

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.022

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.022>

胎元饮改善气血虚弱型先兆流产患者免疫机制探讨

张慧雯, 乔成平

[南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)中医科, 南京 210004]

[摘要] 目的: 探讨中药胎元饮对气血虚弱型先兆流产患者的疗效及其对免疫功能的影响。方法: 选取44例气血虚弱型先兆流产患者, 分别在入院时、胎元饮中药治疗1周后及2周后收集清晨空腹外周血, 采用ELISA法检测相关免疫因子(IL-2, IL-10, IFN- γ , TGF- β 1), 并对其症状进行评估, 计算中医症候积分。在治疗2周后, 进行中医症候疗效评定, 计算胎元饮治疗的有效率。结果: 胎元饮中药治疗1周、2周后患者体内IL-2, IFN- γ 因子水平显著降低, IL-10, TGF- β 1因子水平显著升高($P < 0.01$); 与治疗前相比, 饮用胎元饮中药治疗1周、2周后的症候积分显著下降($P < 0.01$); 饮用胎元饮中药治疗2周后的有效率可达98%。结论: 胎元饮可能通过调节气血虚弱型先兆流产患者外周血IL-2, IFN- γ , IL-10及TGF- β 1的表达, 发挥治疗作用。

[关键词] 胎元饮; 气血虚弱型先兆流产; 免疫机制

Immune mechanism on Taiyuanyin improving the prognosis of asthenia of Qi and blood type of threatened miscarriage patient

ZHANG Huiwen, QIAO Chengping

(Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing 210004, China)

Abstract **Objective:** To explore the effect and immune mechanism of Taiyuanyin on asthenia of Qi and blood type of threatened miscarriage patient. **Methods:** A total of 44 patients diagnosed with asthenia of Qi and blood type of threatened miscarriage was included in this study. Fasting peripheral blood was collected when the patient at admittance, 1 and 2 weeks after the treatment, respectively. Immune factors (IL-2, IFN- γ , IL-10, TGF- β 1) was detected by ELISA method. And at the same time, we assessed the change of symptoms and calculated the Chinese medicine symptom integral number on each patient. TCM syndrome effect was assessed to calculated the efficiency of Taiyuanyin after 2 weeks treatment. **Results:** Compared with patient at admittance, the level of IL-2, IFN- γ was significantly decreased and the level of IL-10, TGF- β 1 was significantly increased in fasting

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-14

通信作者 (Corresponding author): 乔成平, Email: 577389202@qq.com

基金项目 (Foundation item): 南京医科大学科技发展基金面上项目 (2016NJMU116)。This work was supported by the Science and Technology Development Foundation Item of Nanjing Medical University, China (2016NJMU116).

peripheral blood at 1 and 2 weeks after the treatment. Compared with patient at admittance, TCM syndrome score was also significantly decreased at 1 and 2 weeks after the treatment. The efficiency of Taiyuanyin can reach 98%.

Conclusion: Taiyuanyin regulated the level of IL-2, IFN- γ , IL-10, and TGF- β 1 in peripheral blood to improve prognosis of asthenia of Qi and blood type of threatened miscarriage patient.

Keywords Taiyuanyin; asthenia of Qi and blood type of threatened abortion; immunologic mechanism

“先兆流产”属于中医妇科妊娠病中的“胎漏”、“胎动不安”^[1], 其发生率为10%~15%^[2]。近年来, 先兆流产发病率呈逐年上升趋势^[3-4]。免疫因素在先兆流产的发生原因中, 比例高达70%^[5], 在先兆流产的发生、发展中扮演重要角色。正常妊娠的维持和发展与Th1/Th2型细胞因子的免疫平衡有重要联系, 其平衡向Th1的方向偏移, 会引发先兆流产^[6]。有研究^[7-10]指出: 先兆流产患者血清中Th1型细胞因子IL-2和IFN- γ 的表达水平明显升高, Th2细胞分泌的IL-10表达水平明显降低, Th3型细胞因子与维持正常妊娠有一定关系。先兆流产患者血清中Th3的T细胞亚群分泌的TGF- β 1表达水平明显降低, 推测这些免疫因子影响着先兆流产的发生、发展^[11]。

