

引用:谢雅贞. 抗心磷脂抗体阳性复发性流产的中西医研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(7):164-167.

抗心磷脂抗体阳性复发性流产的 中西医研究进展

谢雅贞

(南京中医药大学太仓附属医院/太仓市中医医院,江苏 太仓,215400)

[关键词] 复发性流产;抗心磷脂抗体阳性;综述;学术性

[中图分类号] R271.942.1 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.07.056

复发性流产(repeated spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续 2 次或 2 次以上于妊娠 20 周内发生胎儿流产的疾病,其在育龄夫妇中的发病率为 5%^[1-2],属常见的妇科疑难病症。RSA 的发病原因尚不完全明确,近代研究表明,约 80% 以上的 RSA 是由免疫因素引起的^[3],其中抗心磷脂抗体(ACA)阳性与 RSA 关系最为密切。西医治疗常采用抗凝药物或免疫抑制剂,虽然在一定程度上提高了胎儿的活产率,但也带来了一定的毒副作用。中医防治 ACA 阳性流产有其独特优势,多采用补肾健脾、养血安胎、活血止血等治法,或联合西药治疗,临床疗效好,且无明显毒副作用。中西医在 ACA 阳性流产各有其不同的治疗思路与方法,兹将近 10 年来 ACA 阳性 RSA 的研究概况综述如下。

1 中医学研究

1.1 理论认识 ACA 阳性 RSA 属中医学“妊娠腹痛”“滑胎”等范畴。《诸病源候论》中提出“妊娠数堕胎候”的专论,而滑胎的命名始于清代,如《医宗金鉴·妇科心法要诀》云:“数数堕胎,则谓之滑胎”,《叶氏女科证治秘方卷二》载:“有屡孕屡堕者……名曰滑胎。”中医学认为滑胎发病主要为母体冲任损伤或胎元不健。先天禀赋不足,致胚胎损伤或成形易损,故而发生屡孕屡堕,其病机主要有肾虚、脾肾亏虚、气血两虚、血热和血瘀。现代诸多医家认为 ACA 阳性所致的 RSA 以脾肾两虚为本,血瘀、气滞、热盛为标,病性属本虚标实^[4-6]。

1.2 临床治疗 中医治疗本病以益肾健脾、养血安胎治疗为主。孟安琪等^[4]观察调理冲任、稳固胎元之抗磷脂冲剂陈玉琦教授的经验方(主要药物有菟丝子、桑寄生、党参、山药、白术、丹参、当归等)治疗 ACA 阳性 RSA 的临床疗效,结果发现用药后 1 个月转阴 19 例,2 个月转阴 32 例,3 个月转阴 38 例,痊愈 67 例,有效 22 例,有效率为 83.96%。徐传花等^[5]观察益肾清热法治疗 ACA 阳性 RSA 的临床疗效,结果发现益肾清热组(组方:续断、菟丝子、阿胶、党参、生地黄、白术、当归、丹参、徐长卿等)ACA 29 例中,抗体转阴 20 例,转阴率为 69.0%,对照组阿司匹林组 26 例中抗体转阴

11 例,转阴率为 42.3%,中药益肾清热组疗效明显优于阿司匹林组($P < 0.05$)。汤春琼等^[6]观察补肾消抗汤(熟地黄、山茱萸、山药、菟丝子、枸杞子、杜仲、当归、桑寄生、川断、连翘等)对 36 例 RSA 阳性反复早期流产患者的治疗效果。结果发现,补肾消抗汤具有补肾养血、活血解毒的功效,且治愈率高达 88.9%。

