

基于血水同病理论探讨当归芍药散治疗 复发性流产血栓前状态

傅尹航¹, 邵迎春², 杨艺垚¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是临床常见的异常妊娠疾病之一, 对其病因的探究一直是生殖医学领域热点及难点。血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 是一种凝血和抗凝系统失调的病理状态。妊娠期血液处于高凝状态, 故血栓前状态是复发性流产的重要病因之一。西医对此疾病治疗效果欠佳, 故该病的治疗需结合中医手段, 中西医结合是治疗该病大势所趋。“血水同病”是始于《黄帝内经》时期的经典理论, 概括了“血”与“水”生理病理的相关性, 为中医临床诊治提供了一种新思路。研究发现, “血水同病”与血栓前状态之间存在联系。当归芍药散的立方是基于“木郁土虚、水湿瘀滞”之病机, 是“血水同治”的经典方剂。文章以此为中心进行阐述, 探讨基于血水同病理论以当归芍药散治疗复发性流产血栓前状态, 希冀为临床治疗相关疾病提供新思路。

关键词: 复发性流产; 血栓前状态; 血水同病; 当归芍药散; 血水同治

中图分类号: R271.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0184-06

Exploration of the Treatment of Pre-thrombotic State of Recurrent Abortion with Danggui Shaoyao Powder (当归芍药散) Based on the Theory of Blood-water Homoeopathy

FU Yinhang¹, TAI Yingchun², YANG Yiyao¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Recurrent spontaneous abortion (RSA) is one of the common abnormal pregnancy diseases in clinic, and the investigation of its etiology has been a hot spot and difficult point in the field of reproductive medicine. Prethrombotic state (PTS) is a pathological process in which the hemostatic, coagulation and anticoagulation systems are dysregulated. During pregnancy, the blood is in a hypercoagulable state, so the prethrombotic state is one of the most important causes of recurrent miscarriage. Western medicine is not effective in treating this disease, so the treatment of this disease needs to be combined with the means of traditional Chinese medicine, and the combination of traditional Chinese medicine and Western medicine is a major trend in the treatment of this disease. “Blood and water are the same disease” is a classic theory that began in the period of *Inner Canon of Huangdi*, which summarizes the correlation between the physiology and pathology of “blood” and “water”, and provides a new way of thinking for the clinical diagnosis and treatment of Chinese medicine. It was found that there is a connection between “blood and water” and the pre-thrombotic state. Danggui Shaoyao Powder (当归芍药散) is a formula proposed by the sage of healing, and its formula is based on the disease mechanism of “wood-depressing and earth-deficient, and water-dampness stagnation”, which is a classic formula for the treatment of “blood and water in the same disease”. This article focuses on the treatment of pre-thrombotic state of recurrent miscarriage with Danggui Shaoyao Powder based on the theory of blood-water homoeopathy, with the hope of providing new ideas for the clinical treatment of related diseases.

Keywords: recurrent spontaneous abortion; prethrombotic state; blood-water homoeopathy; Danggui Shaoyao Powder (当归芍药散); blood-water homoeopathy

2022年我国将复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 定义为与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周之前的妊娠丢失, 包括生化妊娠^[1]。其发生率为1%~5%, 其中40%~50%以上的患者流产原因不明^[2-3]。随着二胎政策的推行, 生育需求量增加, 复发性流产的发生愈发受到重视。复发性流产病因较为复杂, 一般有血栓前状态

流、遗传因素、内分泌因素、免疫因素等^[4]。近年血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 致复发性流产是当前生殖医学领域的热点。目前临床上, 西医对于血栓前状态在妊娠期用以预防血栓形成的药物通常采用低分子肝素和阿司匹林。但因长期大剂量使用低分子肝素易出现阴道出血、血小板减少、变态反应及骨质疏松、局部皮肤红肿、硬结, 肝功能损害等

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2019SF-219)

作者简介: 傅尹航 (1999-), 女, 重庆人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合妇产科相关疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 邵迎春 (1974-), 女, 陕西宝鸡人, 主任医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合妇产科相关疾病的基础与临床研究。

不良反应^[5-7]。有研究称,阿司匹林会导致动物模型的胚胎骨骼畸形、内脏畸形的发生率增加^[8]。

血栓前状态患者的红细胞聚集力增加、血液浓度增高等血液呈现高凝状态,这与血栓证患者的血液黏稠具有“浓、黏、凝”的特点具有高度一致性。“血水同病”是在各代医家不断实践中发展完善的经典理论,早于《黄帝内经》就有“血不利则为水”的记载。“血不利则为水”,可阐述为血病致瘀,瘀阻水停,血液运行障碍可导致水液输布代谢异常。中医学认为“血水同病”是复发性流产血栓前状态的重要病机之一,瘀血是血栓前状态的根本,故“血水同治”是本病的关键治法,可利用当归芍药散之疏肝利水、养血健脾治疗本病。本文以现有研究为基础,探析血水同治之当归芍药散治疗复发性流产,以期为临床使用中医药治疗复发性流产血栓前状态开拓新思路。

