

早期复发性流产血栓前状态诊治的 中西医研究进展

苏丹, 郭蕊, 张娜娜

黄岩区中医院, 浙江 台州

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月29日; 发布日期: 2021年12月6日

摘要

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是生殖育龄期女性的常见疾病, 现代医学认为血栓前状态(prethrombotic state, PTS)所致复发性流产是研究热点。西医治疗大多以抗凝及免疫治疗为基本治法, 但不良反应和风险较大。文献显示中医药治疗副作用相对较小, 而疗效较为显著, 易被患者接受。本文对早期复发性流产血栓前状态诊治的中西医研究进展进行概述。

关键词

复发性流产, 血栓前状态, 中西医治疗

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine on the Diagnosis and Treatment of Prethrombotic State in Early Recurrent Miscarriage

Dan Su, Rui Guo, Nana Zhang

Huangyan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou Zhejiang

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 29th, 2021; published: Dec. 6th, 2021

Abstract

Recurrent spontaneous abortion (RSA) is a common disease in women of reproductive age. Modern medicine believes that recurrent spontaneous abortion (PTS) caused by prethrombotic state (PTS) is a

research hotspot. Western medicine treatment is mostly based on anticoagulation and immunotherapy, but adverse reactions and the risk are greater. The literature shows that the side effects of traditional Chinese medicine treatment are relatively small, and the curative effect is more obvious, and it is easy to be accepted by patients. This article summarizes the research progress of Chinese and Western medicine in the diagnosis and treatment of prethrombotic state in early recurrent miscarriage.

Keywords

Recurrent Miscarriage, Prethrombotic State, Chinese and Western Medicine Treatment

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. RSA 和 PTS 的概念

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指育龄妇女与同一性伴侣连续发生 2 次及以上在妊娠 20 周前、胎儿(体重 ≤ 0.5 kg)丢失者,每次胎儿丢失多发生于同一妊娠月份,具有“应期而下”的特点,是临床上较常见的妊娠并发症,约占育龄妇女的 1%~5% [1]。其随着流产次数的增加,复发风险逐渐增加,是妇科的顽症之一。

血栓前状态(Prethrombotic State, PTS),又称为易栓症,是指多种因素引起的凝血、抗凝、纤溶系统功能失调使得机体持续的高凝状态而致血栓形成倾向[2],可表现为凝血功能异常亢进、血小板聚集异常、纤溶功能降低、血流异常改变等,主要由遗传性或获得性因素引起。有研究表明不良妊娠结局的患者中,有近 55%~62%的患者表现出血液流变学、纤溶系统等方面的异常。

2. RSA 的病因

复发性流产病因复杂,较常见的有生殖道解剖异常、生殖道感染、染色体异常、内分泌因素、免疫相关因素、血栓前状态等,此外尚有一半左右原因不明,其中血栓前状态(Prethrombotic state, PTS)在早期复发性流产中起着重要作用。研究发现获得性或遗传性血栓前状态(PTS)与病理性妊娠丢失直接相关,二者相互关系已成为研究热点[3]。

适当的胎盘血管灌注是妊娠过程的顺利进行与结束重要条件。PTS 患者血液处于高凝状态,这种状态虽然不一定发生血栓性疾病,但常导致凝血-纤溶平衡发生偏移,使凝血功能相对增强,引起胎盘小血栓的形成、绒毛梗死及脱膜血管纤维素样坏死,导致胎盘灌注量的下降,影响胚胎、胎儿与母体间的物质交换,增加反复自然流产病理妊娠的危险性[4]。若发生在妊娠晚期,导致胎盘血管系统的异常,如血栓形成或梗死发生均可导致胎盘功能不全,可造成各种妊娠病理,如:反复流产、早产、死胎和死产、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限等,严重者可导致孕产妇和围产儿的死亡。有研究显示[5],孕前有静脉血栓栓塞症病史的妇女发生不良妊娠结局的风险明显升高,推测可能是胎盘血管微血栓形成所引起。另有研究显示[6],血液高凝状态可能导致子宫胎盘部位血流状态改变,局部组织易形成微血栓,引起胚胎缺血缺氧,最终导致胚胎发育不良或流产。

3. 中医对 RSA 的认识

历代医家认为本病病因分为母体和胎元两类因素,母体因素多为肾虚、气血虚弱、血热、血瘀及情志异常导致冲任失调,胎失所固,且多责于肾[7]。胎元因素多因父母一方或双方之精气不足,导致“胎病”而使

