

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.01.014

复发性流产血栓前状态中西医诊治探讨*

孟艳岑 陈玮玮 张素娥 朱希慧[△]

石家庄市第四医院产科(河北医科大学附属妇产医院),河北省母胎医学重点实验室,石家庄 050000

关键词 复发性流产;血栓前状态;中西医结合;补肾活血**中图分类号** R714.21 **文献标志码** A

我国将连续发生 3 次及以上的妊娠 28 周之前、胎儿体质量不足 1000 g 的胎儿丢失定义为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)^[1]。目前已知的主要病因有染色体或基因异常、女性生殖道解剖结构异常、内分泌异常、母体免疫学异常及血栓前状态(prethrombotic state, PTS)。大约 66% 的 RSA 患者至少存在 1 项凝血方面的异常^[2-3],而 PTS 可引起机体血液呈病理性高凝或血栓栓塞倾向,导致妊娠时期胎盘局部的微血栓,最终造成胚胎或胎儿发育不良甚至死胎等不良妊娠结局^[1]。

RSA 归属于中医“滑胎”“数堕胎”等范畴,近代医家对其病机认识多从肾考虑。《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》云:“男女生育,皆赖肾脏作强,肾旺自能荫胎,肾气盛则胎元固,自无胎漏、胎动不安之虑。”因肾为生殖之本,主藏精,肾中先天之精为天癸之源,司冲任,而冲为血海、任主胞胎,冲任二脉本于肾。肾虚冲任失固,胎失所系,而胎动不安;屡孕屡堕,必伤元气,又致肾虚无力载胎。又有《医林改错》言:“常有连伤数胎者,不知子宫内先有血占其地,血不能入胞胎,从旁流而下,故先见血,血既不入胞胎,胎无血养,故小产。”提出滑胎从“瘀血”论,在此辨证基础上王清任创立了少腹逐瘀汤,方用“五灵脂、蒲黄、当归、赤芍”等活血药,称此方“去疾、种子、安胎、尽善尽美,真良善方也,其效不可尽述。”叶天士也提出:“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝滞,混处经络”,引申出“久病入络为血瘀”的理论。

现代中医医家多认为合并 PTS 的 RSA“标”为“血瘀”,“本”为“肾虚”,以脉痹为基础进行演变^[4],脉痹累及胞宫及胎盘血脉可表现为子宫动脉血流指数

上升,受精卵着床界面及胎盘血管微循环障碍乃至微血栓形成,进而胎盘灌注异常,胚胎、胎儿发育受损。累及母体血脉严重者甚至可出现多发部位栓塞,乃至多脏器衰竭而危及生命。肾虚血瘀是 RSA 的主要中医证型在循证医学中也得到了证实^[5],其相应治则为“补肾活血”^[6]。现代医学对于合并 PTS 的 RSA 患者治疗核心是抗凝,认为使用抗凝和/或抗血小板治疗能明显改善妊娠结局^[7-8]。现本文将 RSA 合并 PTS 患者孕前、孕中及产后 3 个阶段的治疗阐述如下。

1 孕前:未病先防,预培其损

古今医家均重视孕前即开始调理。《素问·四气调神大论》有言“是故圣人不治已病,治未病;不治已乱,治未乱,此之谓也”,《景岳全书·妇人规》提到“凡治堕胎者,必当察此养胎之源,而预培其损,保胎之法,无出于此。若待临期,恐无及也”,提出了“预培其损”保胎之法,未孕先防,即在受孕前就开始采取预防措施。审证求因,“虚则补之,郁则散之,寒则温之,热则清之”,在补肾健脾益气、调补冲任、养血活血的基础上,培补其源,使气血调和、肾气充实,使母体拥有良好的受孕基础。调理疗程依个体情况,多为半年至一年的时间^[9-10]。日常生活护理应注意叮嘱夫妻双方调情志、慎饮食、戒烟酒、起居有常等^[11]。

现代医学专家共识建议首先进行再次妊娠前充分的孕期风险评估:详细询问病史,包括以往的血栓史、妊娠丢失情况、目前用药及治疗情况等,并充分告知患者再次妊娠可能的风险,如血栓、再次发生流产、子痫前期、胎儿生长受限和死胎等不良妊娠结局^[2]。推荐对患者进行凝血功能的筛查,常用指标包括凝血功能、D-二聚体、血小板聚集率、血清同型半胱氨酸、抗磷脂抗体谱等。

按照病史及检查结果,对不同的患者分别施行不同的预防治疗措施:对有明确抗磷脂综合征病史(无

* 河北省中医药管理局中医药类科研计划课题(No. 2020279)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 469005706@qq.com

