

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.05.016

• 学术探讨 •

补肾益气活血法在复发性流产血栓前状态的运用探析

刘艳娟 杨明炜 张明敏 黄光英

华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一性伴侣连续发生 3 次或 3 次以上流产者, 其发生率占妊娠总数的 1%~5%^[1], 下次妊娠自然流产再发生风险高达 70%~80%^[2], 严重影响患者的身心健康。约 66% 的复发性流产患者被证实存在至少 1 种遗传性或获得性止血功能异常, 即血栓前状态 (PTS)^[3]。因此, 对复发性流产血栓前状态的研究已成为生殖领域的研究热点。

黄光英教授系湖北省名中医、华中科技大学同济医学院附属同济医院教授、主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合妇科临床、教学和科研工作五十余年, 潜心研究妇科疑难杂病, 钻研古籍, 有着丰富的临床经验, 且科研成果丰硕, 2017 年获中西医结合学会终生成就奖。临床实践中, 黄师发现单用补虚法治疗复发性流产的效果差强人意, 结合当今社会的生活特点, 导师认为血瘀在复发性流产发生发展中的作用不容忽视, 尤其是复发性流产血栓前状态, 故可遵循中医滑胎血瘀证或含血瘀证的本虚标实证进行诊治, 据此认为补肾益气活血法也是安胎的重要方法之一。胚胎着床发生在妊娠极早期、胎儿宫内发育迟缓多发生在妊娠中晚期, 鉴于补肾益气活血法对妊娠极早期和妊娠中晚期的血瘀状态均有改善作用, 导师将补肾益气活血法运用于妊娠早期复发性流产血栓前状态的保胎治疗, 取得了满意疗效。兹将黄师运用补肾益气活血法治疗复发性流产血栓前状态的学术经验整理总结如下。

1 血栓前状态与中医血瘀证的相关性

血栓前状态是指机体持续高凝状态导致血栓形成倾向, 其病理基础是在血管内皮细胞、血小板、凝血、抗凝血及纤溶系统的综合作用下导致的病理性血液凝固度增高^[4]。血栓前状态包括先天性和获得性两种类型。前者是因机体凝血和纤溶相关基因突变造成; 后者主要包括抗磷脂综合征、获得性高半胱氨酸血症以及其他各种引起血液高凝状态的疾病。血瘀证是指由于血液流变学异常、血小板聚集增高或释

放功能亢进、血流动力学障碍、血液凝固性增高或纤溶性降低等, 血液呈现出“浓、黏、凝、聚”的高凝状态^[5]。可见, 血栓前状态与中医学血瘀证均表现为血液高凝状态, 二者有相似之处, 血栓前状态可按中医血瘀证辨证, 予活血法治疗。

妊娠期高凝状态使子宫胎盘部位血流状态改变, 易形成局部微血栓甚至引起胎盘梗死, 使胎盘组织的血液供应下降, 导致绒毛梗死及蜕膜血管纤维素样坏死, 胚胎或胎儿缺血缺氧, 最终导致胚胎或胎儿发育不良而流产^[6]。学者对 RSA 患者的流产组织进行病理检查, 发现在底蜕膜、胎盘绒毛组织及脐带血管内均有微血栓形成^[7]。存在血栓前状态的妊娠期妇女, 胎盘梗死的发生率达 72%~89%。因此, 复发性流产血栓前状态的中医病因病机为素有脾肾气虚, 加之瘀血阻滞, 导致屡孕屡堕, 故可按滑胎脾肾气虚兼血瘀证进行辨证, 予补肾益气活血法治疗。

但是, 复发性流产属中医学“滑胎”范畴, 也称为“数堕胎”、“屡孕屡堕”, 治疗多以补肾固冲为大法, 辅以扶脾、益气、养血, 以防动胎之弊, 活血法属慎用或禁用之法。用活血法治疗复发性流产血栓前状态与中医理论保胎中慎用或禁用活血法似有相悖之处, 因此, 研究补肾益气活血法, 尤其是活血法, 在复发性流产中的运用尤为重要。

2 血瘀在复发性流产血栓前状态发生发展中的作用

传统理论认为, 导致滑胎的主要病机是脾肾两虚、气血虚损。妊娠有赖于肾气盛, 天癸至, 冲任相资; 胎元的健固亦须依赖肾以系胎、气以载胎、血以养胎。越来越多的医家认识到: 在脾肾气虚的基础上, 瘀血阻滞是导致屡孕屡堕的直接原因。

