

金志春运用“免疫调节保胎法”辨治 复发性流产经验※

● 尹燕^{1*} 杨雅琴² 指导:金志春^{1,2▲}

摘要 金志春教授以中医脏腑、气血为理论基础,结合现代生殖免疫学原理,认为肾脾是生殖免疫的基础,气血是生殖免疫的关键,强调补肾调和气血在保胎中的关键作用,临床用于复发性流产的防治,疗效显著。

关键词 免疫调节保胎法;复发性流产;滑胎

妊娠是一种半同种异体移植过程。过去普遍认为妊娠是一种相对的免疫抑制状态,但这种理论似乎过分简化了妊娠免疫。近年来,越来越多的研究表明,妊娠不是孕妇免疫系统受抑制的结果,而应该是一个免疫调节的过程^[1],母-胎之间的免疫调控不能简单地认为是母体对胎儿的免疫耐受或排斥^[2]。目前,由于对妊娠免疫机制的认识尚不太清楚,以致临床工作中免疫检查过度,免疫治疗过滥,加重了患者的心理和经济负担,有可能造成对胚胎发育尚未知晓的损害。因此,妊娠免疫治疗,应根据当前发展水平,着重免疫调节,即调理全身和局部异常的免疫状态。研究表明^[3],中医药对全身免疫和局部母-胎界面免疫均具有一定的调节作用。金志春教授系第六批全国名老中医药专家学术经验继承导师,业医40余年,在运用

中药进行生殖免疫调节方面积累了丰富的经验,有独特的见解,现介绍如下。

1 正气是免疫的关键

金师认为正气是免疫的关键。人体免疫功能的实现是通过免疫器官、免疫细胞和免疫分子共同完成的,它们之间相互配合、协调和制约,共同维持和调节机体免疫功能,确保机体的稳态^[4]。中医所言“正气”就包括免疫之气,即免疫功能的体现。正气是人体维持平衡、抵御病邪侵害能力的总和。当人体正气旺盛时,免疫力强盛,能清除邪气,维护机体平衡,不生病害;当人体正气虚弱时,免疫力减退,不能清除邪气,致使机体失衡,病患由生,正如《黄帝内经》所言:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚。”因此,金师认为“正气”与黏膜免疫、细胞免疫、免疫球蛋白、细胞因子等密切相关,正气的防御功能活动与免疫细胞分布和功能调节存在着某些内在联系。

2 脏腑是免疫的基础

金师认为脏腑是免疫功能的基础。中医五脏的抽象功能属于神经-内分泌-免疫网络,其作用相互交叉而不可分^[5]。比如中医所言“心藏神,肝主疏泄”,说的是心肝两脏调节人体情志与气血运行,这与交感神经系统的调节相对应;“肺主皮毛”,“宣发卫气于肌

※基金项目 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(No. 国中医药人教发[2017]29号)

* 作者简介 尹燕,女,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:不孕症及复发性流产的诊治。

▲通讯作者 金志春,男,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师。主要从事中西医结合妇产科、生殖医学与性医学教学、临床与科研工作。E-mail:jzc88@163.com

• 作者单位 1.湖北省妇幼保健院(湖北 武汉 430070);2.湖北中医药大学(湖北 武汉 430065)

腠”，说的是肺脏的黏膜防御机制，可避免外感疾病发生，这与黏膜免疫正常可有效防御外来病原微生物感染一致^[9]；“肾主生长发育与生殖”，说的是肾脏功能正常能维持人体的生长发育和生殖功能，这与性腺能促进人体生长发育，调控生殖器官和生殖内分泌功能相似；“脾胃乃气血生化之源”，说的是脾胃化生的气血充养全身，是机体后天营养之源，不仅仅包括消化功能的体现，还包括免疫、内分泌、神经等多器官、多系统的综合功能，与机体免疫功能密切相关。因此，脏腑是免疫的基础，脏腑功能正常才能确保机体免疫功能的有效行使。

