等症状消失,彩超检查胚胎发育与孕周相符,孕12周胎儿发育正常,中医证候积分减少 $\geq 90\%$ 为痊愈;7 d内阴道停止出血,腰膝酸软、小腹坠痛等症状明显减轻,彩超检查胚胎发育与孕周相符,孕12周胎儿发育正常,中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 为显效;1 d内阴道停止出血,腰膝酸软、小腹坠痛等症状有所减轻,彩超检查胚胎发育与孕周相符,中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 为有效;超过10 d阴道停止出血,腰膝酸软、小腹坠痛等症状无改善甚至加重,孕周基本相符或小于孕周,胚胎发育不良或停止发育,中医证候积分减少 $< 30\%$ 为无效。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 中医证候积分 采用证候分级量化表进行腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣和夜尿次数中医证候积分^[13],每项积分按无、轻、中、重分别计分,腰膝酸软、小腹坠痛计分为0,2,4,6分,头晕耳鸣和夜尿次数计分为0,1,2,3分。

1.6.3 血清炎症因子检查 分别于治疗前后,清晨(7:00~9:00)取静脉血2 mL,4℃,1 500 r·min⁻¹离心10 min取血清,-80℃保存备用。通过ELx800型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清C反应蛋白(CRP),TNF- α ,IL-6和白细胞介素-8(IL-8)水平。CRP和TNF- α 试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号分别为20160812,20161103];IL-6,IL-8试剂盒(广州斯佳生物技术有限公司,批号分别为20171103A,20171106B),严格按试剂盒说明书操作。

1.6.4 凝血功能指标检测 分别于治疗前后,清晨(7:00~9:00)取静脉血2 mL,4℃,1 500 r·min⁻¹离心取血清,-80℃保存备用。通过C3510型全自动凝血分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司)检测凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(FIB)水平,APTT,TT,PT和FIB均为该公司配套试剂盒,批号分别为20171207A,20171207T,20171207P,20171207F,按试剂盒说明书检测。

1.6.5 肠道菌群检测 分别于治疗前后,清晨取患者新鲜粪便3 g,光冈法取标本1 g,置厌氧菌稀

释液,振荡器快速匀浆,生理盐水逐次稀释至 1×10^{-8} 倍,取 50 μL 涂抹于双歧杆菌和乳杆菌培养基上,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱培养 48 h 后进行定性、定量检测;取标本 1 g,置需氧菌稀释液,铜钱操作,取 50 μL 涂抹于肠球菌、酵母菌和肠杆菌培养基上,37 $^{\circ}\text{C}$ 温箱培养 48 h 后进行定性、定量检测,菌落数以对数值表示。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件统计分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间或组内治疗前后采用 t 检验,例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后,观察组的

总有效率高于对照组($\chi^2 = 6.048, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例(%)				
	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察	22(48.89)	10(22.22)	9(20.00)	4(8.89)	41(91.11)
对照	14(31.11)	11(24.44)	10(22.22)	10(22.22)	35(77.78)

2.2 两组患者中医证候积分比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者的腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣和夜尿次数等中医证候积分均降低($P < 0.05$);治疗后观察组各项中医证候积分均低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$) 分

组别	时间	腰膝酸软	小腹坠痛	头晕耳鸣	夜尿次数
观察	治疗前	4.51 \pm 0.55	4.39 \pm 0.42	2.34 \pm 0.35	2.13 \pm 0.27
	治疗后	0.72 \pm 0.23 ^{1,2)}	0.69 \pm 0.26 ^{1,2)}	0.62 \pm 0.23 ^{1,2)}	0.35 \pm 0.17 ^{1,2)}
对照	治疗前	4.49 \pm 0.58	4.44 \pm 0.45	2.41 \pm 0.39	2.50 \pm 0.34
	治疗后	1.71 \pm 0.29 ¹⁾	1.43 \pm 0.31 ¹⁾	1.04 \pm 0.29 ¹⁾	0.87 \pm 0.22 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 ~ 5 同)。

2.3 两组患者炎症因子水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组 CRP, TNF- α , IL-6 和 IL-8 水平均