1.3 中医治未病对 ACA 阳性 RSA 的指导 “治未病”理论强调预防,即针对 ACA 阳性患者查找原因,纠因固本、早期干预、摄生护理,并做好孕前检查。叶平^[7]主张从饮食、情志和起居三方面进行孕前调护,加强患者预防及防病意识,积极进行孕前检查及摄生调护。蒋文蔚^[8]强调 RSA 患者孕前需调补脾肾,确定妊娠后即调补肾气,调养气血。党丽英等^[9]认为滑胎防重于治,宜在未孕前服药,即未孕前应先调治,可采用固肾为主,佐以调和气血、温养冲任;既孕后防病变,如已病者需早治,既孕后可根据孕妇体质强弱及禀赋厚薄情况,即使无相应的临床症状出现,亦给予适当的药物,未病先防。

2 西医研究

2.1 理论认识 抗磷脂综合征是指由抗磷脂抗体引起的以血栓形成、反复妊娠失败、血小板减少为主要表现的一组临床综合征,是一种非炎症性自身免疫失调性疾病。研究发现,ACA 与 RSA 流产的关系最为密切^[10]。ACA 作用的主要靶蛋白为 $\beta 2$ -GPI^[11-12],ACA 可引起妊娠早期流产,中期及晚期死胎,但其作用机制尚不明确^[13],目前的研究主要有以下几个方面。

2.1.1 免疫平衡紊乱 妊娠期女性在正常怀孕期间,胎儿不会受到母体免疫系统的攻击或排斥,因此,母体的免疫调节系统对正常妊娠和胎儿的发育至关重要。T 细胞、B 细胞在抗磷脂综合征的诱导和调控中具有重要作用。研究提示抗磷脂抗体综合征的 T 辅助因子 Th1/Th2 的细胞因子内稳态受到干扰,并向 Th1 方向产生偏移^[14-16]。这种改变的免疫反应被认为会损害胎盘绒毛和胚胎组织,影响受精卵的发育和着床以及胚胎的生长发育,从而导致包括流产和早

产在内的不良妊娠结局^[17]。

2.1.2 血栓形成 ACA 是自身免疫抗体,可引起血栓栓塞、胎盘高凝状态导致胎儿胎死宫内。具体机制主要有:

1) ACA 可以与血管内皮细胞的膜磷脂发生抗原抗体反应、血管内皮细胞合成前列环素(PGI₂)受到抑制,PGI₂与血栓烷比例失衡,减少了活化蛋白 C 的产生,凝血活性增高而形成血栓;2) ACA 是在 β₂糖蛋白 I(β₂GPI)介导下产生的,磷脂依赖性的凝血反应可被 β₂GPI 抑制,当 ACA 与 β₂GPI 结合后,β₂GPI 的结构发生了改变,导致 β₂GPI 介导的血液凝固调节机制障碍而形成血管内血栓;3) ACA 与磷脂蛋白结合,改变了凝血酶调节蛋白的结构,蛋白 C 活化受到干扰,蛋白 C 和蛋白 S 对 V 因子的灭活能力下降,促进血栓形成;4) 抗凝血酶 III 在控制纤维蛋白的溶解和血液的凝固中起着非常重要的作用。作为血液中活性凝血因子的阻碍因子,抗凝血酶 III 是最重要的一员。但是,抗凝血酶 III 可被 ACA 抑制,导致胎盘的微血管发生栓塞,胎盘功能发生障碍而流产。研究报道,ACA 阳性若不及时治疗,流产率可达 50%~70%^[18]。

2.1.3 滋养层细胞损伤 ACA 能识别磷脂结合蛋白,如膜联蛋白 V、蛋白 C 和 S、凝血酶原和 β₂GPI。ACA 可诱导滋养层细胞凋亡、炎症反应和免疫反应^[19-21]。

2.1.4 炎症及补体激活 补体系统由 50 多种血浆蛋白组成,具有多种天然免疫功能,是免疫系统的重要组成部分,在炎症反应中起着关键作用,与先天免疫和适应性免疫有着密切的关系。它是区分健康机体组织、细胞碎片、凋亡细胞和微生物细胞的有效监测系统。ACA 可引起胎盘血管炎症,抑制滋养层细胞的功能,导致胎儿因缺氧及营养缺乏而死亡^[22]。

