

乐孕宁颗粒联合利托君治疗先兆流产的临床研究

朱骊¹, 杨俊娟¹, 吴春磊²

1. 郑州市妇幼保健院 妇产科, 河南 郑州 450053

2. 河南省中医院 内科, 河南 郑州 450002

摘要: **目的** 探讨乐孕宁颗粒联合盐酸利托君片治疗先兆流产的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 10 月—2021 年 12 月在郑州市妇幼保健院就诊的 100 例先兆流产患者, 按照随机数字表法将 100 例患者分为对照组和治疗组, 每组有 50 例。对照组患者口服盐酸利托君片, 2 片/次, 每 6 小时 1 次; 治疗组在对照组治疗的基础上温水冲服乐孕宁颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者治疗 14 d。观察两组的疗效, 比较两组的腹痛、阴道出血、宫缩消失时间以及血清中妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)、糖蛋白抗原 125 (CA125)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (Tim-3)、 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、孕酮、雌二醇水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 96.00%, 高于对照组的总有效率 82.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者腹痛、阴道出血、宫缩消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 PAPP-A、Tim-3 水平较治疗前升高, 血清 CA125 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 PAPP-A、Tim-3 水平明显高于对照组, 血清 CA125 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 β -HCG、孕酮、雌二醇水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组血清 β -HCG、孕酮、雌二醇水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乐孕宁颗粒联合盐酸利托君片治疗先兆流产的疗效确切, 可改善临床症状, 调节 PAPP-A、Tim-3、CA125、 β -HCG、孕酮、雌二醇水平, 安全性较好。

关键词: 乐孕宁颗粒; 盐酸利托君片; 先兆流产; 宫缩消失时间; 妊娠相关血浆蛋白 A; 糖蛋白抗原 125; T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3; β 人绒毛膜促性腺激素孕酮; 雌二醇

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)12-2839-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.030

Clinical study on Leyunning Granules combined with ritodrine in treatment of threatened abortion

ZHU Li¹, YANG Jun-juan¹, WU Chun-lei²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Women & Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, China

2. Department of Internal Medicine, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Leyunning Granules combined with Ritodrine Hydrochloride Tablets in treatment of threatened abortion. **Methods** Patients (100 cases) with threatened abortion in Women & Infants Hospital of Zhengzhou from October 2018 to December 2021 were divided into control and treatment groups according to random number table method, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ritodrine Hydrochloride Tablets, 2 tablets/time, once every 6 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Leyunning Granules 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 efficacies were evaluated, and the disappearance times of abdominal pain, vaginal bleeding, and uterine contractions, and the levels of PAPP-A, CA125, Tim-3, β -HCG, progesterone, and estradiol in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (96.00%) was higher than that of the control group (82.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance times of abdominal pain, vaginal bleeding and uterine contraction in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PAPP-A and Tim-3 in two groups were higher than those before treatment, but the serum level of CA125 in two groups was lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of PAPP-A and Tim-3 in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the serum level of CA125 was significantly lower than that in the control group

收稿日期: 2022-04-15

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020350)

作者简介: 朱骊 (1973—), 女, 广东茂名人, 副主任医师, 本科, 研究方向为妇产科。E-mail: 18639577814@163.com

($P < 0.05$)。After treatment, the serum levels of β -HCG, progesterone, and estradiol in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$)。The serum levels of β -HCG, progesterone, and estradiol in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$)。Conclusion Leyunning Granules combined with Ritodrine Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of threatened abortion, can improve clinical symptoms, regulate the levels of PAPP-A, Tim-3, CA125, β -HCG, progesterone, and estradiol, with good safety.

