

# 补肾活血法对自然流产血栓前状态早期干预研究

杨璇<sup>1</sup>, 张晓莉<sup>2</sup>, 余小琴<sup>2</sup>, 李伟莉<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学第三附属医院妇科, 安徽 合肥 230061;

2. 安徽中医药大学第一附属医院妇科, 安徽 合肥 230031)

**[摘要]**目的 观察补肾活血法对自然流产血栓前状态的临床疗效。方法 将50例自然流产血栓前状态患者随机分为治疗组和对照组, 每组25例。对照组口服阿司匹林肠溶片治疗, 治疗组在对照组治疗基础上服用补肾活血中药。观察治疗前后患者血清D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)水平、凝血功能相关实验室指标, 并对患者妊娠结局进行评价。结果 与治疗前比较, 两组治疗后FDP、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)显著降低( $P < 0.05$ ), 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)均显著延长( $P < 0.05$ )。治疗组Fib降低值和TT升高值显著大于对照组( $P < 0.05$ )。对照组治疗后19例妊娠, 成功妊娠11例, 妊娠成功率为57.9%; 治疗组妊娠20例, 成功妊娠18例, 妊娠成功率为90.0%。两组妊娠成功率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 补肾活血法协同阿司匹林能明显改善自然流产血栓前状态, 提高患者妊娠成功率。

**[关键词]**自然流产; 血栓前状态; 肾虚血瘀证; 补肾活血法; 凝血功能

**[中图分类号]**R714.21 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.008

自然流产是妇产科就诊患者最多的病种之一, 连续发生2次流产时即应引起重视并给予评估<sup>[1]</sup>。近年来, 随着自然流产血栓前状态(pre-thrombotic state, PTS)研究的深入, 学者们逐渐认识到自然流产PTS与中医血瘀证之间有着密切关系。中医学采用辨证论治的方法治疗自然流产, 可有效降低流产率, 减少药物不良反应, 在改善孕期症状方面具有明显的优势。笔者自2015年6月至2016年12月, 采用补肾活血法对自然流产PTS早期进行干预治疗, 并与常规西医治疗方法进行疗效对比, 现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 按照《妇产科学》<sup>[1]</sup>制定自然流产诊断标准。①与同性伴侣受孕后连续发生2次或者2次以上自然流产; ②至少具备以下实验室指标的一项: D-二聚体(D-dimer, D-D)或纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)升高。

1.1.2 中医肾虚血瘀证诊断标准 按照《中医妇科学》<sup>[2]</sup>制定肾虚血瘀证诊断标准。主症: ①屡孕屡堕, 甚或如期而堕; ②月经推后, 血块多或经行腹痛; ③腰膝酸软或腰酸痛。次症: ①头晕耳鸣; ②小便频数, 夜尿频多; ③眼眶黯黑或伴面部黯斑; ④面色晦暗。

1.2 纳入标准 ①符合西医诊断标准; ②符合中医肾虚血瘀证诊断标准; ③年龄20~35岁; ④自愿参加试验, 配合临床治疗者。

1.3 排除标准 ①不符合纳入标准; ②夫妻双方染色体异常、女方生殖器官解剖异常(如子宫肌瘤、纵隔子宫、双角子宫、宫颈功能不全)、微生物(如弓形虫、巨细胞病毒、单纯疱疹、风疹病毒、衣原体)感染因素、女方内分泌异常(如多囊卵巢综合征、甲状腺功能亢进或低下)、免疫性疾病(如封闭抗体、抗精子抗体、抗子宫内膜抗体异常)、男方精子异常等引起的流产; ③夫妻双方肝功能、肾功能、心电图、胸部X线摄片、血常规、尿常规等明显异常, 近3个月采用相关治疗, 如服用抗凝药物或促纤溶药物; ④对治疗所使用的药物有过敏史。

1.4 一般资料 50例均为2015年6月至2016年12月于安徽中医药大学第一附属医院门诊就诊的自然流产PTS患者。将患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组25例。治疗组患者年龄23~35岁, 平均年龄(29.28±3.46)岁; 流产2~6次, 平均流产(3.20±1.08)次; 流产月份为1.2~3.0个月, 平均流产月份为(2.08±0.58)个月。对照组患者年龄22~35岁, 平均年龄(29.24±3.73)岁; 流产2~6次, 平均流产(3.12±1.17)次; 流产月份为1.0~3.2个月, 平均流产月份为(2.13±0.64)个月。两组患者年龄、流产次数、流产月份比较, 差异无统计学意义(年龄:  $t=0.039, P=0.969$ ; 流产次数:  $t=0.251, P=0.803$ ; 流产月份:  $t=0.289, P=0.773$ ), 具有可比性。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保