明显降低($P < 0.05$);治疗后观察组 CRP, TNF- α , IL-6 和 IL-8 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 3 Comparison of inflammatory factor levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 45$) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	CRP	TNF- α	IL-6	IL-8
观察	治疗前	36.12 \pm 5.03	70.03 \pm 7.02	83.55 \pm 6.72	42.16 \pm 3.97
	治疗后	13.14 \pm 3.52 ^{1,2)}	40.27 \pm 4.39 ^{1,2)}	49.13 \pm 4.67 ^{1,2)}	16.43 \pm 2.89 ^{1,2)}
对照	治疗前	35.67 \pm 4.95	70.44 \pm 7.23	84.02 \pm 7.23	41.68 \pm 4.12
	治疗后	20.62 \pm 4.11 ¹⁾	53.14 \pm 4.96 ¹⁾	64.08 \pm 5.72 ¹⁾	24.06 \pm 4.11 ¹⁾

2.4 两组患者凝血功能指标比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者的 APTT, TT 和 PT 水平明显升高, FIB 水平明显降低($P < 0.05$);治疗后观察组 APTT, TT 和 PT 水平显著高于对照组, FIB 水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者肠道菌群比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者的肠球菌、酵母菌和肠杆菌数量明显降低,双歧杆菌、乳杆菌数量明显升高($P <$

0.05),治疗后观察组肠球菌、酵母菌和肠杆菌数量明显低于对照组,双歧杆菌、乳杆菌明显高于对照组($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组患者安全性评价 对照组发生寒战 3 例,荨麻疹 2 例,低烧 5 例,红细胞减少 2 例,血小板减少 1 例;观察组发生寒战 2 例,荨麻疹 1 例,低烧 1 例,红细胞减少 1 例。观察组不良反应发生率 11.11%,低于对照组的 28.89% ($\chi^2 = 4.444, P < 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison of coagulation indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	APTT/s	TT/s	PT/s	FIB/g·L ⁻¹
观察	治疗前	24.11 ± 2.96	12.67 ± 1.03	11.04 ± 1.13	4.67 ± 0.62
	治疗后	32.03 ± 2.37 ^{1,2)}	15.32 ± 0.89 ^{1,2)}	14.59 ± 0.97 ^{1,2)}	2.89 ± 0.47 ^{1,2)}
对照	治疗前	23.89 ± 3.12	12.58 ± 0.97	10.86 ± 1.21	4.71 ± 0.59
	治疗后	28.21 ± 2.76 ¹⁾	13.89 ± 0.92 ¹⁾	12.31 ± 0.99 ¹⁾	3.69 ± 0.53 ¹⁾

表 5 两组患者治疗前后肠道菌群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 5 Comparison of intestinal flora between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	肠球菌	酵母菌	肠杆菌	双歧杆菌	乳杆菌
观察	治疗前	9.71 ± 1.34	6.12 ± 0.75	8.91 ± 1.02	7.32 ± 0.91	5.31 ± 0.86
	治疗后	7.86 ± 0.91 ^{1,2)}	4.58 ± 0.56 ^{1,2)}	7.41 ± 0.64 ^{1,2)}	9.11 ± 1.03 ^{1,2)}	7.11 ± 1.05 ^{1,2)}
对照	治疗前	9.58 ± 1.17	6.17 ± 0.81	9.01 ± 0.95	7.29 ± 0.97	5.29 ± 0.92
	治疗后	8.71 ± 0.88 ¹⁾	5.42 ± 0.67 ¹⁾	8.19 ± 0.69 ¹⁾	8.46 ± 0.12 ¹⁾	6.22 ± 1.07 ¹⁾

