

固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的临床研究

张春萍¹, 刘桂莹¹, 刘永艳¹, 吴林玲²

1. 天津市东丽区东丽医院 产科, 天津 300300

2. 天津中医药大学第一附属医院 妇科, 天津 300381

摘要: **目的** 探讨固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2018年12月天津市东丽区东丽医院收治的例先兆流产患者120, 随机分成对照组(60例)和治疗组(60例)。对照组口服烯丙雌醇片, 1片/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服固肾安胎丸, 1袋/次, 3次/d。两组连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者主症缓解时间, 血清孕酮(P)、人绒毛膜促性腺激素 β -亚基(β -HCG)、糖类抗原125(CA125)、妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)和血管内皮生长因子(VEGF)水平, 子宫螺旋动脉血流动力学参数。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为75.00%, 显著低于治疗组的90.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组阴道出血、腰酸胀痛及下腹坠痛的缓解时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清P、 β -HCG、PAPP-A及VEGF浓度均显著升高($P < 0.05$), 而CA125含量均显著下降($P < 0.05$); 且治疗组以上各项血清学标志物的改善效果显著好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组子宫螺旋动脉血流动力学参数值均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组比对照组下降更为明显($P < 0.05$)。**结论** 固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产有助于迅速缓解患者临床症状, 维持正常妊娠, 整体疗效确切, 且安全可靠。

关键词: 固肾安胎丸; 烯丙雌醇片; 先兆流产; 人绒毛膜促性腺激素 β -亚基; 糖类抗原125; 血管内皮生长因子

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-0893-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.015

Clinical study on Gushen Antai Pills combined with allylestrenol in treatment of threatened abortion

ZHANG Chun-ping¹, LIU Gui-ying¹, LIU Yong-yan¹, WU Lin-ling²

1. Department of Obstetrics, Tianjin Dongli District, Dongli Hospital, Tianjin 300300, China

2. Department of Gynecology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Gushen Antai Pills combined with allylestrenol in treatment of threatened abortion. **Methods** Patients (120 cases) with threatened abortion in Tianjin Dongli District, Dongli Hospital from June 2016 to December 2018 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Allylestrenol Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gushen Antai Pills on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the relief time of main symptom, the serum level of P, β -HCG, CA125, PAPP-A and VEGF, hemodynamic parameters of uterine spiral artery in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 75.00%, which was significantly lower than 90.00% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of vaginal bleeding, low back pain and lower abdomen falling pain in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of P, β -HCG, CA125, PAPP-A and VEGF in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the CA125 level was significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological markers in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hemodynamic parameters of uterine spiral artery in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gushen Antai Pills combined with allylestrenol in treatment of threatened abortion can relieve the clinical symptoms, maintain normal pregnancy, has overall effect, with

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科研基金项目 (2017kz043)

作者简介: 张春萍, 主要从事产科工作。E-mail: zhanghuayongkl@163.com

safety and reliability.

Key words: Gushen Antai Pills; Allylestrenol Tablets; threatened abortion; β -HCG; CA125; VEGF

先兆流产是育龄期妇女的常见疾病,近年来,因受生育年龄推迟、环境污染、人工流产率高及工作压力大等因素影响,其发病率有所升高。患者临床表现以少量阴道流血、腰酸胀痛和下腹坠痛等为主,且盆腔检查示子宫大小与妊娠周数相符、胎膜完整(未破)、子宫颈口未开、妊娠物未排出^[1]。目前临床针对先兆流产的相关保胎措施主要包括卧床休息、补充足够的营养物质及药物(如孕激素类药物、促性腺激素类药物和中医药等)保守治疗等^[2]。烯丙雌醇是一种孕激素类药物,具有松弛子宫平滑肌、免疫调节、维持蜕膜化子宫内膜及改善子宫血液供应等重要作用,是先兆流产患者常用口服保胎药^[3]。固肾安胎丸具有滋阴补肾、固冲安胎的功效,主治先兆流产肾阴虚证^[4]。本研究对先兆流产采取固肾安胎丸联合烯丙雌醇进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 12 月天津市东丽区东丽医院收治的 120 例先兆流产患者为研究对象,其中年龄 21~40 岁,平均年龄(27.5 ± 3.8)岁;停经时间 35~70 d,平均时间(47.3 ± 6.9)d;孕次 1~3 次,平均孕次(1.8 ± 0.6)次。

