

## 疏风宣肺、解表清里方药对流感病毒性肺炎小鼠 辅助性 T 细胞 1/2 平衡调节的研究

刘琪<sup>1,2</sup>, 顾立刚<sup>1</sup>, 卢娜娜<sup>1</sup>, 周旭澎<sup>1</sup>, 吴珺<sup>1</sup>, 邱泽计<sup>1</sup>, 张洪春<sup>3</sup>, 晁恩祥<sup>3</sup>

(1. 北京中医药大学基础医学院中医药防治病毒性疾病实验室, 北京 100029;

2. 山西中医学院, 山西 太原 030024; 3. 中日友好医院, 北京 100029)

**【摘要】目的** 观察疏风宣肺和解表清里方药对流感病毒性肺炎小鼠肺组织 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞 1/2 (Th1/2) 平衡的调控作用。**方法** 选择 SPF 级雄性 ICR 小鼠 108 只, 按随机数字表法分为对照组、模型组、达菲组以及疏风宣肺方高、中、低剂量组和解表清里方高、中、低剂量组 9 组, 每组 12 只。采用流感病毒亚甲型鼠肺适应株 (FM1) 滴鼻感染小鼠建立流感病毒性肺炎模型, 对照组以 0.05 ml 生理盐水滴鼻。于病毒感染后 2 h, 对照组、模型组灌胃蒸馏水; 达菲组给予达菲 2.5 g·ml<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>; 其余 6 组分别灌服疏风宣肺抗流感方药 (主要药物金银花、连翘、牛蒡子、蝉蜕、荆芥等) 高、中、低剂量 (3.762、1.881、0.941 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 和解表清里抗流感方药 (主要药物炙麻黄、生石膏、黄芩、杏仁、生甘草等) 高、中、低剂量 (4.368、2.184、1.092 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>); 均每日 1 次, 每次 0.2 ml, 连用 4 d。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 和蛋白质免疫印迹法 (Western blotting) 分别测定肺组织  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4 (IL-4) mRNA 以及蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 模型组 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达均明显降低, IL-4 mRNA 及蛋白表达均明显升高 (均  $P < 0.05$ )。与模型组比较, 各药物组 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达均升高, 以疏风宣肺方低剂量组和解表清里方中剂量组升高更显著 (IFN- $\gamma$  mRNA:  $0.85 \pm 0.14$ ,  $0.58 \pm 0.06$  比  $0.15 \pm 0.48$ , 均  $P < 0.01$ ); IL-4 mRNA 及蛋白表达均有所降低, 以疏风宣肺方中剂量组降低更显著 (IL-4 mRNA:  $1.06 \pm 0.19$  比  $2.89 \pm 0.75$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 疏风宣肺方通过升高 IFN- $\gamma$  水平、降低 IL-4 水平, 纠正 Th1/2 的平衡, 减轻肺组织免疫病理损伤, 以中低剂量组为优。

**【关键词】** 中药方剂; 疏风宣肺; 解表清里; 流感病毒性肺炎; 辅助性 T 细胞; 小鼠

**The regulatory effects of Shufeng Xuanfei and Jiebiao Qingli Chinese medicine formulae on helper T cell 1/2 cytokines of mice with influenza viral pneumonia** LIU Qi\*, GU Li-gang, LU Na-na, ZHOU Xu-peng, WU Jun, QIU Ze-ji, ZHANG Hong-chun, CHAO En-xiang. \*Laboratory of Chinese Medicine on Viral Disease, Basic Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi, China

