

乐孕宁颗粒联合烯丙雌醇治疗习惯性流产的临床研究

侯晓霞¹, 郭晓莉^{2*}, 贾亮¹

1. 西北妇女儿童医院 妇产科, 陕西 西安 710000

2. 延安市人民医院 妇科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 研究乐孕宁颗粒联合烯丙雌醇治疗习惯性流产的临床效果。**方法** 选取 2022 年 3 月—2023 年 11 月西北妇女儿童医院收治的习惯性流产患者 204 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 102 例。对照组口服烯丙雌醇片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服乐孕宁颗粒, 5 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗至妊娠第 5 个月末。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间、性激素水平、血清炎症因子水平和保胎成功率。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率高于对照组 (90.20% vs 82.35%, $P < 0.05$)。治疗组阴道出血、下腹坠胀和腰酸腹痛症状缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组人绒毛膜促性腺激素 β (β -HCG)、雌二醇 (E_2)、孕酮 (P) 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组各项性激素指标水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组各项炎症指标水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组保胎成功率为 92.16%, 明显高于对照组的 81.37%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乐孕宁颗粒联合烯丙雌醇对习惯性流产有良好的应用, 可促进症状消退, 改善激素水平, 降低血清炎症因子水平, 提高患者的保胎成功率。

关键词: 乐孕宁颗粒; 烯丙雌醇片; 习惯性流产; 性激素; 炎症因子; 保胎成功率

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-2058-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.029

Clinical study on Leyunning Granules combined with allylestrenol in treatment of habitual abortion

HOU Xiaoxia¹, GUO Xiaoli², JIA Liang¹

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women's and Children's Hospital, Yan'an 716000, China

2 Department of Gynecology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Leyunning Granules combined with allylestrenol in treatment of habitual abortion. **Methods** Patients (204 cases) with habitual abortion in Northwest Women's and Children's Hospital from March 2022 to November 2023 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 102 cases. Patients in the control group were *po* administered with Allylestrenol Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Leyunning Granules on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated until the end of the 5th trimester. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, and the symptom relief time, serum sex hormone levels, inflammatory indicators levels and rate of fetal protection in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group (90.20% vs 82.35%, $P < 0.05$). The relief time of vaginal bleeding, lower abdominal distension and lumbago and abdominal pain symptoms in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β -HCG, E_2 , and P in both groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of various sex hormone indicators in treatment group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-8, and TNF- α in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of various inflammatory indicators in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the success rate of maintaining pregnancy in treatment group was 92.16%.

收稿日期: 2025-03-04

基金课题: 陕西省重点研发计划项目 (2021SF-040)

作者简介: 侯晓霞, 女, 主治医师, 研究方向是盆腔器官脱垂手术和子宫内脱等妇产科相关疾病。E-mail: houxiaoxia1138@163.com

*通信作者: 郭晓莉, 主治医师, 研究方向是妇产科。E-mail: 932567365@qq.com

significantly higher than 81.37% in control group. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion Leyunning Granules combined with Allylestrenol Tablets has good clinical efficacy in the treatment of habitual abortion, which can alleviate various symptoms, increase the level of sex hormones, reduce the level of serum inflammatory factors, improve the success rate of fetal protection.

Key words: Allylestrenol Tablets; Leyunning Granules; habitual abortion; sex hormone; inflammatory factors; rate of fetal protection

习惯性流产是育龄期妇女有妊娠意愿且在妊娠过程中出现 ≥ 3 次的自然流产,主要集中在患者孕 28 周之前,在临床上也称为复发性流产,是妇产科常见的妊娠并发症^[1]。患者常表现为阴道流血、下腹坠胀和腰酸腹痛等症状,严重影响患者的妊娠状态,并随着病情的进展,患者症状不断加重,胚胎组织随之娩出,导致妊娠过程的终止^[2]。习惯性流产的发生对妇女患者的身心健康状态及正常生育过程具有严重的负面影响。目前,常用的治疗方法是补充孕激素,其中孕激素衍生物烯丙雌醇通过补充机体的孕激素,促进胎盘功能正常化,拮抗前列腺素对子宫的刺激作用,维持正常的妊娠状态^[3-4]。由于习惯性流产发病原因复杂多样,单一的烯丙雌醇片治疗也存在疗效不足的问题,且长期服用激素类药物还会引起患者内分泌功能紊乱等问题。乐孕宁颗粒是补肾安胎和养血健脾的良药,既往临床用于脾肾两虚导致的先兆流产的治疗有良好的效果^[5]。本研究中将乐孕宁颗粒与烯丙雌醇片联合用于习惯性流产患者的治疗,评估对患者的治疗效果,以期为此类患者的临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 3 月—2023 年 11 月西北妇女儿童医院收治的 204 例习惯性流产患者为研究对象,年龄 21~41 岁,平均年龄(29.98 \pm 6.24)岁,身体质量指数(BMI) 20~29 kg/m²,平均 BMI (23.89 \pm 2.92) kg/m²,流产次数 3~8 次,平均次数(5.18 \pm 0.65)次,孕周 12~27 周,平均孕周(19.25 \pm 3.06)周。

纳入标准:(1)确诊为习惯性流产符合《实用妇产科学》^[6]中标准;(2)年龄 20~45 岁;(3)患者均为单胎妊娠;(4)患者临床资料完整无缺项;(5)患者对治疗方案内容知情同意;(6)方案经本院伦理学审查批准(审理批号 KY202201007)。

排除标准:(1)伴有妊娠期糖尿病、高血压等并发症患者;(2)对烯丙雌醇片、乐孕宁颗粒过敏者;(3)肝功能障碍、罗托综合征、既往病史中有妊娠疱疹或妊娠毒血症者;(4)异位妊娠患者,染

