

Professor Zhang Yingchun Used Salvia Ligustrazine Combined with Low Molecular Weight Heparin to Treat a Case of Recurrent Abortion in Middle Pregnancy Caused by Pre-Thrombus Status

Biqin Huang, Yingchun Zhang*

Maternal and Child Hospital of Hubei Province, Wuhan Hubei
Email: *894805547@qq.com

Received: Mar. 31st, 2020; accepted: May 4th, 2020; published: May 11th, 2020

Abstract

Recurrent abortion is a common multiple disease in obstetrics and gynecology. However, there are few reports on recurrent abortion in middle pregnancy. This is a report of a patient who was stillborn between 4 months and 6 months pregnant for 4 times. Professor Zhang Yingchun used Salvia Ligustrazine combined with low molecular weight heparin to treat the patient with recurrent abortion during the middle pregnancy, and finally succeeded in delivering a healthy baby girl.

Keywords

Recurrent Abortion, In Pregnancy, Prethrombus Status, Salvia Ligustrazine, Low Molecular Weight Heparin

张迎春教授运用丹参川芎嗪联合低分子肝素治疗血栓前状态所致中孕期复发性流产1例

黄碧琴, 张迎春*

湖北省妇幼保健院, 湖北 武汉
Email: *894805547@qq.com

收稿日期: 2020年3月31日; 录用日期: 2020年5月4日; 发布日期: 2020年5月11日

*通讯作者。

摘要

复发性流产临床上妇产科常见的一种多发性疾病, 而目前对中孕期复发性流产患者报道较少。现报道一例4次均为孕4月~6月左右胎死腹中的患者, 张迎春教授运用丹参川芎嗪(注1)联合低分子肝素(注2)对中孕期复发性流产患者进行治疗, 终使患者成功分娩一健康女婴。

关键词

复发性流产, 中孕期, 血栓前状态, 丹参川芎嗪, 低分子肝素

Copyright © 2020 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

张迎春教授系全国第二批优秀中医临床人才, 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导导师, 第三届湖北中医名师, 硕士生导师, 全国卫生计生系统先进工作者, 国家中医药管理局十二五重点专科培育项目学科带头人。从事中医妇科临床 30 余年, 对妇科疾病的治疗有独特的见解, 在复发性流产的防治研究方面具有丰富的经验。

复发性流产(RSA)是指同一性伴侣连续妊娠丢失达 2 次或者 2 次以上[1]。近年来, 血栓前状态(prethrombotic state, PTS)所致的 RSA 患者数量呈明显上升趋势。血栓前状态是多因素导致的机体凝血、抗凝及纤溶系统功能失调或障碍的一种病理状态, 容易导致血管内微血栓的形成[2]。在 PTS 妊娠期妇女中, 因凝血 - 抗凝 - 纤溶系统障碍引起高凝血反应, 易形成胎盘血流循环障碍, 甚至胎盘血栓, 导致胎盘血流灌注量降低, 影响胚胎组织血氧供应, 使其处于缺血缺氧状态, 久之最终导致早产、流产、胎儿生长受限等不良妊娠结局的发生。临床上多以早期复发性流产为多见, 而对中孕期 RSA 患者报道较少, 现报道一例孕中期 4 次妊娠丢失的颇具典型代表性病例, 已征得患者知情同意。

2. 病例介绍

患者, 张某某, 女, 34 岁, 湖北汉川人, 农民。2016 年 2 月 16 日因“不良孕史 4 次”于门诊就诊。患者 13 岁初潮, G4A4, 婚后分别于 2007 年孕 5 月余、2009 年孕 4 月余、2010 年孕 6 月余、2013 年孕 4 月余胎儿停育而行引产, 此后一直避孕至今。平素月经规则, 30 天一行, 3~5 天干净, 月经量偏少, 色暗红, 血块不多, 偶有痛经, 平时怕冷, LMP20/1。舌质紫暗, 苔白, 脉沉细。辅助检查: 双方染色体正常, 封闭抗体阴性, D 二聚体 0.52 ug/ml↑, 蛋白 C 132%, 蛋白 S 33.3%↓。狼疮抗凝物检测示: 存在狼疮抗凝物; 抗 β_2 -GP1 抗体 47.17 RU/ml↑, 血小板聚集功能四项示: 花生四烯酸 93.9%, 胶原最大聚集率 90.7%, 肾上腺素最大聚集率 90.8%; 抗核抗体阴性。妇科检查: 正常。西医诊断: 复发性流产; 中医诊断: 滑胎; 证属: 肾阳亏虚, 寒凝血瘀, 治以“补肾温阳, 活血化瘀”之法, 方用: 自拟“调经暖宫方”加减。方用: 党参 20 g、法夏 12 g、枳壳 12 g、香附 12 g; 桂枝、小茴香 10 g、吴茱萸 6 g、干姜 6 g、当归 15 g、川芎 15 g、白芍 20 g、枸杞 15 g、五味子 15 g、川断 15 g、菟丝子 15 g、三七 3 g、三棱