2.2 临床治疗

2.2.1 阿司匹林 阿司匹林属于非甾体类抗炎药,可以改善血管舒张,促进前列腺素产生,减少血栓烷 A₂,降低患者血栓形成的风险,有利于胚胎植入,减少反复流产的可能性^[23]。李雅娟等^[24]探讨小剂量阿司匹林治疗 ACA 阳性 RSA 患者的疗效,结果显示,阿司匹林治疗后,15 例患者中有 10 例患者 ACA 转阴,转阴率达 66.7%,其中有 13 例 ACA 阳性患者成功分娩,有效率达 86.7%。亦有研究表明,单用阿司匹林治疗,在活产率和妊娠并发症方面比较,差异无统计学意义,表明单用阿司匹林治疗 ACA 阳性引起的 RSA 患者的疗效有限^[25]。

2.2.2 阿司匹林联合低分子肝素 肝素具有抗凝、保护血管内皮等作用,其作用主要是通过抑制凝血酶 II a 和凝血因子 Xa 的活性来实现。虽然肝素不能溶解血栓,但其抗凝功能可以防止血栓形成和复发,促进早期血栓的自溶^[26]。与肝素相比,低分子肝素在抗血栓方面具有更好的治疗作用,可以降低孕妇血液黏度,增加胎盘的血液灌注。低分子肝素具有较高的生物利用度,较长的作用时间,对血小板的影响较小。低分子肝素对心磷脂抗体也有抑制作用,也可有

效治疗血栓前状态。此外,低分子量肝素不容易通过胎盘,对胎儿相对安全^[27]。研究指出阿司匹林或肝素单独作为抗凝治疗不足以防止流产^[28]。低剂量阿司匹林和肝素联合应用已被推荐用于诊断为 APS 的 RSA 妇女^[29]。一项对 98 例 ACA 阳性 RSA 患者随机对照试验研究结果表明,单用阿司匹林治疗活产率为 72%,而阿司匹林联合低分子肝素治疗活产率可达 78%^[30]。

2.2.3 糖皮质激素、羟氯喹 糖皮质激素、羟氯喹在抗炎和免疫调节方面均有着一定的作用。大量研究充分证明了这两种药物在妊娠期、哺乳期使用的安全性,可以有效改善妊娠预后^[31]。有研究表明羟氯喹对 ACA 阳性的患者有抗血栓作用^[32]。林其德^[33]认为,RSA 出现 ACA 抗体持续阳性或呈中、高水平者,可采用剂量为 5 mg/d 的泼尼松治疗,自妊娠确定开始用药,用药时间可根据 ACA 的变化,持续阳性者用药至妊娠结束。

2.2.4 静脉免疫球蛋白 近年有使用静脉免疫球蛋白治疗 ACA 阳性 RSA 的报道,但其作用机制尚未完全明确,可能与抑制 ACA 与活化血小板结合,清除 ACA 有关^[34]。虽然静脉免疫球蛋白在治疗 ACA 阳性 RSA 的效果目前还缺乏相关有力证据,还需更加深入的研究,但是静脉免疫球蛋白可能是潜在的治疗 ACA 阳性流产的药物。