1 血栓前状态致RAS的研究进展

1.1 复发性流产

复发性流产病因可为单一,也可多种病因相加而成,一般病因有子宫解剖结构异常(包括先天性和获得性)、血栓前状态[包括先天性(又称为遗传性)与获得性]、内分泌因素、免疫因素、感染因素、流行病学因素等。子宫解剖结构异常包括纵隔子宫、单角子宫、双子宫、弓形子宫及宫颈机能不全等。内分泌因素常见于糖代谢功能异常、甲状腺功能异常、黄体功能不全、多囊卵巢综合征等,这些疾病会影响妊娠相关激素水平异常、卵子质量、子宫内膜等导致不良妊娠结局发生^[9-10]。于母体而言,胚胎属于“外来物”,故母体对胚胎的识别及免疫耐受的建立是胚胎成功种植和妊娠的必要条件。其中蜕膜基质细胞、滋养层细胞、蜕膜免疫细胞及相关细胞因子共同组成母胎界面免疫微环境。而免疫疾病导致母胎界面免疫微环境异常会导致母体无法对胚胎形成稳定的免疫耐受,如抗磷脂综合征、未分化结缔组织病、干燥综合征、系统性硬化症等。有研究表明复发性流产的患者其宫腔呈现微炎症状态,且宫腔微炎症状态下,绒毛外滋养细胞的侵袭迁移能力降低,不利于妊娠维持,最终导致不良妊娠结果发生^[11]。全世界孕产妇RAS发病和死亡有一重要原因即为血栓栓塞,有学者研究提出,长期血栓栓塞是RAS发病的独立危险因素之一^[12]。近年来血栓前状态致复发性流产愈发受到国内外医学界重视,对此方面研究及论述也在日渐丰富。

1.2 血栓前状态

血栓前状态(PTS)又称易栓症,是指由于抗凝血蛋白、凝血因子等遗传性或获得性缺陷,或存在获得性危险因素而容易发生血栓栓塞的一种病理状态^[13]。血栓前状态可能会导致孕妇胎盘血供的异常和损伤,并可能与怀孕早期的复发性流产和后期的不良妊娠结果如先兆子痫和胎儿生长受限有关。研究发现不良妊娠结局妇女中血栓前状态患者占极高比例^[14-15]。

血栓前状态(PTS)包括两种类型:(1)先天性(遗传性)PTS,是因与凝血和纤溶有关的基因突变造成,如:遗传性抗凝血酶(antithrombin, AT)缺乏、V因子和II因子(凝血素)基因突变、遗传性蛋

白S(PS)与遗传性蛋白C(PC)缺乏等。(2)获得性PTS主要包括抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、获得性高半胱氨酸血症、手术和创伤、恶性肿瘤、妊娠和产褥期、自身免疫性疾病、内科合并症(高血压、糖尿病、慢性肾炎等)以及其他引起血液高凝状态的疾病^[16]。

1.3 血栓前状态与复发性流产

遗传性抗凝血酶(AT)是一种在肝脏中生成的单链糖蛋白,是人体极其重要的天然抗凝剂。亚洲人先天性AT缺陷症的发病率约为2%~5%^[17]。阿司匹林和低分子肝素(LMWH)治疗与因胎盘功能障碍而有流产或早产史的妇女的预后改善有关^[18]。AT活性和血液中的抗原水平对肝素的抗凝作用影响极大,故AT缺乏的患者应用肝素抗凝效果不佳,一些对肝素抗凝治疗没有反应的患者可考虑其患有遗传性AT缺乏^[19]。PC和PS是机体重要的天然的抗凝血剂,皆依赖于维生素K发挥作用。活化蛋白C(activated proteinC)通过灭活凝血级联中的FV/Va和FV III/V III a发挥抗凝血作用,还刺激内皮细胞释放纤溶酶原激活物并增强纤维蛋白溶解活性。遗传性高同型半胱氨酸血症(MTHFR)患者是677C>T和1298A>C基因的突变,两种基因突变导致缬氨酸和谷氨酸转化为丙氨酸,出现5-亚甲基四氢叶酸转化为5,10-亚甲基四氢叶酸的能力不足,最终该突变增加了高半胱氨酸(HCY)的浓度,此机制造成凝血和纤维蛋白溶解系统的代谢紊乱,加剧了孕期血液高凝状态,最终导致RAS发生^[20]。TURGAL等^[21]试验证明MTHFR基因突变导致早期流产率增加,且与A1298C突变的女性相比,C677T突变女性的发生早期流产率增高更明显。有学者通过,检测RAS患者和健康对照者各60例位点的多态性及其频率。得出结论MTHFR基因C677T位点的多态性与RAS存在一定关联^[22]。亚洲人静脉血栓形成最普遍的分子基础被证实是抗凝血基因的功能障碍性变异^[23]。有实验证明D-二聚体、PS是不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)患者体内血液高凝状态较好的观察指标,在临床上联合检测AT、PC,对预测URSA血栓形成有切实临床指导意义^[24]。有研究说明弹力血栓图(TEG)结合抗凝血酶III(AT-III)和D-二聚体水平检测对预测RSA具有临床指导意义^[25]。随研究进一步挖掘,有研究表明血清自然杀伤(NK)细胞受体(DNAM-1)、IL-24、睫状神经营养因子(CNTF)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)、B细胞活化因子(BAFF)和表皮生长因子(EGF)是一组有前景的诊断性生物标志物,也可用于检测RSA的血栓形成前状态^[26]。

