

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.20.009

补肾活血方联合地屈孕酮片对复发性自然流产患者血管内皮生长因子及其可溶性受体-1 的影响

党慧敏, 刘艳巧*, 刘润侠, 陈 薇, 安 鹏, 姚延英

(西安交通大学第二附属医院, 陕西省西安市西五路 157 号, 710004)

基金项目: 陕西省科技计划资助项目 (2011K16-04-05)

摘要 **目的** 探讨补肾活血方联合地屈孕酮片治疗复发性自然流产 (RSA) 的疗效及可能作用机制。 **方法** 将 62 例 RSA 妊娠患者随机分为中药组 (21 例)、西药组 (20 例)、中西药组 (21 例)。中药组给予自拟补肾活血方, 每日 1 剂; 西药组给予地屈孕酮片口服, 每次 10 mg, 每日 2 次; 中西药组采用两者联合治疗。患者均于妊娠 5 周末开始服药, 治疗至妊娠 12 周末。同时选正常妊娠者 20 例为正常对照组, 不予任何药物治疗。于基础体温 (BBT) 上升后 19 天及妊娠 6 周末至 10 周末每周 1 次观察各组患者的血清人类绒毛膜促性腺激素 + β 亚单位 (β -HCG)、孕酮 (P) 变化, 观察治疗前后血清血管内皮生长因子 (VEGF)、可溶性血管内皮生长因子受体 (sFlt-1) 水平的变化。治疗后观察临床综合疗效。 **结果** 中药组临床综合疗效总有效率为 76.19%, 西药组为 70.00%, 中西药组为 85.71%, 3 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但组间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.017$)。BBT 上升后 19 天各治疗组血清 β -HCG、P 水平均明显低于正常对照组 ($P < 0.05$); 各治疗组与正常对照组血清 β -HCG 水平随孕周增长逐渐升高, 各组血清 β -HCG 水平相比前 1 次均明显升高 ($P < 0.01$)。妊娠 8、9 周末中西药组血清 β -HCG 水平明显高于中药组及西药组 ($P < 0.05$)。西药组及中西药组血清 P 均于妊娠 6 周末明显增长 ($P < 0.05$), 且均明显高于中药组 ($P < 0.05$); 妊娠 9 周末中西药组血清 P 水平明显高于中药组 ($P < 0.05$)。治疗前各治疗组血清 VEGF 水平均明显低于正常对照组, 血清 sFlt-1 水平均明显高于正常对照组 ($P < 0.01$)。治疗后各治疗组血清 VEGF 水平均明显升高, 血清 sFlt-1 水平均明显降低 ($P < 0.01$), 中西药组 VEGF 水平明显高于中药组和西药组 ($P < 0.05$)。 **结论** 补肾活血方联合地屈孕酮片治疗肾虚血瘀型 RSA 临床疗效确切, 能有效调节机体妊娠内分泌水平, 促进胎盘血管生成, 使妊娠得以维持。

关键词 补肾活血方; 复发性自然流产; 血管生成; 地屈孕酮片

复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产, 其发生机制非常复杂。近来研究表明, 胎盘形成过程中血管增生失衡、内皮细胞增殖和胎儿血液供应不足, 亦是导致胚胎停止发育最终发生流产的重要因素之一^[1]。血管内皮生长因子 (VEGF) 是最强的血管生成促进因子, 适量的 VEGF 在胎盘脱膜部位的合成分泌, 对维持正常妊娠有重要作用。VEGF 主要通过与其相应受体结合而发挥生理效应, 其中可溶性血管内皮生长因子受体 (sFlt-1) 是主要由胎盘合体滋养层细胞分泌的一种 VEGF 受体, 可与血管内皮生长因子受体-1 (Flt-1) 竞争结

合 VEGF, 从而完全阻断 VEGF 的生物学活性, 导致血管生成障碍。补肾活血方是我们治疗 RSA 的经验方^[2-3]。本研究评价其联合地屈孕酮片对 RSA 患者外周血清 VEGF、sFlt-1 的影响, 进一步阐明其治疗 RSA 的可能作用机制。本研究经我院伦理委员会审查通过, 批准号: 2011004。