纳入标准:(1)符合先兆流产诊断标准^[5];(2)孕 12 周前;(3)年龄 20~40 岁且有生育要求的妇女;(4)自愿签订知情同意书;(5)无子宫解剖结构异常。

排除标准:(1)伴有烯丙雌醇使用的禁忌证或慎用情况者;(2)阴道出血由其他疾患所致者;(3)肝肾功能不全者;(4)对固肾安胎丸或烯丙雌醇片中任何成分过敏者;(5)合并精神疾病或智能障碍等无法配合本次实验的情况者;(6)入组前有针对性对本次先兆流产的保胎治疗史者;(7)伴有营养不良、生殖道感染等其他情况者。

1.2 药物

烯丙雌醇片由常州四药制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20160105、20170601、20180507;固肾安胎丸由北京勃然制药有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 160311、170205、180109。

1.3 分组和治疗方法

随机将这 120 例患者分成对照组(60 例)和治

疗组(60 例)。其中对照组年龄 22~40 岁,平均年龄(27.9 ± 4.0)岁;停经时间 36~70 d,平均时间(47.5 ± 7.1)d;孕次 1~3 次,平均孕次(1.9 ± 0.8)次。治疗组年龄 21~39 岁,平均年龄(27.2 ± 3.5)岁;停经时间 35~68 d,平均时间(46.9 ± 6.6)d;孕次 1~3 次,平均孕次(1.7 ± 0.5)次。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以相同的基础治疗,包括心理疏导、严禁性生活、卧床休息及营养支持等。对照组口服烯丙雌醇片,1 片/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服固肾安胎丸,1 袋/次,3 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:腹痛及阴道流血停止 7 d,妊娠继续;超声诊断活胎。好转:症状及体征(如腹痛、阴道流血和腰酸胀痛等)较前缓解,妊娠继续。无效:不及以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主症缓解时间 统计两组主要症状(阴道出血、腰酸胀痛及下腹坠痛)的缓解时间。

1.5.2 血清孕酮(P)、人绒毛膜促性腺激素 β -亚基(β -HCG)、糖类抗原 125(CA125)、血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、血管内皮生长因子(VEGF)水平 采受试者治疗前后肘静脉血 6 mL,低温、低速(4°C 、3 000 r/min)离心 10 min 后分离血清,并于 -20°C 冰箱中冻存备用;采取化学发光免疫分析仪(北京科美生物,型号 CHEMCLIN1500)及其配套试剂盒(化学发光法)检测 P、 β -HCG、CA125 含量;运用瑞士哈美顿公司产的 Microlab F.A.M.E 型酶标仪测定血清 PAPP-A、VEGF 浓度,试剂盒(酶联免疫法)均购自上海抚生。

1.5.3 子宫螺旋动脉血流动力学参数 利用荷兰飞利浦产的 HD7 型彩色多普勒超声诊断仪及其配套腹部探头 C5-2 常规检测患者治疗前后子宫螺旋动脉的血流动力学状况,检查前嘱受检者饮水充盈膀胱,具体是对子宫及双侧附件区进行多切面扫描与观察,获取子宫螺旋动脉(孕囊下方)彩色血流最明显处的血流频谱,主要观察其收缩期 S 波流速与舒张期 D 波流速比值(S/D)及阻力、搏动指数(RI

和PI)变化。

1.6 不良反应观察

汇总实验对象因用药而致的副反应。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 20.0 处理数据,计数资料以百分数表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 18 例,好转 27 例,无效 15 例,总有效率为 75.00%;治疗组治愈 23 例,好转 31 例,无效 6 例,总有效率为 90.00%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组主症缓解时间比较

与对照组相比,治疗后治疗组患者阴道出血、腰酸胀痛及下腹坠痛的缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 P、 β -HCG、CA125、PAPP-A 和 VEGF 水平比较

治疗后,两组血清 P、 β -HCG、PAPP-A 及 VEGF

浓度均显著高于治疗前 ($P < 0.05$),而 CA125 含量均显著下降 ($P < 0.05$);且治疗组以上各项血清学标志物的改善效果显著好于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组子宫螺旋动脉血流动力学参数比较

治疗后,两组子宫螺旋动脉血流动力学参数 (S/D、RI 及 PI) 值均显著低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组比对照组下降更为明显 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组均未见明显副作用。