妊娠期间,为了生产需求,孕妇的凝血、抗凝和纤溶机制随孕期增加循序渐进地发生着改变,在妊娠中晚期出现:(1)活化蛋白C抵抗,游离蛋白S抗原及总蛋白S抗原减少;(2)纤维蛋白原和凝血因子II、X等水平增加;(3)纤溶活性抑制剂、凝血酶激活的纤溶抑制物等水平及活性增加^[27]。胎盘发育对凝血酶的产生和血小板激活的影响非常敏感,甚至是发生微小变化胎盘发育也会被破坏。因为妊娠期,母体凝血能力增强,蛋白酶受体对凝血酶的激活导致血小板在胎盘的激活和聚集,这可能导致胎盘

发育或结构的异常,最终致不良妊娠结果发生^[28]。虽然正常的妊娠过程机体有一定的调节机制来防止血栓形成,但某些免疫缺陷或遗传疾病因素,或者孕妇存在其他高危因素如高龄、药物、手术创伤、长期卧床等,均可使其血栓形成倾向增加,加大了复发性流产发生的几率。

抗磷脂综合征(APS)是由于抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)持续存在导致动静脉血栓形成或病理妊娠的自身免疫性疾病,抗磷脂抗体包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体(anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibody, $\beta 2$ GP I)。抗磷脂抗体与多种胎盘血管并发症有关,会导致胎盘功能不全,最终发生如反复妊娠丢失、早产甚或死产等不良妊娠结果。其病理机制包括抗磷脂抗体诱导抗凝与纤溶系统的抑制以及补体的激活^[29]。

综上所述,血栓前状态对妊娠妇女机体主要病理改变是血液高凝状态,母体血流灌注不足,子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,导致绒毛周围大量纤维蛋白沉积、绒毛膜下血栓及胎盘出现梗死等最终子宫-胎盘循环血流灌注不良,这一系列病理改变极大加剧了复发性流产的风险^[16,30]。

2 血水同病是RAS重要病机

在中医“滑胎”“数滑胎”“数落胎”等皆可属于复发性流产范畴。如《医宗金鉴妇科心法要诀》言:“若滑胎三五七月无故胎自堕者,至下次受孕亦复如是,数数堕胎则谓之滑胎。”中医则认为本病与肾虚胎元不固、血瘀阻滞胞宫、气血不足、血热动胎等相关^[31-32]。滑胎与瘀血的关系早于《灵枢·邪气脏腑病形》就有记载:“有所坠堕,恶血留内。”后有王清任在《医林改错》中言:“常有连伤数胎者,不知子宫内,先有血占其地,血不能入胞胎……胎无血养,故小产。”瘀血内停胞宫,阻碍气血运行,气血运行不畅,水液输布障碍,瘀阻水停,且再生瘀血。故中医学认为“血水同病”是复发性流产血栓前状态的重要病机之一。

2.1 血水同源

“血”主要指血液,“水”主要指人体的津液,同时也泛指人体的一切体液。《灵枢》曰:“中焦亦并胃中,出上焦之后,此所受气者,泌糟粕,蒸津液,化其精微,上注于肺脉,乃化而为血,以奉生身。”“中焦出气如露,上注溪谷而渗孙脉,津液和调,变化而赤为血。”可见两者均来源于脾胃所化生的水谷精气。人体饮入之水谷经中焦脾胃运化,化生水谷精微转化为津液及营气,二者进入脉内且经心阳温煦而化生为血。因此“血”与“水”皆来自于饮食水谷,故生理上有“津血同源”之说,如《本经疏证》中指出“盖气血皆源于脾,以是知血与水同源而异派。”《灵枢·决气》言:“腠理发泄,汗出溱溱,是谓津……谷入气满……补益脑髓,皮肤润泽,是谓液。”故“水主润之”。《素问·五脏生成篇》言:“肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”故“血主濡之”。综上所述,血和水(津液)同源同功,二者相互渗透、相互生化,内养五脏六腑,外润四肢百骸^[33]。