血栓史)的患者,建议受孕前即开始使用阿司匹林,备孕当月或一旦受孕即开始使用预防剂量的低分子肝素;对于难治性产科抗磷脂综合征,在妊娠前开始使用阿司匹林和羟氯喹;对于近期有静脉血栓表现但未妊娠的患者建议由血管外科、风湿免疫科等相关学科治疗,治愈后 6 个月方可再次妊娠;既往有动静脉血栓史、抗磷脂抗体阳性的患者则建议计划受孕当月即使用治疗剂量的低分子肝素并联合阿司匹林^[8]。

2 孕中:见微知著,既孕防变

PTS 的孕妇在孕早期一般无自觉不适,起病隐匿,血栓虽尚未形成,但可能已存在微循环障碍。一旦确诊怀孕应及时予以补肾安胎、养血化瘀,同时注意个体化辨证,根据不同证候适当加减。

多数医家使用的补肾方剂以基本方寿胎丸(菟丝子、桑寄生、续断、阿胶)为基础加减^[12-13];菟丝子补肾固精,味甘性平,益阴而固阳;桑寄生补肝肾,强筋骨,益血安胎;续断补肝肾,固冲任,温通经络;阿胶性甘平,补血滋阴。又常用杜仲、白术、党参等药辅助共奏补肾安胎、补气健脾之功。《素问·六元正纪大论》提出“有故无殒,亦无陨也”,不应过分顾忌使用活血化瘀药,但妊娠期间常用的药物应集中在和血药和效用缓和的活血药中,如当归、川芎、丹参、赤芍、茜草、益母草等。且应遵循“衰其大半而止”“中病即止”的原则,严格控制活血化瘀药物的使用剂量,以免发生活血动胎^[14]。在保证抗凝或抗血小板效果的同时,应最大限度减少不良反应。孕后保胎的用药疗程因人而异,应参照既往流产孕周,用药疗程最好超过既往流产月份 2 周以上^[15]。

冯晓玲等研究了补肾活血法则改善妊娠结局的机制,如补肾活血法可影响外周血清中血小板聚集、抗纤溶相关因子的表达、调节血管内皮功能、改善 PTS 及母胎界面血液的高凝状态,或通过调节环氧酶 2、前列腺素 E2 水平而促进抗磷脂抗体阳性的 RSA 者维持妊娠^[16-17]。

现代医学专家共识建议按照孕前用药一样严格按照病史及化验结果的不同给予抗凝治疗^[2]。对于获得性 PTS 患者,有发生动静脉血栓的可能,首选治疗方式为联合使用低分子肝素和阿司匹林;难治性抗磷脂综合征最常见的治疗方案是妊娠前就开始使用阿司匹林和羟氯喹,妊娠期低分子肝素增加到治疗量,可加用小剂量泼尼松或同等剂量的其他糖皮质激素。在保证抗凝效果的同时,应加强对抗凝药物使用的监测、妊娠期母体的监测(如定期复查血小板计数、

凝血功能、肝肾功能及纤溶指标等;注意患者视力、视野及血糖血压的变化等)和胎儿的监测(如孕中期做好遗传咨询,重视胎儿出生缺陷监测;孕晚期加强对母儿监测,定期进行超声多普勒及胎心监护的检测,必要时缩短孕检间隔时间),以最大限度减少不良反应的发生。

折娜等^[18]联合阿司匹林治疗 RSA 患者,发现治疗组在凝血功能、抗磷脂抗体转阴率及疾病有效率方面均优于对照组。另有学者在孕早期使用补肾活血方联合阿司匹林或阿司匹林及低分子肝素,发现子宫动脉血流明显改善,且不良反应发生率^[19-20]。陈鹰等^[21]发现在联合低分子肝素基础上加用补肾活血方能显著降低纤维蛋白原、D-二聚体、子宫动脉血流阻力指数,且妊娠成功率也明显上升。贾妍^[22]在阿司匹林及低分子肝素等西医治疗的基础上加用补肾活血类中药,发现抗磷脂抗体转阴率显著上升。建议对于诊断较为明确尤其是有血栓病史的 RSA 患者,出于伦理及妊娠风险的考虑,应在充分交代血栓、再次出现流产等不良妊娠结局风险的前提下,在西医治疗的基础上加用补肾活血类中药,通过中西医结合的方式争取获得更好的妊娠结局。

3 产后:病后防复

《妇科玉尺》提到“产后真元大损,气血空虚”,《景岳全书·妇人规》也言“产后气血俱去,诚多虚证。”生产本身便劳伤肾气,再加之气血亏虚无力推动血行则加重瘀血,血虚与瘀血夹杂则加重病情。《傅青主女科》指出:“产后气弱,经络间血多阻滞,累日不散。”对于诊断为 PTS 的产后患者来说,本身存在肾虚血瘀的病理基础,加之产后多虚多瘀的特点^[23],产后日常护理除调情志、慎起居、调饮食、勤卫生外,更应注意在此阶段予以固本培元及养血活血^[24],以防止血栓类疾患的发生。