3 讨论

复发性流产是育龄期妇女的常见疾病,随着社会发展和女性压力增大,复发性流产发病率逐年增加,严重影响妇女身心健康。复发性流产病因、病机错综复杂,胚胎、母体、父方及环境是引起流产的四大因素,与感染、染色体异常、内分泌因素、环境因素、凝血功能异常等多种因素有关^[14]。T 淋巴细胞是人体免疫系统的重要组成部分, Th1/Th2 失调是不明原因复发性流产的重要原因。复发性流产多数患者阴道流血,并伴有小腹疼痛等症状,西医以激素支持治疗或免疫疗法为主^[15]。研究发现,复发性流产组织中 NLRP3 和 IL-1 β 基因及蛋白表达量显著升高,绒毛组织中 NLRP3 炎症小体表达明显增加,绒毛滋养细胞可能通过 NLRP3 炎症小体参与 RSA 的发生与发展^[16]。研究发现,复发性流产患者 IL-2, TNF- α , IL-10 水平显著升高,寿胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产的疗效确切,能有效改善患者炎症因子水平,且安全可靠^[17]。不明原因复发性流产凝血因子 XII 基因 C46T 多态性为 T 等位基因时其凝血因子 XII 活性更低,凝血因子 XII 基因 C46T 的基因型为 CT 型时可能与不明原因复发性流产的发生有关^[18]。反复流产患者蜕膜组织局部免疫功能表达异常,血液处于一定程度的高凝状态,纤溶系统受损,修复上述状态可对治疗不明原因反复流产患者^[19]。妊娠期糖脂代谢异常不仅可引起孕产妇孕期及产后肠道菌群结构和功能的变化,还可导致婴儿早期肠道菌群的定植异常,影响子代远期的生长发育,增加其成年后慢性代谢性疾病的发生

风险^[20]。妊娠糖尿病患者双歧杆菌和乳酸杆菌总菌数量减少,推测双歧杆菌和乳酸杆菌总菌在 GDM 的发生发展中存在一定作用,该作用可能和降低炎症因子 TNF- α 以及 IL-6 的表达有关^[21]。因此,本研究从血清炎症因子、凝血功能指标及肠道菌群变化探讨补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的治疗机制。

复发性流产属中医“胎漏”或“胎动不安”范畴,母体肾中精气不足,脏腑功能失调,气血亏虚或孕后跌扑闪损均致气血不畅,造成冲任、胞宫的损伤,直接或间接的影响胎元的生长发育,出现胎漏、胎动不安。肾虚,胎失维系;气血虚弱,胎失所养;胞宫虚寒,胎儿失于温煦濡养;阳盛血热,血不循常道,则见胎动不安;瘀血阻滞,胞宫为离经之血所占据,则胎元生长受限。复发性流产病机在于肾虚为本而血瘀为标,治宜补肾、活血。与达芙通相比,基于补肾活血法的补肾活血汤加减治疗复发性流产的 12 周妊娠通过率及妊娠结局均更优^[21]。补肾活血中药联合低分子肝素能有效促进妊娠早期 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的分泌,降低 D-二聚体,增加子宫供血,使 ACA 抗体转阴,改善妊娠结局^[22]。复发性流产模型小鼠存在母胎界面血管生成的障碍,补肾安胎冲剂可以修复小鼠蜕膜组织中破坏的细胞结构,改善血管生成和细胞器完整度,发挥安胎作用^[23]。本研究旨在探讨补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响。

本研究发现,治疗后,观察组的总有效率显著高

于对照组,观察组的腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣和夜尿次数等中医证候积分显著低于对照组。补肾活血汤加减方中菟丝子滋阴补肾,益精填髓,温煦肾气,促进肾精生长发育;桑寄生、续断补肾助阳,阴阳互生,气化失司充盈胞宫、冲任;山药平补脾肺肾,气阴双补;丹参、牛膝、当归补血活血,调经止痛;黄芪补气健脾,加强活血化瘀,阿胶补血滋阴,润燥;砂仁化湿和胃、安胎;炙甘草调和诸药,共奏补肾活血功效,本方滋阴补肾,补气行气,活血化瘀,补血养血,补中有泄,静中有动,补肾不滋腻,祛瘀不伤正,降低中医证候积分,发挥治疗作用。观察组的 CRP, TNF- α , IL-6 和 IL-8 水平低于对照组;观察组的 APTT, TT 和 PT 水平高于对照组,而 FIB 低于对照组;观察组的肠球菌,酵母菌和肠杆菌数量低于对照组,而双歧杆菌和乳杆菌高于对照组。菟丝子黄酮类物质与天然孕酮的分子结构相似,发挥作用,增加胎盘血流灌注,促进合体滋养细胞孕激素的分泌;丹参具有抗凝、抗炎等多重作用,可有效对抗血小板的聚集、降低血液黏稠度;可改善红细胞表面脂质代谢,降低血液黏稠度。与相关研究补肾活血方联合地屈孕酮治疗肾虚血瘀型复发性流产临床疗效确切,从整体上调节机体免疫平衡使妊娠得以维持,补肾固冲方通过上调 ROR γ t 转录水平,下调 FoxP3 转录水平,优势诱导 Treg 亚群分化,逆转 Th17/Treg 失衡结果一致^[24-27]。

综上所述,补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证具有较好的临床疗效,可降低中医证候积分,其机制可能与降低炎症反应,改善凝血功能及肠道菌群有关,且具有良好的安全性,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] YIN X Q, JU H M, GUO Q, et al. Association of estrogen receptor 1 genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(15):1857-1865.

