

寿胎丸加减联合低分子肝素干预早期复发性流产血栓前状态的临床研究

郭蕊, 苏丹, 张娜娜

黄岩区中医院, 浙江 台州
Email: guorui1924@163.com

收稿日期: 2021年9月6日; 录用日期: 2021年9月16日; 发布日期: 2021年9月22日

摘要

目的: 观察寿胎丸加减联合低分子肝素治疗血栓前状态所致复发性流产的临床疗效。方法: 将60例血栓前状态所致复发性流产的患者作为研究对象, 随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组予寿胎丸加减联合低分子肝素治疗, 对照组予低分子肝素治疗。观察比较患者治疗前后FIB(纤维蛋白原)、D-Dimer(D-二聚体)凝血功能指标、子宫动脉血流动力学变化与孕12周的胚胎存活率。结果: 治疗前后组内比较, 两组FIB、D-Dimer水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间治疗后比较, FIB、D-Dimer水平差异有统计学意义, 治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。子宫动脉血流阻力参数S/D、PI、RI降低, 治疗组上述指标改善较对照组明显($P < 0.05$ 或 < 0.01)。治疗组孕12周胚胎存活率为93.34%, 高于对照组的76.66%, 组间孕12周胚胎存活率比较, 差异有统计学意义, 治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。结论: 血栓前状态的早期复发性流产患者使用寿胎丸加减联合低分子肝素治疗疗效满意, 可有效改善患者的血栓前状态, 提高保胎成功率。

关键词

寿胎丸, 低分子肝素, 血栓前状态, 早期复发性流产

Clinical study of Shoutaiwan Modified and Low Molecular Weight Heparin on the Prethrombotic State of Early Recurrent Miscarriage

Rui Guo, Dan Su, Nana Zhang

Huangyan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou Zhejiang
Email: guorui1924@163.com

文章引用: 郭蕊, 苏丹, 张娜娜. 寿胎丸加减联合低分子肝素干预早期复发性流产血栓前状态的临床研究[J]. 医学诊断, 2021, 11(3): 132-136. DOI: 10.12677/md.2021.113021

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of Shoutaiwan plus or minus combined with low molecular weight heparin in the treatment of recurrent miscarriage caused by a prethrombotic state. **Methods:** Sixty patients with recurrent miscarriage caused by prethrombotic state were taken as the research objects, and they were randomly divided into treatment group and control group with 30 cases each. The treatment group was treated with Shoutaiwan plus or minus low molecular weight heparin, and the control group was treated with low molecular weight heparin. Observe and compare the FIB (fibrinogen), D-Dimer (D-dimer) coagulation function indexes, uterine artery hemodynamic changes before and after treatment, and the embryo survival rate at 12 weeks of pregnancy. **Results:** Before and after treatment, the difference in FIB and D-Dimer levels between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); after treatment, the differences in FIB and D-Dimer levels were statistically significant, and the treatment group was significantly lower than that Control group ($P < 0.05$). Uterine artery blood flow resistance parameters S/D, PI, and RI decreased, and the above indicators in the treatment group improved significantly compared with the control group ($P < 0.05$ or < 0.01). The embryo survival rate at 12 weeks in the treatment group was 93.34%, which was higher than 76.66% in the control group. There was a statistically significant difference in the embryo survival rate at 12 weeks in the treatment group. The treatment group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with prethrombotic state and early recurrent miscarriage using Shoutaiwan plus or minus combined low-molecular-weight heparin have a satisfactory therapeutic effect, which can effectively improve the patient's prethrombotic state and increase the success rate of pregnancy loss.

Keywords

Shoutaiwan, Low Molecular Weight Heparin, Prethrombotic State, Early Recurrent Miscarriage

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生 2 次及以上的自然流产。RSA 的原因与偶发性流产基本一致,但各种原因所占的比例有所不同。早期复发性流产常见原因为胚胎染色体异常、免疫功能异常、黄体功能不全、生殖解剖异常、内分泌因素、免疫因素、遗传因素、感染因素、血栓前状态(prethrombotic state, PTS)、环境及心理因素等。在 RSA 调查中发现,除外其它原因的 RSA 患者的血栓前状态的患病率达到 78% [1]。血栓前状态可诱发胎盘微血栓形成、绒毛梗死及蜕膜血管纤维素样坏死,导致胚胎组织缺血缺氧,影响妊娠结局。