Key words: Leyunning Granules; Ritodrine Hydrochloride Tablets; threatened abortion; disappearance time of uterine contractions; PAPP-A; CA125; Tim-3; β -HCG; progesterone; estradiol

先兆流产是妇产科常见的临床疾病, 主要临床表现为阴道少量血丝, 白带伴有腰痛、下腹痛等, 若不及时有效地救治, 可导致流产、堕胎等, 影响胎儿生长发育^[1]。目前临床上治疗先兆流产以药物治疗为主, 常用的药物包括黄体酮、地屈孕酮、绒毛膜促性腺激素、维生素 E、镇静药、 β 阻滞剂等^[2]。利托君属于 β_2 肾上腺素能受体激动剂, 具有广泛的宫缩作用, 能延长妊娠时间, 发挥保胎、养胎的作用^[3]。乐孕宁颗粒是由黄芪、党参、白芍、补骨脂、大枣等组成的中药复方制剂, 能健脾养血、安胎补肾、调经活血, 临床上用于先兆流产的治疗^[4]。本研究选取在郑州市妇幼保健院就诊的 100 例先兆流产患者, 使用乐孕宁颗粒联合盐酸利托君片治疗, 分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 10 月—2021 年 12 月在郑州市妇幼保健院就诊的 100 例先兆流产患者。患者年龄 20~34 岁, 平均 (28.36 \pm 2.24) 岁; 妊娠时间 32~74 d, 平均 (54.75 \pm 8.35) d; 流产 0~2 次, 平均 (1.12 \pm 0.36) 次; 产次 0~2 次, 平均 (1.11 \pm 0.25) 次; 阴道出血 1~6 d, 平均 (3.18 \pm 0.87) d。

纳入标准: (1) 符合先兆流产的诊断标准^[5]; (2) 临床资料完整; (3) 患者均知情同意; (4) 单胎妊娠; (5) 近 14 d 内未进行相关治疗; (6) 子宫大小与妊娠周数相符。

排除标准: (1) 伴有妊娠并发症; (2) 重要器官严重功能不全; (3) 对乐孕宁颗粒、利托君过敏; (4) 伴有妇科病变; (5) 人工辅助生殖受孕; (6) 精神异常, 不配合治疗; (7) 自身内分泌系统、免疫系统病变; (8) 染色体异常。

1.2 药物

乐孕宁颗粒由江西杏林白马药业股份有限公司生产, 规格 5 g/袋, 产品批号 20180902、20190703、20200530、20210207。盐酸利托君片由广东华南药业集团有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号

20180811、20190627、20200411、20210319。

1.3 分组与治疗方法

按照随机数字表法将 100 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者年龄 20~33 岁, 平均 (28.08 \pm 2.18) 岁; 妊娠时间 32~72 d, 平均 (54.62 \pm 8.46) d; 流产 0~2 次, 平均 (1.18 \pm 0.38) 次; 产次 0~2 次, 平均 (1.08 \pm 0.22) 次; 阴道出血 1~6 d, 平均 (3.14 \pm 0.88) d。治疗组患者年龄 20~34 岁, 平均 (28.64 \pm 2.30) 岁; 妊娠时间 33~74 d, 平均 (54.88 \pm 8.23) d; 流产 0~2 次, 平均 (1.06 \pm 0.34) 次; 产次 0~2 次, 平均 (1.14 \pm 0.28) 次; 阴道出血 1~6 d, 平均 (3.22 \pm 0.86) d。两组患者的基本资料无明显差异, 具有临床可比性。

对照组患者口服盐酸利托君片, 2 片/次, 每 6 小时 1 次; 治疗组在对照组治疗的基础上温水冲服乐孕宁颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者在治疗 14 d 后统计疗效。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

治愈: 活胎, 妊娠继续, 阴道出血、腹痛症状消失; 好转: 妊娠继续, 症状明显缓解; 无效: 未达到好转标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 记录患者腹痛、阴道出血、宫缩消失时间。

1.5.2 血清指标 采集患者在治疗前后的肘部外周静脉血 6 mL, 经离心分离出血清, 在嘉鹏 Keebio-MR100 型全自动酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)、糖蛋白抗原 125 (CA125)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (Tim-3) 水平, 试剂盒均由深圳迈瑞公司生产。

1.5.3 激素指标 采用免疫化学发光法测定血清中 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、孕酮、雌二醇水平, 试剂盒均由上海舒话生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者心悸、腹泻、呕吐、肝功能异常等药

物不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 进行分析, 使用 χ^2 检验比较组间的计数资料, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 以独立 t 检验进行组间比较, 以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 96.00%, 高于对照组的总有效率 82.00% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状消失时间比较

