

· 综 述 ·

中医药治疗复发性流产及其安全性研究概况

倪婷婷^{1*} 卫爱武²

(1. 河南中医学院 2008 级硕士研究生, 河南省郑州市人民路 19 号, 450008;

2. 河南中医学院第一附属医院)

* 通讯作者: ni_3712003. student@sina. com, 13676914542

[摘 要] 复发性流产为育龄妇女的常见病、多发病, 严重影响妇女的身心健康。综述了近年来中医药治疗复发性流产及其安全性研究进展, 旨在探讨中医药治疗该病的临床疗效及其安全性。

[关键词] 复发性流产; 安全性; 综述

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产, 其发病率约占育龄妇女的 0.4%~0.8%^[1]。其病因复杂, 涉及遗传、内分泌失调、生殖道解剖异常、感染、环境及免疫等因素, 且有 23% 患者原因不明。中医对本病的认识由来已久, 对其辨证分型及治疗有较为系统的研究, 在治疗方面取得了很好的疗效, 但是中药的安全性受到一些质疑, 除其安全性可能对母亲造成影响外, 还可能牵涉到胚胎质量、婴儿智力及体格的生长发育, 关系到子代安全。现就其治疗现状以及中药安全性的研究现状综述如下。

1 复发性自然流产的治疗

1.1 免疫性因素

1.1.1 抗精子抗体 (AsAb) 女性生殖道感染、损伤等因素使免疫活性细胞有机会接触精子, 刺激女性免疫系统产生循环或生殖道局部的 AsAb。AsAb 与精子特异性抗原相结合, 通过介导补体, 降低精子活力、精子穿透宫颈黏液和透明带的能力, 干扰精子获能、受精及胚泡植入, 导致流产^[2]。罗颂平等^[3]使用具有滋肾补肾、活血化瘀作用的纯中药制剂助孕 I 号、助孕 II 号治疗血 AsAb 阳性的不孕不育症或有反复流产史的患者 62 例。结果显示, 中药组 AsAb 转阴率为 93.5%, 避孕套组 AsAb 转阴率为 57.1%, 安慰剂对照组 AsAb 转阴率为 15.4%。

1.1.2 抗心磷脂抗体 (AcAb) AcAb 引起 RSA 的机制可能是通过与内皮细胞血小板膜上一种或多种带负电荷的磷脂发生反应, 引起血小板凝聚, 形成血栓, 使胎盘容易梗塞从而干扰胚胎着床、发育以及胎盘形成, 引起 RSA^[4]。袁惠霞等^[5]用中药胎儿安方补肾活血化瘀为主治疗 AcAb 阳性致滑胎。药

用: 丹参 12g, 当归 6g, 赤芍 10g, 三七粉 (冲) 3g, 菟丝子 12g, 黄芪 20g。结果有效 31 例, 占 86.11%, 无效 5 例, 占 13.89%。孟东红^[6]以补肾活血化瘀为主, 配以清热利湿, 治疗 AcAb 阳性致流产的早孕患者, 取得较好的疗效。药用: 菟丝子、泽泻、丹参、杜仲各 15g, 熟地黄、山茱萸、山药、茵陈各 12g, 赤芍、当归各 10g, (炒) 黄芩 9g, 香附 5g, 甘草 6g。

1.1.3 抗子宫内膜抗体 (EmAb) 在病理状态下, 如子宫内膜炎、子宫内膜异位症、机体免疫内环境失调等, 内膜组织可转化抗原或半抗原刺激机体合成 EmAb, 与子宫内膜中的靶抗原结合, 发生抗原抗体反应, 破坏子宫内膜结构, 使子宫内膜发育不良及对受精卵的接受性降低, 影响胚胎着床及生长发育, 导致流产^[7]。张西芝^[8]采用中药治疗 EMAb、AsAb 阳性反复流产患者, 对照组给予西药强的松 20mg, 每日 1 次, 连服 7 天; 15mg 每日 1 次, 连服 7 天; 10mg 每日 1 次, 连服 7 天; 5mg 每日 1 次, 连服 7 天。28 天为 1 个疗程。治疗组在对照组治疗基础上加服成药六味地黄丸 10g, 每日 3 次, 空腹服。1 个月为 1 个疗程。两组均于孕后服用寿胎丸 (菟丝子 50g, 桑寄生 15g, 续断 15g, 阿胶 12g) 加党参 15g, (炒) 白术 15g, 黄芩 10g, 黄连 3g, 炙甘草 10g。两天 1 剂, 日服 1 或 2 次。并忌辛辣烟酒和房事, 配合维生素 E 100mg。治疗组 47 例, 痊愈 18 例 (38.2%), 好转 17 例 (36.1%), 无效 12 例 (25.5%), 总有效率 74.46%; 对照组 42 例, 痊愈 12 例 (28.5%), 好转 10 例 (23.8%), 无效 20 例 (47.6%), 总有效率 52.38%。两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.1.4 透明带抗体 (Zp) 目前专门针对抗 Zp 抗