复发性流产属中医学“滑胎”“屡孕屡堕”范畴。对于本病病因病机的论述,大多医家从“肾”出发,若肾气充足则胎元稳固,若肾气不足则胎元不固,容易导致滑胎;根据血栓前状态的病理基础是微循环障碍,属中医“血瘀证”的范畴,血瘀是滑胎的关键因素。因此本病的病因病机为肾虚血瘀,治疗以补肾活血为法。笔者依据此法组方寿胎丸加减与低分子肝素联合应用于临床,观察对 RSA 血栓前状态的改善效果,现总结如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取我院门诊及病房 2018 年 10 月至 2020 年 11 月血栓前状态所致早期复发性流产的患者 60 例。采用随机数字表法分为治疗组(寿胎丸加减联合低分子肝素)和对照组(低分子肝素),各 30 例。治疗组年龄 22~41 岁,平均(30.6 ± 1.4)岁;流产 2~4 次,平均(3.0 ± 0.3)次;对照组年龄 21~40 岁,平均(30.1 ± 1.3)岁;流产 2~4 次,平均(3.0 ± 0.2)次。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:1) 均符合《新编中医妇科学》对复发性流产的诊断标准[2];患者与同一性伴侣发生的自然流产连续 2 次或 2 次以上;2) 凝血 - 纤溶指标异常;子宫动脉血流阻力参数异常;3) 符合《中医妇科学》“滑胎”肾虚血瘀证型,孕后屡孕屡堕,应期而堕;腰膝酸软;月经先后不定期,色黯甚至夹有血块。兼有头晕耳鸣、小腹痛、少气懒言、夜尿频多、面色晦暗、舌尖或舌边有瘀点或瘀斑、脉沉细或涩;4) 所有患者均知晓本研究情况并签署知情同意书。

排除标准:1) 合并严重全身性疾病;2) 子宫畸形;3) 夫妇双方存在染色体异常或男方精液异常;4) 近 3 个月内服用过避孕药、促纤溶药物或抗凝药物。

2.2. 方法

2.2.1. 治疗组

寿胎丸加减+低分子肝素同时应用。中药基本方组成如下:菟丝子 10 g,续断 15 g,阿胶 6 g,桑寄生 15 g,盐杜仲 10 g,当归 8 g,白芍 15 g,川芎 6 g,炒白术 10 g,苈麻根 30 g,党参 15 g,茯苓 10 g。每日一剂,早晚饭后分服。低分子肝素钙注射液 4100 iu,皮下注射,每日一次。治疗观察从停经后 B 超提示宫内妊娠至妊娠 12 周,用药后每两周复查,若血栓标志物指标转阴可停药,若持续阳性可延长应用时间或加大药量。

2.2.2. 对照组

低分子肝素钙注射液 4100 iu,皮下注射,每日一次。治疗观察从停经后 B 超提示宫内妊娠至妊娠 12 周,用药后每两周复查,若血栓标志物指标转阴可停药,若持续阳性可延长应用时间或加大药量。

2.3. 观察指标

观察患者治疗前后 FIB(纤维蛋白原)、D-Dimer(D-二聚体)凝血功能指标、子宫动脉血流动力学变化与孕 12 周的胚胎存活率。

2.4. 疗效评价

1) 治愈:妊娠超过既往流产月份,临床症状、体征基本消失,B 超显示胎儿发育良好,血栓前状态解除,凝血 - 纤溶指标恢复正常。

2) 有效:妊娠超过既往流产月份,临床症状、体征好转,B 超显示胎儿存活,血栓前状态指标部分恢复正常,凝血 - 纤溶指标有所改善。

3) 无效:妊娠未超过既往流产月份,临床症状、体征无改善,血栓前状态未改善,凝血 - 纤溶指标未改善或恶化。

2.5. 统计学处理

应用 t 检验、 χ^2 检验等统计学方法对数据进行分析、处理,从结果中得出结论。

3. 结果

1) 两组患者治疗前后凝血功能指标的比较, 见表 1。

Table 1. Comparison of changes in coagulation function-related indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组凝血功能相关指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别		FIB (g/L)	D-Dimer ($\mu\text{g/L}$)
治疗组(n = 30)	治疗前	4.72 \pm 0.55	491.2 \pm 66.3
	治疗后	2.26 \pm 0.37 ^{*#}	163.5 \pm 47.1 ^{*#}
对照组(n = 30)	治疗前	4.80 \pm 0.61	465.8 \pm 58.9
	治疗后	3.55 \pm 0.33	256.3 \pm 45.2 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*}P < 0.05; 与对照组治疗后比较, [#]P < 0.05。

2) 两组患者治疗前后子宫动脉血流动力学阻力比较, 见表 2。

Table 2. Comparison of S/D, PI, RI results before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组患者治疗前后 S/D、PI、RI 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		S/D	PI	RI
治疗组(n = 30)	治疗前	9.08 \pm 0.58	2.77 \pm 0.20	0.93 \pm 0.12
	治疗后	5.42 \pm 0.45 ^{*#}	1.86 \pm 0.16 ^{*#}	0.74 \pm 0.06 ^{*#}
对照组(n = 30)	治疗前	8.95 \pm 0.56	2.75 \pm 0.21	0.91 \pm 0.11
	治疗后	6.69 \pm 0.51 [*]	2.32 \pm 0.19 [*]	0.84 \pm 0.09 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*}P < 0.05; 与对照组比较, [#]P < 0.05。

