

保阴煎对早期先兆流产患者血清孕酮、人绒毛膜促性腺激素、癌抗原 125 的影响

李杏英¹ 胡雪原¹ 杨 勤¹ 杨德全¹ 管雁丞²

(1 重庆三峡医药高等专科学校中医系,重庆,404120; 2 深圳市中医院产科,深圳,518000)

摘要 目的:探讨保阴煎联合地屈孕酮片治疗早期先兆流产的临床疗效。方法:选取 2016 年 7 月至 2018 年 1 月重庆三峡医药高等专科学校附属医院与深圳市中医院妇产科门诊及住院部收治的早期先兆流产患者 60 例,随机分为对照组与观察组,每组 30 例,对照组给予口服地屈孕酮片,观察组在对照组治疗基础上加用口服保阴煎中药汤剂,2 组均治疗 3 周。比较 2 组临床主要症状积分及总积分、临床疗效及血清孕酮(P)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、癌抗原 125(CA125)水平。结果:观察组临床疗效有效率为 93.3%,与对照组有效率 80.0% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组临床症状阴道出血、小腹疼痛或坠胀、腰酸腹痛积分改善明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后 2 组患者血清 P、 β -HCG 水平显著升高,观察组显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后 2 组患者血清 CA125 显著降低,观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:保阴煎联合地屈孕酮片治疗早期先兆流产能提高临床疗效,提升患者血清 P、 β -HCG 水平,下调血清 CA125 水平,降低流产风险,发挥止血安胎的作用。

关键词 保阴煎;早期;先兆流产;孕酮;人绒毛膜促性腺激素;癌抗原 125;地屈孕酮

Effects of Baoyin Decoction on Serum P, β -HCG, CA125 in Patients with Early Threatened Abortion

Li Xingying¹, Hu Xueyuan¹, Yang Qin¹, Yang Dequan¹, Guan Yancheng²

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Sanxia Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 404120, China;

2 Department of Obstetrics, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Baoyin Decoction combined with dydrogesterone tablets in treatment of early threatened abortion. **Methods:** A total of 60 patients with early threatened abortion were randomly divided into control group and treatment group, with 30 cases in each group. Control group orally took dydrogesterone tablets, while observation group orally took Baoyin decoction based on control group, with one course of treatment in two groups (3 weeks). The clinical main symptom score and total scores, clinical efficacy, serum β -HCG, P, CA125 levels were compared between the two groups. **Results:** The clinical effective rate of treatment group and control group were 93.3% and 80%, with statistical difference ($P < 0.05$). The improvement of vaginal haemorrhage, lower abdomen pain or distension, low back pain in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of P and β -HCG in two groups increased, and treatment group was higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CA125 of two groups decreased, and there was statistical difference between treatment group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Baoyin Decoction combined with dydrogesterone tablets in treatment of early threatened abortion can increase clinical efficacy, enhance the levels of serum P and β -HCG, down-regulate the level of serum CA125, decrease the risks of abortion, achieve hemostasis effects and prevent miscarriage.

Key Words Baoyin Decoction; Early threatened abortion; P; β -HCG; CA125; Dydrogesterone

中图分类号:R289.5;R271.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.017

先兆流产指孕 28 周前出现阴道少量流血,有或无下腹部疼痛,子宫颈口未开,胎膜未破,妊娠物未见排出,仍有希望继续妊娠。孕 12 周前的先兆流产为早期先兆流产。目前,先兆流产的发病率已达 10%~18%^[1],其中 80% 以上为早期先兆流

产^[2]。染色体异常、解剖变异、内分泌失调、感染、免疫异常等因素为早期先兆流产的发病病因。内分泌因素中黄体功能不足引发的早期先兆流产约占 25%^[3]。西药治疗的原则以改善黄体功能为主,药物主要有黄体酮、人绒毛膜促性腺激素等^[4-5]。

基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJ1725392)