2.2 血水同病

津与血均是构成人体重要物质,且同属阴分起到营垒作用^[34]。津血同源,生理互资互化,共营周身,病理也会相互影响,如若一方失调,另一方必将受难,最终致津血同病。早于《黄帝内经》就有“血不利则为水”的观点,二者同源互助,在病理上同样有所体现。《血证论》云:“血与水本不相离,病血者未尝不病水,病水者未尝不病血”,强调血水同病联系性。《血证论》云:“失血家往往水肿,瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也。”《灵枢·营卫生会》曰:“夺血者无汗,夺汗者无血。”若血液有所损耗,致脉中之血减少,脉外的津液便会渗入脉中以补充和维持脉中血量;当脉外的津液受损,脉内的血中之津液会渗于脉外。据此临床有“失血者禁汗吐下”的治疗禁忌,失血过多患者慎用发汗、利尿等伤津耗液的治疗方法,当有大汗、大吐、大泻等津液耗损甚者也不宜用破血逐瘀甚至放血等耗血之法。再如《灵枢·百病始生》曰:“湿气不行,凝血蕴里而不散,着而不去,而积皆成矣。”当人体气机失调或气虚,气对津液的推动或温煦作用不足,津液输布失常,机体痰湿、水饮等内生,导致血行不畅而生瘀血;同理,当瘀血内停,阻滞水液代谢,造成水液异常停滞^[35]。《诸病源候论》载:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”,指出痰的生成乃瘀血不散而致,也是对血水同病的发展。而后唐容川以张仲景“血水同病”为基础,进一步指出“夫水火气血,固成对子。然亦相互维系,故水病则累及血,血病则累及气。”

2.3 血水同治

因有血水同病,故在临床实践中,当重视“血水同治”的原则。张仲景言:“血不利则为水,水不去则成瘀。”总结性提出“活血并利水,活血促利水,利水促活血”的治疗原则,完善了“血”与“水”病理体系,为后世医家治疗血水同病提供宝贵切实的辨证论治思路^[36]。唐容川有言:“凡调血,必先治水,治水即以治血,治血即以治水。”《傅青主女科》言:“水与血合而成赤带之症,竟不能辨其是湿非湿,则湿亦尽化而为血矣,所以活血则湿亦除。”提出血与水相合为病观点。在针灸中,血水同治的思想也有体现,《灵枢》中对于女子石瘕不月“肤胀臃胀”,应先用“刺去其血络”法治疗,而后调经。

综上所述,“血不利则为水”,可阐述为血病致瘀,瘀阻水停,血液运行障碍可导致水液输布代谢异常,故临床上善治水肿病者常兼用活血化瘀之品。张仲景也提出关于治疗血水互结的治法,《金匮要略》提出:“妇人少腹满如墩状,小便微难,生后者,此为水与血并结在血室也,大黄甘遂汤主之”,以大黄破血、甘遂逐水、全方峻剂攻邪,血水同治。同时还提出当归贝母苦参丸、蒲灰散、当归芍药散等血水同治之方,其中当归芍药散应用较广。

2.4 血水同治之当归芍药散

当归芍药散是治疗妊娠腹痛和妇人诸疾腹痛的经典方剂。《金匮要略》载:“妇人怀妊,腹中疝痛,当归芍药散主之”“妇人腹中诸疾病,当归芍药散主之”。虽对于腹痛的“痛”有不同认识之别:一是认为“疝”即朽,为绵绵作痛之意,如徐忠可:“痛者,

