

安胎丸联合黄体酮治疗早期先兆流产的临床研究

李莉, 高静, 田磊

南开大学附属医院 天津市第四医院 妇产科, 天津 300222

摘要: 目的 探讨安胎丸联合黄体酮软胶囊治疗早期先兆流产的临床效果。方法 选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月南开大学附属医院收治的 98 例早期先兆流产患者, 使用随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组口服黄体酮软胶囊, 0.2 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服安胎丸, 1 丸/次, 2 次/d。所有患者均连续治疗 14 d。观察两组临床疗效, 统计两组典型临床症状消失时间。比较治疗前后两组子宫螺旋动脉血流参数[阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)]及血清生殖激素[孕酮 (P)、人绒毛膜促性腺激素 β 亚基 (β -hCG)]、辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子[肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-10]水平。结果 治疗组保胎有效率是 93.9%, 较对照组 (79.6%) 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗组阴道出血停止时间、腹痛消失时间、腰痛消失时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前对比, 两组治疗后子宫螺旋动脉 RI、PI 均显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 P、 β -HCG 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组治疗后血清 TNF- α 水平均显著下降, 血清 IL-10 水平均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 TNF- α 水平低于对照组, 血清 IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 安胎丸联合黄体酮对早期先兆流产患者具有确切的临床疗效, 是缓解患者症状的安全有效方案, 并能进一步改善子宫血流状态、提高体内生殖激素水平及纠正 Th1/Th2 细胞因子的失衡状态。

关键词: 安胎丸; 黄体酮软胶囊; 早期先兆流产; 生殖激素; Th1/Th2 细胞因子

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-1071-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.027

Clinical study of Antai Pills combined with progesterone in treatment of early threatened abortion

LI Li, GAO Jing, TIAN Lei

Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Fourth Hospital, The Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Antai Pills combined with progesterone in treatment of early threatened abortion. **Methods** A total of 98 patients with early threatened abortion admitted to The Affiliated Hospital of Nankai University from July 2019 to July 2021 were selected and divided into control group and treatment group by random number table method, with 49 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Progesterone Soft Capsules, 0.2 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Antai Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. The efficacy of the two groups was observed, and the disappearance time of the typical clinical manifestations of the two groups was counted. The blood flow parameters of the uterine spiral arteries [resistance index (RI), pulsatility index (PI)] and serum reproductive hormones [progesterone (P), human chorionic gonadotropin β subunit (β -hCG)], Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), helper T cells (Th)1/Th2 cytokines [tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-10], progesterone induction block Factor (PIBF) level before and after treatment were compared. **Results** The effective rate of foetus preservation in treatment group was 93.9%, significantly higher than 79.6% in control group ($P < 0.05$). The stop time of vaginal bleeding, the disappear time of abdominal pain and the disappear time of back pain in two groups were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the uterine spiral artery RI and PI in two groups was significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum P and β -HCG in two groups were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科研基金项目 (2017kz183)

作者简介: 李莉, 副主任医师, 研究方向是妇科和产科疾病的诊疗。E-mail: herh1000213@163.com

The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, serum TNF- α level was significantly decreased, but serum IL-10 level was significantly increased in two groups after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum TNF- α level in the treatment group was lower than that in the control group, but the serum IL-10 level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Antai Pills combined with progesterone has a definite clinical effect on patients with early threatened abortion. It is a safe and effective solution to relieve the symptoms of patients, and can further improve the uterine blood flow, increase the level of pregnancy maintenance related factors in the body, and correct Th1/Th2 cytokines state of imbalance.

Key words: Antai Pills; Progesterone Soft Capsules; early threatened abortion; reproductive hormones; Th1/Th2 cytokines

早期先兆流产是妇产科常见妊娠疾病，是指在妊娠早期（妊娠 ≤ 12 周）出现阴道少量出血，伴阵发性轻微下腹痛或腰骶部不适，可持续数天或数周，有导致流产的可能，也可经适当治疗后继续妊娠^[1]。该病发病率 20%~25%，多由孕妇体质虚弱或劳累、外伤（性交、不当阴道内诊）所致，若未得到及时有效的治疗则会引起流产甚至反复自然流产，严重危害患者的身心健康。目前西医治疗早期先兆流产以孕激素补充疗法应用最为广泛^[2]。其中黄体酮是临床常用的孕激素，能减少妊娠期子宫兴奋性，保护子宫内膜，维持胎盘正常功能及保障胚胎发育^[3]。但单用孕激素治疗的保胎效果较为有限。中医将早期先兆流产归为“胎漏下血”范畴，中医认为本病主要是由气血虚弱导致冲任损伤，不能摄血养胎所致。安胎丸为中药制剂，有调理气血、养血安胎之功效，适用于气血亏虚型先兆流产^[4]。因此，本研究对早期先兆流产采取安胎丸联合黄体酮软胶囊进行治疗，取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月南开大学附属医院收治的 98 例早期先兆流产患者，年龄 21~35 岁，平均年龄 (28.5 ± 3.8) 岁；阴道出血时间 1~7 d，平均时间 (3.9 ± 1.1) d；孕周 5~10 周，平均孕周 (7.2 ± 1.5) 周。