“胎不牢”，故而殒堕。肾气虚弱，则冲任不固，胎失所系，故屡孕屡堕；气血虚弱，则胎失所养，气血是养育胎儿的物质基础，血虚则胎失濡养，致屡孕屡堕。血热化火，热扰冲任，迫血不循常道而妄行，致阴道出血，扰动胎元，致屡孕屡堕。若母体胞宫素有瘀血，滞留于内，或跌扑损伤，或阴虚血热煎熬津液，或阳损其生气者，此外如跌仆、饮食之类，皆能伤其气脉[8]。王清任在《医林改错》中提出：“常有连伤数胎者，不知子宫内，先有血占其地，血不能入胎胞，从旁流而下，故先见血。血既不入胎胞，胎无血养，故小产”。

4. 西医疗疗

对于血栓前状态导致的复发性流产，目前主要采用低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)单独应用或联合阿司匹林同时应用。普通肝素经酶或化学聚解产生低分子肝素，其较普通肝素生物利用率高，产生的副作用更小[9]。其对血栓前状态的作用机制为抗凝作用，可以改善母体血液的高凝状态，降低血液粘稠度及血管阻力，增加胎盘血供，改善子宫内环境，从而提供有利于胚胎生长发育的宫腔内环境。同时，低分子肝素还具有抗炎、抗补体效应、调节免疫等作用，因其不通过胎盘屏障，对胎儿无致畸作用，应用安全[10]。

阿司匹林是花生四烯酸代谢产物环氧酶抑制剂，能抑制前列腺素合成酶中的环氧合酶，从而抑制前列腺素(PG)及血栓素 A₂ 的合成，阻止血小板在血管内发生聚集，从而减少血管内血栓的形成，增加胎盘血供，有利于胚胎在宫腔内的生长发育。同时，阿司匹林具有抑制前列腺素合成的作用，可使子宫平滑肌松弛，抑制其痉挛性收缩。临床应用小剂量阿司匹林，在体内代谢水解后可产生水杨酸和醋酸，具有抑制流产的保胎作用。Kozere [11]在其系统评价中提出孕早期使用小剂量的阿司匹林对胎儿是安全的，不会增加胎儿出血事件及畸形风险。随着复发性流产发病率的提高，人们对其致病原因有了更加深入的研究。血栓前状态是导致复发性流产的重要原因。

有研究在阿司匹林联合低分子肝素钙治疗血栓前状态致早期习惯性流产的临床疗效研究中得出结论，阿司匹林和低分子肝素钙的结合使用，能够改善人体血液粘稠度，并且有效减少流产发生率。另有研究表明，D-二聚体水平升高是导致流产的一个重要因素，祝丽琼等[12]报道，产妇流产次数的增加，会使得血液中 D-二聚体水平升高，监测血浆 D-二聚体水平并进行针对性的抗凝治疗可增加妊娠成功率。崔文华等[13]研究表明 LMWH 可使妊娠晚期患者 FIB、D-二聚体水平降低，减少产后出血发生率，预防难治性产后出血发生。薛红艳[14]等在小剂量低分子肝素钙用于不明原因复发性流产的研究中，选取无血栓病史的孕妇，预防性给予小剂量 LMWH 4100 IU，2 次/日，结果显示 LMWH 在应用中的不良反应发生率低，使用过程安全。因此，对复发性流产血栓前状态的治疗发挥重要作用。但是，低分子肝素临床应用中可能出现过敏反应(如局部皮肤瘙痒、肿胀)、出血、血小板减少、骨密度降低、肝功能异常等不良反应，因此，临床使用前应对药物剂量、给药途径、安全性等作出合理评估。

5. 中医治疗

复发性流产属中医学“滑胎病”范畴，具有反复发作、胚胎应期而下的特点[15]。清代傅山在《傅青主女科·妊娠少腹痛》一篇中云“补后天之脾，正所以补先天之肾也；补先后二天之脾与肾，正所以固胞胎之气与血。”并创制了脾肾双补的安奠二天汤(人参、熟地黄、白术、山药、山萸肉、杜仲、枸杞子、扁豆)，以补肾健脾，养血安胎。并在“妊娠多怒堕胎”中针对“肝火大动”而致堕胎者，治以利气泄火汤(人参、白术、甘草、熟地黄、当归、白芍、芡实、黄芩)，平其肝中之火，利其腰脐之气，使气生夫血而血清其火。清代张锡纯在《医学衷中参西录·论治妇人流产》一篇中，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。”处方为桑寄生、杜仲、续断、阿胶，以温补肾阳，固冲安胎，用以治疗命火虚衰，胞宫虚寒，冲任失于温煦之滑胎，后为保胎的基础方药。清代王