体导致疾患的中医治疗尚少见。李大金等^[9]以滋补肾阴、清泻虚火为原则,采用成药知柏地黄丸,每次 6g,每日 3 次,治疗 4 例 Zp 抗体阳性患者,3 例受孕并足月分娩,认为其机理一是降低抗体水平,二是改善患者的生殖能力,最终有利于胚胎在母体内存活。另外,李大金^[10]还报道应用滋阴降火中药治疗因透明带抗体引起的免疫性不孕症及反复自然流产的临床疗效分别为 81.3% 及 100%。夏桂成^[11]提出女性免疫性不孕与阴阳消长转化的节律有关,应结合分期调周法治疗。其所创制的滋阴抑亢汤,具有滋阴补肾、清化抑抗的作用,不但具有抑制免疫亢进的作用,而且亦有免疫促进的作用,可以调节免疫功能的紊乱,应该能够应用于抗 Zp 抗体所致的疾患。

1.1.5 抗核抗体(ANA) RSA 妇女抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性率明显高于无 RSA 者,分别为 7%~53% 和 0~8%。一般认为,ANA 滴定度 $\geq 1:40$ 即可引起 RSA。Kano^[12]用柴芩汤治疗 ANA 阳性所致流产患者,怀孕前至少接受柴芩汤治疗 28 天,患者如果怀孕,则在妊娠 16 周内继续服用柴芩汤。结果:①柴芩汤治疗 ANA 阳性的自身免疫性 RSA 患者 100 例,怀孕 33 例,怀孕患者活产率 66.7%;②柴芩汤治疗同种免疫异常伴 ANA 阳性患者 39 例,怀孕 11 例,怀孕患者活产率 63.6%。表明柴芩汤对自身免疫异常的 RSA 自身免疫异常伴同种免疫异常的 RSA 均有效。

1.1.6 母子血型不合 母子血型不合的类型有 ABO 及 Rh 血型不合,在我国则以母为 O 型,胎儿为 A 型或 B 型者的 ABO 血型不合为主。陈科^[13]用六味茵陈汤(茵陈 30g,大黄 3g,生地黄、黄芩、桑寄生、泽泻各 15g,茯苓、山药各 20g,牡丹皮、栀子、砂仁各 10g,鸡内金 9g,甘草 5g)治疗 ABO 母婴血型不合 50 例,结果治愈 26 例,显效 13 例,有效 9 例,无效 3 例,总有效率 94%。

1.1.7 封闭抗体 母体封闭抗体缺乏,则同种免疫识别保护功能低下,使胎儿遭排斥而导致流产。归绥琪等^[14]用补肾益气清热法治疗 108 例封闭抗体缺乏的自然流产患者,药用:桑寄生 12g,续断 12g,杜仲 12g,菟丝子 12g,党参 6g,(炒)白术 6g,(炒)白芍 9g,黄芩 15g,紫苏梗 6g,每日 1 剂,分 2 次服用。服至孕 3 月或超出以往流产孕周,结果保胎成功率 90.47%。

1.2 内分泌因素

1.2.1 早孕期为生理性高泌乳素(PRL)状态,此时蜕

膜是合成和分泌 PRL 的主要部位之一,并通过自分泌和旁分泌机制,促进蜕膜的营养化,血 PRL 水平是妊娠子宫内蜕膜蜕膜化标志之一;孕酮是维持妊娠最主要激素之一,孕酮不仅诱导子宫内膜基质蜕膜化、营养化,促使蜕膜合成分泌 PRL,还可促进胎盘滋养细胞增生,同时孕酮还有启动胚泡着床的作用。此外,孕酮还可介导母胎免疫,妊娠期母体淋巴细胞存在特异性孕酮受体,在孕酮作用下可介导 T 细胞向 Th2 型细胞分化,故血 PRL 及孕酮(P)分泌不足可致流产。张剑峰等^[15]用自制保胎冲剂(由党参、白术、白芍、黄芩、紫苏梗、桑寄生、菟丝子等组成)2 次/d,每次 1 包口服,治疗反复自然流产患者 34 例,同时观察血 PRL 及 P 的变化保胎成功 30 例,占 88.12%。结果显示,外周血 PRL 及 P 水平随孕期增加显著升高,而保胎失败者无明显变化。因此认为,中药可能通过调节母胎内分泌和免疫网络的相互应答达到保胎治疗作用。