[2] 张丽梅,杨燕宁,张瑞晓,等. 自然流产两次与三次及以上的早期复发性流产患者病因构成的比较[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(12):855-859.

[3] LIU J, DONG P, WANG S. Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from recurrent spontaneous abortion with normal and abnormal chromosome karyotypes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(2):354-360.

[4] 冯晓玲,谷明儒,张杨. 不明原因复发性流产患者蜕

膜及外周血中 IL-15、IL-22 的表达及补肾活血方对其影响的观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(2):68-71.

[5] 赵英,付冰冰,张红英. 复发性流产患者外周血 Th1/Th2 平衡与蜕膜组织中细胞凋亡、侵袭的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(24):2140-2144.

[6] 谢婷,易念华. 复发性流产患者凝血功能和血液流变学指标检测分析[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(2):24-26, 30.

[7] 周敬华,邓佩佩,梅雪昂,等. 肠道菌群与女性生殖健康[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23):5659-5661.

[8] 刘洪娟,易蕾,陈梅娟,等. 逍遥散与归芍五子汤联合参芎葡萄糖注射液治疗子宫动脉血流阻力增高型复发性流产的临床效果[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3):423-425, 495.

[9] 李华,傅晓冬,柳怡,等. 补肾调冲方联合常规西药治疗复发性流产肾虚血瘀型疗效及对患者血清 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5):171-175.

[10] Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al. Medical Abortion[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(4):366-389.

[11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 10(1):3-9.

[12] 罗颂平,刘雁峰. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:13-17.

[13] 臧凝子,庞立健,李品,等. 运用量表常模工具建立证候量化分级标准的思维探析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6):2591-2594.

[14] 李洁. 2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11):822-825.

[15] 高鹏,莫春艳,龚洵,等. 复发性流产患者绒毛和蜕膜中 NLRP3 炎症小体的差异性表达研究[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10):762-765.

[16] 卢通. 寿胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产疗效观察及对相关炎症因子的影响[J]. 新中医, 2016, 48(8):182-184.

[17] 章艳,刘杨,饶慧,等. 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性与不明原因复发性流产及凝血因子 XII 活性的相关性[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5):169-173.

[18] 韩利蓉,宋江勤,郭飞波,等. CD4CD8 细胞及凝血调节因子与复发性自然流产的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(11):1225-1228.

[19] 刘誉,杨慧霞. 妊娠期代谢综合征对孕母及其子代肠道菌群的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(10):683-686.

- [20] 陈颖. 妊娠糖尿病患者肠道菌群和炎症因子的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4): 589-591.
- [21] 蒋国静, 曾薇薇, 沈明洁, 等. 补肾活血法治疗复发性流产的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 232-234.
- [22] 尹燕, 张迎春, 高亚萍, 等. 补肾活血中药联合低分子肝素治疗复发性流产临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(6): 76-79.
- [23] 李伟莉, 杨璇, 李肖凤. 补肾安胎冲剂对复发性自然流产小鼠蜕膜组织超微结构的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(5): 65-69.
- [24] 党慧敏, 刘艳巧, 刘润侠, 等. 补肾活血方联合地屈孕酮对复发性流产患者临床疗效及 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(6): 832-836.
- [25] 殷文正, 赖楠楠, 王东梅, 等. 补肾固冲方治疗原因不明复发性自然流产作用机制的研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(9): 617-621.
- [26] 寇印巧, 李健飞, 王丽珍. 补肾养血安胎汤治疗先兆流产合并甲状腺功能减退疗效及对妊娠激素水平、甲状腺功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 175-179.
- [27] 宋晓婕, 周艳艳, 赵莉娜. 胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产患者的疗效及其对辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞免疫失衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 164-169.

[责任编辑 张丰丰]