

乐孕宁颗粒联合阿托西班牙治疗晚期先兆流产的临床研究

郭利红¹, 魏彩芬¹, 王芳², 沙晓星¹, 董辉³

1. 邯郸市妇幼保健院 产三科, 河北 邯郸 056000

2. 河北工程大学附属医院 护理部, 河北 邯郸 056002

3. 邯郸市妇幼保健院 遗传科, 河北 邯郸 056000

摘要: **目的** 观察乐孕宁颗粒联合醋酸阿托西班牙注射液治疗晚期先兆流产的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 3 月—2021 年 12 月邯郸市妇幼保健收治 100 例晚期先兆流产患者, 采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予醋酸阿托西班牙注射液, 初始剂量 6.75 mg, 缓慢静脉注射, 时间 > 1 min; 紧接着醋酸阿托西班牙注射液 7.5 mg/mL 溶入 0.9% 氯化钠注射液 405 mL, 持续静脉滴注 3 h, 24 mL/h; 然后持续静脉滴注 45 h, 8 mL/h。治疗组在对照组基础上口服乐孕宁颗粒, 5 g/次, 3 次/d, 持续治疗 14 d。比较两组临床疗效、症状评分、子宫动脉血流动力学、血清细胞因子。**结果** 治疗组的总有效率 94.00% 较对照组的总有效率 80.00% 更高, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰痛、下腹坠痛、阴道出血评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组的腰痛、下腹坠痛、阴道出血评分较对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 PI、RI 较对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 γ -干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平下降, 血清白细胞介素-10 (IL-10) 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 IFN- γ 、TNF- α 水平较对照组低, 血清 IL-10 水平较对照组高 ($P < 0.05$)。**结论** 乐孕宁颗粒联合醋酸阿托西班牙注射液治疗晚期先兆流产的效果确切, 能减轻临床体征, 改善子宫胎盘灌注, 调节血清细胞因子水平。

关键词: 乐孕宁颗粒; 醋酸阿托西班牙注射液; 晚期先兆流产; 阴道出血评分; 搏动指数; γ -干扰素; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-10

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)10-2630-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.030

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

GUO Lihong¹, WEI Caifen¹, WANG Fang², SHA Xiaoxing¹, DONG Hui³

1. Department III of Obstetrics, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan 056000, China

2. Department of Nursing, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, China

3. Department of Genetics, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan 056000, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of Leyunning Granules combined with Atosiban Acetate Injection in treatment of late threatened abortion. **Methods** A total of 100 patients with late threatened abortion in Handan Maternal and Child Health Hospital from March 2020 to December 2021 were selected and divided into random number table method, with 50 cases in each group. Patients of the control group was treated with Atosiban Acetate Injection, the initial dose was 6.75 mg, and the time of slow intravenous injection was > 1 min, then Atosiban Acetate Injection 7.5 mg/mL was dissolved into 0.9% sodium chloride injection 405 mL, and continued intravenous infusion for 3 h, 24 mL/h, then the intravenous infusion was continued for 45 h, 8 mL/h. Patients in the treatment group was *po* administered with Leyunning Granules on the basis of the control group, 5 g/ time, 3 times daily, and continued treatment for 14 d. The clinical efficacy, symptom score, uterine arterial hemodynamics, and serum cytokines were compared between two groups. **Results** The total effective rate (94.00%) in the treatment group was higher than 80.00% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of lumbar soreness, lower abdominal pain, and vaginal bleeding were decreased in both groups ($P < 0.05$), and the scores of lumbar soreness, lower abdominal pain, and vaginal bleeding

收稿日期: 2024-03-15

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20231932)

作者简介: 郭利红, 女, 副主任医师, 本科, 擅长产科常见病的诊治。E-mail: 1072934338@qq.com

in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PI and RI in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and PI and RI in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ and TNF- α were decreased, but the levels of IL-10 were increased ($P < 0.05$). And the levels of IFN- γ and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group, but the levels of IL-10 in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Leyunning Granules combined with Atosiban Acetate Injection has good effect and safety in treatment of late threatened abortion. It can effectively relieve symptoms of patients, improve uterine placental perfusion status, and reduce inflammatory response.

