

孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产的临床研究

许艳茹, 王璐, 段莉华, 姚丽艳*

新疆医科大学第二附属医院 妇产科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 目的 探讨孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产的临床疗效。方法 选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月在新疆医科大学第二附属医院进行治疗的复发性流产患者 94 例, 根据治疗方案的差别分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组患者口服地屈孕酮片, 10 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服孕康糖浆, 20 mL/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 12 周。比较两组治疗前后临床疗效和血清细胞因子水平差异。结果 治疗后, 对照组总有效率和妊娠成功率分别为 80.85% 和 74.47%, 均分别显著低于治疗组的 95.74% 和 93.62%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和干扰素- γ (IFN- γ) 水平均显著降低, 而诱骗受体 3 (DcR3) 和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清细胞因子指标改善水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产可有效提高妊娠率和改善机体细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 孕康糖浆; 地屈孕酮片; 复发性流产; 血管内皮生长因子; 诱骗受体 3; 转化生长因子- β_1

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1090-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.030

Clinical study on Yunkang Syrup combined with dydrogesterone in treatment of recurrent spontaneous abortion

XU Yan-ru, WANG Lu, DUAN Li-hua, YAO Li-yan

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Yunkang Syrup combined with dydrogesterone in treatment of recurrent spontaneous abortion. **Methods** Patients (94 cases) with recurrent spontaneous abortion in the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2014 to January 2016 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Dydrogesterone Tablets, 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yunkang Syrup on the basis of the control group, 20 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the difference of clinical efficacy and serum cytokine levels in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and pregnancy success rate in the control group was 80.85% and 74.47%, which were significantly lower than 95.74% and 93.62% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, TNF- α , and IFN- γ levels in two groups significantly decreased, but DcR3 and TGF- β_1 levels increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serum cytokine levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yunkang Syrup combined with dydrogesterone can effectively improve pregnancy rate and improve the body cytokine levels in treatment of recurrent spontaneous abortion, which has a certain clinical application value.

Key words: Yunkang Syrup; Dydrogesterone Tablets; recurrent spontaneous abortion; VEGF; DcR3; TGF- β_1

复发性流产是产科比较常见的一种妊娠期并发症, 指连续 2 次或 2 次以上的自然流产者, 与染色体异常、免疫功能异常、生殖道感染等因素有关, 并以停经后阴道出血和腹痛为主要表现, 严重影响

收稿日期: 2017-01-23

作者简介: 许艳茹 (1979—), 主治医师, 研究方向是宫颈癌前病变的防治。Tel: 13199887690 E-mail: pq1980vip@163.com

*通信作者 姚丽艳 (1962—), 博士, 主任医师, 研究方向主要是妇科内分泌。E-mail: 860518967@qq.com

患者身心健康^[1]。地屈孕酮具有改善雌激素和孕激素功能,有利于卵子着床及发育^[2]。孕康糖浆具有健脾固肾、养血安胎的功效^[3]。因此,本研究采用孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产患者,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集 2014 年 1 月—2016 年 1 月在新疆医科大学第二附属医院进行诊治的 94 例复发性流产患者为研究对象,所有患者均符合复发性流产诊断标准^[4]。其中年龄 24~38 岁,平均年龄(28.75±1.36)岁;流产 2~7 次,平均流产(3.57±0.25)次。

排除标准:(1)异位妊娠者;(2)夫妻双方染色体异常者;(3)因男方因素所致流产者;(4)伴有肿瘤、糖尿病、高血压等疾病者;(5)伴有精神障碍及不配合治疗者;(6)生殖器官解剖结构异常者;(7)应用过保胎类或激素类药物者;(8)未签署知情协议书者。

1.2 药物

地屈孕酮片由 Abbott Biologicals B.V.生产,规格 10 mg/片,产品批号 130812、150607;孕康糖浆由上海海虹实业(集团)巢湖今辰药业有限公司生产,规格 180 mL/瓶,产品批号 130814、150609。

1.3 分组及治疗方法

依据治疗方案的差别分为对照组(47 例)和治疗组(47 例),对照组年龄 24~36 岁,平均年龄(28.71±1.32)岁;流产 2~6 次,平均流产(3.52±0.21)次。治疗组年龄 24~38 岁,平均年龄(28.78±1.39)岁;流产 2~7 次,平均流产(3.59±0.28)次。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均在妊娠第 5 周开始治疗。对照组患者口服地屈孕酮片,10 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服孕康糖浆,20 mL/次,3 次/d。两组患者连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈:连续治疗 12 周后患者症状、体征完全消

失或明显改善,彩超显示胎儿发育良好;有效:连续治疗 12 周后患者临床症状、体征较治疗前有所改善,彩超显示胎儿存活;无效:连续治疗 12 周后患者症状、体征没有改善,治疗期间流产或彩超显示胎儿发育停止。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

采用双抗体夹心法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,采用 ELISA 法检测血管内皮生长因子(VEGF)、诱骗受体 3(DcR3)、干扰素- γ (IFN- γ) 及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平的变化情况。

1.6 不良反应

分析比较治疗过程中两组患者可能发生的呕吐、皮疹、性欲改变、腹痛、头痛等药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