Corresponding author: GU Li-gang, Email: lggul@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate regulatory effects of Shufeng Xuanfei and Jiebiao Qingli Formulae on CD4<sup>+</sup> helper T cell 1/2 (Th1/2) cytokines of mice with influenza virus FM1 pneumonia. **Methods** One hundred and eight male mice, ICR grade, were randomly divided into nine groups: control group, model group, oseltamivir group, the high, middle and low dose groups of Shufeng Xuanfei Formula and the high, middle and low dose groups of Jiebiao Qingli Formula (each,  $n=12$ ). The pneumonia model was established by dropping influenza virus strain FM1 into the nose, while the control group was given normal saline 0.05 ml into the nose. After the above infectious treatment of mice for 2 hours, they were treated with oseltamivir 2.5 g·ml<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> for 4 days in oseltamivir group, high, middle and low doses (3.762, 1.881, 0.941 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) of Shufeng Xuanfei Formula (the main ingredients including honeysuckle, forsythia, burdock, periostrum cicada, schizonepeta, et al.) and high, middle and low dose (4.368, 2.184, 1.092 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) of Jiebiao Qingli Formula [mainly ephedra, gypsum, scutellaria baicalensis, apricot (almond), raw glycyrrhiza, et al.] were administered intragastrically in the corresponding groups, 0.2 ml once a day for 4 days; in the control and model groups, the mice were treated by intragastrical administration of the same amount of normal saline for 4 days. The mRNA and protein expressions of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and interleukin-4 (IL-4) were determined by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (PCR) and Western blotting. **Results** Compared with control group, in model group, the expressions of IFN- $\gamma$  mRNA and protein were significantly down-regulated, while those of IL-4 mRNA and protein, obviously up-regulated (all  $P < 0.05$ ). Compared with model group, in all the drug treatment groups, the expressions of IFN- $\gamma$  mRNA and protein were significantly up-regulated, especially prominent in the low dose group of Shufeng Xuanfei Formula and the middle dose group of Jiebiao Qingli Formula (IFN- $\gamma$  mRNA:  $0.85 \pm 0.14$ ,  $0.58 \pm 0.06$  vs.  $0.15 \pm 0.48$ , both  $P < 0.01$ ), while those of IL-4 mRNA and protein, obviously down-regulated, especially marked being in the middle dose group of Shufeng Xuanfei Formula (IL-4 mRNA:  $1.06 \pm 0.19$  vs.  $2.89 \pm 0.75$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The middle and low dose of Shufeng Xuanfei Formula can ameliorate the immune-pathological injury of influenza viral pneumonia by regulating the balance of Th1/Th2 through up-regulating the expression of IFN- $\gamma$  and down-regulating the expression of IL-4.

**【Key words】** Chinese medicine formula; Shufeng Xuanfei; Jiebiao Qingli; Influenza viral pneumonia; Helper T cell; Mouse

流行性感(流)一直是全球面临的一大威胁。中医药在人类瘟疫防治史上起到了重要作用,充分发挥了中医药的优势和特色,对防治流感有重大意义。中医把甲型流感患者分为风热毒邪侵袭肺卫和风热毒邪侵袭卫气同病两种证型,因而采用不同的疗法,风热感冒伴发热、咳嗽者用疏风宣肺方,表寒里热者用解表清里方。疏风宣肺方和解表清里方是中日友好医院晁恩祥教授的经验方,在临床应用中取得了良好的疗效<sup>[1]</sup>,但作用机制尚不明确。因此,本研究中通过基础实验来观察两种方药对流感病毒亚甲型鼠肺适应株(FM1)感染小鼠肺组织辅助性T细胞1/2(Th1/2)的影响,探讨对流感病毒可能的作用机制,为临床治疗提供可靠依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病毒及试剂:** FM1由中国中医药研究院中医所提供,-75℃冰箱保存。复苏后于9日龄鸡胚尿囊腔连续传代2次,测定血凝滴度为1:64备用。TRIzol试剂盒为美国Invitrogen公司产品,引物由上海生物工程技术有限公司合成,反转录酶(M-MLV)试剂盒(日本TaKaRa公司),实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)扩增试剂盒(北京泽平生物技术有限公司),琼脂糖(美国Promega公司),焦碳酸二乙酯(DEPC,美国Sigma公司),DNA分子标志物(DNA Ladder,100 bp,北京全式金生物技术有限公司), $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )一抗(北京博奥森公司,批号:990899W),白细胞介素-4(IL-4)一抗(北京博奥森公司,批号:909901W),辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(北京中杉金桥公司,批号:101844),蛋白相对分子质量Marker(美国Bio-rad公司,批号:310007919)。