清任在《医林改错》中针对瘀血结于下焦导致滑胎,以少腹逐瘀汤(小茴香、干姜、延胡索、没药、川芎、赤芍、五灵脂、蒲黄、当归)治疗。根据《内经·调经论》“寒则泣不能流,湿则消而去之”的理论,在活血化瘀的同时加入温阳之品,以温阳散寒化瘀,标本兼治。

有现代中医研究采用丹参注射液联合寿胎丸治疗复发性流产,其中寿胎丸为中医经典补肾保胎方,由菟丝子、续断、桑寄生、阿胶组成,而丹参注射液是由中药丹参提取的注射用针剂,具有活血化瘀功效。两者合用,可共奏补肾活血之功。现代药理研究证实[16],补肾中药可以促进内源性雌孕激素产生,稳定子宫内环境,调节滋养细胞的增殖和人绒毛膜促性腺激素(HCG)的分泌。又有研究表明,活血化瘀中药可降低血液黏稠度,抑制血小板凝聚,增加子宫和胎盘血流量,改善妊娠期血瘀状态,促进蜕膜发育[17]。

6. 结语

复发性流产是生殖育龄期女性的常见疾病,现代医学认为血栓前状态所致复发性流产是研究热点。西医治疗大多以抗凝及免疫治疗为基本治法,但不良反应和风险较大,且存在未知风险。中医认为该病以“肾虚血瘀”为主要病机,辨证施治以活血化瘀、补肾健脾疏肝为主,副作用相对较小。中西医结合治疗血栓前状态所致复发性流产已经更多应用于临床,疗效较为显著,易被患者接受。

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] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
- [2] 张建平, 吴晓霞. 血栓前状态与复发性流产[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(12): 917-920.
- [3] 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 486.
- [4] Kuttan, W.H. and Triplett, D.A. (2006) Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. *Seminars in Reproductive Medicine*, **24**, 54-66. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931801>
- [5] Quenby, S., Mountfield, S., et al. (2005) Antiphospholipid Antibodies Prevent Extravillous Trophoblast Differentiation. *Fertility and Sterility*, **83**, 691-698. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.978>
- [6] 张运丽, 郭婧婧, 金燕, 等. 反复自然流产患者封闭抗体检测的临床意义[J]. 实用预防医学, 2009, 16(6): 1917-1918.
- [7] 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.
- [8] 谢春光, 蓝肇熙, 杜联, 等. 当归芍药散对痛经患者的血液流变性 & PGF2a 水平的影响[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(7): 410.
- [9] 罗振宇, 柴冬宁. 复发性流产的免疫学研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(12): 2489-2492.
- [10] 李昭荣, 韩香, 吕海侠, 等. 蜕膜自然杀伤细胞与不明原因反复自然流产的关系[J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(2): 68.
- [11] Pierangeli, S.S., Girardi, Q., Vega-Ostertag, M., Liu, X., Espinola, R.Q. and Salmon, J. (2005) Requirement of Activation of Complement C3 and C5 for Antiphospholipid Antibody-Mediated Thrombophilia. *Arthritis & Rheumatology*, **52**, 2120-2124. <https://doi.org/10.1002/art.21157>
- [12] Stagnaro-Green, A., Roman, S.H., Cobin, R.H., et al. (1990) Detection of At-Risk Pregnancy by Means of Highly Sensitive Assays for Thyroid Autoantibodies. *JAMA*, **264**, 1422-1425. <https://doi.org/10.1001/jama.264.11.1422>
- [13] Van den Boogaard, E., Vissenberg, R.L., et al. (2011) PH Significance of (Sub)clinical Thyroid Dysfunction and Thyroid Autoimmunity before Conception and in Early Pregnancy: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **17**, 605-619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
- [14] 吴嵩龄, 倪斌, 殷兆初, 等. 自然流产与 5 种病原体宫内感染关系的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(1): 72-73.

-
- [15] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 219-224.
- [16] 杜冠华, 李军. 益气化瘀中药治疗高凝状态自身免疫型复发性自然流产临床研究[J]. 新中医, 2013, 45(1): 92-94.
- [17] 尤昭玲, 王若光, 李军, 等. 益气化瘀法对胎儿宫内发育迟缓患者子宫动脉、脐动脉血流影响的研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(5): 321.