3 肾脾是生殖免疫的基础，气血是生殖免疫的关键

妊娠期母体是通过复杂的激素-免疫-细胞因子网络来调控妊娠。妊娠期分泌的激素如雌激素、孕激素等显著变化，具有母胎界面的免疫调节作用，是维持妊娠的重要环节。在妊娠早期，雌激素和孕激素主要来源于妊娠黄体，并随着胎盘和胎儿的逐渐发育而向胎盘胎儿单位过度。雌激素可促进子宫和胎盘血管形成，增加子宫和胎盘的血流，从而保证胎儿正常发育。孕激素对胎儿起着十分重要的保护性免疫调节作用。尽管人类对自身妊娠免疫进行了众多研究，但至今仍只探及冰山一角，许多调控机制尚未明了。其中，较为清楚的认识，一是黄体酮的调控作用，妊娠后黄体酮分泌大量增加，诱导机体调整免疫功能以适应妊娠，如诱导机体产生封闭因子，封闭父系抗原^[7]；二是T辅助细胞亚群(Th1/Th2系统)及其分泌的细胞因子对妊娠调控所起核心作用^[8]，表现在Th1型免疫对妊娠具有损伤作用，Th2型免疫对妊娠具有保护作用，妊娠后机体适当调整Th1/Th2系统，向Th2型免疫漂移，以调控机体细胞免疫和体液免疫达到新的平衡，有利于带有父系免疫物质的妊娠异物逃逸母体免疫应答，有利于妊娠顺利进行。

基于以上观点，金师认为，中医“肾-天癸-冲任-胞宫轴”理论有助于认识母-胎界面的局部免疫细胞功能的调整和全身免疫状态的平衡。肾通过经络与胞宫相连，肾藏精，精化气，肾气化生天癸，天癸调节冲任以维持胞宫经孕功能，即形成“肾-天癸-冲任-胞宫轴”生殖调控功能。“肾主骨生髓”，骨髓微环境状态影响着机体免疫细胞的产生及成熟，人体免疫系统的功能调节类似于肾中阴阳平衡规律，故肾既是生殖之

本，也是免疫之本。具体来说，广义的肾是指下丘脑-垂体的神经内分泌细胞及其靶器官内分泌细胞的功能和分泌的激素，如雌、孕激素、Th1/Th2细胞因子等；天癸为两性成熟时分泌的一种能够促进发育和生殖机能的物质；冲任二脉类似于性腺轴和生殖器官之间反馈的环路。补肾就是改善卵巢和下丘脑-垂体功能，使性腺轴功能正常，雌、孕激素有规律分泌，子宫内膜发育完善易于胚胎着床，调节肾阴肾阳平衡就是调节性腺轴正负反馈的平衡。脾为后天之本，气血生化之源，妊娠后胎儿全赖母体气血滋养，而气血化生于脾胃运化之水谷精微，脾气健运则后天水谷之精有源，先天精气才能得以充养。综上所述，肾脾在生殖中具有十分重要作用，可以说是生殖免疫的基础。

气血是生殖免疫的关键。气血的通(通畅)盛(充盈)在胚胎形成和发育过程中具有十分重要的作用。冲为血海，任主胞胎，冲任二脉所容乃气血；血凝成孕，气以载胎，故气血是妊娠胞宫的物质基础。冲脉上行支与诸阳经相通，下行支与肾脉相并而行，为十二经气血汇聚之所；任脉起于胞宫，沿腹正中上行，与三阴经分别交会于“曲骨”“中极”和“关元”，取三阴经精血。冲任二脉连接脏腑和胞宫，运行气血，机体通过调节冲任中气血的通和盛从而调控胞宫行经或养胎。冲任中流行的气血，不仅仅是气血，而应是以冲任二脉为连接的上下网络调控系统，包括调控生殖和性腺功能的生殖性腺轴系统，以及盆腔血液循环系统和相关的神经-内分泌-免疫调控网络。机体通过调控气血运行即可调节生殖与性腺功能。因此，调和气血即是调节冲任及其上下网络系统，可改善子宫胎盘血液供应，促进子宫胎盘血管新生，促进生殖免疫功能重建，从而有利于胚胎发育，防止复发性流产的发生。