Key words: Leyunning Granules; Atosiban Acetate Injection; late threatened abortion; vaginal bleeding score; PI; IFN- γ ; TNF- α ; IL-10

先兆流产是最常见妊娠早期疾病,我国妊娠妇女患病率高达 25%~40%,其中约 50%最终会发生流产,因此先兆流产已成为危害妇幼健康的主要卫生问题之一^[1]。晚期先兆流产发生在孕 12~28 周,临床主要特征为腰酸痛、下腹坠痛、阴道出血,会严重危害母婴生命安全^[2]。及时给予保胎治疗对改善母婴结局尤为重要。阿托西班牙是催产素拮抗剂,能抑制子宫收缩,松弛子宫平滑肌,有保胎作用,是近年治疗早孕的热点药物^[3]。乐孕宁颗粒是中药复方制剂,有调经活血、健脾养血、补肾安胎的功效,临床上常用于治疗先兆流产^[4]。鉴于此,本研究选取邯郸市妇幼保健院收治 100 例晚期先兆流产患者,探究了乐孕宁颗粒联合醋酸阿托西班牙注射液的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月—2021 年 12 月邯郸市妇幼保健院收治 100 例晚期先兆流产患者。年龄 20~40 岁,平均年龄 (30.04 ± 4.58) 岁;孕次 1~6 次,平均孕次 (3.50 ± 1.14) 次;孕周 12~28 周,平均孕周 (19.00 ± 3.28) 周;产次 0~2 次,平均 (0.82 ± 0.35) 次;人工流产史 39 例,自然流产史 27 例。研究方案通过邯郸市妇幼保健院医院伦理学委员会批准进行,审批号 L2021-01005。

纳入标准:(1)符合先兆流产的诊断标准^[5]:停经后有早孕反应,阴道流血量少于月经量,常伴有下腹隐痛;妊娠试验阳性;妇科检查宫颈口未开,子宫大小和停经周数相符;B 超可见胎动、胎心。(2)依从性良好,能积极配合检查和治疗。(3)患者知情本研究,签订知情同意书。

排除标准:(1)重度子痫前期。(2)严重心、肾、肝、肺功能异常。(3)宫口开大 ≥ 2 cm。(4)合并羊水过少、胎儿宫内缺氧、绒毛膜羊膜炎。(5)严重感染性疾病。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组年龄 21~40 岁,平均年龄 (30.24 ± 4.32) 岁;孕次 1~6 次,平均孕次 (3.43 ± 1.02) 次;孕周 12~28 周,平均 (18.76 ± 3.04) 周;产次 0~2 次,平均 (0.85 ± 0.28) 次;人工流产史 18 例,自然流产史 15 例。治疗组年龄 20~39 岁,平均年龄 (29.84 ± 4.41) 岁;孕次 1~6 次,平均孕次 (3.57 ± 1.09) 次;孕周 12~28 周,平均孕周 (19.23 ± 3.35) 周;产次 0~2 次,平均产次 (0.79 ± 0.32) 次;人工流产史 21 例,自然流产史 12 例。两组一般资料均衡可比,具有可比性。

对照组给予醋酸阿托西班牙注射液(海南中和药业股份有限公司生产,规格 5 mL:37.5 mg,产品批号 31201001、31210301、31210801),初始剂量 6.75 mg,缓慢静脉注射,时间 > 1 min;紧接着醋酸阿托西班牙注射液 7.5 mg/mL(共 45 mL)溶入 0.9%氯化钠注射液 405 mL,持续静脉滴注 3 h,24 mL/h;然后持续静脉滴注 45 h,8 mL/h。治疗组在对照组基础上口服乐孕宁颗粒(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 190905、191103、200401),5 g/次,3 次/d,持续治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

治愈:腹痛、阴道流血停止 7 d,妊娠继续,超声诊断活胎;好转:临床症状、体征较前缓解,妊娠继续;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 症状评分 将腰酸痛、下腹坠痛、阴道出血按无、轻、中、重依次计 0、2、4、6 分,计算各症状评分^[6]。