作者简介:李杏英(1982.01—),女,硕士,讲师,研究方向:中西医结合临床和教学,E-mail:690925927@qq.com

通信作者:胡雪原(1980.10—),男,硕士,讲师,研究方向:中西医结合临床和教学,E-mail:851225755@qq.com

临床上最广泛使用的,被认为不良反应较小的天然黄体酮,其安全性一直有所争议,如使围生儿患心血管缺陷和尿道下裂的风险增加^[6]。保阴煎系清热安胎的经方,关于保阴煎治疗先兆流产的临床文献报道较多,但报道均缺乏随机、对照的试验方法与有效观察指标。本研究通过临床随机对照试验探讨保阴煎对早期先兆流产患者血清孕酮(Progesterin, P)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human Chorionic Gonadotropin, β -HCG)、癌抗原 125(Cancer Antigen 125, CA125)的影响,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2018 年 1 月重庆三峡医药高等专科学校附属医院与深圳市中医院妇产科门诊及住院部符合纳入标准的患者共 60 例,随机分为观察组与对照组,每组 30 例。对照组患者年龄 23~43 岁,平均年龄(27.56 ± 3.25)岁,孕(5.80 ± 1.81)周,流产(1.61 ± 0.72)次;观察组患者年龄 22~44 岁,平均年龄(27.90 ± 3.30)岁,孕(5.91 ± 1.30)周,流产(1.62 ± 0.51)次。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《妇产科学》早期先兆流产相关诊断标准,且孕周 ≤ 8 周。a. 病史:育龄期女性,有停经史及早孕反应;b. 症状:阴道不规则出血,伴有下腹坠胀或腰酸胀痛等症状;c. 妇科检查:宫颈口未开,子宫大小与孕周相符;d. 尿妊娠试验(+);超声检查结果提示宫内孕,与孕周相符。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准的患者;2)中医证型标准:参照中药新药临床研究指导原则(2002 年版)及中医妇科学(全国高等中医药院校教材第 2 版)^[7]中关于血热型胎漏、胎动不安的有关内容拟定。3)根据此研究的目的及本病特点,确定受试年龄范围为 20~45 岁。

1.4 排除标准 1)不符合上述西医诊断标准与中医证型标准;2)患者有生殖系统器质性病变;3)免疫或染色体因素导致的早期先兆流产;4)近期有激素服药史;5)年龄为 20 岁以下或 45 岁以上。

1.5 治疗方法 对照组给予地屈孕酮片(荷兰苏威制药公司,国药准字 H20130110),2 次/d,2 粒/次(20 mg),口服(中间间隔 12 h)。连服 3 周。观察组在对照组的基础上加用口服保阴煎(生地黄 6 g、熟地黄 6 g、芍药 6 g、山药 4.5 g、续断 4.5 g、黄芩 4.5 g、黄柏 4.5 g、甘草 3 g),3 次/d,150 mL/次,水

煎服(水 300 mL,煎至 150 mL,每次间隔 6 h)。连服 3 周。

1.6 观察指标 1)临床主要症状积分及总积分改善情况:包括阴道出血、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛积分与总积分。2)实验室指标:观察患者治疗前后血清 P、 β -HCG、CA125 水平。

1.7 疗效判定标准 参照中药新药临床指导原则(2002 版)并结合本研究特点制定。痊愈:治疗 5 d 内阴道出血症状、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛完全消失。超声检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符,基础体温保持黄体期水平。证候积分下降超过 95%。孕 12 周时胎儿发育正常。2)显效:治疗后 7 d 内阴道出血症状消失,小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛显著改善。超声检查子宫大小、胚胎发育与孕周基本相符,基础体温保持黄体期水平。证候积分下降 70% 以上但未到达 95%。孕 12 周时胎儿发育正常。3)有效:治疗后 10 d 内阴道出血停止,小腹疼痛或坠胀及腰酸胀痛等症减轻。超声检查子宫大小、胚胎发育与孕周基本相符,基础体温保持黄体期水平或有所波动。证候积分下降 30% 以上但未到达 70%。4)无效:治疗后 10 未达到上述标准。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以百分率表示,用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后临床主要症状积分及总积分比较 治疗前后 2 组患者临床主要症状阴道出血、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛积分及总积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者以上各项积分均降低,观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者临床疗效比较 与对照组治疗后比较,2 组显效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血清 P、 β -HCG、CA125 水平比较 治疗前血清 P、 β -HCG、CA125 比较,2 组差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 周 2 组患者血清 P、 β -HCG 水平均显著升高,观察组显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后 2 组患者血清 CA125 显著降低,观察组与对照组比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者临床症状积分及总积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	阴道出血	小腹疼痛或坠胀	腰酸胀痛	总积分
对照组($n=30$)				
治疗前	6.02 ± 1.91	4.21 ± 1.71	5.11 ± 2.82	23.86 ± 5.01
治疗后	3.94 ± 1.30 *	2.39 ± 0.82 *	2.64 ± 1.04 *	11.24 ± 3.25 *
观察组($n=30$)				
治疗前	5.82 ± 1.84	4.35 ± 1.87	4.67 ± 2.50	22.43 ± 5.26
治疗后	2.89 ± 0.87 * Δ	1.53 ± 0.73 * Δ	1.75 ± 0.76 * Δ	7.55 ± 2.77 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表 2 2 组患者临床疗效比较