4 “免疫调节保胎法”的建立及用药特色

基于“肾是生殖免疫的基础，气血是生殖免疫的关键”的观点，金志春教授提出了“免疫调节保胎法”，验之于临床，产生了良好的效果^[9-10]。对于免疫功能失调者，采用补肾健脾调和气血为基本治法，以补肾为主，健脾益气、养血活血为辅，使脾肾精气血相互滋生，相互充养，达到脾肾精气充盈，冲任气血通盛，从而全身和母-胎局部免疫功能平衡，维持胚胎正常发育。金教授自拟免疫调节保胎方为基本方，该方由熟

地黄、菟丝子、枸杞子、山药、山萸肉、黄芪、当归、川芎、白术、白芍、香附、甘草组成。君药熟地、菟丝子、枸杞子、山萸肉等滋肾药物可改善下丘脑-垂体-卵巢生殖轴调节功能,纠正生殖免疫抗体,维持母胎界面免疫耐受^[1];黄芪、白术、山药健脾益气共为臣药,使脾气健运后天气血化生有源,先天之精才能得以充养;当归、川芎养血活血,白芍滋阴养血柔肝,香附理气行滞,共为佐药,其中,活血中药具有调节血流动力学异常,改善子宫胎盘血液供应,抗血栓形成的功效^[2];甘草调和诸药为使药。全方共用,具有补肾健脾,益气养血,行气活血之功,可以调节机体免疫功能,调节生殖内分泌状态,改善血液循环,抑制血栓形成,用于防治因肾虚、气血不足、血液循环不良所致之滑胎。

临床应用时,根据个人身体状况、肾阴肾阳和脾气虚衰以及气血虚滞程度,结合兼症,以基本方为基础辨证加减用药。免疫功能亢进、生殖免疫抗体阳性者,常兼湿热、气滞、痰湿等,临床常分别选用茵陈、黄柏清利湿热,香附、郁金疏肝行气,陈皮、薏苡仁化痰祛湿;免疫功能低下者,常兼有肾虚、气虚、血虚、血瘀等,常分别选用补骨脂、仙灵脾、巴戟天温补肾阳,女贞子、旱莲草滋补肾阴,党参补气,丹参养血活血,香附子、益母草行气活血。孕前在基本方基础上,辨证调理以助孕,具体用药参考前述加减;孕后在基本方基础上补肾培元以安胎,如加用川续断、桑寄生、杜仲等。大量的临床实践证明,“免疫调节保胎法”能较好地调节异常的免疫状态,对免疫功能异常所致复发性流产者,疗效显著。

5 临床应用举例

案 1 杜某,37 岁,因“2 次不良孕育”欲生育二孩于 2018 年 4 月 18 日就诊。患者于 2015 年孕 40 余天自然流产行清宫术,2017 年孕 2 月胚胎停育行清宫术。平素月经周期 27~30 天,经期 4 天,量少,末次月经为 2018 年 3 月 23 日,G3A2P1,2007 年剖腹产一胎。近 1 年来月经量较前减少一半,少许血块,轻度痛经。平素腰酸,怕冷,小腹凉感,纳可,寐欠安,起夜 1~2 次,二便调,观其口唇发暗,舌质暗苔薄,舌下静脉曲张,脉细涩。辅助检查:2018 年 1 月内分泌检查正常,丈夫精液常规检查正常;生殖免疫抗体:抗心磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、抗绒毛膜促性腺激素抗体 IgM 阳性,余阴性。西医诊断:复发性流产。中医诊断:滑

胎,辨为肾虚血瘀型。治法:补肾活血,调补冲任。自拟方:(1)菟丝子 15 g,补骨脂 10 g,杜仲 15 g,川续断 15 g,当归 10 g,川芎 10 g,白芍 15 g,枸杞 15 g,黄芪 15 g,桑寄生 15 g,党参 15 g,山药 15 g,山萸肉 15 g,丹参 15 g,丹皮 15 g,桂枝 10 g,红花 10 g,益母草 10 g。共 28 剂,每日 1 剂,平时服用。(2)当归 10 g,川芎 10 g,桃仁 10 g,红花 10 g,益母草 15 g,川牛膝 15 g,三棱 10 g,莪术 10 g。共 5 剂,经期服用以活血通经,每日 1 剂。嘱暂时避孕。