1.4.2 子宫动脉血流动力学 治疗前后使用 GE Voluson E10 彩色多普勒超声仪(北京泰华技术有限公司)监测子宫动脉血流动力学指标搏动指数(PI)、

阻力指数 (RI) 变化。

1.4.3 血清因子 治疗前后晨起取患者空腹静脉血 3 mL, 离心 (3 500 r/min, 8 cm), 取血清, 采用酶联免疫吸附法测定血清 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者不良反应 (腹泻、头晕、呕吐) 发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 处理数据, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验、Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组的总有效率 94.00%较对照组的总有效

率 80.00%更高, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状评分比较

治疗后, 两组腰酸痛、下腹坠痛、阴道出血评分均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组的腰酸痛、下腹坠痛、阴道出血评分较对照组低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组子宫动脉血流动力学比较

治疗后, 两组 PI、RI 均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 PI、RI 较对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 IFN- γ 、TNF- α 水平下降, 血清 IL-10 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 IFN- γ 、TNF- α 水平较对照组低, 血清 IL-10 水平较对照组高 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率无显著差异, 见表 5。

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	22	18	10	80.00
治疗	50	28	19	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom scores changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腰酸痛评分	下腹坠痛评分	阴道出血评分
对照	50	治疗前	3.15 $\pm$ 0.59	2.59 $\pm$ 0.47	4.05 $\pm$ 0.57
		治疗后	1.22 $\pm$ 0.27*	0.82 $\pm$ 0.26*	1.10 $\pm$ 0.31*
治疗	50	治疗前	3.09 $\pm$ 0.63	2.64 $\pm$ 0.44	4.12 $\pm$ 0.48
		治疗后	0.87 $\pm$ 0.24*▲	0.61 $\pm$ 0.15*▲	0.72 $\pm$ 0.23*▲

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 两组血流动力学变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemodynamic changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PI/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	RI/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	50	治疗前	2.28 $\pm$ 0.40	0.79 $\pm$ 0.30
		治疗后	1.65 $\pm$ 0.26*	0.64 $\pm$ 0.16*
治疗	50	治疗前	2.32 $\pm$ 0.38	0.83 $\pm$ 0.24
		治疗后	1.47 $\pm$ 0.21*▲	0.58 $\pm$ 0.13*▲

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	46.78±2.27	44.35±1.57	234.86±18.72
		治疗后	34.51±1.67*	47.14±1.89*	213.64±15.39*
治疗	50	治疗前	47.16±2.41	44.78±1.86	236.53±16.25
		治疗后	31.43±1.35*▲	50.23±2.38*▲	194.76±13.48*▲

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 incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	头晕/例	呕吐/例	发生率/%
对照	50	1	2	1	8.00
治疗	50	1	0	1	4.00

3 讨论

晚期先兆流产指孕 12~28 周内,孕妇出现阴道少量流血,或伴随下腹坠胀、下腹痛,未排出妊娠物的症状,如果阴道流血增加、下腹坠胀、下腹痛加剧,可发展成流产[7]。晚期先兆流产发生率虽然较低,仅占 20%,但此时孕妇心理状态已由孕早期担忧转变成对胎儿的希冀,此时出现流产,无疑会使孕妇身心受到巨大伤害[8]。目前晚期先兆流产发病机制仍未明确,多认为与免疫因素、遗传因素、环境因素、母体内分泌疾病有关,临床治疗方面以抑制宫缩为主[9]。

阿托西班属于缩宫素受体抑制剂,能结合子宫肌层上缩宫素受体,抑制 Ca²⁺内流,松弛子宫平滑肌,抑制宫缩,延长孕期,提高胎儿成活率,达到保胎目的,且该药物对子宫特异性较高,妊娠晚期孕妇使用不易出现并发症,更加安全[10]。晚期先兆流产属中医“胎漏”“胎动不安”范畴,病机为脾虚、肾虚、气血亏虚、血热等,患者难以摄血养胎,致使胚胎失养[11]。乐孕宁颗粒由黄芪、党参、杜仲、白术、当归、断续等制成,能补血活血、健脾益气、调经活血、补益冲任,契合晚期先兆流产病机[12]。研究证实,先兆流产孕妇使用乐孕宁颗粒治疗,效果显著,且安全方便[13];乐孕宁颗粒治疗先兆流产能调高血清孕酮水平,提高保胎率[14]。本研究中,治疗组的总有效率高于对照组,腰痛、下腹坠痛、阴道出血评分低于对照组,证实乐孕宁颗粒联合阿托西班对晚期先兆流产的效果更好。