组别	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	未愈(例)	显效率(%)	总有效率(%)
对照组($n=30$)	3	12	10	5	50.00	83.33
观察组($n=30$)	4	20	3	3	80.00 *	90.00

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 2 组患者血清 P、 β -HCG、CA125 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	P (ng/mL)	β -HCG (mIU/mL)	CA125 (mIU/mL)
对照组($n=30$)			
治疗前	21.36 ± 4.34	59 124.92 ± 42 096.08	39.78 ± 8.65
治疗后	29.42 ± 5.05 *	86 873.44 ± 43 472.24 *	38.12 ± 14.06 *
观察组($n=30$)			
治疗前	21.48 ± 4.36	59 879.12 ± 42 565.48	40.24 ± 9.98
治疗后	33.75 ± 5.79 * Δ	112 049.70 ± 52 079.36 * Δ	28.32 ± 7.98 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

正常妊娠孕酮在 8 周前由卵巢黄体与滋养细胞生成,8 周后由胎盘合成。充足的孕酮能使子宫肌纤维松弛,抑制子宫收缩,子宫内膜增生,以利于胚胎的种植与发育。黄体功能不全可致孕激素降低,致使正常妊娠无法维持,进而引发先兆流产^[8]。早期先兆流产系自然流产的最初阶段,经休息与合理治疗大部分妊娠仍能继续;若病情加重,则发展为难免流产。通过补充外源性孕激素可改善因内源性孕激素减少所致的胎盘绒毛缺血与子宫收缩,达到保胎的目的。地屈孕酮是一种“逆转”孕酮,有高选择性孕激素的作用,对先兆流产具有较好效果及较高的安全性,同时该药物广泛用于临床治疗内源性孕激素不足所致的疾病中。除此以外,地屈孕酮还有改善子宫容受性的作用,调节子宫收缩,维持其功能,改善妊娠效果^[9]。Duan 等^[10]认为,任何原因导致的妊娠期黄体功能不足、P 水平降低,均可造成流产或先兆流产,说明血清 P 检测对早期先兆流产患者预后判断有重要意义。血清 β -HCG 水平高低反映滋养细胞活性的高低,也是判断先兆流产预后的传统方法^[11]。早孕尤其是先兆流产孕妇的糖类抗原 CA125 水平明显升高,并且在先兆流产保胎成功

组和失败组间差异有统计学意义($P<0.05$),因此 CA125 也是目前预测先兆流产预后的指标之一^[12]。董源芬和宋阳^[13]通过研究认为 CA125 联合孕酮,血 β -HCG 3 项指标的检测对于预测早期先兆流产,较单项指标的测定准确度更高、较动态监测血 β -HCG 对妊娠结局的预测更具有临床意义,可减少患者的心理负担,避免不必要的期待,减少盲目保胎等不必要的医源性资源浪费,即避免不必要的药物干预及经济负担,又能提高保胎治疗的成功。从本研究可见,治疗后对照组与观察组患者血清 P、 β -HCG 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组,2 组患者血清 CA125 水平较治疗前降低,观察组低于对照组,提示保阴煎治疗早期先兆流产可明显的改善孕妇血清 P、 β -HCG、CA125 激素水平,降低流产风险。西医诊疗以“病”为主,中医诊疗以“证”为要。其各有千秋,也各有利弊。若将二者有机结合,即将病证结合进行诊疗,疗效必定提高^[14]。

先兆流产属于中医“胎漏、胎动不安”的范畴。本病的发生主要与母体及胎元有关:母体方面包括外感病邪、饮食不当、房事不节、劳倦过度、七情所伤、跌仆损伤等;胎元因素指夫妇精气不足,两精虽能结合,但胎元不固或有缺陷。血热证是本病的常

见中医证型。《景岳全书》云“凡胎热者,血易动,血动者,胎不安”,热易于动血,迫血妄行,扰动冲任胞宫,影响胎元,引起胎漏、胎动不安。元代名医朱丹溪亦言:“胎漏多因于血热”。