纳入标准：（1）符合早期先兆流产诊断标准^[5]；（2）对安胎丸和黄体酮软胶囊无使用禁忌证；（3）年龄 20~35 岁；（4）既往无生殖系统器质性病变史；（5）自愿签订知情同意书；（6）首次妊娠且为单胎。

排除标准：（1）夫妻一方或双方染色体异常；（2）伴有重要脏器（心、肺、肝、肾等）功能不全；（3）入组前有保胎治疗史；（4）近期有外伤或感染史；（5）男方精液常规检查异常；（6）确诊为异位妊娠或葡萄胎；（7）女方生殖道畸形或子宫发育异常；（8）患有自身免疫性疾病、精神疾病或内分泌

疾病等其他疾患。

1.2 药物

安胎丸由江西保利制药有限公司生产，规格 6 g/丸，产品批号 1905063、2006154；黄体酮软胶囊由浙江爱生药业有限公司生产，规格 0.1 g/粒，产品批号 20190506、20191110。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组，每组各 49 例。其中对照组年龄 21~34 岁，平均年龄 (28.2 ± 3.5) 岁；阴道出血时间 1~7 d，平均时间 (3.8 ± 0.9) d；孕周 5~10 周，平均 (6.9 ± 1.4) 周。治疗组年龄 22~35 岁，平均 (28.7 ± 4.0) 岁；阴道出血时间 1~7 d，平均 (4.1 ± 1.2) d；孕周 5~10 周，平均孕周 (7.4 ± 1.7) 周。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组均补充叶酸、禁止性生活、卧床休息、避免劳累及剧烈运动和饮食调整。对照组口服黄体酮软胶囊，0.2 g/次，1 次/d。治疗组在对照组基础上口服安胎丸，1 丸/次，2 次/d。两组连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

有效：治疗后典型临床表现（阴道出血量、下腹痛及腰痛）有所减轻，B 超检查显示胚胎发育和子宫大小基本正常；无效：治疗后典型临床表现（阴道出血量、下腹痛及腰痛）未减轻，甚或加重，甚至流产，B 超检查显示胚胎停止发育或发育不良。

保胎有效率=有效例数/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 记录两组典型临床症状（阴道出血、腹痛、腰痛）消失时间。

1.5.2 超声指标 治疗前后在患者仰卧位下探查其双侧子宫螺旋动脉血流多普勒信号，仪器为美国 GE 公司产的 Logiq E9 型彩色多普勒超声诊断仪及其配套探头（频率 5.0 MHz），主要观察阻力指数（RI）和搏动指数（PI）变化。

1.5.3 血清生殖激素和血清 Th1/Th2 细胞因子 治疗前后采集每位患者空腹肘静脉血 9 mL，离心 10

min (3 000 r/min, 半径 15 cm), 留取血清, -40°C 冻通天塔存储备用; 选用德国西门子公司产的 CI2000 型化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒 (化学发光法) 测定血清孕酮 (P)、人绒毛膜促性腺激素 β 亚基 ($\beta\text{-hCG}$) 水平; 运用美国赛默飞公司产的 Multiskan Sky 型酶标仪检测血清辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子, 包括肿瘤坏死因子 (TNF) $-\alpha$ 、白细胞介素 (IL) -10 水平, 试剂盒 (酶联免疫法) 购自上海酶研生物科技有限公司; 操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

观察患者用药过程中出现的不良反应/事件。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 24.0 处理数据, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组保胎疗效比较

治疗后, 治疗组保胎有效率是 93.9%, 较对照

组 (79.6%) 显著提高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组典型临床表现消失时间比较

两组阴道出血停止时间、腹痛消失时间、腰痛消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组子宫螺旋动脉血流动力学指标比较

与治疗前对比, 两组治疗后子宫螺旋动脉 RI、PI 均显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组保胎疗效比较

Table 1 Comparison on the efficacy of fetal protection between two groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	保胎有效率/%
对照	49	39	10	79.6
治疗	49	46	3	93.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组典型临床消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance time of typical clinical manifestations between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	典型临床消失时间/d		
		阴道出血停止时间	腹痛消失时间	腰痛消失时间
对照	49	8.63 \pm 2.12	6.28 \pm 1.53	5.52 \pm 1.26
治疗	49	7.49 \pm 1.77*	4.95 \pm 1.16*	4.41 \pm 1.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组子宫螺旋动脉血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemodynamic indexes of uterine spiral arteries between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RI		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	0.64 \pm 0.14	0.57 \pm 0.11*	1.46 \pm 0.17	1.33 \pm 0.13*
治疗	49	0.66 \pm 0.13	0.50 \pm 0.08* [▲]	1.42 \pm 0.15	1.25 \pm 0.10* [▲]