子宫动脉 PI、RI 是反映子宫内膜受容性和血流

灌注状态的指标,PI、RI 值越高,提示血管阻力越大,子宫和卵巢灌注越差,流产风险越高[15]。本研究结果发现,乐孕宁颗粒联合阿托西班能降低晚期先兆流产孕妇 PI、RI,改善子宫和卵巢灌注,降低流产风险。

IFN- γ 是免疫反应中心协调因子,能促进 TNF- α 或淋巴毒素释放,加重炎症[16]。TNF- α 属于促炎细胞因子,由单核巨噬细胞分泌,具备多种生物学功能[17]。IL-10 为抗炎因子,抗炎活性、免疫抑制效应较强,能抑制致炎因子合成和炎症细胞迁移[18]。IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子增加会影响胚胎着床,诱发流产,而 IL-10 对胚胎则有保护作用[19]。本研究中,治疗组血清 IFN- γ 、TNF- α 水平较低,血清 IL-10 水平较高,表明乐孕宁颗粒联合阿托西班治疗晚期先兆流产能进一步调控血清细胞因子水平。

综上,乐孕宁颗粒联合醋酸阿托西班注射液治疗晚期先兆流产的效果确切,能减轻临床体征,改善子宫胎盘灌注,调节血清细胞因子水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhou J, Huang Z, Pan X, *et al.* New thoughts in exploring the pathogenesis, diagnosis, and treatment of threatened abortion [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(3): 284-285.
[2] 赵艳丽,魏粤晓,李建丽,等. 晚期先兆流产患者阴道分泌物及宫颈管长度变化及对预后的相关性 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(6): 716-720.
[3] 黄诗华,张映辉,谭伟涛. 醋酸阿托西班对高龄晚期先兆早孕孕妇血清性激素与妊娠结局的影响 [J]. 中国临

- 床研究, 2019, 32(4): 542-544.
- [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] 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: 795.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-259.
- [7] 钟韵. 孕 24~28 周晚期先兆流产的研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(5): 422-425.
- [8] 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.
- [9] 左圣兰, 黄熙理. 晚期先兆流产研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 194-197.
- [10] 张海玲, 张庆. 阿托西班、利托君治疗双胎晚期流产和早产的临床分析 [J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4): 398-400.
- [11] 覃婷, 李卫红, 宁敏, 等. 中医辨证治疗先兆流产的情况 [J]. 医学综述, 2021, 27(5): 978-981.
- [12] 朱骊, 杨俊娟, 吴春磊. 乐孕宁颗粒联合利托君治疗先兆流产的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(12): 2839-2843.
- [13] 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.
- [14] 苏凤珍. 乐孕宁颗粒治疗先兆流产 35 例临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(6): 80-81.
- [15] 梅佩红. 阴道彩色多普勒超声检测子宫动脉血流与早期先兆流产结局的关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(11): 1102-1105.
- [16] 邓飞涛, 欧阳为相, 朱剑文, 等. 早期先兆流产细胞因子的检测及临床价值分析 [J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(5): 483-486.
- [17] 周露. TNF- α 和 IL-10 水平与先兆流产的相关性分析 [J]. 中国民康医学, 2021, 33(17): 117-118.
- [18] 宋芳, 赵紫薇, 陈晶, 等. 血清白细胞介素 10 水平与先兆流产的关系 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(17): 33-35.
- [19] 吴林玲, 闫颖, 陈婉珍, 等. 先兆流产患者阴道微生态与局部免疫 Th1/Th2 失衡研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(16): 3748-3751.

[责任编辑 解学星]