

孕康口服液联合盐酸利托君对先兆流产患者的临床症状、血清 PIBF 及抑制素 A 的影响

侯爱琴¹, 刘 华¹, 魏建勋^{2*}

1. 延安大学附属医院 产科二病区, 陕西 延安 716000

2. 延安大学附属医院 产科一病区, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 探讨孕康口服液联合盐酸利托君对先兆流产患者的临床症状、血清 PIBF 及抑制素 A 的影响。**方法** 选择延安大学附属医院于 2017 年 3 月—2019 年 3 月收治的 142 例先兆流产患者作为研究对象, 采用信封法将患者随机分为观察组和对照组, 每组各 71 例。对照组患者静脉滴注盐酸利托君注射液, 在 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中加入 100 mg 盐酸利托君注射液, 起始速度 5 滴/min, 根据患者宫缩情况调节滴注速度, 最大速度为 35 滴/min, 持续滴注 12 h。停止滴注前 30 min 口服盐酸利托君片, 第 1 天 12 片/d, 每 2 h 服用 1 次, 1 片/次; 第 2 天 6 片/d, 每 4 h 服用 1 次, 1 片/次; 第 3~10 天 4 片/d, 每 6 h 服用 1 次, 1 片/次。且每日服用总剂量不超过 12 片 (120 mg)。观察组在对照组治疗基础上口服孕康口服液, 1 瓶/次, 3 次/d。观察两组患者临床症状消失时间、妊娠延长时间; 比较两组孕酮、人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、孕酮诱导封闭因子 (PIBF)、血清抑制素 A 水平以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组腹痛、腰痛、宫缩消失时间和阴道出血停止时间明显缩短, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组患者的妊娠延长时间相比对照组更长 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清孕酮、HCG、PIBF 及抑制素 A 水平均明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组各激素水平及 PIBF 水平比对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 观察组不良反应发生率与对照组相比, 差异不具有统计学意义。**结论** 孕康口服液联合盐酸利托君治疗先兆流产临床效果显著, 可显著升高孕妇孕酮、HCG、PIBF 及抑制素 A 水平, 缩短患者临床症状消失时间和延长患者妊娠时间, 且不良反应发生率低, 适合在临床推广应用。

关键词: 孕康口服液; 盐酸利托君; 先兆流产; 孕酮诱导的封闭因子; 抑制素 A

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 04-0720-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.024

Effects of Yunkang Oral Liquid combined with ritodrine hydrochloride on clinical symptoms, serum PIBF, and inhibin A in patients with threatened abortion

HOU Aiqin¹, LIU Hua¹, WEI Jianxun²

1. Department of Obstetrics Ward 2, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of Obstetrics Ward 1, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Yunkang Oral Liquid combined with ritodrine hydrochloride on patients with threatened abortion and its effect on serum PIBF and inhibin A. **Methods** Patients (142 cases) with threatened abortion admitted to Yan'an University Affiliated Hospital from March 2017 to March 2019 were selected as subjects. Patients were randomly divided into observation group and control group by envelope method, with 71 cases in each group. In the control group, Ritodrine Hydrochloride injection was injected intravenously, and 100 mg of Ritodrine Hydrochloride injection was added into 500 mL of 5% glucose solution. The initial rate was 5 drops/min, and the infusion rate was adjusted according to the patients' contractions. The maximum rate was 35 drops/min, and the infusion continued for 12 h. Ritodrine Hydrochloride Tablets were taken orally 30 min before the infusion was stopped, 12 tablets/d on the first day, once every 2 h, 1 tablet/time; on the second day, 6 tablets/d, once every

收稿日期: 2019-11-21

基金项目: 陕西省卫生计生科研基金项目 (2016D076)

第一作者: 侯爱琴 (1977—), 女, 汉族, 陕西延长县人, 本科, 产科, 副主任医师。E-mail: wuxi76947489@sina.com

*通信作者: 魏建勋 (1976—), 男, 汉族, 陕西延安人, 本科, 副主任医师, 围产医学。E-mail: 156826860@qq.com

4 h, 1 tablet/time; Day 3 to 10, 4 tablets/d, once every 6 h, 1 tablet/time. The total daily dose should not exceed 12 tablets (120 mg). Patients in the observation group were *po* administered with Yunkang Oral Liquid on the basis of control group, 1 bottle/time, three times daily. The disappearance time of clinical symptoms and prolonged pregnancy time in two groups was observed, and the level of progesterone, HCG, serum PIBF, serum inhibin A, and adverse reactions between two groups were compared. **Results** After treatment, the disappearance time of abdominal pain, backache, uterine contractions, and vaginal bleeding in the observation group were significantly shorter than those in the control group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). The prolonged pregnancy time in the observation group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum progesterone, HCG, PIBF, and inhibin A levels in two groups were significantly increased, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). And the improvement level of each hormone level and PIBF level in the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group. **Conclusion** Yunkang Oral Liquid combined with ritodrine hydrochloride has significant curative effect in treatment of threatened abortion. It can significantly increase the level of progesterone, HCG, PIBF and inhibin A, shorten the disappearance of clinical symptoms and prolong the pregnancy time of patients, and the incidence of adverse reactions is low, it is suitable for clinical application.