治疗后, 治疗组患者腹痛、阴道出血、宫缩消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 PAPP-A、Tim-3 水平较治疗前升高, 血清 CA125 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 PAPP-A、Tim-3 水平明显高于对照组, 血清 CA125 水平明显低于对照组 ($P <$

0.05), 见表 3。

2.4 两组激素指标比较

治疗后, 两组的血清 β -HCG、孕酮、雌二醇水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组血清 β -HCG、孕酮、雌二醇水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

3 讨论

先兆流产常发生于孕早期, 病因复杂, 主要包括黄体功能不足、全身性病变、生殖器官结构异常、免疫功能、创伤、遗传基因缺陷等^[7]。近年来, 随着饮食习惯的改变和生活压力的增大, 加之生活环境的影响, 先兆流产的患病人群逐年增长^[8]。

利托君是临床常用的抑制宫缩药物, 能与子宫壁胎儿受体结合, 促进细胞内环磷酸腺苷的分泌, 降低钙离子内流, 从而抑制子宫平滑肌收缩, 降低子宫对前列腺素的敏感性^[9]。中医认为先兆流产属

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	19	22	9	82.00
治疗	50	28	20	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组腹痛、阴道出血、宫缩的消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance times of abdominal pain, vaginal bleeding, and uterine contractions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腹痛消失时间/d	阴道出血消失时间/d	宫缩消失时间/d
对照	50	4.10 \pm 0.92	5.25 \pm 1.18	5.41 \pm 1.21
治疗	50	3.25 \pm 0.86*	4.10 \pm 1.03*	4.57 \pm 1.10*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 PAPP-A、CA125、Tim-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of PAPP-A, CA125, and Tim-3 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PAPP-A/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(IU·mL ⁻¹)	Tim-3/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	7.06 \pm 1.34	104.62 \pm 22.04	2.09 \pm 0.54
		治疗后	8.29 \pm 1.60*	74.54 \pm 15.90*	2.60 \pm 0.63*
治疗	50	治疗前	7.10 \pm 1.26	105.87 \pm 21.53	2.14 \pm 0.52
		治疗后	9.31 \pm 1.75* [▲]	62.90 \pm 13.67* [▲]	3.26 \pm 0.71* [▲]

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 β -HCG、孕酮、雌二醇水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of β -HCG, progesterone, and estradiol between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	β -HCG/(mIU·mL ⁻¹)	孕酮/(ng·mL ⁻¹)	雌二醇/(pg·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	3 010.26 ± 550.42	25.20 ± 6.48	314.07 ± 47.03
		治疗后	5 166.79 ± 681.97*	40.54 ± 7.30*	529.13 ± 58.92*
治疗	50	治疗前	2 941.89 ± 536.10	24.19 ± 6.20	310.98 ± 46.17
		治疗后	8 621.50 ± 947.23*▲	49.36 ± 8.75*▲	615.35 ± 72.80*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心悸/例	腹泻/例	呕吐/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	50	2	1	1	1	10.00
治疗	50	1	0	1	1	5.00

于“胎动不安”“胎漏”的范畴, 主要病机为气血亏虚、肾虚、脾虚、血热、外伤等引起患者冲任不固, 肾气亏虚, 脾气虚弱, 无法摄血养胎, 导致胚胎失养^[10]。乐孕宁颗粒由党参、黄芪、白术、杜仲、续断、当归等组成, 能健脾益气、补血活血、补益冲任、调经活血、滋阴补肾, 符合先兆流产的病机^[11]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率高于对照组, 腹痛、阴道出血、宫缩消失时间均短于对照组, 提示乐孕宁颗粒联合利托君治疗先兆流产的疗效显著, 并有助于提高主要症状的改善。