2.1 脾肾气虚为本, 使胎元失固护

肾虚不能荣系胎元, 胎孕与肾气、冲任二脉关系密切。肾主生殖, 系胞脉, 为胎元之根。正如《女科经纶》云: “女之肾脉系于胎, 是母之真气, 子之所赖也, 若肾气亏损, 便不能固摄胎气”。《傅青主女科》云: “肾水足而胎安, 肾水亏而胎动。”《医学衷中参西录》

亦言：“男女生育，皆赖肾脏作强，肾旺自能荫胎也。”

气虚不能固摄胎元，宋代陈自明《妇人大全良方》言：“若气血虚损者，子脏为风冷所居则气血不足。故不能养胎所以数堕也”。脾为后天之本、气血生化之源、胎元之茎，脾胃健运，方能如《医宗金鉴》所云：“气血充实胎自安”。傅青主亦指出：“气血不足，气虚不能固护胎元”。

2.2 血瘀胞脉为标，使胎元失濡养

早在《灵枢·邪气脏腑病形》中就有瘀血导致滑胎的描述：“有所堕坠，恶血留内。”清代王清任《医林改错》对其病机亦有阐述：“常有连伤数胎者……不知子宫内，先有瘀血占其地，……血既不入胞胎，胎无血养，故小产。”因瘀积胞宫，阻碍胚胎生长，同时瘀血阻络，胚胎失养，故发生滑胎。

血瘀致滑胎分虚实两端。虚者为肾虚精亏致瘀、气血亏虚致瘀。①肾虚血瘀：肾精充足，肾精化肾气，肾气旺盛，从而推动全身气血津液的运行。若肾虚阳气不足，阳虚生寒，寒客于血脉而致瘀血内阻；若肾中阴精不足，精血同源，津枯血少，脉道瘀塞不通，最终导致血瘀的发生。②气虚血瘀：气为血之帅，气虚帅血无力，血液运行迟缓，血脉瘀阻。正如王清任《医林改错》中所说“元气既虚，不能达于血管，血管无气必停留而瘀”。《景岳全书》中也指出“凡人之气血犹如源泉也，盛则流畅，少则壅滞，故气血不虚不滞，虚则无有不滞者”。

实者主要表现在气机郁滞致瘀。反复流产易致肝气郁结，血行不畅，胞脉阻滞，瘀滞停积则成瘀，如此往复无端，则顽固难治。反复多次手术损伤，胞脉受损，离经之血即为瘀；久病必瘀，极易引起子宫内膜异位症、子宫肌瘤、囊肿、盆腔炎、输卵管堵塞等病症；瘀作为病理产物性致病因素，又反过来严重影响再次怀孕。

各病理因素相互影响，相互作用，虚实夹杂，最终导致血行不畅，血脉瘀阻于胞宫。

有学者对复发性流产各中医证型的发病因素及与血栓前状态的相关性研究发现，150 例复发性流产患者中，血瘀证所占比例最大，占 34.7%，显著高于肾虚证、脾肾两虚证、气血虚弱证^[8]。可见，瘀血作为病理产物性致病因素，在复发性流产血栓前状态的发展中具有重要作用。

3 补肾益气活血法在妊娠中的运用

虽然大多数医家主张孕期慎用或禁用活血法，中医理论认为“有是证，用是药”，黄光英教授谨遵辨证

论治的原则，于妊娠期灵活运用补肾益气活血法。临床及实验研究均证实，补肾益气活血法可改善子宫内膜着床微环境，提高胚泡着床率，亦可促进宫内生长受限胎儿生长，并较全面地阐明了相关作用机理。

在胚泡着床期，运用补肾益气活血法能显著提高施行 IVF-ET 不孕患者的临床妊娠率。实验研究^[9-14]表明，补肾益气活血方能：①促进孕激素受体表达及子宫内膜蜕膜化；②促进子宫内膜雌激素受体及整合素 β_3 表达，促进腺体细胞凋亡，促进胞饮突的表达；③提高局部血管渗透性，促进血管生成，并抑制子宫内膜过强的炎症及免疫排斥反应，改善着床微环境。

