

滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产患者的临床效果

韩凤娟¹ 李佳² 田苗³ 张茗¹

(1 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨, 150040; 2 黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040; 3 黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040)

摘要 目的:观察滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产的临床疗效。方法:选取2015年9月至2016年11月黑龙江中医药大学附属第一医院收治的孕周在4~9周的先兆流产患者60例,随机分为观察组和对照组,每组30例。对照组给予每日肌内注射黄体酮注射液40 mg。观察组在对照组基础上给予中成药滋肾育胎丸。2组均以用药7 d为1个疗程,共计3个疗程。2组分别于治疗前及治疗1、2、3周后测定血清绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)、雌二醇(E_2)水平,根据测定结果比较2组治疗前后中医证候积分。治疗后,对两观察组的综合疗效及证候疗效进行分析,并将观察组中不同年龄、孕周、自然流产史的患者经治疗后的临床综合疗效进行统计分析。结果:观察组和对照组治疗有效率分别是90.00%、76.67%,观察组疗效明显高于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组治疗1、2、3周后血清 β -HCG、P、 E_2 水平显著上升($P < 0.05$);2组治疗1、2、3周后血清 β -HCG、 E_2 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,观察组治疗1、2、3周后血清P水平显著提高($P < 0.05$)。观察组不同年龄段、孕周、自然流产史的综合疗效总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产的临床疗效确切,同孕妇的年龄、孕周、自然流产史无显著相关性,对中医症状的改善非常明显,体内血清孕酮(P)水平显著提高。

关键词 先兆流产;滋肾育胎丸;绒毛膜促性腺激素;孕酮;雌二醇

Clinical Observation on 60 Cases of Threatened Abortion Treated by Zishen Yutai Pill Combined with Progesterone Injection

Han Fengjuan¹, Li Jia², Tian Miao³, Zhang Ming¹

(1 First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3 Heilongjiang

University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Zishen Yutai Pill combined with progesterone injection in the treatment of threatened abortion. **Methods:** A total of 60 cases of 4 to 9 gestational weeks of threatened abortion patients in our hospital were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each. The control group was given daily intramuscular injection of progesterone injection 40 mg. The treatment group was given the Chinese herbal medicine Zishen Yutai pill on the basis of the control group. Two groups were 7 days for a course of treatment, with a total of 3 courses. The levels of serum chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P) and estradiol (E_2) were measured before and after treatment for 1, 2 and 3 weeks. TCM syndromes before and after treatment were compared. The clinical efficacy of different age, gestational age and spontaneous abortion in the treatment group was compared with that in the treatment group. **Results:** The comprehensive effect of the treatment group and the control group was 90% and 77% respectively. The therapeutic effect of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of β -HCG, P and E_2 in the serum of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$). The subjects in the two groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of serum β -HCG and E_2 were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). After 1, 2 and 3 weeks of treatment, the levels of progesterone (P) increased significantly ($P < 0.01$). There was no significant difference in the total effective rate of the subjects with different age groups, gestational age and spontaneous abortion in the treatment group ($P > 0.05$). **Conclusion:** The clinical curative effect of Zishen Yutai Pill combined with progesterone injection on the treatment of threatened abortion is not significantly correlated with the age, gestational age and spontaneous abortion of pregnant women. The improvement of TCM symptoms is very significant, and the levels of P were significantly increased.

基金项目:罗元恺滋肾育胎丸中青年科研基金(140209);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012038)

作者简介:韩凤娟(1971.06—),女,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤, E-mail: hanfengjuan2004@163.com

通信作者:张茗(1977.10—),女,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药临床与科研, E-mail: 1050591186@qq.com

Key Words Threatened abortion; Zishen Yutai pill; Chorionic gonadotropin; Progesterone; Estradiol