2.3 实验研究 随着对 RSA 发病机制的不断深入认识,RSA 的实验研究方面也开始了向多层次多角度的方向发展,如对 RSA 的发病机制进行动物实验,从生化、免疫、病理、细胞分子水平来探讨中药的药物作用机制。柳静等^[35]探讨安子合剂治疗 APA 阳性流产药物作用机制,观察安子合剂对 APA 阳性流产小鼠 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(My D88)/核因子 κB(NF-κB)信号通路的影响,证实了安子合剂抗 APA 阳性流产的作用机制可能是抑制了 APA 阳性流产小鼠 TLR4/My D88/NF-κB 信号通路的炎症反应,从而促进胚胎发育。许家莹等^[36]观察小鼠母胎界面 JAK/STAT3 信号通路与 ACA 阳性流产的病理机制的相关性,证实安子合剂可通过 JAK/STAT3 信号通路提高母胎界面 p-STAT3 水平,改善子宫内胎膜及胎盘功能。柳静等^[37]探讨安子合剂对 ACA 阳性流产小鼠母胎界面 TLR2、TLR4 及炎症因子 TNF-α 的影响。结果提示安子合剂抑制母胎界面 TLR2、TLR4 信号转导通路中的上游关键分子,减少炎症因子的释放,从而达到安胎的目的。近年来随着系统生物学技术的应用与发展,国内外学者提出细胞信号转导通路异常可能是导致 ACA 阳性流产的病理机制,研究较多的是 STAT3、MAPK、TLR4、NF-κB 等信号通路^[38]。

3 结 语

近年来众多学者虽对 RSA 的原因从不同角度进行了大量研究,其发病机制仍未完全明了。西药治疗虽然效果显著,但长期应用毒副作用大,容易引起胚胎畸形等不良反应^[39]。中医药治疗毒副作用小,成功率也较高,但药物作用机制暂未明确。从整体上通过对早期妊娠 RSA 母胎界面与

特定生理状态组织或细胞总蛋白质进行比较,对于揭示ACA阳性流产发生的分子机制,实现疾病的早期合理的干预、防止妊娠流产的发生,具有重要的意义,需要我们更进一步深层次的探索和研究。