1 临床资料

1.1 一般资料

初筛 2011 年 8 月至 2012 年 8 月西安交通大学第二附属医院 RSA 患者 79 例, 研究过程共 62 例 RSA 患者妊娠。采用随机数字表法将 62 例 RSA 妊娠患者分为 3 组, 中药组和中西药组各 21 例, 西药组 20 例。中药组: 年龄 20 ~ 40 岁, 平均

* 通讯作者: yanqiaoliu@yaho.com.cn, (029) 87679248

(30.71 ± 3.35) 岁, 平均自然流产次数为 (3.10 ± 1.41) 次。西药组: 年龄 20 ~ 38 岁, 平均 (30.00 ± 4.37) 岁, 平均自然流产次数为 (2.89 ± 1.15) 次。中西药组: 年龄 20 ~ 37 岁, 平均 (29.95 ± 4.96) 岁, 平均自然流产次数为 (2.81 ± 1.03) 次。各组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。同时观察妇产科门诊进行孕检的正常妊娠者共 20 例, 年龄 20 ~ 40 岁, 平均年龄 (28.70 ± 5.07) 岁, 平均自然流产次数为 (0.30 ± 0.47) 次, 与各治疗组年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

妊娠诊断标准参照《妇产科学》^[4]及《中药新药临床研究指导原则》^[5]拟定: ①有停经史和早孕反应; ②尿妊娠试验阳性; ③妇科检查: 子宫大小与孕周相符, 子宫体软, 子宫颈口未开; ④超声检查: 宫内妊娠, 子宫大小、孕囊或胚胎发育与孕周相符; ⑤基础体温 (BBT) 测定: 维持黄体期持续高温相水平; ⑥血清人类绒毛膜促性腺激素 + β 亚单位 (β -HCG)、孕酮 (P) 水平与孕周及 B 超结果相符。

RSA 西医诊断标准参照《妇产科学》^[4]拟定: 有连续 2 次或 2 次以上在妊娠 20 周之前的自然流产史。

中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]和《中医妇科临床研究》^[6]拟定, 主症: 屡孕屡堕 (连续自然流产 2 次或以上), 常应期而堕。每次殒堕或伴阴道出血、小腹坠胀疼痛或拘急、腰骶酸困。次症: 双膝酸软; 头晕耳鸣; 夜尿频多; 月经色暗或夹血块。舌脉: 舌质淡暗或有瘀点瘀斑、苔薄白, 脉沉细或沉涩。凡是具备主症, 另具备至少 1 项次症, 再结合舌苔脉象即可辨证为肾虚血瘀证。

1.3 纳入标准

初筛标准: 研究对象符合 RSA 西医诊断标准和中医辨证标准; 年龄 20 ~ 40 岁; 签署知情同意书。

纳入标准: 符合初筛标准的 RSA 患者满足妊娠诊断标准。

1.4 排除标准

①夫妇双方染色体核型分析异常者; ②生殖器官器质性病变和生殖道解剖畸形, 经妇科检查、盆腔 B 超、子宫输卵管造影等确诊者; ③性激素、甲状腺功能等内分泌检查者; ④优生四项 (弓形虫, 风疹病毒, 巨细胞病毒, 单纯疱疹病毒 I、II

型 IgG、IgM) 检查异常者; ⑤自身抗体 抗心磷脂抗体 (ACL)、狼疮抗凝物 (LAC)、抗精子抗体 (ASAb)、抗子宫内膜抗体 (EMAb)、抗核抗体 (ANA)、抗卵巢抗体 (AOAb)、抗透明带抗体 (ZPAb) 一项或多项阳性者; ⑥男方精液常规检查异常者; ⑦妊娠期因如跌扑损伤之类的外界因素以及环境因素影响而致先兆流产者; ⑧患有严重贫血、高血压病、糖尿病、慢性肾炎、感染等全身性疾病及精神病者; ⑨近期吸烟、饮酒者; ⑩近期使用过同类药物, 如补肾活血类中药或激素类药物, 致药物疗效无法判断者。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组: 给予补肾活血方。处方: 菟丝子 15 g, 桑寄生 15 g, 续断片 15 g, 杜仲 15 g, 丹参 10 g, 益母草 6 g, 当归 12 g, 川芎 10 g, 白芍 12 g, 生地黄 15 g, 黄芩片 10 g, 白术 12 g, 黄芪 30 g, 北柴胡 10 g 等。阴道出血者加荆芥炭 12 g, 地榆炭 15 g; 腹痛者加砂仁 6 g, 陈皮 12 g; 少腹坠胀加升麻 10 g, 苏梗 10 g。每日 1 剂, 早晚 2 次分服。