1.3 原因不明流产

随着生殖免疫学的发展,认为原因不明性的反复自然流产可能与患者对胚胎、半同种抗原反应性低下,无法产生适当的封闭抗体致胚胎被排斥而流产有关,并出现了采用患者配偶或无关个体的淋巴细胞等免疫疗法^[16]。卫爱武^[17]用补肾活血法配合主动免疫治疗原因不明的反复自然流产 68 例,将患者分为治疗组、活血组、补肾组、主动免疫组和补肾活血组 5 组,治疗组采用丹寿(根据复方丹参液和寿胎丸处方,由丹参、降香、菟丝子、续断、桑寄生、阿胶组成)浓煎液及主动免疫联合治疗,活血组采用香丹液合主动免疫,补肾组采用寿胎丸合主动免疫,主动免疫组采用主动免疫疗法,补肾活血组采用丹寿浓煎液做对照。结果:治疗组、活血组、补肾组、主动免疫组、补肾活血组痊愈率分别占 93.8%、31.3%、43.3%、37.5%、53.3%。治疗组与 4 个对照组痊愈率对比差异有统计学意义($P<0.05$),故得出结论,补肾活血法合主动免疫治疗能有效抵制不明原因对胚胎的损伤,显著提高了原因不明反复性自然流产患者的活产率。

2 中药安全性研究状况

2.1 常用单味保胎中药生殖毒性研究状况

目前对中药胚胎毒性的研究集中于对单味中药或单味中药的某一成分的生殖胚胎毒性作用研究。庞慧民等^[18]的动物实验表明,杜仲不能引起小鼠精子畸形频率和精原细胞 SCE 频率增高,对小鼠生殖

细胞非程序 DNA 合成(UDS)亦无诱导作用,说明杜仲对生殖细胞无遗传损伤作用。刘月凤等^[19]研究表明杜仲提取物对小鼠精子无畸形诱变作用;对供试菌株无致突变作用,杜仲提取物对受试物未见有明显的致突变作用。林健等^[20]实验证明,巴戟天能够作用于精原细胞和初级精母细胞,显著降低雄性小白鼠的精子畸形率,用于男性生殖细胞异常导致的不易察觉的流产。赵安莎等^[21]对白术的急性经口毒性、细胞毒性、遗传毒性分别进行研究,得出白术水提物属于一种低毒性物质。陆培信等^[22]通过实验研究表明,黄芩对遗传物质无诱变作用,并且具有较明显的抗诱变作用。杨丽萍等^[23]发现,黄芩各实验组孕鼠体重增长未见显著减慢,活产仔数未见显著减少,死胎率和吸收胎率未见显著增加,胎仔平均体重、体长、尾长发育指标未见显著减缓,外观畸形和骨骼畸形未见显著增加,实验证明,黄芩无母体毒性、胚胎毒性、发育毒性和致畸作用。张慧珍等^[24]研究证明,山茱萸水提液没有急性毒性和蓄积毒性;山茱萸水提液对脊椎动物胚胎无致畸作用。彭树新等^[25]采用小鼠急毒试验、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验、小鼠胚胎肝转移微核试验、小鼠精子畸形试验,探讨桑寄生水煎液对成年小鼠及胚胎鼠的遗传毒性。发现桑寄生水煎液 40g/kg 剂量组对成年小鼠和胎鼠均具有潜在的遗传毒性,20g/kg 剂量组仅对胎鼠有潜在的遗传毒性,10g/kg 剂量组对成年小鼠和胎鼠均无遗传毒性。枸杞多糖是从新疆产的优质枸杞中提取活性物质,为了解其急性毒性和致突变作用,穆冰等^[26]通过动物试验研究证明枸杞多糖属实际无毒类;未见致突变作用。胡余明等^[27]对肉苁蓉行污染物致突变性检测(Ames)试验、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验、小鼠精子畸形试验,结果经统计学处理示无遗传毒性。隋海霞等^[28]对甘草行小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验、Ames 试验、TK 基因突变试验,遗传毒性试验均为阴性结果。庞慧民等^[29]采用小鼠精子畸形实验、精原细胞姐妹染色单体互换实验和小鼠精子非程序 DNA 合成实验,证明仙鹤草对雄性小鼠生殖细胞无遗传毒性。