从中医角度来讲, 先兆流产是由于患者脾肾虚衰, 气血两虚, 则胎不安, 气血两虚是该病主要的发病机制。因此, 该类疾病的治疗重点应以益气养血为主, 补脾益肾为辅。胎元饮中药方具有固肾安胎, 补气养血的功效, 能有效治疗气血虚弱型先兆流产^[12]。国内关于胎元饮改善气血虚弱型先兆流产患者免疫机制的研究较少, 只有文献^[13]指出: 采用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, 可能通过调节免疫机制使妊娠结局发生改善。本研究在此基础上拟探讨胎元饮对气血虚弱型先兆流产患者的疗效, 并以免疫学细胞因子作为切入点, 从免疫学角度探讨胎元饮安胎的作用机制, 为胎元饮防治气血虚弱型先兆流产提供理论依据, 为临床治疗先兆流产提供新的思路与方法。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年1至12月南京市妇幼保健院气血虚弱型先兆流产患者44例为研究对象。纳入标准: 妊娠14周以前符合中西医诊断标准, 已婚、有保胎要求, 精神状态良好, 自愿参与研究, 且符合气血虚弱型的先兆流产患者。排除标准: 有精神

疾病和智力有障碍的患者、主观上不愿参与研究的患者、没有保胎要求的患者、严重妊娠合并症及内外科合并症。本研究经南京市妇幼保健院伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 西医诊断标准

参照《妇产科学》第六版教材^[14]。先兆流产: 有停经史; 有阴道流血或伴有腹痛; 查B超提示宫内早孕。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中医妇科学》^[1](新世纪全国高等中医药院校七年制规划教材)。胎漏: 妊娠期, 阴道少量出血, 时下时止, 或淋漓不断, 而无腰酸腹痛者。胎动不安: 妊娠期, 出现腰酸腹痛, 胎动下坠, 或阴道少量流血者。

1.2.3 气血虚弱症诊断标准

主要症状: 妊娠期少量阴道流血, 色淡红, 质清稀; 或小腹空坠而痛、腰酸, 面色光白, 心悸气短, 神疲肢倦, 舌质淡, 苔薄白, 脉细弱略滑。

1.2.4 治疗

患者在常规给予西药保胎药物的基础上给予胎元饮药物治疗: 以人参10 g(或党参20 g)、杜仲10 g、当归6 g、黄芪20 g、白术10 g、熟地10 g、陈皮4 g、炒白芍10 g、甘草5 g为基本方。由中药房统一煎制, 每日1剂, 煎服2次。

1.2.5 观察指标

在患者入院时、治疗1周后、2周后, 分别在清晨空腹抽血, 采用ELISA法对其相关免疫因子(IL-2, IFN- γ , IL-10, TGF- β 1)进行检测, 得出数据; 同时对其症状进行评估, 计算出中医症候积分数据。

1.2.6 症状分级量化

1.2.6.1 主症分级量化评分标准

阴道出血: 轻度(2分), 中度(4分), 重度(6分); 腰酸胀: 轻度(2分), 中度(4分), 重度(6分); 小腹疼痛或坠胀: 轻度(2分), 中度

(4分), 重度(6分); 神疲肢倦: 轻度(2分), 中度(4分), 重度(6分)。

1.2.6.2 次症分级量化评分标准

心悸气短: 轻度(1分), 中度(2分), 重度(3分); 腹胀纳差: 轻度(1分), 中度(2分), 重度(3分); 自然堕胎: ≤ 1 次(1分), 2次(2分), ≥ 3 次(3分); 舌象: 舌质淡暗(1分), 舌质淡(2分), 舌质红、苔黄(3分); 脉象: 脉沉细或细缓滑(1分), 脉滑数或弦滑(2分), 脉滑无力(3分)。

1.2.7 中医症候疗效评定

治疗2周后, 对患者进行中医症候疗效评定, 计算胎元饮疗效的有效率。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈: 证候积分值减少 $>95\%$; 显效: 证候积分值减少 $>70\%$ 且 $<95\%$; 有效: 证候积分值减少 $>30\%$ 且 $<70\%$ 。

无效: 证候积分值减少 $<30\%$ 。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 对计数资料采用百分比(%)进行描述, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用配对 t 检验分析。

2 结果

2.1 入院时、治疗1周和2周后相关免疫因子比较

与治疗前相比, 治疗1周、2周后患者体内IL-2, IFN- γ 水平显著降低($P<0.01$), IL-10, TGF- $\beta 1$ 因子水平显著升高($P<0.01$); 与治疗1周相比, 治疗2周后IL-2, IFN- γ , IL-10, TGF- $\beta 1$ 水平均与治疗一周后呈现相同的趋势, 差异有统计学意义($P<0.01$, 表1)。

表1 患者入院时、治疗1周后、治疗2周后免疫因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of immune factors in patients at admission, 1 and 2 weeks after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