健有限公司生产,每片100 mg),每次100 mg,晚饭后0.5 h口服,每日1次。

2.1.2 治疗组 ①内服补肾活血中药(菟丝子、党参各20 g,桑寄生、续断、白术各15 g,当归、丹参各10 g,川芎6 g。月经量多时去川芎、丹参,加三七3 g、蒲黄炭10 g)。中药饮片均由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供,每日1剂,煎成汤剂250 mL,于早、晚饭后0.5 h服用,分2次服用。②阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,每片100 mg),每次100 mg,晚饭后与中药间隔0.5 h服用,每日1次。

## 2.2 疗效判定标准

2.2.1 凝血功能 采用免疫比浊法检测D-D、FDP水平,采用免疫凝固法检测凝血功能[凝血酶时间(thrombin time, TT),凝血酶原时间(prothrombin time, PT),活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)]。所有实验室指标均在安徽中医药大学第一附属医院实验中心测定。

2.2.2 妊娠结局 观察治疗后妊娠成功的例数,计算妊娠成功率。妊娠成功是指妊娠超过既往流产月份2周以上。妊娠成功率=妊娠超过既往流产月份2周以上例数/妊娠例数 $\times 100\%$ 。以15 d为1个疗

程,检查相关实验室指标,若患者血清D-D、FDP水平、凝血常规相关实验室指标降为正常,记录时间并停药指导其怀孕,怀孕后积极进行保胎治疗,观察妊娠时间能否超过既往流产月份2周以上,实验室指标不降为正常者则继续进行治疗,直至1个疗程结束,然后进行疗效判定。

2.3 统计学方法 采用SPSS 18.0进行统计学分析。连续型变量采用“均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )”进行统计学描述。同组治疗前后数据比较采用配对 $t$ 检验(数据呈正态分布)或Wilcoxon符号秩和检验(数据不完全呈正态分布);两组数据比较采用两个独立样本 $t$ 检验(数据呈正态分布)或Mann-Whitney  $U$ 检验(数据不完全呈正态分布);两组疗效分布比较,采用Mann-Whitney  $U$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

3.1 两组治疗前后凝血功能比较 治疗前两组患者D-D、FDP、PT、APTT、Fib、TT比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。与治疗前比较,两组治疗后D-D、PT均无显著变化( $P>0.05$ ),FDP、Fib显著降低( $P<0.05$ ),APTT、TT显著延长( $P<0.05$ )。治疗组Fib降低值和TT升高值显著大于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后凝血功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	D-D/(mg/L)			FDP/( $\mu$ g/mL)			PT/s		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	25	0.60 $\pm$ 0.23	0.40 $\pm$ 0.16	0.20 $\pm$ 0.03	4.24 $\pm$ 2.10	3.00 $\pm$ 1.28*	1.24 $\pm$ 0.05	13.28 $\pm$ 1.49	13.66 $\pm$ 0.60	0.38 $\pm$ 0.05
治疗	25	0.58 $\pm$ 0.24	0.36 $\pm$ 0.16	0.22 $\pm$ 0.08	4.01 $\pm$ 2.05	2.77 $\pm$ 1.22*	1.24 $\pm$ 0.04	13.24 $\pm$ 1.45	13.66 $\pm$ 0.67	0.42 $\pm$ 0.04

  

组别	n	APTT/s			Fib/(g/L)			TT/s		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	25	35.10 $\pm$ 0.73	36.56 $\pm$ 0.71*	1.46 $\pm$ 0.13	3.55 $\pm$ 0.25	2.96 $\pm$ 0.25*	0.59 $\pm$ 0.06	15.16 $\pm$ 0.59	16.36 $\pm$ 0.79*	1.20 $\pm$ 0.12
治疗	25	35.37 $\pm$ 0.90	36.82 $\pm$ 0.75*	1.45 $\pm$ 0.11	3.56 $\pm$ 0.25	2.49 $\pm$ 0.25*	1.07 $\pm$ 0.11#	15.44 $\pm$ 0.83	17.08 $\pm$ 1.02*	1.64 $\pm$ 0.13*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

3.2 两组患者治疗后妊娠结局比较 对照组治疗后19例妊娠,成功妊娠11例,妊娠成功率为57.9%;治疗组妊娠20例,成功妊娠18例,妊娠成功率为90.0%。两组妊娠成功率比较,差异有统计学意义(精确概率法, $\chi^2=5.267$ , $P=0.031$ ),治疗组妊娠成功率显著高于对照组。

## 4 讨论

自然流产属于中医“胎漏”“胎动不安”“堕胎”“滑胎”等范畴。肾虚则封藏失职,冲任不固,固摄无权,胎失所系,则胎元无以固而陨堕。多次陨堕又易伤及肾精、肾气,更加重肾虚,甚至数次堕胎,故肾虚是本病根本病机。《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“有所堕坠,恶血留内。”即血瘀可引起妇人堕胎。妇人妊娠之后,“人身精血有限,