2.2 常用复方保胎中药生殖毒性研究状况

目前妊娠期单味中药应用的安全性研究取得很大进展,但对保胎中药复方的安全性临床观察尚少,大多见于实验研究。刘丹卓等^[30]采用寿胎丸高、中、低剂量组给 SD 孕鼠灌胃给药,观察寿胎丸对

SD 孕鼠生殖功能及胚胎发育的毒性,初步认为,该方药对健康育龄 SD 孕鼠生殖功能及其胚胎发育最大无损害效应水平为 50g/kg。尤昭玲等^[31]设寿胎丸不同剂量组,并对 CHL 细胞株进行体外染毒,得出寿胎丸在本试验所确定的 5000 μ g/ml 测试剂量浓度以下,初步认为无诱发 CHL 染色体畸变作用。刘丹卓等^[32]采用不同时间点、不同剂量对 KM 小鼠进行体内骨髓细胞染毒,探讨养精种玉汤遗传安全性。结论是养精种玉汤药液 100g/kg 的剂量范围以内,初步认为无明显致小鼠骨髓细胞染色体完整性受损及染色体分离异常。补肾益冲丸亦是助孕常用复方,许爽君等^[33]对其进行急性毒性试验及长期毒性试验,证明补肾益冲丸临床剂量口服安全,无蓄积毒性。

3 结语

综上所述,中药在治疗反复自然流产方面有良好的疗效。中药对人体的免疫功能有着多环节、多靶点的积极影响,其疗效高、副作用小、价格低、操作方便、易于推广,使其在治疗反复自然流产方面具有独特的优势,但通过相关文献的回顾不难看出保胎中药的生殖毒性研究是有限的。人们对中药生殖安全性,特别是中药复方的认识还不够深入和系统,对于是否有影响生殖安全性的中药的范围没有相对统一的标准。应该更多的注重这方面的研究,尤其要注重复方的研究。

参考文献

- [1] Wramsby ML, Sten LS, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factory V Leiden mutation[J]. Fertil Steril, 2000, 74(5): 987-991.
- [2] 陈如钧, 江鱼. 不孕不育治疗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 22.
- [3] 罗颂平, 张玉珍, 梁国珍, 等. 助孕 I 号、II 号丸治疗血清抗精子抗体阳性患者的临床研究[J]. 新中医, 1996, 28(8): 46-48.
- [4] 李翘竹, 李慧芳, 田秀珠. 原因不明习惯性流产患者自身抗体的研究[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(1): 13-16.
- [5] 孟东红. 补肾活血法治疗抗心磷脂抗体阳性致早期妊娠流产[J]. 山西中医, 2006, 22(2): 35.
- [6] 袁惠霞, 何静. 中药胎儿安方治疗抗心磷脂抗体阳性致滑胎 36 例[J]. 陕西中医学院学报, 2004, 27(4): 39.
- [7] 陈永珍, 李颖, 张苏, 等. 沙眼衣原体致血清 AsAb、EmAb 升高在女性不孕症的研究[J]. 苏州医学院学报, 2001, 21(4): 429-431.
- [8] 张西芝. 中西医结合治疗免疫性复发性流产 47 例[J]. 湖南中医杂志, 2002, 18(3): 55-56.
- [9] 李大金, 李超荆, 朱影, 等. 免疫异常增高型反复流产的中