时间	IL-2/(ng·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TGF- $\beta 1$ /(pg·mL ⁻¹)
入院时	2.41 \pm 2.37	246.08 \pm 233.40	8.01 \pm 10.08	46.02 \pm 57.61
治疗1周后	1.90 \pm 2.20	187.87 \pm 212.59	11.31 \pm 11.99	60.19 \pm 70.01
治疗2周后	1.57 \pm 2.04	153.30 \pm 184.56	14.76 \pm 14.03	71.36 \pm 78.92
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 入院时、治疗1周和治疗2周后的中医症候积分数据比较

入院时、治疗1周、治疗2周后的中医症候积分依次为20.86 \pm 3.05, 13.79 \pm 3.76, 5.25 \pm 3.88。与治疗前相比, 患者治疗1周后($t=13.73$, $P<0.01$), 治疗2周后($t=23.01$, $P<0.01$)的症候积分较治疗前都有显著下降; 且治疗2周后的症候积分较治疗1周也有显著下降($t=13.20$, $P<0.01$)。

2.3 患者治疗2周后的药物有效率

患者入院饮用胎元饮治疗2周后, 痊愈10例, 显效17例, 有效16例, 无效1例, 显效率为61%, 有效率则达到98%。

3 讨论

胎元饮一方出自《景岳全书》, 为妇科安胎常用的名方, 方剂组成包括人参、甘草、白术、当归、白芍、熟地、杜仲、陈皮。方中人参、

白术、甘草能甘温益气, 健脾调中, 使气旺而载胎, 助气血生化之源; 熟地黄、当归、白芍补血养血, 滋育胎元; 杜仲固肾安胎; 陈皮行气健胃。此方是诸多医家治疗先兆流产所推崇经验方, 具有益气养血、补肾健脾, 固冲安胎的作用, 在临床上能有效治疗气血虚弱型先兆流产^[15-16]。而本研究通过临床试验, 通过对治疗前后中医症候积分及疗效指数的对比, 证明胎元饮可对气血虚弱型先兆流产患者症状起改善作用。

正常妊娠表现为以Th2型细胞因子为主, Th1型细胞因子受到抑制的状态, 正常妊娠时, Th1/Th2维持在一个相对稳定的免疫平衡状态, Th2型细胞因子表达不足, 就会使平衡移向Th1型, 打破平衡状态, 导致妊娠失败^[17]。

Th1分泌的IL-2, IFN- γ 会引发先兆流产, 其主要通过介导细胞免疫及局部炎症反应, 介导迟发型超敏反应, 使巨噬细胞活化得到激发, 产生胎毒作用, 损害胎盘组织及早期胚胎发育, 从而导致先兆流产^[17]。而Th2细胞分泌IL-10和Th3细

胞分泌TGF- β 1, 两者可以维持正常的妊娠。IL-10主要介导免疫耐受的形成, 在免疫应答中可使免疫炎症受到抑制, 从而降低免疫引起病理损伤的发生率^[18], 使正常妊娠得以维持。而TGF- β 1主要参与调节负向免疫^[10], 主要与其他抑制分子共同维持一些免疫豁免部位和重要器官的免疫耐受状态, 通过抑制T细胞、B细胞、巨噬细胞及细胞黏附到内皮细胞上及下调黏附分子产生抑制作用。且TGF- β 1能调节早孕滋养细胞中血管内皮生长因子的产生, 使胎盘血管通透性和血管调控得以形成, 促进胚胎着床和胎盘形成^[11], 维持正常的妊娠。本研究结果表明: 应用胎元饮中药治疗1周、2周后, 患者体内IL-2, IFN- γ 水平降低, IL-10, TGF- β 1水平升高。

综上所述, 胎元饮可能通过影响气血虚弱型先兆流产患者的免疫机制功能, 使机体的免疫内分泌调节处于相对平衡的状态, 发挥治疗作用, 可为临床治疗先兆流产提供新的思路与方法。但由于本研究样本量较小, 未来仍需进一步展开大样本、多中心的研究。