西药组: 给予地屈孕酮片 (达芙通, 10 mg $\times$ 20 片, Abbott Biologicals B. V 生产, 进口药品注册证号 H20110211), 每次 10 mg, 口服, 每日 2 次 (每次间隔 12 h)。

中西药组同时服用补肾活血方 (方法同中药组) 及地屈孕酮片 (方法同西药组)。

正常妊娠对照组: 不给予任何药物及处理。

各组进行相应治疗的同时, 嘱其注意休息, 避免劳累, 禁止房事; 饮食有节, 注意营养, 调畅情志; 如有阴道出血、小腹坠痛、腰骶酸困等先兆流产症状者, 建议卧床休息。

嘱所有初筛入选的 RSA 未孕患者每日自测 BBT, 于 BBT 上升后 19 天行尿妊娠试验, 试验阳性者再行血清 β -HCG、P 水平检测和 B 超检查以明确是否妊娠, 确诊妊娠后, 各治疗组患者均于妊娠 5 周末开始服药, 如既往最长流产孕周末超过 12 周, 于孕 12 周 B 超检查示胎儿存活, 则停止治疗; 如既往最长流产孕周超过 12 周, 则以超过以往流产最长孕周以后 2 周 B 超检查示胎儿存活者, 停止治疗。本研究以治疗至妊娠 12 周为临床统计观察点。

2.2 观察指标与方法

血清 β -HCG、P 水平检测: 各组均于测得尿妊

娠试验阳性之日起,次日清晨抽取空腹肘静脉血 3 ml,使用普通真空采血管收集。先将其置于 37℃ 水浴箱温育 20 min,再以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上清,按 200 μ l 分装。将待测血清标本加入专用标本盒,放入电化学发光免疫分析仪 (Cobas e601 型,德国罗氏诊断有限公司) 相应的位置,采用电化学发光免疫法分别检测 β -HCG 和 P 水平,操作按试剂盒 (均购自德国罗氏诊断有限公司, β -HCG 批号: 16250105; Progesterone II 批号: 16439401) 说明书进行。根据血清 β -HCG 和 P 水平检测结果,结合其余指标,如确诊妊娠,开始药物治疗后每 7 天检测 1 次,包括确诊妊娠时所测在内,共检测 5 次。

B 超监测胚胎发育情况: 确诊妊娠后,各组均于妊娠 42 天行经腹 B 超检查,以 B 超发现胚芽及心管搏动者确诊为临床妊娠。如妊娠 42 天 B 超未见胚芽及心管搏动者,则最晚于妊娠 56 天再次检查,如仍未见,则视为妊娠失败。

血清 VEGF 和 sFlt-1 水平检测: 各治疗组于治疗前 (妊娠 5 周末) 和治疗后 (妊娠 12 周末),正常对照组于妊娠 5 周末分别采空腹肘静脉血 3 ml,使用普通真空采血管收集。将其在常温下静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上清,按 100 μ l 分装,置于 -80℃ 冰箱冻存待测。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别检测所采集血清标本的 VEGF 和 sFlt-1 水平,操作按试剂盒 (购自福州蓝图生物科技有限公司,批号: 20121021) 的说明书进行。如未至妊娠 12 周末即流产者,则在行人工流产前抽取静脉血。