2018 年 5 月 20 日二诊:月经量增多,血块少,痛经,无明显腰酸,舌质暗苔薄,脉沉细,复查生殖免疫全套均转阴。效不更方,再服用 2 个月。

2018 年 8 月 6 日三诊:月经量基本正常,无痛经,舌质暗红苔薄,脉沉弱,建议本月试孕,于月经第 12 天 B 超监测卵泡,内膜 1.1 cm,B 型,右侧卵巢见优势卵泡 2.1 cm×1.8 cm。指导同房,同房后补肾温阳以促进胚胎着床,药用:上方去丹参、丹皮、桂枝、红花、益母草,加仙灵脾 10 g,巴戟天 10 g,共 14 剂,每日 1 剂。

2018 年 8 月 27 日四诊:查血清绒毛膜促性腺激素(β -hCG) 117.30 mIU/ml,雌二醇(E_2) 56.6 pg/ml,孕酮(P) 25.01 ng/ml。舌质暗苔薄,脉滑。治法以补肾益气,活血安胎为主。自拟免疫调节保胎方加减,药用:菟丝子 15 g,补骨脂 10 g,山药 15 g,当归 10 g,山萸肉 15 g,川续断 15 g,桑寄生 15 g,女贞子 15 g,旱莲草 15 g,川芎 10 g,白芍 15 g,白术 10 g,益母草 5 g,黄芩 10 g,黄芪 15 g,香附 10 g;辅以补佳乐、益玛欣联合保胎治疗,至孕 3 月余停药。随访:孕 12 周超声提示单活胎,NT 值正常,转产科定期产检。

按 本例属于自身免疫性抗体致反复流产的典型病例。患者曾 2 次流产,就诊时有肾虚血瘀的表现,多种抗生殖抗体阳性,生殖免疫功能异常。针对病机,孕前采用补肾活血化瘀,使肾气充盈,瘀祛血行,冲任调畅,故可清除自身特异性抗体,适时同房而孕;孕后采用补肾益气,活血养胎。通过补肾健脾,调和气血,达到机体免疫平衡,从而利于受孕和胚胎正常发育。

案 2 唐某,30 岁,因“生化妊娠 3 次”于 2018 年 2 月 6 日就诊。患者近 3 年 3 次行胚胎移植术,均为生化妊娠。2008 年人流 1 次。平素月经周期 30~33 天,经期 7 天,量中,色淡红,无血块,无痛经,腰酸不适,神疲困倦,经期易感冒,夜尿频,大便 2 次/日,质溏薄,

舌质淡苔白略厚,脉细弱。末次月经为2018年1月6日。辅助检查:双方染色体正常;丈夫精液常规检查正常;2015年子宫输卵管造影正常;TORCH阴性;生殖免疫抗体阴性;NK 25%(升高),T细胞亚群CD3⁺56%(下降),CD3⁺/CD4⁺ 26.5%(下降),Th1/Th2升高,肿瘤坏死因子(TNF- α) 8.75 pg/ml(升高)。西医诊断:复发性流产。中医诊断:滑胎,辨为脾肾两虚,冲任不固证。治法:补肾健脾化湿,调理冲任。自拟方:(1)菟丝子 15 g,补骨脂 10 g,枸杞 15 g,当归 10 g,川续断 15 g,桑寄生 15 g,女贞子 15 g,川芎 10 g,白芍 15 g,黄芪 15 g,丹参 15 g,白术 10 g,山药 15 g,薏苡仁 15 g,旱莲草 15 g,茯苓 15 g,砂仁 10 g。共28剂,平时服用,每日1剂。(2)当归 10 g,川芎 10 g,桃仁 10 g,红花 10 g,川牛膝 15 g,益母草 15 g,三棱 10 g,莪术 10 g。共5剂,月经期服。治疗1个月后,腰酸乏力明显好转,大便成形,每日1次。舌质红苔薄,脉沉细。守上方再服用2个月,经期方同前。嘱自然试孕。