Key words: Yunkang Oral Liquid; ritodrine hydrochloride; threatened abortion; PIBF; inhibin A

先兆流产是临床常见的妇女妊娠期疾病,临床表现为孕妇妊娠期间出现下腹疼痛或坠胀,伴有少量阴道出血,无妊娠物排出。先兆流产仍具有继续妊娠的可能性,但若未进行及时干预或者治疗不合理可导致症状继续加重,甚至发展成流产^[1]。先兆流产的发病机制主要包括遗传因素、免疫因素、外界环境因素以及母体内分泌疾病等,西医认为母体内分泌疾病如孕酮分泌量下降、黄体功能不足与先兆流产发生的存在密切联系,中医认为肾脏和脾脏亏损、气血不足是导致孕妇流产的重要因素^[2]。盐酸利托君属于 β_2 受体激动剂,具有抑制子宫平滑肌收缩和延长妊娠时间功效,临床上常用于治疗晚期先兆流产^[3];孕康口服液是一种中药制剂,具有健脾固肾、调节人体免疫力、养血安胎的功效^[4]。本研究采用孕康口服液联合盐酸利托君治疗先兆流产患者,探讨其对血清PIBF及抑制素A的影响,为该疗法的临床推广提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年3月—2019年3月于延安大学附属医院接收治疗的142例先兆流产患者作为研究对象,患者年龄范围为20岁~43岁,平均年龄 (30.25 ± 6.59) 岁;孕程20~28周,平均孕程 (22.86 ± 3.52) 周。以计算机产生142例随机数后密封于信封中,依据患者入组时间随机抽取信封,信内数字偶数分入对照组,奇数分入观察组,任意组人数达到71后,随后入组患者分入另外一组。通过以上方法将患者分为观察组和对照组,每组各71例。其中观察组平均年龄 (29.32 ± 7.55) 岁,平均孕程 (22.34 ± 3.49) 周;对

照组平均年龄 (31.15 ± 6.28) 岁,平均孕程 (23.25 ± 3.58) 周。两组患者的年龄、孕程比较无显著差异。本研究经过延安大学附属医院伦理委员会同意和批准,且患者均在知情同意书上签字。

纳入标准:(1)所有患者均符合晚期先兆流产诊断标准^[5],所有患者妇科检查结果显示宫颈口未开,胎膜未破且无妊娠物排除,子宫大小符合停经时长,妊娠时间为20~28周;(2)无自然流产史;(3)患者自愿并签订知情同意书。

排除标准:(1)患有严重内外科疾病或传染病者;(2)存在经阴道分娩禁忌症者;(3)存在严重妊娠并发症者:如严重妊娠高血压、甲亢、妊娠糖尿病、妊娠期心脏病以及子痫前症等;(4)对治疗药物过敏者。

1.2 治疗方法

对照组静脉滴注盐酸利托君注射液(济川药业集团有限公司,国药准字H20093498,批号:201602024、201708121,规格5 mL:50 mg),在5%葡萄糖溶液500 mL中加入100 mg盐酸利托君注射液,起始速度5滴/min,根据患者宫缩情况调节滴注速度,最大速度为35滴/min,持续滴注12 h。停止滴注前30 min口服盐酸利托君片(海南卓泰制药有限公司,国药准字H20094050,批号:201611041A、201706122A,规格:10 mg/片),第1天12片/d,每2 h服用1次,1片/次;第2天6片/d,每4 h服用1次,1片/次;第3~10天4片/d,每6 h服用1次,1片/次。且每日服用总剂量不超过12片(120 mg)。

观察组在对照组治疗基础上口服孕康口服液(浙江齐济制药有限公司,国药准字Z10970068,

批号:201612141、201708153,规格 10 mL/支),1 瓶/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 症状消失及妊娠延长时间 观察并比较两组患者治疗后的腹痛、腰痛、宫缩消失、阴道出血停止时间以及妊娠延长时间。

1.3.2 血清学指标 分别于治疗前后清晨采取空腹静脉血 4 mL,离心后取血清 2 mL,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测两组患者血清孕酮、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、孕酮诱导的封闭因子(PIBF)及抑制素 A 表达水平,所有操作按试剂盒说明进行。

1.3.3 不良反应情况 比较两组患者恶心呕吐、肝功能受损、皮疹以及头疼等不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对实验结果进行分析。其中采用 t 检验分析计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析计数资料,以百分比表示。