胎儿宫内生长受限(FGR)发生在妊娠中晚期，运用补肾益气活血法能促进 FGR 胎儿生长发育，明显改善新生儿的出生体重。FGR 是指经超声评估胎儿的体重，低于同孕龄平均体重的两个标准差，是产科严重的并发症之一。FGR 的发病原因较复杂，约 1/3 的 FGR 是由胎盘因素引起。血液的高凝状态导致胎盘血流灌注不足是最常见的原因。多项研究认为，FGR 时子宫螺旋小动脉可表现为血管硬化和纤维蛋白原沉积，造成血管部分或全部堵塞，胎盘绒毛血管床减少，胎盘梗死，导致绒毛血管间的物质转运受阻，从而影响胎儿的宫内生长发育。补肾益气活血法可改善孕妇血液高凝状态，减少血液黏稠度，增加胎盘血液灌注量，改善宫内微环境，促进胎儿的生长发育，延长孕周。其机制可能为：促进胎盘血管内皮细胞合成与分泌 NO、 PGI_2 等扩血管活性物质，而抑制缩血管活性物质的分泌，改善胎盘血液循环；抗红细胞脂质过氧化，保护红细胞膜 ATPase，提高红细胞膜的流动性；保护胎盘组织的结构完整性，促进营养物质的吸收；调节多种 FGR 相关基因的表达，激活促进细胞增殖分化的信号传导系统，促进胎儿在宫内的生长发育^[15]。

可见，“有故无殒，亦无陨也”，在妊娠期可以应用活血法，而且灵活恰当运用补肾益气活血法具有良好的治疗效果。

4 补肾益气活血法在复发性流产血栓前状态的应用

存在血栓前状态的妇女并没有明显的临床表现，其血液学检查，例如凝血相关检查，包括凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)及 D-二聚体(D-D)；相关自身抗体，包括抗心磷脂抗体(ACA)、抗 β_2 糖蛋白 1(β_2 GP1) 抗体及狼疮抗凝物(LA)；以及同型半胱氨酸(Hcy)等血栓前状态标志物的检测，也没有明确的诊

断标准,治疗多采用低分子肝素等抗凝治疗,但这些药物除了有出血倾向等不良反应以外,也缺乏足够的证据表明常规应用可以改善妊娠结局^[6]。因此,寻求复发性流产血栓前状态的有效中医治疗尤为重要。

血栓前状态的妇女虽无明确血液学检查异常,但有证可辨,既然补肾益气活血法对妊娠极早期和妊娠中晚期的血瘀状态均有改善作用,在辨证论治的前提下,应可运用补肾益气活血法治疗复发性流产血栓前状态,且无动胎之虞。《景岳全书》云:“安胎之方不可执,亦不可泥其月数,但当随证随经,因其病而药之,乃为至善。”补肾益气活血法既补肾益气而安胎,又活血化瘀祛病因,是治疗复发性流产血栓前状态的重要治疗方法。

早在《金匱要略》就有运用活血法安胎的记载,《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》记载了 8 首治疗妊娠病的方剂,其中 6 首含有当归、川芎、牡丹皮、赤芍等活血药物,并提出:“所以血不止者,其癥瘕不去故也,当下其癥瘕,桂枝茯苓丸主之。”《医林改错》中云:“常有连伤数胎者……不知子宫内,先有瘀血占其地,胎至三月再长,其内无容身之地,胎病靠挤……故先见血;血既不入胞胎,胎无血养,故小产。”可见,滑胎可因瘀积胞宫,阻碍胚胎生长,同时瘀血阻络,胚胎失养。王清任还创立了少腹逐瘀汤治疗滑胎:“怀胎至两个月前后,将此方服三五付,或七八付,将子宫内瘀血化净,小儿身长有容身之地,断不致小产”,并称此方“去疾、种子、安胎、尽善尽美,真良善方也,其效不可尽述”。明代《普济方》提到:“亦有妇人年方壮岁,致服补暖之药,而使胞门子户反为药所燥搏,使新血不滋,旧血不下,设或有子,不以迟晚则必堕。”其指出妇女因多服用热性药物,热伏胞宫,煎熬津液,血行不畅,瘀血不下,新血不生,而致滑胎。