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

2.4 两组血清生殖激素水平比较

治疗后, 两组血清 P、 $\beta\text{-HCG}$ 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清细胞因子水平比较

与治疗前相比, 两组治疗后血清 TNF- α 水平均显著下降, 血清 IL-10 水平均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 TNF- α 水平低于对照组, 血

清 IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

所有患者均无明显不良反应/事件发生。

3 讨论

近年来, 由于环境污染日益严重、饮食习惯改变、社会压力增大及产妇高龄化等因素, 致使早期先兆流产逐渐成为妇产科常见疾病。现代医学认为, 该妊娠早期疾病的发生与胚胎因素 (染色体异常)、

表 4 两组血清生殖激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum reproductive hormones levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	P/(nmol·L ⁻¹)		β-HCG/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	52.45±7.92	69.79±10.24*	9 989.52±2 308.14	16 438.25±3 556.03*
治疗	49	51.63±8.15	84.33±11.08*▲	10 149.68±2 268.84	20 543.61±3 329.70*▲

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 5 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF-α/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	149.52±30.11	73.66±17.92*	95.73±24.18	142.48±33.84*
治疗	49	152.05±28.65	60.89±14.18*▲	92.64±22.75	179.58±30.63*▲

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

母体因素(全身性疾病、强烈应激与不良习惯及内分泌、免疫功能、生殖器官异常等)、环境因素等密切相关^[7]。从西医角度来看,多数早期先兆流产患者伴有黄体功能障碍,致使子宫内膜分泌反应不足,甾体激素(包括孕、雌激素)和蛋白激酶缺乏。而孕酮(黄体酮)是由卵巢黄体分泌的孕激素,能抑制子宫兴奋性,松弛子宫肌纤维,利于胎儿在子宫内的生长发育;若孕酮分泌不足,则可导致子宫内膜发育迟缓,不能维持正常妊娠。因此目前临床针对早期先兆流产主要采用孕激素类药物来进行黄体支持治疗^[8]。黄体酮作为临床常用的孕激素,主要通过改善黄体功能和子宫内膜发育、增强胎盘内分泌、促进胎盘正常化及拮抗前列腺素所致的子宫收缩等途径,改善妊娠情况^[9]。且本品为天然孕激素,无雄激素活性,相对于合成孕激素能减少胎儿畸形发生率。一项 Meta 分析^[10]显示,孕激素补充治疗可降低先兆流产患者的流产率(RR=0.73, 95% CI=0.59~0.92),且口服孕激素对提高胚胎存活率及降低流产风险更有利。因此,口服用药是早期先兆流产患者采用黄体酮进行孕激素补充治疗时比较理想的给药方式。

从中医角度来看,早期先兆流产属于“胎漏”“胎动不安”等范畴,其病因归根结底为冲任虚损以致胎元不稳,而气血亏虚是造成冲任脉虚的主要原因。气血生化不足或耗伤太过,则气虚不足以载胎,血虚不足以养胎元,气血虚弱而不能固摄胎元。故安胎当以调气、补血、固冲任为要。安胎丸为中药

复方制剂,其组方源自东汉张仲景《金匱要略》中的经典古方当归散,主要是由 5 味药材(当归、制川芎、炒白芍、黄芩、白术)经现代制药工艺精制而成的中药丸剂,有健脾益气、补血止痛、行气止血、养血安胎之功效,正契合气血亏虚型早期先兆流产之中医病机要点。郭涓^[11]将安胎丸与地屈孕酮片两者联合用于治疗不明原因复发性流产的研究发现,该用药方案的整体疗效显著,且副作用少,并对患者心理状况的改善也有一定积极作用。本研究显示,治疗组采取安胎丸联合黄体酮软胶囊治疗后,保胎有效率达 93.9%,较对照组的 79.6% 显著提高,且患者各项典型临床症状消失时间均比对照组显著缩短,同时治疗期间所有患者未见明显副作用。提示安胎丸联合黄体酮是一种治疗早期先兆流产的安全有效方案。