2018年5月22日二诊:月经第3天开始服用来曲唑2粒/日,连服5天,月经第13天B超监测,子宫内膜1.12 cm,右侧卵巢见2个优势卵泡,分别为2.8 cm \times 2.6 cm及1.9 cm \times 1.5 cm,指导同房,同房后补肾助阳健黄体,药用:上方去丹参、薏苡仁、砂仁,加仙灵脾10 g,巴戟天10 g。共14剂,每日1剂。辅以黄体酮胶囊连服10天。

2018年6月18日三诊:停经39天,伴少许褐色分泌物,无腹痛,舌质红苔薄黄,脉滑。查血 β -hCG 639.8 mIU/ml,雌二醇412.6 pg/ml,孕酮26.15 ng/ml,D-二聚体0.44 ug/ml,复查NK 18.3%(正常),CD3⁺/CD4⁺ 29%(下降),TNF- α (-)。治法:补肾健脾,益气养血安胎。自拟免疫调节保胎方加减,药用:菟丝子 15 g,补骨脂 10 g,枸杞 15 g,杜仲 10 g,川断 15 g,桑寄生 15 g,女贞子 15 g,旱莲草 15 g,白术 10 g,黄芪 15 g,山药 15 g,山茱萸 15 g,当归 10 g,川芎 10 g,白芍 15 g,益母草 5 g;辅以益玛欣、芬吗通,至孕4月余

停药。孕12周超声提示单活胎,转产科产检。

按 本例属于细胞免疫功能异常所致复发性流产典型病例。患者因素体脾肾两虚,气血不足,脾虚湿阻,孕后冲任不固、气血不和难以养胎,出现反复生化妊娠。针对病因,孕前补肾健脾兼化湿,湿祛则气血调畅,有助于调整细胞免疫达到平衡,利于胚胎着床;孕后补肾健脾、调和气血,及时补充性激素水平,促进胎儿发育,通过孕前孕后调补,脾肾健旺、气血通盛,机体免疫功能得到改善,从而有利妊娠。

参考文献

- [1]彭冰,刘淑芸.Th1、Th2型细胞因子与妊娠及其并发症的关系[J].中华围产医学杂志,2004,7(1):59-60.
- [2]NAIR RR,VERMA P,SINGH K. Immune-endocrine crosstalk during pregnancy[J].Gen Comp Endocrinol,2017,242(2):18-23.
- [3]齐丹,侯莉莉,谈勇,等.中药调控妊娠免疫耐受的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2015,35(9):1142-1144.
- [4]王倩,包永欣.针灸免疫探析[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(3):185-190.
- [5]赵益业,严夏.中医学五脏的现代研究及内涵探讨[J].光明中医,2000,15(2):4-8.
- [6]张倩,周美启.脏腑表里关系的科学内涵[J].中医杂志,2017,58(19):1624-1627.
- [7]张锦文,吴江平,孔晶.黄体酮用于治疗先兆流产对孕妇血清PI-BF水平的影响[J].现代妇产科进展,2012,21(12):960-962.
- [8]BULLAR,BOSSIF,RADILLO,et al.Placenta trophoblast and endothelial cells as Target of maternal immune response[J].Autoimmunity,2003,36(1):11-18.
- [9]刘敏,金志春,吴艳婷,等.金志春教授运用补肾益气和血法治疗免疫性不孕经验举隅[J].中医学,2017,4(6):186-190.
- [10]徐小芳,金志春.金志春教授运用补肾益气和血法治疗不明原因复发性流产的临床经验[J].中西医结合研究,2016,5(8):268-272.
- [11]曹天澈,陆启滨,陈聪.补肾活血中药防治免疫复发性流产研究进展[J].中医学报,2019,34(12):2554-2557.
- [12]尹燕,张迎春,高亚萍,等.补肾活血中药联合低分子肝素治疗复发性流产临床观察[J].湖北中医药大学学报,2016,18(6):76-79.

(收稿日期:2021-03-19)

(本文编辑:蒋艺芬)