**1.2 动物分组及模型复制:**选择SPF级雄性ICR小鼠108只,体质量13~15 g,由北京斯贝福实验动物科技有限公司提供,动物合格证号:SCKK(京)2011-0004。按随机数字表法分为对照组、模型组、达菲组以及疏风宣肺方高、中、低剂量组和解表清里方高、中、低剂量组共9组,每组12只。对照组小鼠以0.05 ml生理盐水滴鼻,其余各组以0.05 ml的4LD50流感病毒FM1稀释液滴鼻感染小鼠复制流感病毒性肺炎模型。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.3 给药方法:**病毒感染后2 h,对照组、模型组用蒸

馏水灌胃;达菲组给予达菲(瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏公司生产,分装批准文号:国药准字J20040058)2.5 g·ml<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。其余6组分别灌以疏风宣肺抗流感方药(主要药物金银花、连翘、牛蒡子、蝉蜕、荆芥等)高、中、低剂量(3.762、1.881、0.941 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和解表清里抗流感方药(主要药物为炙麻黄、生石膏、黄芩、杏仁、生甘草等)高、中、低剂量(4.368、2.184、1.092 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),均每日1次,每次0.2 ml,连用4 d。中药按照成人与小鼠体表面积换算出给药剂量,以加倍量为高剂量,折半量为低剂量。

**1.4 检测指标及方法:**于给药5 d将小鼠摘眼球放血处死,无菌摘取全肺,保存于液氮中备用。

**1.4.1 荧光定量PCR检测肺组织中IFN- $\gamma$ 和IL-4的mRNA表达:**引物序列:IFN- $\gamma$ 上游引物5'-AGGCCATCAGCAACAACATA-3',下游引物5'-TGAGCTCATTGAATGCTTGG-3';IL-4上游引物5'-TGTACCAGGAGCCATATCCA-3',下游引物5'-CTGTGGTGTCTTCGTTGCT-3'。PCR扩增条件为94℃预变性1 min,94℃8 s,60℃34 s,共40个循环;72℃延伸10 min。相对定量2<sup>- $\Delta\Delta Ct$</sup> 法分析结果,用各个样本目的基因的Ct值减去各个样本管家基因〔三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)〕的Ct值,得到 $\Delta Ct$ ;用 $\Delta Ct$ 减去正常对照组的均值,得到 $-\Delta\Delta Ct$ 。用2<sup>- $\Delta\Delta Ct$</sup> 计算各个样本目的基因的表达变化。

**1.4.2 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测肺组织中IFN- $\gamma$ 和IL-4的蛋白表达:**将肺组织样本低温快速研磨,加入裂解液,用Bradford法蛋白定量。将样品加入等体积2×十二烷基硫酸钠(SDS)上样缓冲液,沸水浴5 min使蛋白变性,上样。SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE,浓缩胶80 V,分离胶100 V),半干电转膜仪转膜(30 mA,90 min)。5%含0.05%吐温20的Tris缓冲液(TBS-T)脱脂奶粉封闭后加入一抗,4℃过夜。TBS-T漂洗液洗膜10 min,共3次,加入HRP标记的二抗,37℃下振荡60 min。将聚偏二氟乙烯(PVDF)膜置于化学荧光(ECL)混合液中,室温下振荡温育5 min,X线胶片曝光,经显影、定影、扫描后观察结果。应用Image-Pro Plus(IPP)软件对扫描图像的目的条带进行灰度分析,各目的条带与GAPDH的灰度值比值为目的蛋白的相对表达量。

**1.5 统计学方法:**采用SPSS 17.0统计软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间比较采用LSD多重分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