绵绵而痛,不若寒疝之绞痛,血气之刺也。”认为当归芍药散所治病机是阳虚阴乘,脾郁肝郁,故为腹中绵绵作痛;二是认为“疝”即“绞”,为急剧疼痛。《高注金匱要略》注解此句为:“此胞胎吸血以自养,血不足而因燥留,且以水气应胞胎之候也。”说明“疝”是妊娠气血下聚胞宫以养胎,血不足则阴虚燥留,血虚水停则不荣则痛且为急痛^[37]。但是临床上不必纠结于其痛特点,关键在于确定其病机为肝脾失调、气郁血滞湿阻。当归具有和血、补血、散血之功,配以味苦、酸,微寒之芍药的养血敛阴、柔肝缓急且“散恶血,逐贼血,去水气”,二者共用体现“肝体阴而用阳”之性;川芎辛香行散,为血中气药,上可达头目,下可入血海,行血海而活血化瘀,开郁结而止痛之效,此三药合用,化瘀血生新血,养肝血且条畅肝之气机。茯苓味甘淡,甘以助阳,布阳以化阴;白术益气健脾燥湿,此二者可助脾恢复健运之功;“去旧水、养新水、利小便、消肿胀”(主治秘诀)之泽泻,与茯苓相配,泻水邪之力倍增,此三药相合祛水邪,复脾健,水谷精微运化正常,则水湿痰浊无以生。此方中药物一组入血分以化瘀疏肝养肝;而《杂病广要·水饮》言:“水谷不化而停为饮者,其病全由脾胃。”一组入气分以化湿健脾,断生痰之源。全方散血水并治以驱其邪、肝脾同调以复其脏^[34]。

后代医家对当归芍药散的应用是广泛的,此方加减可应用于治疗多种妇产科疾病,如不孕症、异位妊娠、多囊卵巢综合征、盆腔炎性疾病等^[38]。曾斌芳教授^[39]指出当归芍药散所治疾病诸多,细察其病机不外为气血不和、血虚有瘀、水湿停聚,即血水同病,临床上凡证属血虚水盛或血瘀水停者,皆可用此方加减治之。康志媛教授^[40]指出盆腔炎性包块病机为肝郁虚,湿瘀互结,下聚形成癥瘕,其与当归芍药散所治之病理契合,故临床运用该方随证加减治疗盆腔炎性包块,且疗效极佳。贾倩等^[41]将146例输卵管积液患者,随机均分为两组,对照组予以腹腔镜手术治疗,观察组予腹腔镜术后加用当归芍药散加味方治疗,治疗后观察组的子宫内膜厚度大于对照组($P<0.05$),RI、PI均低于对照组($P<0.05$),得到结论在腹腔镜手术治疗基础上联合当归芍药散加味方治疗输卵管积液可有效提高治疗效果,且有利于提高子宫内腔容受性。莫小梅^[42]将100例脾虚血瘀型痛经患者作为研究对象,均予以当归芍药散加减治疗,结果显示小腹疼痛、痛连腰骶的均得到显著改善;且患者治疗后PGF2 α 和PGF2 α /PGE2水平明显低于治疗前。

当归芍药散的应用不仅限于妇产科,严光俊教授^[43]认为凡是因肝脾不调、阴虚湿阻、气滞血瘀导致功能性便秘、失眠、乳腺增生等疾病,皆可使用当归芍药散加减治疗。严继林教授^[44]运用此方治疗复发性阴道炎、精索静脉曲张、下肢静脉曲张等病。苏浩武^[45]将湿瘀互结证慢性肾小球肾炎患者60例均分为两组(对照组应用西药,观察组联合应用当归芍药散),治疗后观察组患者的血浆白蛋白显著高于对照组;观察组患者的尿蛋白定量、血肌酐(Scr)以及血尿素氮(BUN)的值显著低于对照组。得到结论,应用当归芍药散治疗湿瘀互结证慢性肾小球肾炎患者,可有效改善肾功能,提高临床治疗效果,值

得在临床上推广应用。

3 血水同病与血栓前状态关系密切

血栓前状态是引起复发性流产的一个重要因素,血栓前状态患者子宫胎盘组织中的抗凝和纤溶系统平衡状态被打破,血液成高凝状态,某些区域血流灌注受限,甚则形成多发性胎盘梗死灶,导致胎儿长期处于缺血、缺氧环境,出现胎儿生长受限、子痫前期甚至胎儿畸形、流产等不良妊娠结果^[14]。结合现代医药研究,有医家根据血性质、功能及生物学基础将“血”分为了三类:载气之血、免疫之血及摄血之血,其中摄血之血指血小板、凝血因子、抗凝系统和纤溶系统,其功能就是防止出血和血栓形成^[46]。

中医证型血瘀水停证患者与血栓前状态高度契合,故可以此为切入点,将血水同病理理论用于复发性流产血栓前状态。在血栓前状态导致RAS中,血瘀这一病机贯穿始终,外感六淫,内伤七情、肝郁气滞、脾虚痰聚等皆可导致血瘀证,瘀血内阻,则气血难以下达胞宫濡养胎元,且瘀血不除新血难生也可使胎元失养,胎儿生长发育受限,最终胎儿反复陨堕^[47]。