安全性观察: 各治疗组于治疗前后分别检测血常规、肝肾功能及心电图。

治疗后比较 3 组患者临床疗效。

2.3 临床疗效评定标准

参照《妇产科学》^[4] 与《中药新药临床研究指导原则》^[5] 拟定。治愈: 妊娠超过 20 周,孕 20 周时 B 超检查示胎儿发育正常,与孕周相符,伴随

的临床症状和体征消失或明显改善; 好转: 妊娠超过以往流产最长孕周,但未超过 20 周流产,于以往流产孕周进行 B 超检查示胚胎 (胎儿) 发育正常,与孕周相符,伴随的临床症状和体征有所改善; 未愈: 妊娠未超过以往流产最长孕周即发生流产, B 超检查示子宫大小与孕周基本相符或小于孕周,胚胎发育不良或停止发育,伴随的临床症状和体征无改善或有加重。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件处理数据。计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 采用 Bonferroni 法对 α 进行调整,共进行 3 次,故 α 取 0.017。

3 结果

3.1 各治疗组患者临床疗效比较

中药组 21 例,治愈 10 例,好转 6 例,未愈 5 例,总有效率为 76.19%。西药组 20 例,治愈 9 例,好转 5 例,未愈 5 例,失访 1 例,总有效率为 70.00%。中西药组 21 例,治愈 18 例,好转 0 例,未愈 3 例,临床综合疗效总有效率为 85.71%。3 组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中,中西药组疗效优于其余两组,但差异无统计学意义 ($P > 0.017$),而中药组和西药组疗效比较,差异亦无统计学意义 ($P > 0.017$),可能与样本量小有关。

3.2 各治疗组与正常对照组患者不同时间点血清 β -HCG、P 水平比较

表 1 示, BBT 上升后 19 天各治疗组血清 β -HCG 值均明显低于正常对照组 ($P < 0.05$); 各组血清 β -HCG 水平相比前 1 次均明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。妊娠 8、9 周末中西药组血清 β -HCG 水平明显高于中药组及西药组 ($P < 0.05$)。

表 1 各组 RSA 患者不同时间点血清 β -HCG 水平比较 ($\times 10^3$ mIU/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	BBT 上升后 19 天		妊娠 6 周末		妊娠 7 周末		妊娠 8 周末		妊娠 9 周末	
	例数	β -HCG	例数	β -HCG	例数	β -HCG	例数	β -HCG	例数	β -HCG
中药组	21	1.743 $\pm$ 0.825 [#]	20	5.414 $\pm$ 3.539 [*]	19	14.622 $\pm$ 10.871 [*]	18	34.415 $\pm$ 22.547 [*]	17	90.554 $\pm$ 38.366 [*]
西药组	20	1.712 $\pm$ 0.905 [#]	20	6.868 $\pm$ 3.259 [*]	19	17.388 $\pm$ 10.223 [*]	17	32.557 $\pm$ 20.561 [*]	16	86.628 $\pm$ 27.884 [*]
中西药组	21	1.816 $\pm$ 0.817 [#]	20	7.410 $\pm$ 3.179 [*]	20	20.420 $\pm$ 9.359 [*]	19	55.684 $\pm$ 25.508 ^{*▲△}	19	115.733 $\pm$ 40.372 ^{*▲△}
正常对照组	20	2.269 $\pm$ 1.188	20	13.531 $\pm$ 9.348 [*]	20	38.421 $\pm$ 19.534 [*]	20	69.283 $\pm$ 31.916 [*]	20	137.749 $\pm$ 46.602 [*]

注: 与本组前 1 次比较, $*$ $P < 0.01$; 与中药组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$; 与正常对照组 BBT 上升后 19 天比较, $\#P < 0.05$

表 2 示, BBT 上升后 19 天各治疗组 P 水平均明显低于正常对照组 ($P < 0.05$); 西药组及中西药组血清 P 水平均于妊娠 6 周末明显增长 ($P < 0.05$), 且均明显高于中药组 ($P < 0.05$); 妊娠 9 周末中西药组血清 P 水平明显高于中药组 ($P < 0.05$)。