3 讨论

先兆流产属于妊娠期常见病,现代医学认为该病的病因十分复杂,可能与子宫解剖结构因素、遗传因素、免疫因素、内分泌因素、血栓前状态及其他不良因素等有关^[7]。当前黄体支持与孕激素补充是临床治疗先兆流产的基本策略,主要药物包括黄体酮类、雌激素、烯丙雌醇及促性腺激素类等^[8]。其中烯丙雌醇作为外源性孕激素,主要可能通过刺激内源性生殖内分泌激素(如 P、 β -HCG 等)分泌、增强绒毛膜活性等多种方式,改善胎盘功能;亦能通过提高子宫的兴奋阈值、减轻前列腺素对子宫的

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	18	27	15	75.00
治疗	60	23	31	6	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主症缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the relief time of main symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	阴道出血停止时间/d	腰酸胀痛缓解时间/d	下腹坠痛缓解时间/d
对照	60	8.17 $\pm$ 2.25	5.39 $\pm$ 1.16	5.85 $\pm$ 1.33
治疗	60	7.03 $\pm$ 1.94*	4.28 $\pm$ 0.90*	4.67 $\pm$ 1.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 P、 β -HCG、CA125、PAPP-A 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum P, β -HCG, CA125, PAPP-A and VEGF level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	P/(nmol·L ⁻¹)	β -HCG/(U·L ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	PAPP-A/(mU·L ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
对照	60	治疗前	33.41 $\pm$ 7.95	4 738.95 $\pm$ 847.26	37.69 $\pm$ 8.85	1 042.83 $\pm$ 316.71	124.63 $\pm$ 35.72
		治疗后	42.56 $\pm$ 9.38*	77 538.41 $\pm$ 18 692.75*	30.28 $\pm$ 7.30*	3 254.78 $\pm$ 641.92*	175.80 $\pm$ 46.65*
治疗	60	治疗前	34.68 $\pm$ 8.39	4 896.20 $\pm$ 902.55	36.02 $\pm$ 9.41	989.27 $\pm$ 294.50	118.59 $\pm$ 37.41
		治疗后	48.21 $\pm$ 10.43*▲	110 472.86 $\pm$ 24 617.93*▲	27.53 $\pm$ 5.96*▲	5 136.74 $\pm$ 827.59*▲	207.96 $\pm$ 43.83*▲

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4 两组子宫螺旋动脉血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on hemodynamic parameters of uterine spiral artery between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	S/D	RI	PI
对照	60	治疗前	6.51±1.63	2.44±0.61	0.85±0.10
		治疗后	5.90±1.47*	2.18±0.54*	0.80±0.09*
治疗	60	治疗前	6.20±1.75	2.32±0.53	0.83±0.08
		治疗后	5.33±1.28* [▲]	1.91±0.45* [▲]	0.76±0.07* [▲]

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

刺激作用、升高催产素酶的浓度及活性等多重途径,抑制子宫收缩,进而维持妊娠^[9]。此外本品的优势在于孕激素活性是黄体酮的数倍、使用方便且口服吸收完全、无雄激素和雌激素样作用、长期使用也不易引起内分泌紊乱及患者顺应性佳等。

先兆流产在中医归属于“胎动不安”“胎漏”等范畴。中医认为冲任损伤、胎元不固是该妊娠并发症的主要病机,而肾阴虚是其常见病因。固肾安胎丸属于安胎保产类中成药,组方是以明·龚延贤《寿世保元》中的保胎安胎名方一安胎饮为基础方加减化裁而来,主要是由10味药材制成,具有滋阴养血、补肾培元、强腰固冲、除湿安胎等功效,切中肾阴虚型先兆流产之中医病因病机要点。文献显示固肾安胎丸具有抑制正常及妊娠子宫平滑肌收缩、减弱子宫平滑肌活动力、降低子宫平滑肌收缩频率和幅度、保胎等作用^[4]。同时一项Meta分析表明早期先兆性流产采取固肾安胎丸辅助黄体酮治疗,能进一步提高总有效率及患者血中P和雌激素浓度,且无严重不良事件发生^[10]。本研究中治疗组的主症缓解时间、总有效率均显著优于对照组,另外所有患者都未发生明显副反应。说明使用固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产能起到协同增效作用,同时并不产生额外的副作用。