中图分类号: R289.5; R714 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.010

先兆流产是妇产科常见疾患之一,其发病率为15%~20%,呈逐年增长趋势^[1]。先兆流产即妊娠过程中,于28周之前,首先出现暗红色血液或血性白带自阴道排出,无妊娠物,随后表现为下腹或腰背部的疼痛等典型症状。若上述症状出现于妊娠12周之前,称作早期先兆流产。该疾病在中医学上被归纳为“胎动不安”“胎漏”的范畴。西医治疗先兆流产时常采用注射黄体酮注射液的方法,而中医学经数千年的临床实践,积累了丰富的经验,在治疗先兆流产方面取得了显著疗效,我们应用口服滋肾育胎丸联合肌内注射黄体酮注射液的方法对出现先兆流产的受试者进行临床治疗,取得了较显著的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年9月至2016年11月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院的患者60例,将其随机分为观察组和对照组,每组30例,其中观察组平均年龄(29.13 ± 0.79)岁;平均孕周(7.53 ± 0.35)周;既往接受过人工/药物流产16例;既往发生自然流产16例;既往发生过异位妊娠5例。对照组平均年龄(28.76 ± 0.69)岁;平均孕周(7.73 ± 0.35)周;既往接受过人工/药物流产17例;既往发生自然流产16例;既往发生过异位妊娠8例。2组一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医临床诊断标准 以最新第八版《妇产科学》^[2]教材中规定为准。1)存在停经史,有或没有早孕反应。2)阴道少量出血伴阵发性下腹痛或腰背痛。3)妇科检查:宫颈口未开,胎膜未破,经彩超确认子宫体大小与停经时间相一致。4)辅助检查:经尿妊娠实验检测结果为阳性;人绒毛膜促性腺激素显著增高;经三维超声检查结果提示宫内妊娠,子宫体积、宫内胎儿发育状况与孕周相符;血清雌二醇(E_2)及孕酮(P)水平同停经周数相一致。

1.2.2 中医学诊断标准 参照《中医妇科学》(九版教材)相关内容制定:妊娠期间出现腰酸腹痛,胎动下坠,或阴道少量流血者。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准,孕周4~9周,无其他心脑血管、肝肾疾病者;未使用过免疫抑制药物;无其他免疫系统疾病;未参与其他研究项目。

1.4 排出标准 阴道出血量大,超过平时月经量者;生殖器官畸形者;胎儿经三维超声检查示宫内妊娠,但有畸形可能者;存在精神障碍者;对观察用药拒绝使用者。

1.5 治疗方法 对照组单独给予黄体酮注射液40 mg/d。观察组在对照组的基础上联合应用滋肾育胎丸,5 g/d,3次/d,口服,用淡盐水或蜂蜜水送服。2组均以用药7 d为1个疗程,共计3个疗程。

1.6 观察指标 2组均于治疗前,治疗1、2、3周后测定血清 β -HCG、P、 E_2 水平。治疗前后参照卫生部颁发的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]所规定的评分标准,对主症及次症分别制定分级量化评分标准。见表1、表2。

表1 中医证候主症评分标准

主症	0分	2分	4分	6分
阴道出血时间	无	1~5 d	6~9 d	超过10 d
阴道出血量	无	时下时止,点滴而下	淋漓持续,出血量少	持续难清,量多时需要卫生巾
腰酸痛	无	腰酸胀痛,时有时无	腰酸胀痛,持续存在	腰酸胀痛,持续存在
小腹疼痛或坠	无	小腹疼痛或坠胀不适,时有时无	小腹疼痛或坠胀不适,持续存在	小腹疼痛伴坠胀不适,持续存在

表2 中医证候次症评分标准

次症	0分	1分	2分	3分
双膝酸软	无	时有时无	持续存在	不欲行走
头晕耳鸣	无	偶有出现	时而出现	频繁出现
夜尿频多	无或夜尿1次	夜尿2次	夜尿3次	夜尿 ≥ 4 次
自然堕胎史	无	1次	2次	≥ 3 次

疗程结束对2组中受试者的证候疗效及综合疗效进行比较分析,并对观察组中不同年龄、孕周及自然流产史的受试者的临床综合疗效进行评估。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]内所描述早期先兆流产疗效标准进行。1)临床治愈:开始临床药物介入治疗后5 d内,腰部、小腹疼痛感消失,且阴道出血症状消失;经三维超声检查结果提示宫内妊娠,子宫体积、宫内胎儿发育状况与孕周相符;血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)及 β -HCG水平同停经周数相一致。2)临床显效:开始临床药物介入治疗后7 d内,腰部、小腹疼痛感消失,且经阴道出血症状消失;经三维超声检查结果提示宫内妊娠,子宫体积、宫内胎儿发育状况与孕周相

符;血清雌二醇(E₂)、孕酮(P)及β-HCG水平同停经周数相一致。至孕12周,宫内胎儿发育正常。3)临床有效:开始临床药物介入治疗后10d内,腰部、小腹疼痛感消失,且经阴道出血症状消失;经三维超声检查结果提示宫内妊娠,子宫体积、宫内胎儿发育状况与孕周相符;血清雌二醇(E₂)、孕酮(P)及β-HCG水平同停经周数相一致。4)临床无效:开始临床药物介入治疗后10d后,腰部、小腹疼痛感无显著减轻或加重,阴道出血症状持续存在;三维超声检查结果提示子宫体积、胚胎发育状况与孕周相一致或小于孕周,宫内胚胎发育不良或已经停止发育,血清雌二醇(E₂)、孕酮(P)及β-HCG水平与孕周不符、降低。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析;计量资料表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),采用t检验;计数资料以率表示,使用χ²检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组治疗有效率显著高于对照组(P<0.05)。见表3。