参考文献

1. 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 208.
ZHANG Yuzhen. Gynecology of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: Chinese Press of Traditional Chinese Medicine, 2007: 208.
2. 陈儒新. 先兆流产孕妇孕早期血清E2、孕酮、 β -hCG水平预测妊娠结局的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(6): 1371-1373.
CHEN Ruxin. Value of serum E2, progesterone, and β -hCG levels in prediction of pregnancy outcomes of pregnant women with threatened abortion[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(6): 1371-1373.
3. 李焕梅, 孙方. 延续精准护理在妊娠早期先兆流产患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2017, 23(20): 85-87.
LI Huanmei, SUN Fang. Application of continuous precise care in threatened abortion in early pregnancy[J]. Journal of Qilu Nursing, 2017, 23(20): 85-87.
4. 赵素英, 卮照燕, 郭丽娜, 等. 辅助生殖助孕妊娠后发生先兆流产患者的心理护理[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(6): 122-123.
ZHAO Suying, NIE Zhaoyan, GUO Lina, et al. Psychological nursing for pregnant women with threatened abortion after assisted reproduction pregnancy[J]. Nursing Practice and Research, 2012, 9(6): 122-123.
5. 吴坚, 任小青, 王岚. 妊娠早期先兆流产患者凝血功能、内分泌及免疫状态分析[J]. 新医学, 2014, 45(8): 519-522.
WU Jian, REN Xiaoqing, WANG Lan. Analysis of coagulation function, endocrine and immune state in patients with threatened abortion during early pregnancy[J]. New Chinese Medicine, 2014, 45(8): 519-522.
6. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions[J]. Hum Reprod, 2001, 16(10): 2219-2226.
7. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion[J]. Med Sci Monit, 2002, 8(8): CR607-CR610.
8. Goodwin VJ, Sato TA, Mitchell MD, et al. Anti-inflammatory effects of interleukin-4, interleukin-10, and transforming growth factor-beta on human placental cells in vitro[J]. Am J Reprod Immunol, 1998, 40(5): 319-325.
9. 方芳, 胡丽莎, 陈晓勇, 等. 寿胎丸加减方联合地屈孕酮对早期先兆流产合并绒毛膜下血肿患者Th1/Th2细胞因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2516-2518.
FANG Fang, HU Lisha, CHEN Xiaoyong, et al. Effect of modified Shoutai pills combined with dydrogesterone on Th1/Th2 cytokines in patients with early threatened abortion complicated with subchorionic hematoma[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(12): 2516-2518.
10. Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta1) in autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2000, 14(1): 23-42.
11. Chung IB, Yelian FD, Zaher FM, et al. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in a first trimester trophoblast cell line[J]. Placenta, 2000, 21(4): 320-324.
12. 赵伟. 脐疗法配合胎元饮治疗先兆流产30例[J]. 河南中医, 2010, 27(9): 51-52.
ZHAO Wei. The treatment for threatened abortion by utilizing umbilical therapy with fetal element drink[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2010, 27(9): 51-52.
13. 宋晓捷, 周艳燕, 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, 13(18): 1-6.
SONG Xiaojie, ZHOU Yanyan, ZHAO Lina. The effect of using of Tai Yuan Yin with improved Shou Tai Wan and active immunotherapy on patients with unexplained recurrent abortion and the effect on the immune imbalance of 17/regulatory T lymphocyte of auxiliary T lymphocyte[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 13(18): 1-6.
14. 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 84.
LE Jie. Obstetrics and gynecology[M]. Beijing: People's Health Press, 2008: 84.

15. 梁欣锡. 中医治疗先兆流产的研究进展[J]. 中医学报, 2012, 27(12): 1663-1665.
LIANG Xinxi. Research progress on the treatment of threatened abortion by traditional Chinese medicine[J]. Acta Chinese Medicine, 2012, 27(12): 1663-1665.
16. 赵伟, 秦小佩, 方雯. 加味胎元饮配合黄体酮治疗早期先兆流产的临床研究[J]. 中国临床研究, 2012, 4(11): 90-91.
ZHAO Wei, QIN Xiaopei, FANG Wen. Clinical research on treating early threatened abortion with the Taiyuan decoction plus progesterone[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2012, 4(11): 90-91.
17. 王雪楠, 彭存旭, 张海苓. 不明原因习惯性流产患者Th1/Th2细胞亚群的研究[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(8): 257-263.
WANG Xuenan, PENG Cunxu, ZHANG Hailing. Study on the change of Th1/Th2 cell subgroups in unexplained habitual abortion patients[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2007, 14(8): 257-263.
18. 刘亚莉, 林虹, 刘昉. 心理干预对先兆流产患者免疫机制影响的初步研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(19): 3078-3080.
LIU Yali, LIN Hong, LIU Fang. A preliminary study on effect of psychological intervention on immune mechanism of threatened abortion[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 28(19): 3078-3080.

本文引用: 张慧雯, 乔成平. 胎元饮改善气血虚弱型先兆流产患者免疫机制探讨[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(8): 1725-1729. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.022

Cite this article as: ZHANG Huiwen, QIAO Chengping. Immune mechanism on Taiyuanyin improving the prognosis of asthenia of Qi and blood type of threatened miscarriage patient[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(8): 1725-1729. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.022