- 西医结合治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(7): 390—392.
- [10] 李大金. 免疫性不孕症的诊断与治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(7): 488.
- [11] 夏桂成. 中医妇科理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 408—412.
- [12] Kano. 柴苓汤对同种免疫性和(或)自身抗体性以及耐受同种免疫疗法的习惯性流产的疗效[J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(1): 43—44.
- [13] 陈科. 六味茵陈汤治疗 ABO 母婴血型不合 50 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(11): 1488—1489.
- [14] 归绥琪, 许钧, 俞而概, 等. 封闭抗体缺乏性自然流产者中药治疗[J]. 上海医科大学学报, 1997, 24(3): 217—219.
- [15] 张剑峰, 归绥琪. 中药治疗对反复自然流产患者抗 CD 抗原封闭效率和血清泌乳素及孕酮的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 303—305.
- [16] 林其德. 原因不明性习惯性流产的免疫学诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 1993, 28(3): 20.
- [17] 卫爱武. 补肾活血法合主动免疫治疗原因不明反复性自然流产 32 例[J]. 中医研究, 2007, 20(9): 20—22.
- [18] 庞慧民, 朱玉琢, 高久春. 杜仲对小鼠生殖细胞的遗传毒性[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(9): 1152.
- [19] 刘月凤, 符达, 袁慧. 杜仲提取物的致突变实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 679—680.
- [20] 林健, 姜瑞钊, 陈冠敏, 等. 巴戟天对小鼠精子畸形的影响[J]. 海峡药学, 1999, 7(1): 83—84.
- [21] 赵安莎, 孙于兰, 张立实. 白术提取液安全性评价[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(1): 43—45.
- [22] 陆培信, 刘冰, 董皎. 黄芩遗传毒性实验研究[J]. 白求恩医科大学学报, 2001, 27(4): 356—357.
- [23] 杨丽萍, 杨幼明, 杨钧. 黄芩对大鼠胚胎致畸作用的观察[J]. 中国比较医学杂志, 2003, 13(3): 155—158.
- [24] 张慧珍, 吴逸明, 吴拥军, 等. 山萸肉水提液的毒性实验[J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(3): 175—177, 180.
- [25] 彭树新, 李啸红. 桑寄生的遗传毒理学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(12): 46—48.
- [26] 穆冰, 刘晓峰, 熊进, 等. 枸杞多糖的急性毒性及致突变性[J]. 环境与职业医学, 2002, 19(3): 201—202.
- [27] 胡余明, 胡怡秀, 刘秀英, 等. 苡蓉总苷急性、亚急性及遗传毒性实验研究[J]. 实用预防医学, 2006, 13(5): 1176—1180.
- [28] 隋海霞, 高瓦, 徐海滨, 等. 甘草的快速筛选试验研究[J]. 毒理学杂志, 2005, 19(增刊 3): 254—255.
- [29] 庞慧民, 朱玉琢, 乔萍, 等. 中草药仙鹤草对雄性小鼠生殖细胞的遗传毒性[J]. 吉林大学学报(医学版), 2006, 32(3): 445—447.
- [30] 刘丹卓, 尤昭玲, 赵新广. 寿胎丸对 SD 孕鼠生殖功能及其胚胎发育的毒性研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2008, 25(6): 6—9.
- [31] 尤昭玲, 刘丹卓, 赵新广, 等. 寿胎丸对 CHL 细胞株染色体畸变影响的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(3): 3—4, 7.
- [32] 刘丹卓, 尤昭玲, 赵新广, 等. 养精种玉汤对 KM 小鼠骨髓细胞微核率的影响[J]. 山西中医, 2009, 25(5): 52—53, 56.
- [33] 许爽君, 杨水清, 王建萍, 等. 补肾益冲丸的毒理学实验研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(7): 852—853.
- (收稿日期: 2010-09-06; 修回日期: 2011-03-18)
- [编辑: 李 巍]

(上接第 2055 页)

2g, 鹿角胶 9g, 白芥子 6g, 姜炭 2g, 甘草 3g, 紫石英 30g, 紫河车 12g, 淫羊藿 15g, 菟丝子 12g, 白术 12g, 水煎服, 每日 1 剂。2006 年 11 月 10 日三诊: 患者连服上方 30 剂后, 诸症明显减轻, 但仍未来月经, 效不更方, 继用上方, 水煎服, 每日 1 剂。2006 年 12 月 12 日四诊: 经连服上方, 月经于 2006 年 12 月 6 日来潮, 但量少, 持续 4 天干净。继用上方加味调治, 其中治疗的前 6 个月经水多在 40~50 天一行, 以后逐渐正常。调治 12 个月后, 发现已怀孕。2009 年 12 月随访, 述已顺产一健康男婴, 产后月经已复潮, 经行正常。

按: 患者自 14 岁月经初潮后, 曾 1 年未来月经, 而后月经稀发, 后至闭经, 子宫小于正常, 此乃先天禀赋不足, 肾虚所致; 腰酸肢冷, 腿软乏力, 食欲不振, 脘腹胀满, 大便溏薄, 乃脾肾阳虚之候。肾阳虚,

兴奋施泄功能减退, 则出现性冷淡、闭经、排卵障碍而不孕。脾肾阳虚导致瘀血、湿浊、痰饮互结而成本病。本例初诊以阳和汤加减治之月余疗效不佳, 后改为原方原量加味而痊愈, 从而说明王维德所言: 阳和汤“照方治, 无不愈。如增减, 定无功效”确是经验之谈。

参考文献

- [1] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3.
- [2] 张存悌. 中医火神派探讨[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 35.
- [3] 清·王维德撰, 胡晓峰整理. 外科证治全生集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

(收稿日期: 2011-04-25; 修回日期: 2011-06-16)

[编辑: 杨 燕]