病机十九条言:“诸湿肿满,皆属于脾”,如脾失健运,津液输布代谢失常,导致水湿痰饮内聚,或妇人妊娠,胞胎阻滞气机,津液输布失常,而恶水内生,而后痰饮内生,加重脾胃运化受损,且痰湿阻碍气机,致血行凝滞,而瘀血日久,痰瘀互阻胞中,致使堕胎发生。此外如气虚而行血无力,血行失畅,瘀血内生;或宫腔操作频繁,胞宫受损等各种原因瘀血内着,新血化生受阻,且难下注胞宫濡养胎元,故致胚胎反复自然陨堕。

4 血水同治理论指导治疗血栓前状态致RAS

徐彬在《金匱要略论注》中分析当归芍药散言:“以归芍养血,苓术扶脾,泽泻泻水,川芎畅血,全方起补肝血祛脾湿之效。”由此可见此方可实现血水同治,故可用当归芍药散加减治疗复发性流产血栓前状态。

王慧^[48]以92例早期复发性流产血栓前状态患者作为研究对象,随机均分为两组(对照组以低分子肝素钙注射液治疗,加用当归芍药散),治疗后观察组凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体等指标均优于对照组($P<0.05$)。证明早期复发性流产血栓前状态患者应用当归芍药散加减疗效确切,可有效改善血栓前状态,值得临床推广。林丽娜等^[49]将76例早期复发性流产血栓前状态患者随机均分为对照组(予低分子肝素钙治疗)和观察组(加用当归芍药散),结果观察组治疗后APTT、PT、TT明显优于对照组,纤维蛋白原水平明显低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后血小板聚集正常率显高于对照组($P<0.05$),观察组孕酮水平高于对照组($P<0.05$),说明当归芍药散加减可有效改善复发性流产患者血液高凝状态。王小梅等^[50]收集100例复发性流产患者,随机分为观察组(当归芍药散联合低分子肝素治疗)和对照组(低分子肝素治疗),治疗后观察组水平低于对照组,差异有统计学意义;两组雌二醇、孕酮均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义。叶咏菊等^[51]以肝郁脾虚、瘀血内阻型早期复

发性流产患者 60 例为研究,采用当归芍药散加减进行治疗,可明显降低子宫动脉血流阻力,改善子宫内
膜微环境,提高临床妊娠率。

5 结语与展望

综上,鉴于血栓前状态在复发性流产中的作用,可将血水同病作为复发性流产的重要病机。血水同病理论是经各代医家不断临床验证后丰富且切实有效的经典理论,当归芍药散立足于木郁、土虚、水湿之病机,是血水同治的经典方剂之一。复发性流产血栓前状态其发病率较高但病因及发病机制尚不明确,目前相关研究仍较少,需进一步探索和验证,故对其的基础探索和研究目前是生殖医学科的热点及重难点。中医药可以通过多靶点、多手段、早干预等优点治疗血栓前状态致复发性流产。血水同治观点为治疗本病提供了一个可行的思路。但当归芍药散活性成分复杂,其对复发性流产的作用机制尚需深入探究,因此应该加强相关基础研究,为临床应用提供足够的理论依据。◆

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.
- [2] GREEN DM, O'DONOGHUE K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child[J]. Obstet Gynaecol, 2019, 39(6): 816-821.
- [3] 冯晓玲,丁宁.同种免疫型不明原因复发性流产的中西医结合研究进展[J].中国中西医结合杂志,2019,39(5):533-535.
- [4] 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.
- [5] 庞利珍,郑芸颖,杨辉.依诺肝素钠注射液导致全身皮疹的迟发型过敏反应[J].中国临床药理学杂志,2020,36(3):344-345,350.
- [6] 梁萌,陈艺慧,王岩,等.低分子肝素钠致严重凝血功能障碍的病例分析[J].兵团医学,2019(3):81-82.
- [7] 方雪娥,廖晓琴.低分子肝素皮下注射并发生预防的循证护理[J].护理管理杂志,2019,19(3):216-220.
- [8] 武昕,黎耀俊,潘晓慧,等.阿司匹林对SD大鼠的致畸作用[J].广东医学,2023,44(3):307-311.
- [9] 叶春雨,陈秀荣,邱凌钰,等.胰岛素抵抗与复发性流产相关性研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(2):243-246.
- [10] 李佳钊,侯悦,李凡,等.复发性流产患者妊娠早期边缘性亚临床甲状腺功能减退症的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(6):516-522.
- [11] 蔺凯丽,郭洁,张巍,等.复发性流产患者宫腔微环境对早期妊娠的影响[J].国际妇产科学杂志,2023,50(5):502-506.
- [12] SCHWARZMAN P, LEVY D P, WALFISCH A, et al. Maternal history of recurrent pregnancy loss and long-term risk of thromboembolic events [J]. Journal of Reproductive Immunology, 2020, 138: 103084.
- [13] AL-BADRI A, SPYROPOULOS A C. Treatment and long-term management of venous thromboembolism [J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2014, 34(3): 519-536.
- [14] SIMCOX L E, ORMESHER L, TOWER C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(12): 28418-28428.
- [15] YE S L, GU X K, TAO L Y, et al. Efficacy of different treatment regimens for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(12): 1395-1399.
- [16] 徐亮,程蔚蔚.易栓症对生育的影响[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(3):3-7.
- [17] MITRIUC D, POPUȘOI O, CATRINICI R, et al. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia [J]. Medicine And Pharmacy Reports, 2019, 92(2): 106.