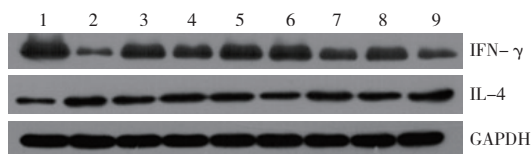
## 2 结果

**2.1 两种方药对肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达的影响 (表 1; 图 1):**与对照组比较,模型组 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达均明显降低 (均  $P < 0.05$ );与模型组比较,除解表清里方低剂量组 IFN- $\gamma$  mRNA 差异无统计学意义外,其余各药物组 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达均明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 1 各组小鼠 IFN- $\gamma$ 、IL-4 mRNA 表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 动物数 | IFN- $\gamma$ mRNA             | IL-4 mRNA                    |
|-----------|-----|--------------------------------|------------------------------|
| 对照组       | 12  | 1.00 $\pm$ 0.12                | 1.00 $\pm$ 0.09              |
| 模型组       | 12  | 0.15 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>   | 2.89 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup> |
| 达菲组       | 12  | 0.59 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>   | 1.74 $\pm$ 0.85              |
| 疏风宣肺方高剂量组 | 12  | 0.41 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>   | 1.64 $\pm$ 0.94              |
| 疏风宣肺方中剂量组 | 12  | 0.76 $\pm$ 0.20 <sup>bd</sup>  | 1.06 $\pm$ 0.19 <sup>c</sup> |
| 疏风宣肺方低剂量组 | 12  | 0.85 $\pm$ 0.14 <sup>bde</sup> | 1.43 $\pm$ 0.36 <sup>c</sup> |
| 解表清里方高剂量组 | 12  | 0.43 $\pm$ 0.09 <sup>c</sup>   | 2.54 $\pm$ 0.26              |
| 解表清里方中剂量组 | 12  | 0.58 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>   | 2.05 $\pm$ 1.34              |
| 解表清里方低剂量组 | 12  | 0.32 $\pm$ 0.08 <sup>fg</sup>  | 2.34 $\pm$ 1.49              |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与本药物组高剂量比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与本药物组中剂量比较,<sup>e</sup> $P < 0.01$ ,<sup>f</sup> $P < 0.05$ ;与疏风宣肺方同剂量组比较,<sup>g</sup> $P < 0.01$



1:对照组;2:模型组;3:达菲组;4~6:疏风宣肺方高、中、低剂量组;7~9:解表清里方高、中、低剂量组

图 1 Western blotting 检测各组小鼠 IFN- $\gamma$ 、IL-4 蛋白表达

**2.2 两种方药对肺组织 IL-4 mRNA 及蛋白表达的影响 (表 1; 图 1):**与对照组比较,模型组 IL-4 mRNA 及蛋白表达均明显升高 (均  $P < 0.05$ );与模型组比较,各药物组 IL-4 mRNA 及蛋白表达均有所降低,以疏风宣肺方中、低剂量组 IL-4 mRNA 表达降低更显著 (均  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞可分为 Th1、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 淋巴细胞 (Tfh)。Th1/2 在产生细胞因子谱、对细胞因子的反应性和免疫学功能等方面各有特点。Th1 细胞以分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等为特征,主要参与细胞毒和局部炎症相关的免疫应答,在机体抗胞内病原体感染中作用显著;Th2 细胞以分泌 IL-4、IL-5 等为特征,在 B 淋巴细胞活化和免疫球蛋白 (Ig) 类别转换中发挥相应调节作用<sup>[2]</sup>。生理

状态下, Th1/2 细胞处于相对平衡的状态<sup>[3]</sup>, Th1/2 细胞彼此发挥负调节作用。细胞因子有双向免疫调节的作用。IFN- $\gamma$  可以促进活化蛋白 C (APC) 表达组织相容性复合体 (MHC) 分子,从而促进抗原呈递和 T 淋巴细胞活化;诱导 Th1 细胞分化和增殖,抑制 Th2 细胞分化;可激活巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的活性。本研究结果表明,模型组 IFN- $\gamma$  表达较对照组下调;各药物组不同程度的上调。局部微环境中, IL-4 可以诱导 Th2 细胞分化和增殖,与 IL-13 共同抑制 Th1 细胞分化,促进 IgG 向 IgE 的转换。免疫应答过程通过多细胞、多分子共同调节,以维持机体自稳。T 淋巴细胞具有重要的免疫调节功能。Th1 和 Th2 互为抑制细胞,形成对机体细胞免疫和体液免疫应答的反馈性调节网络。Th1/2 平衡是维持机体自稳状态的重要机制,任何一组亚群比例过高或活性过强,均可导致特定类型免疫应答及其效应呈优势,即免疫偏离,并可因此导致机体免疫失衡和某些疾病发生<sup>[4-5]</sup>。王菲等<sup>[6]</sup>的研究表明,甲型 H1N1 流感急性期 Th2 细胞占优势型。本实验中模型组 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达均低于对照组, IL-4 mRNA 及蛋白表达均高于对照组,说明流感病毒感染打破了宿主 Th1/2 平衡,向 Th2 偏移。这和许多研究结果类似。