Tim-3 能抑制 T 效应细胞的分化, 诱导其凋亡, 调节妊娠免疫耐受, 在维持妊娠中发挥重要作用, 在先兆流产患者外周血的水平降低, 影响母体免疫反应^[12]。PAPP-A 是一种高分子糖蛋白, 主要是由胎盘蜕膜、滋养层细胞产生, 能促进滋养层细胞增殖分化, 调节母体的免疫反应, 保护胎儿免受排斥, 促进受精卵着床, 维持胎儿、胎盘正常生长发育^[13]。CA125 主要存在于羊水、胎儿绒毛膜、母体蜕膜细胞内, 与滋养层细胞分离、蜕膜细胞破坏有关, 先兆流产患者 CA125 水平明显高于健康人群^[14]。本研究显示, 治疗组的 PAPP-A、Tim-3 水平高于对照组, CA125 水平低于对照组, 提示乐孕宁颗粒联合利托君有助于改善先兆流产患者的免疫功能, 有助于降低蜕膜细胞损伤。

孕酮主要是由黄体分泌的激素, 能促进子宫肌肉松弛, 降低纤维兴奋度, 先兆流产患者的孕酮水平下降, 无法维持正常子宫妊娠环境^[15]。 β -HCG 能维持胎盘生长, 刺激胎盘滋养层细胞增殖, 促使妊

娠黄体的形成, 维持黄体功能正常, 促进孕酮的分泌^[16]。雌二醇是先兆流产的重要检测指标, 其水平降低可导致子宫内膜雌孕激素受体水平明显减少, 引起胚胎发育异常^[17]。本研究结果显示, 治疗组的血清 β -HCG、孕酮、雌二醇水平高于对照组, 提示乐孕宁颗粒联合利托君有助于改善先兆流产患者性激素分泌, 对维持妊娠具有积极意义。本研究结果还显示, 两组药物不良反应无明显差异, 提示乐孕宁颗粒联合利托君治疗先兆流产的药物安全性良好, 不会增加不良反应的风险。

综上所述, 乐孕宁颗粒联合盐酸利托君片治疗先兆流产的疗效确切, 可改善临床症状, 调节 PAPP-A、Tim-3、CA125、 β -HCG、孕酮、雌二醇水平, 安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王静. 先兆流产病因病机的研究进展 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2006, 18(1): 87-90.
- [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] 麦丽逢, 何家成. 间苯三酚联合利托君对晚期先兆流产的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(2): 320-321.
- [4] 游露. 乐孕宁颗粒联合地屈孕酮治疗早孕先兆流产患者的疗效及对分娩结局的影响 [J]. 江西医药, 2021, 56(12): 2268-2270.
- [5] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 67-68.

- [6] 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] 苏莉, 杜小利, 李娜, 等. 先兆流产病因学研究进展 [J]. 山西中医, 2018, 34(4): 57-59.
- [8] 刘婉婷, 唐晓旭. 213 例早期先兆流产孕妇的流行病学特点及危险因素 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(7): 32-33.
- [9] 杨梅. 硫酸镁联合利托君治疗先兆流产的效果分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(26): 96-97.
- [10] 杨淑珍, 翟文炜. 辨证治疗先兆流产 86 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 269-270.
- [11] 李邹金, 刘中华, 熊媛华, 等. 黄体酮胶丸联合乐孕宁颗粒治疗先兆流产 58 例疗效观察 [J]. 中医药导报, 2011, 17(9): 37-39.
- [12] 梁贤, 迟学静, 叶乔生. 外周血单核细胞上 Tim-3、PD-1 在原因不明复发性流产及先兆流产中的表达特征及临床意义 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(10): 1574-1577.
- [13] 李秋梅. PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中的表达及与妊娠不良结局的相关性分析 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(23): 3986-3987.
- [14] 冯佩明, 赵亮, 王晓岩, 等. 先兆流产患者卵黄囊直径、血清 CA-125 水平与妊娠结局的关系 [J]. 山东医药, 2011, 51(27): 102-103.
- [15] 蔡雪梅. 血清孕酮、雌二醇联合 β -HCG 检测预测先兆流产结局的意义分析 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(2): 90-92.
- [16] 陈焮励. 血清孕酮、HCG 对先兆流产患者临床结局预测价值研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(2): 162-165.
- [17] 张雪华. 血清雌二醇水平对早期先兆流产预后的预测价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 198-200.

[责任编辑 解学星]