2 结果

2.1 两组患者症状消失及妊娠延长时间比较

治疗后,观察组患者腹痛、腰痛、宫缩消失时间和阴道出血停止时间明显缩短,差异具有统计学意

义($P < 0.05$),且观察组患者的妊娠延长时间相比对照组更长($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者的血清孕酮、HCG、PIBF 及抑制素 A 水平均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组各激素水平及 PIBF 水平比对照组改善更明显($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

治疗过程中,对照组发生肝功能损害 1 例,头晕、皮疹及恶心呕吐各 3 例,心悸 7 例,总不良反应发生率为 23.94%;研究组有 1 例发生皮疹,头晕、恶心呕吐各 2 例,心悸 6 例,发生总不良反应比例为 15.49%;但两组患者不良反应发生率差异不具有统计学意义,见表 3。

3 讨论

随着社会和环境及改变,先兆流产发病率已高达 11% 左右。其不仅严重危害孕妇健康,同时还影响到国家优生政策和经济等,因此在临床上日益受到关注。目前,中西药结合治疗替代单纯的西医疗法已经逐渐成为治疗先兆流产的发展趋势^[6-7]。

众多因素都可导致孕妇发生先兆性流产,比如孕妇自身发生内分泌紊乱或母体感染、遗传因素、

表 1 两组患者症状消失及妊娠延长时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of disappearance of symptoms and prolonged pregnancy in two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腹痛消失时间/d	腰痛消失时间/d	宫缩消失时间/h	阴道出血停止时间/d	妊娠延长时间/d
对照	71	4.65±0.84	4.23±0.97	9.95±2.41	4.79±1.42	30.21±3.36
观察	71	3.21±0.98*	3.15±0.85*	7.85±1.97*	3.68±1.24*	39.52±3.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者各激素水平及 PIBF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hormone levels and PIBF levels between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	孕酮/(U·L ⁻¹)	HCG/(U·L ⁻¹)	PIBF/(nmol·L ⁻¹)	抑制素 A/(pg·mL ⁻¹)
对照	71	治疗前	20.36±3.75	15 437.65±210.52	290.23±81.26	282.23±92.02
		治疗后	25.31±3.62*	20 758.23±205.23*	423.20±68.19*	450.23±103.65*
观察	71	治疗前	20.25±3.98	15 432.59±206.335	286.85±68.62	278.62±85.26
		治疗后	29.32±3.57* [#]	25 602.39±201.41* [#]	492.58±59.21* [#]	513.25±100.27* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者不良反应发生率比较

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups of patients

组别	n/例	肝功能损害/例	头晕/例	皮疹/例	心悸/例	恶心呕吐/例	总不良反应发生率/%
对照	71	1	3	3	7	3	23.94
观察	71	0	2	1	6	2	15.49

孕妇孕前存在子宫内膜或免疫功能异常等,另外其他一些全身性疾病也与先兆流产的发生和发展存在一定联系。一定程度上抑制子宫的传导性和兴奋性,降低子宫的活动状态,可为胚胎着床和发育提供必要的内在环境,从而减慢先兆流产的病程进展,降低流产的发生率,这也是目前临床上治疗先兆性流产常用的治疗手段之一^[8]。盐酸利托君属于 β_2 受体激动剂,是美国食品药品监督管理局认可的唯一一种抗早产药物,其可以与子宫平滑肌上的 β_2 受体相结合,通过升高环磷酸腺苷水平和降低游离 Ca^{2+} 浓度抑制子宫收缩,发挥保胎功效^[9]。孕康口服液是在“保胎无忧方”的基础上研制的国家三类新型保胎类药,此药属中药方剂,方剂中包含黄芪、党参、当归、阿胶、芍药、白术等多味中药,其中白术、黄芪以及党参具有健脾益气作用,当归、芍药及阿胶具有养血补血、调节血液凝固纤溶系统和改善血液流动性等功效,艾叶、苎麻根、黄芩可使子宫平滑肌松弛,抑制宫缩,从而缓解患者临床症状,产生安胎保胎的作用^[10]。本研究结果表明,治疗后观察组临床症状快速消失,临床疗效明显优于对照组,且观察组妊娠延长时间相比对照组明显延长($P < 0.05$),表明孕康口服液联合盐酸利托君可以显著减轻患者临床症状。李周源^[11]等研究表明在肌注黄体酮基础上采用孕康口服液治疗先兆性流产和习惯性流产,患者临床症状可以得到明显改善。李珍^[12]等在孕康口服液联合绒促性素治疗先兆性流产的疗效观察研究中也发现治疗组在对照组基础上使用孕康口服液后,可有效改善患者临床症状和相关激素水平,取得更好的临床效果,与本文结果相一致。