表3 2组治疗有效率比较

组别	治愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率[例(%)]
观察组(n=30)	15	10	2	3	27(90.00)*
对照组(n=30)	13	9	1	7	23(76.67)

注:与对照组比较,*P<0.05

2.2 2组中医证候积分比较 药物治疗后观察组中医证候积分较治疗前显著降低,且明显低于对照组(P<0.05)。见表4

表4 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	中医证候积分
观察组(n=30)	
治疗前	12.63±0.43
治疗后	4.10±0.99*△
对照组(n=30)	
治疗前	12.45±0.27
治疗后	6.45±0.92*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,△P<0.05

2.3 观察组不同年龄段、孕周、自然流产史比较

观察组不同年龄段、孕周、自然流产史比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

2.4 2组不同时间段血清β-HCG、P、E₂水平比较 与治疗前比较,2组治疗1、2、3周后血清β-HCG、P、E₂水平显著上升(P<0.05);2组治疗1、2、

3周后血清血清β-HCG、E₂比较,差异无统计学意义(P>0.05);与对照组比较,观察组治疗1、2、3周后血清P水平显著提高(P<0.05)。见表6。

表5 观察组不同年龄段、孕周、自然流产史比较

项目	治愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效([例(%)]
年龄(岁)					
20~29(n=16)	7	6	1	2	14(87.50)
30~39(n=14)	8	4	1	1	13(92.86)
孕周(周)					
<8(n=18)	10	5	1	2	16(89.90)
8~9(n=12)	5	5	1	1	11(83.34)
自然流产史					
无(n=14)	7	5	1	1	13(92.86)
有(n=16)	8	5	1	2	14(87.50)

表6 2组不同时间点血清β-HCG、P、E₂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	β-HCG(mIU/mL)	P(ng/mL)	E ₂ (pg/mL)
观察组(n=30)			
治疗前	27 994±5 564.70	20.43±1.07	580.63±44.5
治疗1周	59 167.94±8 287.70*	33.95±1.09*△	878.52±45.4*
治疗2周	103 598.75±11 320.74*	43.13±1.20*△1	174.42±49.97*
治疗3周	134 150.53±12 338.24*	49.39±1.61*△1	492.30±52.46*
对照组(n=30)			
治疗前	28 231.17±5 555.39	22.84±0.92	651.09±43.91
治疗1周	61 576.77±8 780.38*	24.76±1.04*	965.4±43.53*
治疗2周	106 040.64±10 863.94*	38.34±1.57*1	227.59±50.34*
治疗3周	137 316.39±12 759.58*	46.25±1.65*1	520.49±56.40*

注:P:血孕酮;β-HCG:绒毛膜促性腺激素;E₂:雌二醇;与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同时点比较,△P<0.05

3 讨论

中医学认为冲任损伤、胎元不固是先兆流产的主要病机,《陈素庵妇科补解·胎前杂症门》提及:“妊娠经血非时而下,名曰漏胎。盖冲任二经气虚,则胞内泄不能制约其经血,故血不时而下也”。“肾气-天癸-冲任-胞宫”是中医生殖的基本理论。冲任既沟通了脏腑与胞宫之间经络的联系、气血的运行,也是调控经孕的通路。《灵枢·五音五味》记载:“冲脉、任脉皆起于胞中…会于咽喉,别而络唇口”。表述了冲任二脉与胞宫的经络联系。冲脉可以调节十二经脉,是十二经之海,也是血海,其生理特点说明冲脉既可秉承肾脏之精滋养胞宫,又可以将先天之肾与后天之脾胃相连接,与生殖功能关系密切,为胎儿的孕育提供物质基础。任脉与全身阴脉之间是通过经络相联系的,故任脉主一身之阴经,是阴脉之海,为女性妊娠期间机体调理最为重要的经脉,凡精、血、津、液均为任脉所掌控。冲任在脏腑与胞宫之间起到通路作用。该作用主要同机体肾、肝、脾三大重要脏器的功能最为紧密。《续名医类案》指出:“经本于肾,旺于冲任二脉”。《女科经纶》则将肾脏

的作用提到了一个更高的水平,描述为八脉属于肾,说明了肾脏与冲任相联系。足厥阴肝经从走行上看与冲、任脉相通。肝又藏血,又说明了肝与冲任相联系。冲脉和足阳明胃经“合于宗筋,会于气街”,与胃经并行于腹部之上。任脉与脾胃两经相会合于中极、关元、下脘、上脘、承浆、承泣等腧穴,故有“太冲脉隶属于阳明”之说,说明冲任二脉间接与脾、胃相通。