血液的高凝状态并不会因为妊娠终止而结束,产后 3 个月内发生血栓的风险极大^[3]。对于无静脉血栓史或近期无静脉血栓表现的患者,分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。对于有静脉血栓史或有血栓家族史的 RSA 患者,分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 6 周。对妊娠期间发生静脉血栓、合并 PTS 的 RSA 患者,给药至少至产后 6~12 周或更长时间(根据血栓情况决定)。

4 小结

西医治疗合并 PTS 的 RSA 虽作用机制明确,但

存在着疗程长、个体差异较大等问题,且即使按照规范和共识进行诊疗,仍有 20%~30% 患者出现不良妊娠结局^[25]。中医疗法在改善 RSA 妊娠结局方面具有独特的优势,通过补肾活血法标本兼治,不仅有利于提高患者自身免疫功能,还能改善机体高凝状态,具有西医不可替代的优势。值得注意的是,对于怀疑为 PTS 的 RSA 患者,应重视在初次接诊时进行详细的病史询问,重视实验室检查结果的异常类型及复杂性,以进一步明确疾病的诊断及确切分类。建议在参照西医专家共识的基础上对个体进行补肾活血法则的辨证论治,充分利用中西医结合的诊疗思路,以进一步降低妊娠并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10): 861-875.
- [2] Sarig G, Younis JS, Hoffman R, et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage[J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 342-347.
- [3] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.
- [4] 吴诗敏, 谈勇. 从“痹”论治产科抗磷脂抗体综合征[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3047-3051.
- [5] 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.
- [6] 李盛楠, 刘洋, 刘小菲, 等. 补肾活血化痰法治疗复发性流产的作用机制研究进展[J]. 中医药导报, 2020, 26(6): 105-108.
- [7] 谢振荣, 林思瑶, 沈柏儒, 等. 血栓前状态与不良妊娠关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(24): 53-60.
- [8] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.
- [9] 韦文双, 黎烈荣. 黎烈荣应用预培其损法治疗滑胎经验撷菁[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(11): 27-28.
- [10] 李卫红, 刘丹卓, 李卫民. 中医治未病思想在复发性流产防治中的应用[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2094-2095.
- [11] 宗利平, 王希浩. 王希浩主任中医师预培其损法治疗复发性流产经验[J]. 中医研究, 2021, 34(8): 65-69.
- [12] 贡磊磊, 唐红波, 姚伟洁, 等. 基于整合药理学技术探讨养血安胎方改善复发性流产血栓前状态的分子作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 23-29.
- [13] 韩春艳, 孙自学, 胡晓华, 等. 加味寿胎丸治疗血栓前状态致复发性流产的疗效及对凝血因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 51-56.
- [14] 李久现. 补肾活血法为主治疗早期复发性流产的临床体会[J]. 光明中医, 2018, 33(12): 1803-1805.
- [15] 陈文俊, 李慧芳, 谈勇. 谈勇治疗血栓前状态致复发性流产经验[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(4): 393-396.
- [16] 蒋莎, 贾丹, 李娜, 等. 补肾活血法对肾虚血瘀型不明原因复发性流产血栓前状态和血管生成因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 4250-4254.
- [17] 常卓, 李娜, 张杨, 等. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者血清和蜕膜中环氧化酶 2 及前列腺素 E2 的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1158-1168.
- [18] 折娜, 韩金山, 米玉茹. 补肾活血方联合阿司匹林治疗对复发性流产血栓前状态的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(1): 108-109.
- [19] 陈泛泛, 谢一红, 陈浩波. 补肾活血汤联合阿司匹林对复发性流产患者子宫动脉血流的影响[J]. 中国现代医生, 2018, 56(30): 135-138.
- [20] 谈媛, 王磊, 王轲, 等. 朱南孙教授补肾活血方对复发性流产合并抗磷脂综合征患者子宫动脉血流影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 117-120.
- [21] 陈鹰, 赵宏利. 补肾活血法联合低分子肝素治疗血栓前状态复发性流产的临床观察[J]. 中国现代医生, 2020, 58(30): 115-118.
- [22] 贾研. 中医辨证论治联合西药治疗抗磷脂综合征复发性流产临床研究[J]. 四川中医, 2017, 35(8): 139-142.
- [23] 李祥云. 论产后的中医调理——李祥云教授妇科系列经验(8)[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(2): 95-96.
- [24] 周玲, 石和元, 王平. 论培元固本法在产后调护中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 2956-2958.
- [25] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534.

(收稿日期: 2022-08-10)