注 1: 丹参川芎嗪注射液(伽彤)/贵州拜特制药有限公司/批准文号: 国药准字 H52020959。

注 2: 低分子量肝素钙注射液(万脉舒)/河北常山生化药业股份有限公司/批准文号: 0.4 ml: 4100AXaIU 国药准字 H20063910。

15 g、莪术 15 g, 10 剂, 水煎服, 一日两次; 配合阿司匹林肠溶缓释片 25 mg, 口服, 一日一次。

二诊: 2016 年 2 月 29 日, 患者月经于 2 月 18 日来潮, 经量较前增多, 色暗红。守前方加桃仁 10 g, 10 剂, 水煎服, 一日两次; 阿司匹林肠溶缓释片 25 mg, 口服, 一日一次。

依照前法, 运用上方补肾活血中药加阿司匹林肠溶缓释片治疗半年后, 患者月经量较前明显增多, 量中等, 色鲜红, 无血块及痛经, 怕冷症状好转, 嘱其备孕。

三诊: 2016 年 11 月 29 日, 患者末次月经为 2016 年 10 月 12 日, 自查尿 HCG(+), 现停经 48 天, 无腹痛及阴道出血, 舌质红, 苔薄白, 脉滑。今查血 β HCG33997 mIU/ml, E_2 537.8 pg/ml, P11.46 ng/ml, D 二聚体 0.56 ug/ml。B 超示: 宫内胚胎存活, 左侧子宫动脉阻力 0.87, 右侧子宫动脉阻力 0.85。处方: 寿胎丸加当归 15 g、川芎 10 g、紫河车粉 5 g, 7 剂, 地屈孕酮 10 g, bid, 口服; 胎盘片, 口服, 2 片, tid; 低分子肝素皮下注射, 2 支/天; 阿司匹林肠溶缓释片, 口服, 25 mg, 一日二次。

四诊: 2016 年 12 月 5 日, 现停经 54 天, 无阴道出血及腹痛, 纳眠可, 二便调, 舌质淡紫, 苔白, 脉滑。今血 β HCG66373 mIU/ml, E_2 786.1 pg/ml, P12.84 ng/ml, D 二聚体 0.4 ug/ml。守前方保胎疗法。

五诊: 2017 年 2 月 3 日就诊, 孕 16 + 2 周, 患者诉皮肤瘙痒不适, 可见皮肤散在红色抓痕, 余可, 舌质红, 苔薄白, 脉滑。2017 年 2 月 3 日查抗 β 2GP1-IgG 397.4CU \uparrow , ACL-IgG 81.5CU \uparrow ; 狼疮抗凝物检测示: 存在狼疮抗凝物; D 二聚体 0.16 ug/ml。治以活血补肾安胎, 祛风止痒之法, 当归 15 g、川芎 10 g、丹皮 15 g、丹参 15 g、防风 10 g、桑白皮 10 g、地骨皮 15 g, 免煎颗粒, 口服一日两次, 温水冲服; 低分子肝素皮下注射, 2 支/天; 阿司匹林肠溶缓释片, 口服, 25 mg, 一日二次; 丹参川芎嗪静脉注射液, 2 ml/天。

六诊: 2017 年 2 月 27 日, 现孕 19 + 5 周, 患者阴道有少许褐色分泌物, 无腹痛, 舌质淡紫, 苔白, 脉滑。辅检: 2 月 13 日查 D 二聚体为 1.71 ug/ml; 2 月 20 日查 D 二聚体为 9.98 ug/ml; 血小板聚集功能四项: 花生四烯酸 68.6%, 胶原最大聚集率 74.1%, 肾上腺素最大聚集率 55.6%; 今查 D 二聚体为 3.58 ug/ml。处理: 当归 15 g、川芎 10 g、丹皮 10 g、丹参 10 g, 免煎颗粒, 口服, 一日两次, 温水冲服; 继续予以低分子肝素 2 支/天; 丹参川芎嗪静脉注射液, 2 ml/天。同时暂停阿司匹林肠溶缓释片。