P是维持妊娠的关键激素之一,具有松弛子宫肌纤维、维持子宫内环境稳定及防止胚胎被母体排斥等作用,妊娠8周前由滋养细胞和妊娠黄体分泌,随后胎盘逐渐成为其合成与分泌的主要场所,该生殖激素的血中含量应随妊娠进展而逐渐增高^[11]。 β -HCG为妊娠特异性标记物,由合体滋养细胞合成,故先兆流产患者血中 β -HCG含量高低能客观反映胎盘中此类细胞活性情况,同时该糖蛋白激素可能通过维持早期妊娠黄体生长、刺激妊娠黄体产生P和雌激素等方式,维持妊娠^[12]。CA125是一种高度糖基化及高分子量的黏蛋白,大量存在于母体蜕

膜、羊水及胎儿绒毛膜中,其血中水平变化能有效反映先兆流产病人蜕膜细胞的破坏程度及预测患者临床结局^[13]。PAPP-A属于大分子糖蛋白,主要是由胎盘蜕膜细胞及合体滋养细胞合成并分泌,参与正常妊娠维持,其血中水平随孕周增加而逐渐升高,能特异而敏感地反映先兆流产患者胎盘发育状况、胎儿宫内发育及健康情况^[14]。VEGF可良性调节早期无血管胚胎的发育、刺激内膜增生与分化及促进胚胎着床等多种生物学效应,在早期胚胎发育及着床过程中发挥着关键作用,其血中浓度高低直接影响先兆流产病人的胚胎发育质量^[15]。正常胚胎着床后,子宫螺旋动脉管壁的肌层结构因滋养细胞的生长、侵蚀而逐渐消失,使得动脉管腔增大、阻力降低,以适应胎儿对血流供应的需求;当螺旋动脉因滋养细胞发育及侵蚀能力减弱而重铸不良时,会引起其血流动力学参数S/D、RI及PI异常升高,因此先兆流产患者子宫螺旋动脉的血流动力学状态能反映其胚胎的生长发育情况^[16]。本研究中治疗组治疗后血清生殖内分泌激素及CA125、PAPP-A、VEGF水平和子宫螺旋动脉血流动力学参数的改善效果较对照组均显著更优。提示先兆流产病人采取固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗更有助于维持正常妊娠。

综上所述,固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的整体疗效良好,能明显缩短患者临床症状的缓解时间,改善子宫螺旋动脉的血流动力学,促进胎儿及胎盘的生长发育,且患者耐受性好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邓玉娥,杜小利.先兆流产的临床研究进展[J].中国民族民间医药,2016,25(15):55-57.
- [2] 刘德广,马红丽,王宇,等.先兆流产治疗的研究进展[J].中国医药导报,2019,16(5):30-33.
- [3] 中国药品生物制品检定所.进口药品复核标准汇编2002年[M].北京:中国药品生物制品检定所,2002:383.

- [4] 翟华强, 王燕平, 翟胜利, 等. 医大师金世元中成药学讲稿 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 559.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 462-463.
- [6] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 794-795.
- [7] 王静. 先兆流产病因研究进展 [J]. 齐鲁护理杂志, 2007, 13(9): 100-101.
- [8] 张向阳, 张湘婷. 药物治疗先兆流产的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2018, 11(34): 179-181.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 605.
- [10] 李萍, 王有龙, 耿燕楠, 等. 固肾安胎丸联合黄体酮治疗早期先兆性流产 Meta 分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(1): 13-18.
- [11] 曹杰. 血清孕酮及绒毛膜促性腺激素的检测在早期先兆流产中的临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013, 5(3): 185-188.
- [12] 申萍, 杨佳双, 林小旭. 先兆流产孕妇血清孕酮与 β -绒毛膜促性腺激素检测的临床意义 [J]. 白求恩医学院学报, 2011, 9(4): 273-274.
- [13] 罗平, 谭丽娟, 明芳. 血清CA125水平监测与先兆流产预后关系的研究 [J]. 检验医学, 2006, 21(5): 485-487.
- [14] 李敏, 王庆一. 先兆流产孕妇妊娠相关血浆蛋白A含量测定及意义 [J]. 广州医药, 1999, 30(5): 42.
- [15] 黄红丽, 黄桓, 黄珂, 等. 血管内皮生长因子与早期妊娠不良结局初探 [J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(7): 800-802.
- [16] 王宝金, 王新月, 付喜玲, 等. 彩色多普勒超声监测子宫螺旋动脉血流与早期先兆流产预后的关系 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(9): 1132-1135.