3) 两组患者孕 12 周胚胎存活率比较, 见表 3。

Table 3. Comparison of embryo survival rate at 12 weeks of gestation between the two groups ($\bar{x} \pm s$, cases)

表 3. 两组孕 12 周胚胎存活率比较($\bar{x} \pm s$, 例)

组别	治愈	有效	无效	总有效
治疗组(n = 30)	20 (66.67)	8 (26.67)	2 (6.67)	28 (93.34)
对照组(n = 30)	16 (53.34)	7 (23.33)	7 (23.33)	23 (76.66)

注: 治疗组患者的治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。

4. 讨论

复发性流产病因复杂, 其中血栓前状态在早期复发性流产中起着重要作用。国内外多研究显示复发性流产与血栓前状态密切相关, 又称高凝状态或者易栓症, 是由多种因素导致凝血、抗凝及纤溶系统功能失调, 其生理病理的改变是由于妊娠时孕妇体内血液粘稠度的改变, 使得胎盘血管血栓形成, 进一步引起子宫绒毛血管或螺旋动脉血栓形成, 胚胎发育异常, 而致反复流产。RSA 血栓前状态患者孕前多无明显的临床表现, 往往通过检测凝血和纤溶指标发现, 目前国内西医治疗上以抗凝为主, 常用的抗凝药物有阿司匹林、低分子肝素等, 但长期应用可导致出血及血小板减少、胃肠道反应、骨质疏松、肾功能损伤等不良反应, 临床治疗总有效率并不理想。

中医无 RSA 血栓前状态病名, 根据血栓前状态的病理基础为微循环障碍, 属于中医“血瘀证”的范畴。血瘀则气血运行不畅, 新血不生, 胎无以为养, 致胎动不安或滑胎。张锡纯在《医学衷中参西录·医方》曰: “寿胎丸: 治滑胎……男女生育, 皆赖肾脏作强”; 并提出寿胎丸主治“妊娠期腰酸腿软, 小腹下坠, 头晕耳鸣, 或阴道流血, 势欲小产者”, 认为肾虚是本病发病的主要病因, 并创寿胎丸以补肾安胎。肾虚与血瘀也有着密切的联系, 肾阴亏损, 津枯血燥, 致血液黏滞运行不畅而成瘀; 肾阳不足, 温煦失职, 阴寒内生, 血为寒凝而成瘀; 肾气虚, 气虚则无力推动血液运行, 气血运行滞缓而成瘀, 因此, 肾虚可导致血瘀, 血瘀又能加重肾虚, 故该病的根本病因以肾虚为本, 血瘀为标, 肾虚血瘀是 RSA 血栓前状态的基本病机, 始终贯穿于本病的全过程[3]。本方寿胎丸加减中, 菟丝子味辛甘性平, 补肾养精, 益阴而固阳, 养血安胎; 桑寄生、断续、杜仲固肾强腰系胎; 研究表明补肾药物不仅具有舒张子宫肌纤维, 类雌激素样作用, 而且还具有调节妊娠期胎盘微循环, 对前血栓状态有一定的改善作用[4] [5]; 阿胶滋阴补血, 且能止血; 党参、茯苓、白术健脾益气安胎; 苎麻根止血安胎; 当归、川芎、白芍活血补血, 缓挛急而治腹痛, 减少子宫平滑肌收缩, 活血中药还可改善血栓前状态患者的病理基础, 降低患者的血液流变性及凝血功能, 并改善子宫-胎盘微循环, 进而维持胚胎的正常发育, 为治疗本病之标。

综上所述, 寿胎丸加减联合低分子肝素治疗血栓前状态所致的早期复发性流产, 改善了凝血相关指标水平, 同时也降低了子宫动脉血流阻力, 提高了孕 12 周的胚胎存活率, 疗效满意, 可改善患者的血栓前状态, 提高妊娠成功率, 值得临床推广应用。

基金项目

浙江省台州市黄岩区科技计划项目课题, 编号 2018046。

参考文献

- [1] Nahas, R., Saliba, W., Elias, A., *et al.* (2018) The Prevalence of Thrombo-Philia in Women with Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagu-Lation Herapy for the Prevention of Miscarriages. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24, 122-128. <https://doi.org/10.1177/1076029616675967>
- [2] 张玉珍. 新编中医妇科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 415-420.
- [3] 黄丹云, 叶平. 肾虚血瘀在复发性流产中的临床意义[J]. 吉林中医药, 2010, 30(1): 24-25.
- [4] 谭展望, 雷磊, 李慧芳, 朱伟, 等. 寿胎丸对复发性流产小鼠蜕膜组织 Tf 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1826-1828.
- [5] 谭展望, 雷磊, 李慧芳, 等. 寿胎丸对复发性流产小鼠蜕膜组织膜联蛋白 A2 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(10): 680-683.