参考文献

- [1] 张建平,林其德,李大金,等. 复发性流产的诊断与治疗[J]. 现代妇产科进展,2006,15(7):481-492.
- [2] 方敏,董毅,张水娟,等. 烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志,2012,33(5):665-666.
- [3] 李薇,陈光辉. 1,25-(OH)₂D₃的免疫调节特性及对相关疾病的作用[J]. 中国生化药物杂志,2006,27(6):386-388.
- [4] 孟安琪,鲁立宪,李明明,等. 抗磷脂冲剂治疗抗心磷脂抗体导致反复自然流产106例[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(9):21-22.
- [5] 徐传花,种丽群. 益肾清热法治疗反复自然流产抗心磷脂抗体阳性临床观察[J]. 吉林中医药,2011,31(9):856-857.
- [6] 汤春琼,王爱敏. 补肾消抗汤治疗免疫性反复早期流产及对抗心磷脂抗体的影响[J]. 陕西中医,2013,34(11):1445-1446.
- [7] 叶平. 中医“治未病”理论在滑胎预防干预中的运用[J]. 浙江中医杂志,2008,43(1):22-23.
- [8] 蒋文蔚. “治未病”理念在习惯性流产防治中的应用[J]. 浙江中医杂志,2011,46(9):656.
- [9] 党丽英,杨丽可. 中医治未病理论在妊娠病治疗中的应用[J]. 浙江中医杂志,2010,45(7):492.
- [10] 冯晓玲,张伟平. 抗心磷脂抗体阳性复发性流产的中西医疗进展[J]. 中医药临床杂志,2014,26(5):539-540.
- [11] MD LOCKSHIN. Antiphospholipid antibody: babies, blood clots, biology[J]. JAMA,1997,277(19):1549-1551.
- [12] WEI SHIANG LIN. some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by β 2GPI and the homologous catalytic domains of several serine proteases [J]. Arthritis Rheum,2007,56(5):1638-1647.
- [13] 李凤中,陈波,黄永建. 抗心磷脂抗体检测在孕妇不良妊娠结局中的临床意义[J]. 实验与检验医学,2014,32(1):68-70.
- [14] KRAUSE I, BLANK M, LEVI Y, et al. Anti-idiotype immunomodulation of experimental anti-phospholipid syndrome via effect on Th1/Th2 expression [J]. Clin Exp Immunol. 1999,117(1):190-197.
- [15] VISVANATHAN S, MCNEIL HP. Cellular immunity to beta 2-glycoprotein-1 in patients with the antiphospholipid syndrome [J]. J Immunol. 1999,162(11):6919-6925.
- [16] KARAKANTZA M, THEODOROU GL, MEIMARIS N, et al. Type 1 and type 2 cytokine-producing CD⁴⁺ and CD8⁺ T cells in primary antiphospholipid syndrome [J]. Ann Hematol, 2004, 83(11):704-711.
- [17] KOVÁS M, HARTWIG M, ALEKSZA M, et al. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility [J]. Hum Immunol, 2012,73(7):726-731.
- [18] SALAFIA CM, PARKE AL. Placental pathology in systemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome [J]. Rheum DiS Clin Nort AM,1997,23(1):85-97.
- [19] HARPER BE, WILLIS R, PIERANGELI SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome [J]. International Journal of Clinical Rheumatology,2011,6(2):157-171.
- [20] KWAK-KIM J, SOCORRO L, AGCAOILI M, et al. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome [J]. The American Journal of Reproductive Immunology,2013,69(6):569-607.
- [21] MARCHETTI T, COHEN M, DE MOERLOOSE P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: From the pathogenesis to the clinical and therapeutic implication [J]. Clin Dev Immunol, 2013(2013):1033-1044.
- [22] 司马玲,蔡霞. 反复流产免疫因素的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(6):7-10,24.
- [23] GEROSA M, CHIGHIZOLA C, MERONI PL. Aspirin in asymptomatic patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies Yes (in some cases) [J]. Internal & Emergency Medicine. 2008,3(3):201-203.
- [24] 李雅娟,李晓丽. 小剂量阿司匹林治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2013,28(12):1930-1931.
- [25] LU C, LIU Y. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(2):1299-1311.
- [26] GIRARDI G, REDECHA P, SALMON JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation [J]. Nature Medicine,2004,10(11):1222-1226.
- [27] DEL RT, RUFFATTI A, VISENTIN MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study [J]. The Journal of rheumatology,2013,40(4):392-402.
- [28] DERKSEN RH, KHAMASHTA MA, BRANCH DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Arthritis & Rheumatology,2004,50(4):1028-1039.
- [29] KWAK KIM J, AGCAOILI MSL, ALETA L, et al. Management of Women with Recurrent Pregnancy Losses and Antiphospholipid Antibody Syndrome [J]. American Journal of Reproductive Immunology,2013,69(6):596-607.
- [30] MCNAMEE K, DAWOOD F, FARQUHARSON RG. Thrombophilia and early pregnancy loss [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2012,26(1):91-102.
- [31] BRODER A, PUTTERMAN C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistent positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Rheumatology,2013,40(1):30-33.
- [32] WANG TF, LIM W. What is the role of hydroxychloroquine in reducing thrombotic risk in patients with antiphospholipid antibodies [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2016,(1):714-716.

引用:王德军,王伟,葛君芸,唐雨兰,郭春秀. 基于“脑-肠轴”理论探讨腹部推拿治疗小儿脑瘫的作用机制研究概况[J]. 湖南中医杂志,2021,37(7):167-170.

基于“脑-肠轴”理论探讨腹部推拿 治疗小儿脑瘫的作用机制研究概况

王德军,王伟,葛君芸,唐雨兰,郭春秀
(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[关键词] 小儿脑瘫;推拿;腹部;“脑-肠轴”理论;综述;学术性

[中图分类号] R246.4 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.07.057

小儿脑性瘫痪(celebral palsy, CP)简称脑瘫,是小儿自受孕起至婴儿期由非进行性脑损害和发育缺陷所导致的综合征。脑瘫患儿会出现运动障碍及姿势异常的表现,且经常伴随智力低下、行为异常、感觉障碍、癫痫等症^[1]。小儿脑瘫是小儿神经系统中常见的病症之一,在脊髓灰质炎基本控制后,亦成为导致儿童肢体残废的主要疾病之一^[2]。据世界卫生组织统计,世界范围内大约有 1500 万脑瘫患儿,总体患病率为 2%~3%^[3],其中 50%以上会并发智力低下,30%以上会并发癫痫^[4]。据国内有关资料报道,我国的残疾人口有六千余万,其中致残最严重的 0~6 岁脑瘫患儿就有 31 万,且每年以 4.6 万例的数量递增,而我国儿童发病率为 1.8%~4.0%^[5]。