血清 β -HCG 是一种糖蛋白激素,它是由合体滋养细胞分泌的,一般而言,受精 10 d 后,抽取母体血,在医院中心实验室中使用被标记的特异 β -HCG 抗血清与之相结合的方法能够对孕妇尿液、血液中 β -HCG 准确、快速、便捷地测定,是临床上目前诊断早期先兆流产及预测妊娠结局的最直接、有效的方法^[4]。血清孕酮在对诊断先兆流产,评定治疗效果中起着相当重要的地位,是临床常用指标,有着重要的应用地位^[5-6]。研究表明,高水平的孕酮是母体内胚胎正常发育的必备条件,受孕成功后其水平同孕龄正相关^[7-11]。有研究者提出, E_2 对于早期先兆流产的妊娠结局,有着预示作用^[12],优势卵泡质量、卵巢黄体功能均能够通过母体内妊娠初期 E_2 水平进行评估,当检测结果提示 E_2 水平显著超过排卵所需上限,说明了胎儿发育良好,胚胎正常^[13]。因此,胎盘功能同血清 E_2 、P、 β -HCG 的水平具有显著的相关性。

综上所述,在先兆流产的治疗过程中,“固冲任”是治疗的最终目的,而治疗肾、肝、脾三脏则为“固冲任”提供条件。滋肾育胎丸是当代名医罗元恺教授于 20 世纪 60 年代初创立的保胎方剂(原名),此方由党参、续断、白术、巴戟天、何首乌、杜仲、菟丝子等共 15 味中药组成,具有益气培元、健肾益脾、滋精养血之功效,最适于治疗因脾肾两虚、冲任不固所致的顽固性滑胎。临床试验研究发现,该方药在防治习惯性流产、先兆流产方面疗效显著,深受临床一线医师的喜爱^[14-15]。滋肾育胎丸中菟丝子补肾安胎,人参大补元气,为方中君药;桑寄生、续断、杜仲、巴戟天可助菟丝子补肾阳、益肾气,从而使胎元得固;党参、白术帮助人参补气健脾以安胎;熟地黄、枸杞子、何首乌、阿胶滋阴养血安胎;砂仁理气调中;艾叶温经止血。正所谓“善医者,善用纯合之品而大病尽除”。以上用药正说明调理冲任是寓于补

肾、疏肝、健脾之中,两者密不可分。全方肾、肝、脾同治,以固冲任之本,自然虚损得补,胎元充实。

本研究结果显示,采取口服滋肾育胎丸联合肌内注射黄体酮注射液方法对先兆流产患者进行治疗,临床疗效显著,较单纯肌内注射“黄体酮注射液”治疗效果好,并且不受患者年龄、自然流产史、孕周因素的影响,能有效改善中医症状。

参考文献

- [1] 曾琼莲,姚美玉,吴效科. 先兆流产的防治[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(4):121-123.
- [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:49.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:253-258.
- [4] 何嘉琳,楼毅云,傅萍,等. 血清雌二醇及孕酮与不同中医证型先兆流产患者预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(11):1153-1156.
- [5] 朱英哲,徐泽媚,杨晓葵. 妊娠早期妇女血清性激素水平及与先兆流产的关系[J]. 中国实验诊断学,2011,15(10):1677-1679.
- [6] Kirby JM, Cho KJ, Midia M. Image-guided intervention in management of complications of portal hypertension; more than TIPS for success[J]. Radiographics,2013,33(5):1473-96.
- [7] Feng C, Chen ZY, Zhang J, et al. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester[J]. J Obstet Gynaecol Res,2013,39(2):528-535.
- [8] 杨亚滨,张艳梅,索磊. 血清孕酮、HCG 联合检测在早期先兆流产中的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(1):52,76.
- [9] Mäkikallio K, Tekay A, Jouppila P. Effects of bleeding on uteroplacental, umbilicoplacental and yolk-sac hemodynamics in early pregnancy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2001,18(4):352-6.
- [10] Day A, Sawyer E, Mavrelou D, et al. Use of serum progesterone measurements to reduce need for follow-up in women with pregnancies of unknown location[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2009,33(6):704-10.
- [11] 张辉华,李濂. 血清孕酮、 β -HCG 联合检测在早期先兆流产治疗中的临床价值[J]. 中国当代医药,2014,21(13):153-154,156.
- [12] 楼毅云,傅萍,刘晓荣,等. 血清雌二醇及孕酮与不同中医证型先兆流产患者预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(11):1153-1156.
- [13] 吴国英,王素霞. 连续测定血雌二醇水平对先兆流产妊娠结局的预测价值[J]. 实用医学杂志,2007,23(1):43.
- [14] 闫晓彤,齐聪. 滋肾育胎丸临床应用及作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志,2016,50(8):98-100.
- [15] 方家. 滋肾育胎丸对先兆流产止血安胎作用的机理研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.