聚以养胎,阴分必亏”(《沈氏女科辑要》),若机体内气血功能紊乱,血液运行受阻,瘀血积于体内,则妨碍妊娠,故血瘀为其发病之标。清代医家王清任首次创立少腹逐瘀汤治疗该病,从而为滑胎从瘀血论治奠定基础。

PTS引起流产的机制与血液高凝状态造成子宫胎盘循环障碍有关,即PTS患者容易形成微血管血栓,自然流产患者底蜕膜、胎盘绒毛及脐带血管内血栓形成,导致子宫胎盘血流量下降,从而造成胎盘功能不良,可能是诱发胚胎死亡的主要原因之一<sup>[3]</sup>。自然流产PTS患者不仅有肾虚症状,还夹杂着血瘀的临床表现。本研究采用补肾活血法治疗PTS,使肾气充沛,冲任二脉得以固摄,妊娠后胚胎才有所系;活血祛瘀,使旧血得除,新血

才能生成,血行通畅,胎有所养<sup>[4]</sup>。现代实验研究也证明,活血化瘀药物可促进子宫和胎盘的血液循环,提高血流量,阻止血小板聚集,防止血液凝固<sup>[5]</sup>,另外活血化瘀疗法还可以通过巨噬细胞吞噬坏死组织和异物<sup>[6]</sup>。本研究采用菟丝子、桑寄生及续断补肾益精,党参、白术健脾益气,当归、丹参、川芎活血化瘀,从而起到补肾益气、活血化瘀调经的作用,可使瘀血去、新血生,改善子宫内环境和胎盘的微循环。

本研究显示,补肾活血法对自然流产PTS具有明显疗效。与对照组单用阿司匹林相比,补肾活血法协同阿司匹林显著降低Fib和升高TT值,进而改善自然流产PTS,提高患者妊娠成功率。今后应进一步开展补肾活血法治疗自然流产PTS的作用机制研究。

#### 参考文献:

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:49.
- [2] 罗颂平,谈勇. 中医妇科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2012:154.
- [3] 马会改,佐满珍,郑文斐. 血栓形成的危险因素在反复自然流产中的研究进展[J]. 实用医学杂志,2013,29(10):1697-1699.
- [4] 刘银姣. 补肾活血汤治疗复发性流产50例[J]. 陕西中医,2008,29(3):279-280.
- [5] 王鹭霞,倪娇芳,康银阁,等. 活血化瘀法治疗早期先兆流产的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2011,27(6):129-131.
- [6] 罗丹峰,汪锦飘,吴少焜. 活血滋肾法治疗血栓前状态所致复发性流产临床研究[J]. 中国中医急症,2009,18(9):1426-1428.

(收稿日期:2016-10-16;编辑:张倩)

## Early Intervention Effect of Kidney-Tonifying and Blood-Activating Therapy on Prothrombotic State of Patients with Spontaneous Abortion

YANG Xuan<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-li<sup>2</sup>, YU Xiao-qin<sup>2</sup>, LI Wei-li<sup>2</sup>

(1. Department of Gynecology, The Third Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230061, China; 2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effect of kidney-tonifying and blood-activating therapy in the treatment of prothrombotic state in patients with spontaneous abortion. **Methods** A total of 50 patients with spontaneous abortion and a prothrombotic state were randomly divided into treatment group and control group, with 25 patients in each group. The patients in the control group were given oral aspirin enteric-coated tablets, and those in the treatment group were given kidney-tonifying and blood-activating traditional Chinese medicine in addition to the treatment in the control group. Serum levels of D-dimer (D-D), fibrinogen degradation product (FDP), and coagulation markers were measured, and pregnancy outcome was evaluated. **Results** After treatment, both groups had significant reductions in FDP and fibrinogen (Fib) ( $P < 0.05$ ) and significant increases in activated partial thromboplastin time and thrombin time (TT) ( $P < 0.05$ ), and compared with the control group, the treatment group had a significantly greater reduction in Fib and a significantly greater increase in TT ( $P < 0.05$ ). In the control group, 19 patients became pregnant after treatment, among whom 11 had successful pregnancy, with a success rate of 57.9%; in the treatment group, 20 patients became pregnant after treatment, among whom 18 had successful pregnancy, with a success rate of 90.0%; there was a significant difference in the success rate of pregnancy between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Kidney-tonifying and blood-activating therapy combined with aspirin can significantly improve prothrombotic state in patients with spontaneous abortion and increase the success rate of pregnancy.

**[Key words]** Spontaneous abortion; Prothrombotic state; Syndrome of kidney deficiency and blood stasis; Kidney-tonifying and blood-activating therapy; Coagulation function