运用 SPSS 19.0 统计软件进行统计数据处理,两组治疗前后血清 VEGF、TNF- α 、IFN- γ 、DcR3 和 TGF- β_1 水平的比较选用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,临床疗效的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈 11 例,有效 27 例,无效 9 例,总有效率为 80.85%,妊娠成功率为 74.47%;治疗组患者治愈 27 例,有效 18 例,无效 2 例,总有效率为 95.74%,妊娠成功率为 93.62%,两组总有效率和妊娠成功率分别比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血清细胞因子水平比较

治疗后,两组患者血清 VEGF、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于同组治疗前,而 DcR3、TGF- β_1 水平均明显高于同组治疗前,同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述血清细胞因子指标改善水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	妊娠成功率/%
对照	47	11	27	9	80.85	74.47
治疗	47	27	18	2	95.74*	93.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清细胞因子水平比较

Table 2 Comparison on serum cytokine levels between two groups

组别	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	DcR3/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IFN-γ/(ng·L ⁻¹)	TGF-β1/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	2 634.44±375.39	7.31±1.29	437.71±45.41	21.02±6.73	32.47±4.38
	治疗后	1 023.97±145.26*	8.93±2.41*	386.74±38.53*	17.42±2.37*	51.23±5.64*
治疗	治疗前	2 654.42±375.37	7.28±1.32	437.63±45.37	21.08±6.47	32.43±4.35
	治疗后	874.25±143.23* [▲]	13.15±2.35* [▲]	274.52±37.42* [▲]	7.64±1.15* [▲]	67.35±5.72* [▲]

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

2.3 不良反应发生情况

两组在治疗过程中均无药物相关不良反应。

3 讨论

复发性流产是产科较为常见的一种疾病,其发病原因尚不明确,可能与染色体异常、母体生殖道异常、母体内分泌异常、免疫功能异常、生殖道感染、宫颈机能不全等因素有关。临床上对其治疗方法包括免疫及抗凝治疗,其中免疫治疗操作较困难,并存在发生过敏及感染等不良后果的可能,而抗凝治疗虽然可以改善胎盘微循环障碍,但对相关免疫系统的保护作用就很低,会逐渐加重免疫损伤。所以,寻找安全有效的治疗方法是较为重要的。

地屈孕酮是临床上最为常见的一种口服孕激素,结构与孕酮相似,患者服用后不仅能改善机体孕酮不足,还可促进子宫内膜进入分泌期,并可提高子宫容受性,有利于维护宫颈正常功能,进而保护妊娠^[2]。在中医上复发性流产属于滑胎范畴,因患者气血、肾精虚弱,则冲任受损,胎元不固所致,治疗以补肾固本为主。孕康糖浆是由黄芪、补骨脂、白术(焦)、党参、当归、枸杞子、砂仁等制成的中药合剂,具有健脾固肾、养血安胎的功效^[3]。

VEGF 是调节血管生成的一种重要因子,而异常的血管生长与妊娠疾病有着密切关系,VEGF 的异常表达可导致胚胎血管生成障碍,进而引发流产^[6]。DcR3 是一种新发现的 TNFR 超家族成员,其在胚胎发育、组织重构以及免疫调节等过程中起着重要的作用^[7]。IFN-γ 是由单核细胞、淋巴细胞产生的一种细胞因子,具有影响细胞生长、分化和调节免疫功能等作用^[7]。TNF-α 为促炎症因子,在妊娠阶段其对胎盘滋养层细胞的增殖分化具有很大影响,可导致蜕膜血管损伤,阻碍胚胎着床,引发妊娠的不良反应发生^[8]。TGF-β1 是具有多种生物活性的细

胞因子,是参与机体免疫应答和炎症反应的重要因子^[9]。

本研究中,治疗后两组患者血清 VEGF、TNF-α、IFN-γ 水平均低于同组治疗前,而 DcR3、TGF-β1 水平均高于同组治疗前,但治疗组上述指标改善更明显($P < 0.05$)。说明孕康糖浆联合地屈孕酮可有效改善机体细胞因子水平。此外,对照组和治疗组有效率分别为 61.70% 和 87.23%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产的临床效果确切。

综上所述,孕康糖浆联合地屈孕酮治疗复发性流产可有效提高妊娠率和改善机体细胞因子水平,具有良好的应用价值。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 355-357.
- [2] 黄会英, 王军. 地屈孕酮片的合理应用 [J]. 当代临床医刊, 2016, 29(5): 2546.
- [3] 陈艳平. 孕康糖浆治疗先兆流产的疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2016, 3(6): 36-37.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65-66.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-258.
- [6] 郑颖, 左常婷, 王国华. VEGF 与复发性流产的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(9): 10-11, 7.
- [7] 章莉, 黄贺, 俞菁, 等. 诱骗受体 3(DcR3)在复发性流产患者血清及蜕膜组织中的表达 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(11): 795-799.
- [8] 孙燕, 陈佩, 钟莉娉, 等. TNF-α、IL-6 与复发性流产的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(25): 3940-3943.
- [9] 张素娥, 刘影. 原因不明复发性流产患者绒毛组织 TGF-β1 与 MMP-2、TIMP-2 的相关性研究 [J]. 河北医药, 2008, 30(7): 966-967.