近年来,随着西方国家医院设立了儿科重症监护病房(PICU),中度至重度脑损害儿童被接纳至 PICU 进行治疗^[6],国内的围生期和新生儿重症监护室也得到了发展,低体质量新生儿存活率逐渐提高,但小儿脑瘫发病率也均呈逐年上升趋势^[7]。小儿脑瘫严重影响患儿的日常生活和交流,同时也给家庭带来了沉重的经济和生活负担,已逐渐成为社会关注的焦点^[8]。目前“脑肠-轴”理论(BGA)的发现为研究腹部手法治疗小儿脑瘫带来了现代研究基础,本

文基于“脑-肠轴”理论,以肠道微生物群、脑肠肽等因子物质、肠脑神经系统为切入点^[9],对腹部推拿手法治疗小儿脑瘫的作用机制进行探讨。

1 腹部推拿治疗脑瘫的优势

中医学并无“小儿脑瘫”这一病名,但在古籍中可见对该疾病的论述,《圣济总录》曰:“毛发焦黄,形体黑小,五硬五迟,数岁不能行,此肾形之不备也”,最早提出了五软证名^[10];《诸病源候论·小儿诸病源候》载:“数岁不能行”“齿久不生”“发疏薄不生”“四五岁不能言语”,论述了其相应症状^[11];至宋之后,各医家对其进一步探讨并完善其理论,如《小儿药证直诀·脉证治法》《幼科发挥·胎疾》《诚书·论行迟》等均对其病机进行了论述^[12-13],认为本病属于“五软”“五迟”“胆怯”,其病机多为先天气血不足、髓海失充、血行不畅、瘀血阻络,治以调理气血、益血养血、祛瘀通络为原则^[14]。

推拿又名“导引”“按跷”^[15],是根据中医的脏腑经络理论学说,运用施术者双手或者肘等部位,采用推、拿、揉、摇、抖、按压、弹拨等多种手法^[16],作用在相应穴位或部位,具有疏通经络、通利关节、调节阴阳、舒经活血作用的一种治疗方法,是中医的一种特色疗法^[17]。因脑瘫症状复杂且难以

基金项目:湖南省教育科学规划课题(XJK0168GD051)

第一作者:王德军,男,副教授,硕士研究生导师,研究方向:针灸推拿的治病机制研究

通讯作者:郭春秀,女,副教授,研究方向:中医基础理论,E-mail:36497062@qq.com

[33] 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识[J]. 生殖医学杂志,2008,17(1):4-5.

[34] SPINNATO JA, CLARK AL, PIERANGELI SS, et al. Intravenous Immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy[J]. AM J Obstet Gynecol, 1995, 172(2):690-694.

[35] 柳静,陆启滨. 安子合剂对抗磷脂抗体阳性流产小鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(1):31-35.

[36] 许家莹,陆启滨. 安子合剂对 ACA 阳性流产小鼠母胎界面 JAK/STAT3 信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3):259-263.

[37] 柳静,陆启滨. 安子合剂对抗磷脂抗体阳性流产小鼠 TLR2、TLR4 及 TNF- α 的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(3):446-451.

[38] MULLA MJ, MYRTOLLI K, BROSENS JJ, et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity[J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 63(5):339-348.

[39] 易秀娟. 阿司匹林与强的松联合治疗抗心磷脂抗体阳性早孕复发性流产 36 例疗效观察[J]. 贵州医药, 2014, 38(6):527-528.