为了进一步探讨治疗组药物有效作用后血清 β -HCG、P 水平的变化情况, 我们对妊娠成功者的相关数据进行分析。表 3 示, 各组 BBT 上升后 19 天血清 β -HCG、P 水平均明显低于正常对照组 ($P < 0.05$); 而各治疗组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各治疗组妊娠 9 周末血清 β -HCG、P 水平较 BBT 上升后 19 天均明显升高 ($P < 0.01$)。各治疗组间妊娠 9 周末血清 β -HCG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, 中西药组明显高于中药组和西药组 ($P < 0.05$), 而中药组与西药组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各治疗组间妊娠 9 周末血清 P 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, 中西药组明显高于中

药组 ($P < 0.05$), 而与西药组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 各治疗组与正常对照组患者治疗前后血清 VEGF 和 sFlt-1 水平比较

表 4 示, 治疗前各治疗组血清 VEGF 水平均明显低于正常对照组, sFlt-1 水平均明显高于正常对照组 ($P < 0.01$)。治疗前各治疗组间血清 VEGF、sFlt-1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后各治疗组血清 VEGF 水平较治疗前均明显升高, 血清 sFlt-1 水平均明显降低 ($P < 0.01$); 且各治疗组间血清 VEGF、sFlt-1 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, 中西药组 VEGF 水平明显高于中药组和西药组 ($P < 0.05$), 中西药组 sFlt-1 水平明显低于中药及西药组, 中药组与西药组比较, 血清 VEGF、sFlt-1 测值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 安全性观察

在观察治疗期间, 部分患者偶有恶心呕吐、尿

表 2 各组 RSA 患者不同时间血清 P 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	BBT 上升后 19 天 例数	P	妊娠 6 周末 例数	P	妊娠 7 周末 例数	P	妊娠 8 周末 例数	P	妊娠 9 周末 例数	P
中药组	21	19.12 $\pm$ 4.36 [#]	20	19.24 $\pm$ 3.41	19	27.22 $\pm$ 4.38 [*]	18	27.34 $\pm$ 5.29	17	28.79 $\pm$ 7.04
西药组	20	19.75 $\pm$ 5.13 [#]	20	25.32 $\pm$ 3.66 ^{*Δ}	19	27.45 $\pm$ 5.07	17	29.22 $\pm$ 3.54	16	30.68 $\pm$ 6.37
中西药组	21	19.95 $\pm$ 4.72 [#]	20	25.68 $\pm$ 4.14 ^{*Δ}	20	29.73 $\pm$ 4.25	19	32.96 $\pm$ 5.78	19	34.46 $\pm$ 6.15 ^{Δ}
正常对照组	20	24.64 $\pm$ 4.79	20	26.09 $\pm$ 4.25	20	30.34 $\pm$ 5.08	20	35.24 $\pm$ 6.42	20	36.95 $\pm$ 7.79

注: 与本组前 1 次比较, * $P < 0.05$; 与中药组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$; 与正常对照组 BBT 上升后 19 天比较, [#] $P < 0.05$

表 3 各组 RSA 患者不同时间 β -HCG、P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	β -HCG (mIU/ml)	P (ng/ml)
中药组	BBT 上升后 19 天	17	1711.96 $\pm$ 970.83 [#]	18.83 $\pm$ 5.10 [#]
	妊娠 9 周末	17	90553.89 $\pm$ 38365.95 [*]	28.79 $\pm$ 7.04 [*]
西药组	BBT 上升后 19 天	16	1666.10 $\pm$ 912.74 [#]	19.38 $\pm$ 5.34 [#]
	妊娠 9 周末	16	86627.63 $\pm$ 27883.62 [*]	30.68 $\pm$ 6.37 [*]
中西药组	BBT 上升后 19 天	19	1787.26 $\pm$ 994.51 [#]	19.80 $\pm$ 4.85 [#]
	妊娠 9 周末	19	115733.33 $\pm$ 40371.89 ^{$\Delta$$\Delta$[*]}	34.46 $\pm$ 6.15 ^{Δ[*]}
正常对照组	BBT 上升后 19 天	20	2268.93 $\pm$ 1188.11	24.64 $\pm$ 4.79
	妊娠 9 周末	20	137749.96 $\pm$ 46601.55	38.95 $\pm$ 7.79