女性生殖器的血供主要来源于子宫动脉和卵巢动脉。孕早期子宫动脉血流灌注不足可能是导致母婴不良妊娠结局的重要因素。子宫螺旋动脉是子宫动脉的终末分支,对卵巢雌、孕激素高度敏感,是营养子宫内膜的主要血管。正常情况下,子宫螺旋动脉于妊娠第 5~7 周在滋养细胞不断浸润下发生管腔扩大和重塑,末梢血管阻力降低,血流参数 RI 和 PI 呈下降趋势,从而满足妊娠血氧供应,并供给胚胎生长发育所需营养物质,是胎盘形成的重要环节;但在病理状态下,血流参数 RI 和 PI 的下降幅度比正常妊娠时要小,子宫螺旋动脉高阻力状态可通过直接或间接(即降低子宫内膜血管化程度)影

响血流灌注及母胎间血氧供应,妨碍妊娠的维持,甚至导致流产等不良妊娠结局^[12]。此外,体内生殖激素水平也是临床诊断与监测早期先兆流产的重要指标;其中 P 作为甾体激素,能促进子宫内膜向分泌期转化,抑制神经元兴奋性,参与神经保护,并能显著影响子宫内膜形态学,确保胚胎稳定,而这是维持正常妊娠的关键; β -HCG 是滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,可通过促使妊娠黄体发育、增加甾体激素分泌及抑制孕早期的排卵和淋巴细胞免疫活性,参与妊娠的建立与维持^[13]。本研究显示,治疗后,治疗组对子宫螺旋动脉血流参数 RI 和 PI 的降低作用及对血清 P、 β -HCG 水平的升高作用较对照组更显著;提示安胎丸联合黄体酮对早期先兆流产患者子宫螺旋动脉血流状态和体内生殖激素的改善效果要比单用黄体酮更显著。

免疫学因素对早期先兆流产的发生发展具有重要影响。其中 Th1/Th2 细胞因子间的平衡对维持妊娠至关重要,正常妊娠状态下主要表现为特殊的 Th2 现象,Th1 细胞处于抑制状态,当二者维持平衡的比例被打破,则会出现病理性妊娠。Th1 型细胞因子主要介导细胞免疫,TNF- α 的过度表达则可通过促进前列腺素合成、兴奋子宫平滑肌、激发 Th1 型免疫反应、诱导滋养细胞凋亡、排斥胚胎组织、激活凝血系统栓塞胎盘组织等途径,最终引起胚胎免疫损伤;而 Th2 型细胞因子 IL-10 主要介导体液免疫,通过激活滋养层细胞及抑制 Th1 型细胞因子生成、单核巨噬细胞依赖性抗原表达和 CD4⁺ T 细胞增殖活性,来产生免疫保护,减少母体对胎儿的免疫排斥反应,从而利于维持妊娠和促进胎儿生长发育^[14]。本研究显示,治疗后,治疗组对血清 TNF- α 水平的降低作用及对血清 IL-10 水平的升高作用较对照组更显著;表明安胎丸联合黄体酮能进一步改善早期先兆流产患者体内免疫内环境稳态,有利于保胎成功。

综上所述,安胎丸联合黄体酮治疗早期先兆流

产的保胎效果显著,可安全有效地减轻患者症状,并能进一步改善子宫血流状态、提高体内生殖激素水平及纠正失衡的 Th1/Th2 细胞因子网络,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苗晓凯. 68 例先兆流产患者的临床表现及治疗 [J]. 中外医疗, 2012, 31(18): 30.
- [2] 王安妮, 冯欣, 赵志刚. 先兆流产药物治疗策略进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(2): 32-35.
- [3] 应明华, 徐从轩, 张自强, 等. 黄体酮临床研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2018, 26(5): 361-364, 367.
- [4] 中国药典 [S]. 一部, 2020: 928-929.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学(上册) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 462-463.
- [6] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本) [M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2010: 542-544.
- [7] 周海玲. 先兆流产病因与治疗进展 [J]. 现代医学与健康研究: 电子版, 2019, 3(24): 5-7.
- [8] 姜丹妮, 聂小鑫. 孕激素治疗先兆流产的临床研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(3): 269-272, 277.
- [9] 翟艳. 黄体酮临床应用研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(7): 110-112.
- [10] Li L, Zhang Y, Tan H, et al. Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: A systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG-Int J Obstet Gy*, 2020, 127(9): 1055-1063.
- [11] 郭涓. 安胎丸联合地屈孕酮片治疗不明原因复发性流产的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(35): 85-87.
- [12] 雷琳, 白姣, 任青, 等. 子宫螺旋动脉血流参数检测联合血清孕酮、 β -HCG 测定预测早期先兆流产结局的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(28): 4383-4385.
- [13] 樊晓然. 血清 β -HCG 及孕酮检测在先兆流产的临床应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(3): 113-115.
- [14] 吴少卿, 廖旭东, 文道林. 先兆流产孕妇 Th1/Th2 细胞因子平衡状况分析 [J]. 检验医学, 2011, 26(11): 756-758.

[责任编辑 金玉洁]