目前一些医家也逐渐认识到瘀血与滑胎的相关性。对复发性流产的文献统计显示,在 25 篇标准文献中有 13 篇文献报告了其中医证型为血瘀证或含血瘀证的本虚标实证,并用活血药物治疗取得一定的疗效^[16];有学者对不明原因 RSA 的证型分布研究发现,300 例患者中肾虚血瘀证占总病例数的 82.3%^[17];也有学者指出肾虚血瘀贯穿复发性流产的全过程,运用补肾化瘀法治疗,疗效确切^[18];补肾化瘀法可调节抗凝系统,使 ACA 转阴率达 83.3%,改善血栓前状态,起预防与保胎的双重疗效^[19-21]。用益气活血法治疗复发性流产,妊娠成功率可达 87.5%,高凝相关指标亦明显下降^[22]。

5 典型病案

程某,女,31 岁,2015 年 5 月 6 日初诊。主诉:不良妊娠史 3 次。患者 2008 年 10 月、2013 年 12 月、2014 年 9 月 3 次胚胎停育,均为停经 50 天左右稽留流产,并行清宫术。14 岁初潮,月经规律,26~30 天一行,6 天干净,量中等,偶尔轻度痛经。末次月经 2015 年 4 月 30 日,量中,伴少许血块,无腹痛,6 天净。刻下:纳可,二便调,夜寐安。舌暗紫尖红,舌中见大裂纹苔薄白,脉细弦。遂完善相关检查:甲状腺功能正常;甲状腺免疫全套正常;凝血常规检查阴性;血小板最大聚集率正常范围;D-D 正常范围;抗磷脂抗体阴性(ACA、 $\beta 2$ GP1、LA)、血栓弹力图检查阴性;封闭抗体阳性;淋巴细胞亚型正常范围;叶酸转化能力正常,高同型半胱氨酸血症风险低;双方染色体核型正常。男方精液常规正常范围。西医诊断:复发性流产。中医诊断:滑胎。

患者无明显不适,相关检查未见异常,故以中医调周法进行调理,择期监测卵泡。2015 年 5 月 11 日(月经 D12)卵泡监测:子宫大小:4.6 cm × 2.9 cm × 4.2 cm,内膜 0.45 cm,双侧卵巢可见约 10 个卵泡回声,最大一个 0.75 cm × 0.70 cm。2015 年 6 月 2 日(月经 D3)性激素:促黄体素 3.79 mIU/ml,促卵泡激素 3.5 mIU/ml,睾酮 0.27 mIU/ml,泌乳素 12.55 mIU/ml,雌二醇 86.8 pg/mL。继续以中医调周法进行调理,并适时监测卵泡,待卵泡发育适当时指导试孕。调理半年后,2016 年 1 月 27 日卵泡监测(月经 D12):内膜厚 0.5 cm,双侧卵巢均可见大于 12 个小卵泡回声,左侧最大一个 1.5 cm × 1.3 cm。2016 年 1 月 29 日卵泡监测(月经 D14):内膜厚 0.78 cm,双侧卵巢可见数个卵泡回声,最大一个 0.9 cm × 0.7 cm。查葡萄糖耐量及胰岛素抵抗试验阴性。提示可能小卵泡排卵,继续予中药调周法调理。

2016 年 7 月 5 日月经来潮,量中、色暗、血块,痛经,6 天净。2016 年 7 月 15 日卵泡监测(月经 D11):内膜 0.75 cm,双侧卵巢均可见数个卵泡回声,左侧最大一个 2.1 cm × 1.6 cm。予中药益气温阳法促排卵,并指导同房,2016 年 7 月 18 日卵泡监测(月经 D14):内膜厚 0.8 cm,双侧卵巢均可见数个卵泡回声。予中药补肾益气法促进胚泡着床,2016 年 8 月 1 日(月经 D28)孕酮 42.37 nmol/L,血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)923.42 IU/L,确定妊娠,续以寿胎丸保胎。