中药具有调节免疫功能失衡的作用<sup>[7]</sup>。宋素花等<sup>[8]</sup>研究表明,清营解表合剂可促进流感病毒感染小鼠 Th1、抑制 Th2 细胞因子的表达,从而提高免疫功能。重症肺炎是甲型流感病毒引起的严重并发症之一<sup>[9]</sup>。还有研究表明,伴随甲型流感病毒感染, CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌一系列细胞因子,包括 IL-2、IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$  等,与疾病程度的加重及不良预后有关,中药通过调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡,在多种疾病的治疗中发挥重要的作用<sup>[10-11]</sup>。辨证应用方药,可多靶点、从整体调节机体的免疫功能<sup>[12]</sup>。本研究旨在探讨疏风宣肺方和解表清里方两种方药对流感的作用机制,结果表明,疏风宣肺方的剂量与肺组织中 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达水平存在量效关系,剂量越小,上调作用越显著;中、低剂量组可下调 IL-4 mRNA 及蛋白表达。疏风宣肺方各组通过升高 IFN- $\gamma$  水平,降低 IL-4 水平,调节 Th1/2 细胞因子的平衡,恢复宿主的免疫平衡,主要通过激活宿主细胞免疫发挥抗流感的作用。解表清里方中剂量组可上调肺组织中 IFN- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达水平;高、中剂量组在调节 Th1 细胞作用方面效果显著,但是调节 Th2 细胞作用方面效果不明显,提示解表清

里方可能通过其他免疫途径发挥抗流感的作用。有关两种方药确切的调节途径还有待本课题组的相关实验结果予以报道。

## 参考文献

- [1] 罗亚锋. 基于晁恩祥教授经验的中药治疗流感的临床研究. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [2] 龚非力, 沈关心, 李卓娅, 等. 医学免疫学. 北京: 科学出版社, 2009: 117-124.
- [3] Rahman MM, Uyungaa E, Han YW, et al. Enhancement of Th1-biased protective immunity against avian influenza H9N2 virus via oral co-administration of attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium expressing chicken interferon- $\alpha$  and interleukin-18 along with an inactivated vaccine. BMC Vet Res, 2012, 8: 105.
- [4] 姚金晶, 陈宜涛. Th1/Th2 平衡调节与疾病发生的研究进展. 现代生物医学进展, 2009, 9 (13): 2597-2600.
- [5] 孙成栋, 刘斯, 李真, 等. 医院获得性肺炎重症患者辅助性 T 细胞亚群和降钙素原变化及相关性分析. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (2): 100-102.
- [6] 王菲, 任晓旭, 孙丽萍, 等. 甲型 H1N1 流感患儿 Th 细胞亚群的动态变化及临床意义. 北京医学, 2010, 32 (6): 436-438.
- [7] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 673-676.
- [8] 宋素花, 吕翠霞, 孙敬昌, 等. 清营解表合剂对流感病毒感染小鼠肺组织不同时期 Th1/Th2 细胞因子漂移的影响. 山东中医药大学学报, 2010, 34 (6): 530-532.
- [9] 叶明, 郑俊波, 于凯江, 等. 大剂量乌司他丁治疗甲型 H1N1 流感所致重症肺炎的疗效观察. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (1): 48-49.
- [10] 袁颖, 金素安, 何世民. 中药对 Th1/Th2 细胞因子平衡调节作用的研究进展. 上海中医药杂志, 2011, 45 (5): 90-92, 封 3.
- [11] 王晓红, 杨牧祥, 于文涛, 等. 温阳益气平喘方对支气管哮喘大鼠组织病理学的影响及 Th1/Th2 失衡的调节作用. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (2): 88-91.
- [12] 童佳兵, 李泽庚, 彭波, 等. 基于“菌毒共治”理论运用热毒清口服液治疗流感的研究思路与方法探讨. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (6): 323-325.