七诊: 2017 年 3 月 10 日, 现孕 21 + 2 周, 患者偶有下腹隐痛不适, 舌质淡紫, 苔薄白, 脉滑。处理: 遂于 2017 年 3 月 10 日~2017 年 4 月 1 日住院保胎治疗, 住院期间予以活血安胎, 缓急止痛中药, 方用; 当归 15 g、川芎 10 g、丹皮 10 g、丹参 10 g, 白芍 20 g, 甘草 10 g, 免煎颗粒, 口服, 一日两次, 温水冲服; 同时予以低分子肝素 2 支/天, 阿司匹林肠溶缓释片, 口服, 25 mg, 一日二次, 地屈孕酮片 10 mg, bid, 口服; 丹参川芎嗪静脉注射液, 2 ml/天。

八诊: 2017 年 4 月 11 日, 现孕 25 + 6 周, 患者近期情绪焦虑紧张, 善叹息, 偶有腰酸痛, 舌质紫暗, 苔白, 脉弦滑。辅检: 听胎心 164 次/分。今查 D 二聚体 3.58 ug/ml, 处理: 遂于 2017 年 4 月 11 日~2017 年 5 月 1 日住院保胎治疗, 住院期间予以活血安胎中药, 方用; 当归 15 g、川芎 10 g、丹皮 10 g、丹参 10 g, 川断 15 g、寄生 15 g, 免煎颗粒, 口服, 一日两次, 温水冲服; 同时予以低分子肝素 2 支/天, 阿司匹林肠溶缓释片, 口服, 25 mg, 一日二次; 低流量吸氧 1 小时, bid; 丹参川芎嗪静脉注射液, 3 ml/天。

九诊: 2017 年 5 月 14 日, 现孕 30 + 4 周, 患者一般情况可, 偶腰酸。舌质紫暗, 苔白, 脉滑。产科 B 超示: 单活胎, S/D4.2。处理: 遂于 5 月 14 日至 5 月 21 日住院保胎, 住院期间一直同前方保胎治疗。

十诊: 2017 年 6 月 15 日, 现孕 35 周, 患者未诉不适, 一般情况可。舌质淡紫, 苔白, 脉滑。辅检: 6 月 7 日, D 二聚体 3.32 ug/ml, 今查 D 二聚体 4.23 ug/ml, 此后一直予以低分子肝素 2 支/天, 一直保胎至 36 周, 嘱在剖宫产前一周将低分子肝素减量至 1 支/天, 监测各项产检指标(凝血功能、血脂、产前 OGTT、

肝肾功能及产科 B 超)均正常。随访患者在孕 38 周时成功剖宫产一健康女婴。

3. 讨论

血栓前状态(prethrombotic state, PTS)又称为易栓症,在早期复发性流产的发生和发展中具有重要意义[3]。PTS 是自身免疫性 RSA 的一种类型,分为遗传性和获得性两大类。前者是遗传性的抗凝或纤溶活性缺陷所致血栓形成的异常凝血机制,同时相关研究表明蛋白 S 缺乏所致的血栓形成与晚期自然流产密切相关。而后者主要是抗磷脂综合征(APS)、获得性高同型半胱氨酸血症(HHCY)等各种引起血液高凝状态的疾病[4]。西医常采用阿司匹林配伍适量低分子肝素调节血栓前状态,抑制血小板聚集,改善微循环[5]。但存在过敏反应、血小板减少、出血、甚至肝功能受损等不良反应[3]。

复发性流产病属中医学“滑胎”范畴,屡孕屡堕,具有反复发作、胚胎应期而下的特点[6];而血栓前状态病理改变属中医血瘀范畴。中医学认为“滑胎”有 4 大病因:或脾肾两虚,冲任不固,胎失所载;或阴虚血热,热扰冲任,胎元不固;或气血虚弱,冲任不足,胎元失健;或瘀血内阻,气血不畅,胎失所养。肾藏精,主生殖,因此肾气亏虚为滑胎的根本[7]。《素问·奇病论》曰:“胞络者,系于肾”。肾藏精,主生殖,为先天之本,脾为后天之本,先后天相互资生,共同滋养胞胎。大多医家在临床保胎时多注重补先后天脾肾,这一思想几乎贯穿保胎的全过程。临床上因顾忌理气活血化瘀类中药多为妊娠禁忌药,因此活血化瘀法的运用则是最具争议的。而血瘀阻络所致复发性流产者多以虚实夹杂为主,可在辨证准确的前提下,采用活血化瘀中药治疗,不仅不会造成任何损伤,而且还可获母健胎安之功。前人曾将当归芍药散、桂枝茯苓丸、少腹逐瘀汤等经方用于妊娠安胎。正如张景岳在《类经》中所云:“有是故而用是药,所谓有病则病受之,故孕妇可以无殒而胎气亦无殒也”,这正是对《内经》“有故无殒,亦无殒也”的最佳诠释。《医学心悟》中亦记载胎动不安者宜安胎饮:“当归、川芎、芍药、熟地黄……若跌仆伤损,加益母草”。妇人妊娠后胎元全赖母体气血濡养,若血瘀气滞,冲任气血不畅,胎元失养不固,故致屡孕屡堕而为滑胎。故此时更不能因孕期而讳疾忌药,须知“有病则病受之”之理,采用活血祛瘀之品,则瘀去络通,气血调和,胎得濡养。