2016 年 9 月 3 日(停经 58 天),患者无明显诱因阴道出血,色暗淡、量不多,伴小腹隐痛,静卧休息无

缓解,次日就诊,诉恶心,晨起呕吐,纳差,乏力,小腹隐痛,二便调,寐可,阴道出血色暗质干,舌暗紫舌尖有瘀点,苔薄白,脉弦。查孕酮 15 nmol/L,血 β -HCG 大于 40000 IU/L。B 超:增大的子宫内可见 4.4 cm \times 2.8 cm 孕囊回声,内可见卵黄囊及胚胎,CRL 2.1 cm,可见心管搏动。提示宫内早孕,胚胎存活(相当于孕 8 周 5 天)。查:甲状腺功能、凝血常规检查、D-二聚体、抗磷脂抗体、血栓弹力图检查、淋巴细胞亚型,均无异常。患者常规的血栓前状态检测指标虽未见异常,中医辨证属气虚血瘀,治以补肾益气活血安胎,处方:菟丝子 30 g,桑寄生 15 g,续断 15 g,黄芪 20 g,党参 20 g,麸炒白术 30 g,熟地黄 20 g,白芍 30 g,当归 12 g,川芎 10 g,砂仁 4 g,炙甘草 6 g,仙鹤草 10 g,免煎中药 5 剂,每天 1 剂,分 2 次冲服。复诊:无出血,仍有小腹不适,舌暗,脉弦,上方去仙鹤草继服 7 剂;再诊:无腹痛,舌淡红,去川芎、砂仁;再诊效不更方。2016 年 9 月 28 日,胎儿三维 NT 检查:单活胎(相当于孕 11 周 6 天),NT 值正常范围。患者无其他不适,遂停药。2017 年 3 月 6 日剖宫产一健康男婴,母子平安。

按语:患者有 3 次流产史,皆在孕 9 周应期而落,西医检查无明显异常,但多次监测卵泡提示卵泡并非最佳状态,故以中医调周治疗,终致卵泡达较好状态而指导受孕并成功。接近孕 9 周时患者阴道出血伴腹痛,因恐再次流产而极度紧张,肝郁血瘀,故辨为脾肾气虚兼血瘀,以补肾益气活血法安胎,终获佳音。

参 考 文 献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:49-51.
- [2] 林其德. 自然流产[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:249.
- [3] KUTTEH WH, TRIPLET DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss[J]. Semin Reprod Med, 2006, 24(1):54-66.
- [4] 涂虹霞,苏放明. 血栓前状态与妊娠期疾病抗凝治疗的相关问题[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9):1471-1474.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6):839-844.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1):3-9.
- [7] MARTINELLI I, TAIOLI E, CETIN I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss[J]. N Engl J Med, 2000, 343(14):1015-1018.
- [8] 武颖. 复发性流产血栓前状态与肾虚血瘀证相关性及其蛋白组学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [9] 刘艳娟,黄光英,杨明炜,等. 健胎液对米非司酮处理的小鼠子宫雌、孕激素受体基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9):816-819.
- [10] 刘艳娟,黄光英,杨明炜,等. 健胎液对胚泡着床障碍小鼠雌、孕激素及其受体的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(5):373-376.
- [11] 刘艳娟,黄光英,杨明炜,等. 健胎液对小鼠着床期子宫内膜孕激素受体及 mRNA 的影响[J]. 中医杂志, 2005, 46(4):300-302.
- [12] LIU YJ, HUANG GY, YANG MW, et al. Effects of Jian-taiye on ER and mRNA expressions of embryo implantation dysfunction mice uterus[J]. Chin J Integr Med, 2005, 11(1):41-44.
- [13] 刘艳娟,黄光英,杨明炜,等. 健胎液对模型小鼠着床期子宫内膜容受性的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2006, 25(5):28-32.
- [14] 刘艳娟,黄光英,杨明炜,等. 补肾益气中药对小鼠围着床期子宫内膜形态结构及 PR 表达的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(6):690-692, 694.
- [15] 黄光英,舒益民,吴云霞,等. 补肾益气活血法改善子宫内膜微环境和促进胎儿生长的应用与基础研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2):189.
- [16] 罗辉,杨国彦,刘建平. 应用活血化瘀法治疗复发性流产文献评价[J]. 中医杂志, 2012, 53(16):1382-1386.
- [17] 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, 28(5):712-714.
- [18] 谢志燕,常惠. 从“肾虚血瘀”论治复发性流产血栓前状态[J]. 西部中医药, 2015, 28(2):99-101.
- [19] 冯晓玲,李娜,时思毛,等. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床研究[J]. 中医药信息, 2015, 32(2):34-36.
- [20] 王会会,常惠. 从肾虚血瘀论治抗心磷脂抗体阳性复发性自然流产[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(4):223-224.
- [21] 贺晓霞,王若光. 补肾化瘀方治疗孕早期复发性流产前血栓状态的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6):209-211.
- [22] 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.

(收稿日期:2018-09-21)