注: 与本组 BBT 上升后 19 天比较, * $P < 0.01$; 与中药组妊娠 9 周末比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组妊娠 9 周末比较, $\Delta P < 0.05$; 与正常对照组 BBT 上升后 19 天比较, [#] $P < 0.05$

表 4 各组 RSA 患者不同时间 VEGF、sFlt-1 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VEGF	sFlt-1
中药组	治疗前 (妊娠 5 周末)	21	96.25 $\pm$ 23.18 [#]	3142.16 $\pm$ 452.66 [#]
	治疗后	21	135.23 $\pm$ 24.38 [*]	2286.37 $\pm$ 304.25 [*]
西药组	治疗前 (妊娠 5 周末)	19	102.49 $\pm$ 28.36 [#]	3329.43 $\pm$ 412.35 [#]
	治疗后	19	142.36 $\pm$ 29.45 [*]	2501.94 $\pm$ 321.78 [*]
中西药组	治疗前 (妊娠 5 周末)	21	109.27 $\pm$ 23.12 [#]	3146.74 $\pm$ 516.32 [#]
	治疗后	21	169.84 $\pm$ 32.86 ^{*$\Delta$$\Delta$}	1624.75 $\pm$ 307.82 ^{*$\Delta$$\Delta$}
正常对照组	妊娠 5 周末	20	139.33 $\pm$ 30.17	1346.10 $\pm$ 363.85

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与中药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$; 与正常对照组比较, [#] $P < 0.01$

频等妊娠反应, 未见过敏反应及其他明显药物所致不良反应, 治疗后血、尿常规, 肝肾功能及心电图检查未见明显异常改变。

4 讨论

RSA 属中医学“滑胎”范畴。现代研究显示, RSA 与肾虚、血热、气虚、血虚、血瘀及湿热等均有密切关系, 其中, 肾虚血瘀为其主要中医证候, 冲任损伤、肾虚无力系胞为该病之本, 肾虚失却温煦或阴虚生热, 热火灼精血或血滞不行而生血瘀则为该病之标^[1]。补肾活血方是我们根据 RSA 病因病机拟定的, 具有补肾活血功效。方中菟丝子平补肝肾, 益精填髓, 滋阴而固阳; 桑寄生“助筋骨, 益血脉, 主妊娠血不止, 令胎牢固”, 续断“补肝肾、续筋骨, ……安胎”。《本草约言》谓杜仲“凡下焦之虚, 非杜仲不补, ……补肝益肾, 诚为要剂”。以上四药共为君药, 可滋肾补肝, 益母壮胎, 使冲任得固则胎自安。妊娠妇女多为血热、血瘀, 故以丹参、益母草配伍以清热凉血、活血散瘀, 以达“破宿血, 生新血, 安生胎”之效。加用当归以补血活血安胎, 配以川芎以活血祛瘀, 行气开郁, 气行则血行, 瘀祛血行则胎有所养。再以养血柔肝、调经安胎之效的白芍助之, 而辛窜耗气之川芎, 得酸寒之芍药, 其走窜之性亦受制。辅以生地黄“凉血补血, 补肾水真阴不足”, 是以四物汤之熟地黄易生地黄, 意在减其温补之力, 而长其清热之功。以上六味共为臣药, 功可清热凉血、行气活血、养血安胎, 协助以滋补为主之君药, 使其温补中带有清泻, 补泻共施, 补而不滞。再以黄芩、白术相佐, 以安胎气, 并以益气升阳之黄芪、柴胡为使, 一则“益元气而补中焦”, 令气旺则血行, 瘀去络通, 二则升发阳气, 有提固胎元之用。全方药简力专, 各药相辅相成, 共奏补肾活血、益气养血、清热安胎之效。