丹参川芎嗪注射液是提取活血中药丹参素与盐酸川芎嗪组成的复方注射液。丹参性味苦微寒,具有活血祛瘀,凉血通经止痛的作用;盐酸川芎嗪与中药川芎有效成分川芎嗪化学结构相似,川芎性味辛温,二者寒温并用,相辅相成,共奏理气活血化瘀功效。丹参川芎嗪注射液具有抗血小板聚集,降低血液黏度,扩张血管,减少易栓风险[8]。LMWH 作用于抗凝血酶 III,实现抗凝及抗血栓作用,能够有效改善血液粘稠度,促进血栓溶解作用,还可增强滋养细胞的增殖及侵袭能力,减少其凋亡[9]。丹参川芎嗪及低分子肝素两者联合使用,可协同改善微循环,提高子宫胎盘灌注量,且联合治疗可以互补优势。

中医历来重视辨证论治治疗疾病,药物及药物间配合运用及剂量多少需依据邪正的轻重及虚实变化。《妇人规》有云:“盖胎气不安,必有所因,或虚或实,或寒或热,皆能为胎气之病,去其所病,便是安胎之法。”“有是证,用是方”,妊娠期活血中药的运用与临床辨证有相当大的关系。“观其脉症,随证治之”这就赋予了活血中药的应用比西药更具备灵活性。

中医通过辨证论治合理运用活血化瘀法联合西药抗凝,可有效提高疗效,降低流产发生率,降低单用西药抗凝的不良反应,达到“1+1>2”的效果。“中医为体,西医为用”,一方面西医诊断的仪器设备进行的检查结果,不仅西医可以用,中医也可以拿来用,可作为中医望闻问切的延伸,在一定程度上补充辅助诊断,另一方面对临床同类病证有良好作用的西药,同样可与中医在治疗方面相互协同使用。最终中西医辨病辨证辅助结合,采用中医基础理论对西医诊查结果进行阐释,辨证选药处方,联合西药,互相补充、博采众长。

本案例 RSA 兼血栓前状态的患者,4 次均孕 4~6 月左右胎死腹中,应以临床准确辨证为前提,证属

肾虚血瘀, 故孕前进行温阳补肾, 活血化瘀等中药调理, 配合阿司匹林促进子宫血液循环; 妊娠期临床治疗时既要考虑妊娠的病理生理特点, 而不能囿于妊娠之限, 考虑妊娠期可选药物及剂量之限, 通过辩证分析, 适量加用活血化瘀中药, 采用丹参川芎嗪配合低分子肝素, 以调节血液高凝状态, 改善子宫胎盘微循环, 而临证尤应注意“衰其大半而止”的原则, 适时减量或停药, 以达治病与安胎并举之效。

此外, 值得一提的是, 活血保胎用药及用药时机、剂量及配伍、何时停药的问题, 医家尤不可忽视, 要注重把握的活血力度与血滞血瘀病情程度相符, 不可一味攻伐, 避免发生伤胎的不良后果。

基金项目

湖北省卫生厅科研项目(WJ2018H0135)。

参考文献

- [1] 骆绮云, 陈必近, 吴德坚, 等. 5种方法治疗原因不明性反复自然流产的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2009, 4(28): 16-17.
- [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.
- [3] 王翌华, 张建平. 血栓前状态与复发性流产及抗凝治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 102-106.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 2016年复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志(电子版), 2016, 51(1): 3-9.
- [5] 张永红, 刘巧英. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗自身免疫型复发性流产的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(2): 62-63.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 219-224.
- [7] 雷婕. 补肾健脾化瘀汤治疗ACA阳性滑胎的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南中医学院, 2012.
- [8] 王瑜. 丹参川芎嗪注射液的临床应用研究进展[J]. 天津药学, 2015, 27(4): 53-55.
- [9] 柏杏丽, 黄官友. 丹参联合低分子肝素治疗血栓前状态导致的复发性流产的临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(7): 6-7.