(收稿日期: 2012-06-11) (本文编辑: 李银平)

## • 病例报告 •

# 宫内早早孕误诊为异位妊娠 1 例报告

岑福柱, 杨秀群

(广西医科大学第四附属医院妇产科, 广西 柳州 545005)

异位妊娠是妇产科常见临床急腹症之一, 且易导致误诊及漏诊。现报告 1 例宫内早早孕误诊为异位妊娠如下。

## 1 病例资料

患者女性, 30 岁, 因停经 1 个月余、腹痛 5 d、阴道出血 3 d, 于 2012 年 3 月 18 日 21:00 急诊入院。查体: 生命体征正常, 心肺无异常发现, 腹平软, 下腹轻度压痛伴反跳痛, 未触及包块, 移动性浊音阴性。妇科检查阴道内可见少许血性分泌物, 子宫左附件区未触及异常, 右附件增厚但无明显压痛。B 超显示: 子宫大小正常, 宫内膜厚 9.3 mm, 右附件区囊性包块 (35 mm×31 mm); 左附件区混合性包块 (14 mm×13 mm×11 mm)。尿人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 阳性; 心电图无明显异常; 血常规正常。入院后完善相关检查: HCG 3.644 kU/L, 孕酮 60.63 nmol/L, 雌二醇 907 pmol/L。入院时患者有下腹胀痛、阴道出血, 生命体征平稳, 结合 B 超及 HCG 检查显示异位妊娠可能性较大, 但尚不能完全排除宫内妊娠的可能, 有动态观察指征, 但有异位妊娠随时破裂出血的风险, 患者及家属知情表示理解, 要求行宫外孕保守治疗, 如保守治疗失败再考虑手术, 并签署保守治疗同意书。给予米非司酮联合中药及甲氨蝶呤杀胚。2012 年 3 月 26 日复查 HCG 25.081 kU/L, HCG 水平较治疗前升高, B 超检查提示: 宫内早孕 (宫内探及大小为 15 mm×9 mm 的孕囊, 形态规整, 其内见卵黄囊, 未见胎芽及原始心管搏动), 右侧附件区囊性包块。患者阴道少许出血, 暗红色, 无头晕、发热、咳嗽、腹胀痛等不适, 饮食及大小便正常; 查体生命体征正常, 心肺未见异常, 腹平软, 全腹无明显压痛。建议终止妊娠, 患者及家属拒绝, 要求出院, 予签字出院。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.01.002

## 2 讨论

宫内早早孕症状及体征不明显, 诊断较为困难, 需采用辅助检查协助诊断<sup>[1]</sup>。本例患者早早孕合并附件包块, 在早期孕囊未达到子宫腔内, 由于医生过于急躁导致诊断思路过于狭窄, 没考虑到附件包块可能系附件囊肿或慢性炎症导致的可能性, 故应加强 B 超表现的认识。血 HCG 放射免疫测定较为敏感, 可反映胚胎绒毛的发育情况, 宫内妊娠 48 h HCG 上升 60% 以上, 而异位妊娠 HCG 分泌较少甚至降低<sup>[2]</sup>。

对复杂的妊娠疾病, 在未确定患者是否宫内妊娠时, 患者如有生育要求, 临床症状也不严重, 可动态观察 HCG, 行 B 超检查, 如在观察过程中确诊为异位妊娠且临床腹痛加剧或阴道出血突然增加, 随时手术<sup>[3]</sup>; 如为宫内妊娠, 根据隔日 HCG 倍增情况、B 超检查和临床症状判断胚胎发育情况及可能预后, 按患者要求进行相应处理, 没有条件的医院要及时将患者转到上级医院就诊以防止延误治疗<sup>[4]</sup>。

降低误诊率的关键是接诊医生要高度重视患者病情, 详细了解分析病史, 充分考虑异位妊娠或宫内妊娠发生的可能性, 并进行相应检查排除。

## 参考文献

- [1] 崔利娜, 付秀虹, 张民杰. 异位妊娠误诊原因分析. 中国妇幼保健, 2005, 20 (7): 827-828.
- [2] 李琪. 281 例异位妊娠发病相关危险因素分析. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [3] 张蕴红. 68 例异位妊娠大出血致休克患者的救治分析. 中国危重病急救医学, 2009, 21 (5): 277.
- [4] 金荷照. 中西医结合治疗异位妊娠 40 例临床分析. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (3): 145.

(收稿日期: 2012-08-20)

(本文编辑: 李银平)