- [18] MOWLA K, RAJAEI E, JALALI M T, et al. Threatening biomarkers in lupus pregnancy: Biochemistry and genetic challenges [J]. Frontiers in Biology, 2018, 13: 28-35.
- [19] 袁娇娇,江森,何杨.妊娠期易栓症的临床筛查与防治[J].现代妇产科进展,2020,29(9):700-702.
- [20] MO H, RAO M, WANG G, et al. Polymorphism of MTHFR 1298A> C in relation to adverse pregnancy outcomes in Chinese populations [J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019, 7(5): e642.
- [21] TURGAL M, GUMRUK F, KARAAGAOGLU E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pregnancy outcome [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78(9): 871-878.
- [22] 薛慧琴,蒋劲嵩,武坚锐,等.血栓前状态基因多态性与复发性流产的相关性[J].医药论坛杂志,2023,44(16):1-5,12.
- [23] TANG L, HU Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism [J]. Thrombosis And Haemostasis, 2015, 114(11): 901-909.
- [24] 蔡眉,沈琼丹,林亦宇,等.复发性流产患者易栓症指标筛选的意义[J].检验医学,2021,36(4):388-391.
- [25] WANG P, YANG H, WANG G, et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin III and D-Dimer in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2019, 82(4): e13165.
- [26] WU Y, XIN M, HAN Q, et al. Extensive serum biomarker analysis in the prethrombotic state of recurrent spontaneous abortion [J]. Journal of Cellular And Molecular Medicine, 2021, 25(14): 6679-6694.
- [27] 连岩,王谢桐.遗传性易栓症的妊娠期筛查与抗凝治疗评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(7):678-684.
- [28] AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Acog practice bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy [J]. Obstetrics And Gynecology, 2018, 132(1): e18-e34.
- [29] CHATURVEDI S, MCCRAE KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. Blood Rev, 2017, 31(6): 406-417.
- [30] ZHANG K, WANG E, LI Y, et al. Role of low-molecular-weight heparin in altering uterine artery blood flow in recurrent spontaneous abortion: a prospective study [J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(8): 0300060520945558.
- [31] 钱海墨,周笑梅,陈颖异.中医辨证治疗妊娠期易栓症临床体会[J].中华中医药杂志,2021,36(7):4044-4047.
- [32] 李小林,王芳.复发性流产的中医中药诊疗进展[J].西部中医药,2022,35(9):155-157.
- [33] 连粉红,夏小军,郭炳涛,等.基于“血不利则为水”理论探讨乳腺癌术后上肢淋巴水肿辨治[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(4):556-558.
- [34] 汪义明,邓剑雅.“血不利则为水”理论阐发与研究概述[J].成都中医药大学学报,2021,44(2):27-30.
- [35] 曾蕾,柯楚霄,徐晓凡,等.《金匮要略》“血水同治”思想及其在岭南中医妇科疾病诊疗中的运用[J].广州中医药大学学报,2022,39(4):965-970.
- [36] 王洋,郑小艳,刘常.浅析张仲景“血水同治”思想在妇科疾病中的应用[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(16):207-209.
- [37] 陈兆兴,王照迪,江泳.《金匮要略》当归芍药散主症“痛”辨析[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(9):1352-1354.
- [38] 冉雪梦.当归芍药散妇科临床应用举隅[J].环球中医药,2019,12(1):107-109.
- [39] 曹好馨,乐永红,曾斌芳.曾斌芳教授运用当归芍药散临床经验举隅[J].中医导报,2018,24(3):117-118.
- [40] 史佳玉,康志媛.康志媛运用当归芍药散从湿瘀论治盆腔炎性包块[J].中医学报,2022,37(7):1465-1468.
- [41] 贲倩,刘海燕,李钰玲.当归芍药散加味方治疗输卵管积液疗效及对子宫内膜容受性的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(32):3581-3584,3593.
- [42] 莫小梅.当归芍药散加减治疗脾虚血瘀型痛经的临床观察[J].内蒙古中医药,2019,38(10):3-4.
- [43] 孙立,严光俊.严光俊运用当归芍药散异病同治临床经验举隅[J].中医临床研究,2022,14(15):9-11.