保阴煎来源于《景岳全书》,“胎气有热而不安者……保阴煎之类主之”。方中生地黄甘苦性寒,清热滋阴养血;熟地黄甘温能补,滋阴补血,填精益髓;山药甘平补虚,补肾涩精;芍药甘补酸敛,养血敛阴;续断甘补微温,补肾强筋,止血安胎;黄芩味苦性寒,清热凉血,止血安胎;黄柏苦寒坚阴,清退相火,生甘草调和诸药,全方清热止血,滋阴固冲安胎。现代药理研究提示:保阴煎中续断所含的续断总生物碱显著抑制妊娠大鼠在体子宫平滑肌的自发收缩活动,降低收缩幅度和张力,对抗 0.25 U/kg 催产素诱发的妊娠大鼠子宫收缩幅度和张力的增加,并具有对抗大鼠摘除卵巢后导致的流产作用^[15]。芍药主要有效成分中芍药苷含量最高,实验证明其有降低血液黏度、抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化、抗惊厥等多种生物学效应,提示芍药苷有补血作用,抗抑郁作用,镇痛解痉作用^[16]。黄芩能使人体 Th1 细胞因子水平下降,有提高体内有益于维持妊娠的孕酮水平的作用^[17]。保阴煎具有止血、抗炎、调节免疫、保肝肾等功效。本研究提示保阴煎治疗血热型早期先兆流产疗效优于黄体酮,能提高血清孕激素与 β -HCG 水平、下调血清 CA125。药理研究表明,中药治疗先兆流产强调整体综合调理,从躯体、心理等多方面综合分析辨证治疗,对于由内分泌失调、免疫、感染等多因素所致的先兆流产,有减轻症状、调节免疫、改善宫腔内环境、促进胚胎的种植与发育,可起到止血安胎的作用。

参考文献

[1] 滕海燕,许忠波,陈晓勇. 血清 CA125 和 β -hCG 水平检测对先兆

流产的临床意义[J]. 实用医学杂志,2013,29(24):4037-4039.

[2] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:67-69.

[3] 陆燕珍,邹意芬,傅波珍. 黄体酮胶丸治疗早期先兆流产 62 例[J]. 中国药业,2013,22(3):89-90.

[4] Lüleci NE, Kaya E, Aslan E, et al. Marmara University Medical Students' Perception on Sexual Violence against Women and Induced Abortion in Turkey[J]. Balkan Med J,2016,33(2):173-180.

[5] 施展华,晏婷. E2、 β -hCG 与孕早期先兆流产患者保胎治疗的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(12):2692-2694.

[6] 李桦,马耿. 小儿尿道下裂、性发育异常临床常见病因探讨[J]. 中国优生与遗传杂志,2008,16(6):143-144,132.

[7] 罗颂平. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:145-149.

[8] 李国华. 先兆流产保胎治疗后继续妊娠结局的临床分析[J]. 中国继续医学教育,2015,5(11):41.

[9] 应建波,吴国华. 地屈孕酮与黄体酮胶丸治疗先兆流产的疗效比较[J]. 中国药业,2011,20(15):74.

[10] Duan L, Yan D, Zeng W, et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes[J]. Early Hum Dev,2010,86(1):41-43.

[11] 丰有吉,沈铿. 妇产科学(7、8 版)[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:76.

[12] 王霞,孔慧波,李娜,等. 早期先兆流产诊断中血清孕酮及 CA125 联合检测的应用分析[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(1):38-41.

[13] 董源芬,宋阳. 先兆流产患者血清 β -HCG、孕酮,CA125 水平的检测[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,22(11):98-99.

[14] 李军. 中西病证结合的诊疗思路[J]. 陕西中医药大学学报,2016,39(5):1-3.

[15] 李丽娟,徐秀英,李啸红,等. 续断水煎液对小鼠胚胎芽细胞体外培养中增殖、分化、凋亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(7):110-113.

[16] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究,2014,6(29):25-26.

[17] 王娅丽. 清热固胎汤对血热型习惯性流产患者的临床疗效观察[D]. 郑州:河南中医学院,2015:20.

(2018-04-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1886 页)

[16] 王新强,张梅. 参一胶囊联合化疗治疗老年非小细胞肺癌疗效观察[J]. 实用医学杂志,2013,29(11):1885-1886.

[17] 王国华,刘凤玲,张振山,等. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小

细胞肺癌疗效观察与血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(6):896-901.

(2018-01-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)