VEGF 是机体内调节血管发生的中枢性物质, 可直接特异性地作用于血管内皮细胞。血管生成的正常进行帮助滋养细胞侵入子宫螺旋小动脉, 实现血管重铸, 保障胚胎顺利发育^[2]。近年研究发现 VEGF 与 RSA 有着密切的关系。Hildebrandt 等^[3]研究显示, 妊娠后外周血中 VEGF 水平及胎盘组织 VEGF mRNA 表达均明显升高。当 VEGF 表达减少或不表达时, 可导致绒毛血管形成不足或滋养层细胞分化、浸润异常, 进而影响胚胎的植入及胎盘血管的形成, 终至流产。而 sFlt-1 具有与 VEGF 高亲

和力的特性, 其可拮抗 VEGF, 并阻断其生物学活性^[4]。Girardi 等^[5]推测小鼠妊娠早期血清 VEGF 水平较低是由于 sFlt-1 竞争性与 VEGF 结合所致, 进而阻碍了 VEGF 与 VEGFR-1 结合, 即 VEGF/VEGFR 信号转导通路受阻, 导致血管生成障碍, 引起胚胎发育不良而流产。本研究结果显示, RSA 妊娠患者未接受治疗前 (妊娠 5 周末) 血清 VEGF 水平明显低于正常妊娠对照组, sFlt-1 水平明显高于正常妊娠对照组, 与诸多研究^[6-13]结果相一致。

本研究结果显示, RSA 患者经补肾活血方联合地屈孕酮片治疗后, 可以提高血清 β -HCG、P、VEGF 水平及降低 sFlt-1 水平, 且效果明显优于单用补肾活血方或地屈孕酮片者。而单用补肾活血方或地屈孕酮片治疗 RSA, 两者临床疗效、血清 β -HCG、VEGF、sFlt-1 水平变化差异无统计学意义, 提示补肾活血方治疗 RSA 的疗效与地屈孕酮相当, 两者联合使用具有调节 RSA 患者妊娠内分泌水平、血管生成的协同作用。因此, 针对发病原因多样化的 RSA, 中西药联合使用, 互相协同, 互相补充, 并整合了西医“病”、中医“证”的原理, 标本同治, 对促进胚胎或胎儿发育, 维持妊娠的发展, 较之单一用药更有优越性。

参考文献

- [1] Coulam CB, Jeyendran RS. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss [J]. Am J Reprod Immunol, 2008, 59(4): 301-305.
- [2] 刘艳巧. 刘润侠治疗母儿血型不合致反复流产经验 [J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 397-398.
- [3] 康晓玲, 刘玲会, 段中琪, 等. 中西医结合治疗习惯性流产 50 例 [J]. 现代中医药, 2005, 1(8): 12-13.
- [4] 乐杰. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 39-89.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-258.
- [6] 肖承棕. 中医妇科临床研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 170-174.
- [7] 卫爱武, 张文华, 胡晓芳, 等. 原因不明复发性流产 300 例中医证候分布规律研究 [J]. 中医学报, 2013, 18(5): 712-714.
- [8] 王瑁, 马志红, 刘彩霞, 等. 正常及复发性流产绒毛组织中血管生成相关基因的表达 [J]. 生殖与避孕, 2009, 29(2): 79-83.
- [9] Hildebrandt VA, Babishkin JS, Koos RD, et al. Developmental regulation of vascular endothelial growth/permeability factor messenger ribonucleic acid levels in and vascularization of the villous placenta during baboon pregnancy

- . Endocrinology, 2001, 142(5) : 2050 - 2057.
- 0] Gibbons DL, Haque SF, Silberzahn T, et al. Neonates harbour highly active $\gamma\delta$ T cells with selective impairments in preterm infants □ . Eur J Immunol, 2009, 39(1) : 1 - 13.
- 1] Girardi G, Yarilin D, Thorman JM. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction □ . J Exp Med, 2006, 203(9) : 2165 - 2175.
- 2] 李伟莉, 胡瑞华. 补肾安胎冲剂对复发性流产患者血清血管内皮生长因子及其可溶性受体-1 的影响 □ . 安徽中医学院学报, 2013, 32(1) : 20 - 23.
- 3] 胡瑞华, 李伟莉. 早期自然流产患者血清 VEGF、sFlt-1 水平的变化及意义 □ . 中医药临床杂志, 2012, 24(7) : 625 - 626.