参附注射液调节急危重症患者免疫功能的研究进展

冯铠滨¹, 邓海霞², 吴鑫宇¹, 江佳铃¹, 刘美婷¹, 万家乐¹, 田甜¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: 急危重症患者的免疫功能是决定患者是否能生存的重要影响因素之一, 对于维持机体各细胞组织器官的平衡起到不可或缺的作用, 而急危重症患者体内出现的过度免疫应激反应极易导致产生细胞因子风暴, 释放炎症因子及炎性介质, 导致组织器官的可逆或不可逆性损伤。故除了急危重症患者对症治疗基础上, 患者免疫功能恢复日渐成为我们的研究重点, 期许缓解相应程度的超免疫反应, 改善临床症状。而参附注射液对其有独特的治疗优势, 可通过多途径、多靶点对疾病进行干预, 从而提高机体免疫功能, 改善预后, 提高存活率。文章从免疫功能方面探讨参附注射液在急危重症患者机体免疫紊乱所发挥的作用方面进行综述, 为临床上使用参附注射液干预急危重症疾病的发生发展过程提供更多的理论依据。

关键词: 参附注射液; 急危重症; 免疫功能; 炎症反应; 心脏骤停; 脓毒症; 肺损伤; 恶性肿瘤

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0189-07

Research Progress of Shenfu Injection on Regulating Immune Function in Critical Illness Patients

FENG Kaibin¹, DENG Haixia², WU Xinyu¹, JIANG Jialing¹, LIU Meiting¹, WAN Jiale¹, TIAN Tian¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: The immune function of critical illness patients is one of the important factors that determine whether patients can survive, and plays an indispensable role in maintaining the balance of various cells, tissues and organs in the body. However, the excessive immune stress reaction in critical illness patients can easily lead to cytokine storms and release inflammatory factors and inflammatory mediators, resulting in reversible or irreversible damage to tissues and organs. Therefore, in addition to symptomatic treatment of acute and critical patients, the recovery of patients' immune function has increasingly become the focus of our research, hoping to alleviate the corresponding degree of hyperimmune response and improve clinical symptoms. Shenfu Injection has a unique therapeutic advantage, which can intervene the disease through multiple ways and multiple targets, so as to improve the immune function of the body, improve the prognosis and increase the survival rate. In this paper, we reviewed the effects of Shenfu Injection on immune disorders in patients with acute and severe diseases from the aspect of immune function, and provided more theoretical basis for clinical intervention of Shenfu Injection in the occurrence and development of acute and severe diseases.

Keywords: Shenfu Injection; critical illness; immune function; inflammatory reaction; cardiac arrest; sepsis; lung injury; cancer

急危重症患者因严重的烧创伤、感染等致病因素致使机体出现严重的应激反应, 随着体内神经-体液调节机制的激活, 细胞因子及炎症介质出现异常分泌, 如白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 被激发的炎性细胞超量释放介质引起更剧烈的炎症反应, 免疫系统被过度激活, 进而引发全身炎症反应综合征, 而炎症反应紊乱在危重

基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (2021JJA141283)

作者简介: 冯铠滨 (1998-), 女, 广西贵港人, 硕士在读, 研究方向: 内科疾病的中西医结合防治研究。

通讯作者: 邓海霞 (1976-), 女, 广西南宁人, 教授, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合危重症救治。E-mail: denghaixia118@163.com。

- [44] 聂坚, 杨绍丽, 严园等. 严继林运用当归芍药散治疗杂病临证经验[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55 (1): 65-66.
- [45] 苏浩武. 当归芍药散治疗湿瘀互结证慢性肾小球肾炎患者的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12 (5): 133-135.
- [46] 张启明, 王义国, 张健雄, 等. 精气血津液的功能性质和生物学基础[J]. 环球中医药, 2021, 14 (5): 841-847.
- [47] 刘世茸, 李楠, 狄静, 等. 从络脉瘀阻探讨反复自然流产易栓症的病机及治疗思路[J]. 吉林中医药, 2022, 42 (7): 758-761.
- [48] 王慧. 当归芍药散加减治疗早期复发性流产血栓前状态的

- 临床效果[J]. 中外医疗, 2022, 41 (5): 182-185.
- [49] 林丽娜, 李淑萍, 袁杰. 当归芍药散加减治疗早期复发性流产血栓前状态临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27 (1): 29-32.
- [50] 王小梅, 关英霞, 马静等. 当归芍药散联合低分子肝素治疗复发性流产的效果研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16 (34): 164-167.
- [51] 叶咏菊, 程慧芳, 江伟华, 等. 基于“久病入络”理论探讨当归芍药散对早期复发性流产孕前干预疗效的影响[J]. 中华全科医学, 2020, 18 (5): 794-796, 881.