但近年来有关研究显示,妊娠早期血清PIBF和抑制素A在妊娠发生及维持等方面发挥重要作用,可有效控制和调节垂体、卵巢内分泌及卵泡的生长发育过程,两者均对先兆流产患者的病情监测及预后评估具有一定的临床价值^[13]。

PIBF是一种免疫调节蛋白,在孕激素受体(PR)和孕酮发生激活后生成。其妊娠免疫调节作用涉及细胞免疫和体液免疫系统的多个方面^[14]。张越^[15]研究表明,PIBF可以通过支持以Th2细胞因子应答为主的保护性免疫调节,降低Th1细胞因子表达水平,调节Th1/Th2细胞因子平衡参与免疫调节,从而产生抗流产作用;向淑真等^[16]研究发现先兆流产患者的血清及尿液中的PIBF表达水平相比正常妊娠孕妇更低。本文研究结果发现,孕康口服

液联合盐酸利托君可显著提高患者血清孕酮、HCG、PIBF水平($P < 0.05$),且改善程度明显优于对照组($P < 0.05$),推测孕康口服液可能是通过升高孕酮、PIBF水平发挥安胎保胎之功效。

抑制素A由胎盘合成及分泌,其在妊娠发生、发展及胎儿生长发育过程中发挥着重要的生理学作用。Feng等^[17]研究表明难免流产时孕妇胎盘组织生理学功能低下,内分泌系统严重紊乱,且难免流产孕妇的血清抑制素A表达水平明显低于正常妊娠孕妇,提示血清抑制素A可作为诊断难免和先兆流产孕妇的实验室指标之一。本文研究结果表明,孕康口服液联合盐酸利托君可显著提高患者抑制素A水平($P < 0.05$),且改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。结合孕康口服液中药成分及功效,推测孕康口服液可能通过提高孕妇生理学功能、调节其内分泌系统,升高血清抑制素A水平,改善患者临床症状,延长妊娠时间。

综上所述,孕康口服液联合盐酸利托君治疗先兆流产可有效升高患者血清孕酮、HCG、PIBF及抑制素A水平,减轻患者临床症状,延长妊娠时间,且不良反应发生率,安全性高,适合在临床推广应用。

参考文献

- [1] 梁欣韞. 中医药治疗先兆流产研究进展 [J]. 中医学报, 2012, 27(12): 1663-1665.
- [2] 丁琅娟, 程芙蓉. 中西医结合对先兆流产早期患者的疗效及妊娠结局的影响分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1342-1344.
- [3] 孙文辉, 王 鹏. 盐酸利托君 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(3): 255-256.
- [4] 林曼丽, 黎小芳, 冯亚妮. 孕康口服液联合保胎灵胶囊治疗早期先兆流产的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1508-1511.
- [5] 丰有吉, 沈 铿. 妇产科学(第2版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 67-68.
- [6] 蔡志善, 黄 河. 低剂量黄体酮注射液联合保胎无忧胶囊治疗先兆流产的疗效分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(6): 759-761.
- [7] 应晓萍. 中医辅助治疗早期先兆流产的疗效及预后观察 [J]. 中国妇幼保健研究, 2015, 26(3): 617-618.
- [8] 唐超人, 韩宇春, 马双凤, 等. 早孕妇先兆流产保胎失败的相关因素分析 [J]. 海南医学, 2014, 25(11): 1610-1612.
- [9] 邱星梅, 郑 芳, 李伟娣, 等. 固肾安胎丸联合盐酸利托君治疗先兆流产的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 207-209.
- [10] 施秋秋, 颜美秋, 余欢欢, 等. 孕康口服液对LPS诱导小

- 鼠流产的保胎及免疫耐受调节作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1227-1232.
- [11] 李周源, 曹毅. 孕康口服液治疗先兆性流产和习惯性流产临床观察 [J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 122-124.
- [12] 李珍. 孕康口服液联合绒毛膜促性腺激素治疗先兆性流产的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1310-1313.
- [13] 张帆, 黄志琨, 祝新武, 等. 联合检测激活素A、抑制素A及CA125在先兆流产预后评估及诊断中的价值 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(3): 49-51.
- [14] Csabai T J, Bognár Z, Szekeres-Barthó J. The role of progesterone induced blocking factor (PIBF) in murine embryo implantation [J]. *J Reprod Immunol*, 2016, 115(9): 37-39.
- [15] 张越, 林其德, 张殊. 产科生理及产科疾病孕酮诱导的封闭因子对妊娠免疫的调节 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(1): 60-64.
- [16] 向淑真, 陈友国. 探讨孕激素诱导的封闭因子与早期先兆流产结局的关系 [J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(1): 41-45.
- [17] Feng X, Chen L, Li N, et al. Metabolomics biomarker analysis of threatened abortion in polycystic ovary syndrome: a clinical discovery study [J]. *Rsc Advances*, 2017, 7(83): 52923-52929.