Effects of *Bushen Huoxue Formula* Combined with Dydrogesterone on VEGF and sFlt-1 in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion

DANG Huimin, LIU Yanqiao, LIU Runxia, CHEN Wei, AN Peng, YAO Yanying

(The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province 710004)

ABSTRACT Objective To study the efficacy and possible mechanism of *Bushen Huoxue Formula* (kidney-supplementing and blood-quicken formula) combined with dydrogesterone for recurrent spontaneous abortion (RSA) .

Methods Totally 62 cases of RSA were randomized into the Chinese medicine group of 21 cases, western medicine group of 20 cases and integrative medicine group of 21 cases. The Chinese medicine group was given self made *Bushen Huoxue Formula* one dose daily. The western medicine group was given dydrogesterone 10 mg each time and twice daily. The integrative medicine group was given both Chinese medicine and western medicine. The patients were treated from the 5th week to the 12th week of pregnancy. Twenty healthy pregnant women were selected as the normal control group. The changes of beta human chorionic gonadotropin (β -HCG) and progesterone (P) were observed 18 days after basic body temperature (BBT) rising and once weekly from the 6th week to the 10th week of pregnancy. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) were observed before and after treatment. The comprehensive efficacy was observed after treatment. **Results** The total comprehensive efficacy of the Chinese medicine group, western medicine group and integrative medicine group was 76. 19%, 70% and 85. 71% respectively, with significant differences among groups ($P < 0. 05$), but with no significant difference between groups ($P > 0. 017$). The levels of β -HCG and P in all treatment groups were significantly lower than those in the normal control group before treatment ($P < 0. 05$). The level of β -HCGP was gradually increased with gestational age in all groups. There was a significant difference between the level of β -HCGP in all groups as compared with the previous level ($P < 0. 01$). The level of β -HCGP in the integrative medicine group was significantly higher than that in the Chinese medicine group and western medicine group at the end of the 8th and 9th weeks of pregnancy ($P < 0. 05$). The level of P in the western medicine group and integrative medicine group was significantly increased after the 6th week of pregnancy ($P < 0. 05$) and were significantly higher than that in the Chinese medicine group ($P < 0. 05$). The level of P in the integrative medicine group was significantly higher than that in the Chinese medicine group at the end of the 9th week of pregnancy ($P < 0. 05$). Comparing with 18 days after BBT rising, the levels of β -HCGP and P in all treatment groups were significantly increased at the end of the 9th week of pregnancy ($P < 0. 01$). Comparing between treatment groups, there were significant differences in the levels of β -HCGP and P at the end of the 9th week of pregnancy ($P < 0. 05$). The level of β -HCGP in the integrative medicine group was significantly higher than that in the Chinese medicine group and western medicine group ($P < 0. 05$). The level of P in the integrative medicine group was significantly higher than that in the Chinese medicine group ($P < 0. 05$). The level of VEGF in all treatment groups was significantly lower than that in the normal control group before treatment ($P < 0. 01$). The level of sFlt-1 in all treatment groups were significantly higher than that in the normal control group before treatment ($P < 0. 01$). After treatment, the level of VEGF was significantly increased but the level of sFlt-1 was significantly decreased in all treatment groups ($P < 0. 01$). There were significant differences between treatment groups in the levels of VEGF and sFlt-1 ($P < 0. 05$). The level of VEGF in the integrative medicine group was significantly higher than that in the Chinese medicine group and western medicine group ($P < 0. 05$). **Conclusion** The combo therapy of *Bushen Huoxue Formula* and dydrogesterone is effective for RSA. It can effectively regulate the endocrine level, promote placental angiogenesis and maintain pregnancy.

Keywords *Bushen Huoxue Formula*; recurrent spontaneous abortion; angiogenesis; dydrogesterone

(收稿日期: 2014 - 01 - 22; 修回日期: 2014 - 07 - 24)

[编辑: 王利芬]