色体异常、生殖道畸形导致流产者患者;(5)精神或认知功能异常的患者。

1.2 药物

烯丙雌醇片(常州四药制药有限公司),规格 5 mg/片,产品批号 20220102、20231004。乐孕宁颗粒(太原杏林白马药业),规格 5 g/袋,产品批号 20220105、20230610。

1.3 分组与治疗方案

204 例患者随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 102 例。对照组患者年龄 22~41 岁,平均年龄(30.65 \pm 6.34)岁;BMI 21~29 kg/m²,平均 BMI (24.01 \pm 2.92) kg/m²;流产 3~7 次,平均(5.38 \pm 0.76)次;孕周 12~26 周,平均孕周(19.34 \pm 3.12)周。治疗组年龄 21~39 岁,平均年龄(29.37 \pm 6.11)岁;BMI 20~29 kg/m²,平均 BMI (23.76 \pm 2.97) kg/m²;流产次数 3~8 次,平均次数(5.03 \pm 0.61)次;孕周 12~27 周,平均孕周(18.73 \pm 3.13)周。两组一般资料无差异。

明确妊娠后,对照组口服烯丙雌醇片,10 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服乐孕宁颗粒,5 g/次,3 次/d。两组患者均治疗至妊娠第 5 个月末,治疗期间多卧床休息,保持良好的生活习惯,调整心理状态,避免过度精神紧张等。

1.4 疗效评价标准

参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[7]制定。治愈:患者妊娠继续且超过 28 周;无效:不符合治愈标准者。

总有效率=治愈例数/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 对比两组间阴道出血、下腹坠胀、腰酸腹痛的缓解时间。

1.5.2 血清性激素水平比较 于治疗前后采集患者的空腹静脉血 4 mL,分为 2 份,以 TD5-5 型台式医用离心机(北京金新兴医疗器械厂,京房械备 20140029 号)离心分离(转速 3 000 r/min、离心半径 5 cm、离心时间 15 min),分离获得血清上清液标本,1 份血清标本以化学发光法检测人绒毛膜促性腺激素 β (β -HCG)、雌二醇(E_2)和孕酮(P),

检测仪器为 AutoLumo A1000 B 型全自动化学发光免疫分析仪（郑州安图实验仪器有限公司，豫械注准 20182220933），检测试剂盒购于江苏奥的特生物技术有限公司。

1.5.3 血清炎症因子水平比较 另外 1 份血清标本以酶联免疫吸附试验（ELISA）检测 C 反应蛋白（CRP）、白细胞介素-18（IL-8）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ），检测仪器为 TR 202A 型多功能酶标仪（青岛特锐医疗设备公司），检测试剂盒购于东莞菲鹏生物科技有限公司。

1.5.4 保胎成功率比较 对两组患者随访至分娩结束，患者成功分娩即为保胎成功，计算对比两组患者的保胎成功率。

1.6 不良反应观察

记录对比两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

以 SPSS 27.0 处理数据，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数数据行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率达 90.20%较对照组的 82.35%

提升（ $P < 0.05$ ），见表 1。

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	无效/例	总有效率/%
对照	102	84	18	82.35
治疗	102	92	10	90.20*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组阴道出血、下腹坠胀和腰酸腹痛症状缓解时间均明显短于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

经过治疗后，两组患者 β -HCG、 E_2 、P 较治疗前有了较大幅度上升（ $P < 0.05$ ），治疗组患者性激素水平高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

经过治疗后，两组患者 CRP、IL-8、TNF- α 较治疗前呈较大幅度下降（ $P < 0.05$ ），治疗组患者炎症指标低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 2 两组症状缓解时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	阴道出血缓解时间/d	下腹坠胀缓解时间/d	腰酸腹痛缓解时间/d
对照	102	8.83 \pm 1.98	10.94 \pm 2.52	15.02 \pm 2.94
治疗	102	6.41 \pm 1.42*	8.58 \pm 1.96*	11.64 \pm 2.82*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组血清性激素水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on serum sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	β -HCG/(mIU·mL ⁻¹)		E_2 /(pg·mL ⁻¹)		P/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	102	3 246.05 \pm 516.63	6 931.83 \pm 980.41*	320.48 \pm 33.92	554.12 \pm 57.12*	23.46 \pm 5.03	45.35 \pm 5.94*
治疗	102	3 214.98 \pm 498.86	7 891.41 \pm 1 022.32* [▲]	324.51 \pm 35.84	594.12 \pm 60.24* [▲]	24.14 \pm 4.37	51.23 \pm 6.19* [▲]

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 两组炎症指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-8/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	102	42.03 \pm 5.33	15.22 \pm 4.12*	122.37 \pm 12.90	70.03 \pm 8.17*	83.21 \pm 9.82	44.38 \pm 5.82*
治疗	102	43.21 \pm 4.93	11.52 \pm 3.04* [▲]	121.43 \pm 13.41	62.93 \pm 7.02* [▲]	82.13 \pm 9.47	39.84 \pm 5.47* [▲]

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.

2.5 两组保胎成功率比较

治疗后,治疗组保胎成功率为92.16%(94/102),明显高于对照组的81.37%(83/102),组间对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间,对照组和治疗组不良反应发生率(3.92% vs 4.90%)未见显著性差异。

3 讨论

研究表明多重因素参与习惯性流产的发生过程,其中常见的包括遗传和基因异常、患者内分泌功能紊乱,及妇科基础疾病如盆腔感染,机体的免疫功能异常及全身性的炎症性疾病发生等^[8-9]。对于习惯性流产的治疗主要包括增加患者的生活行为方式的改善及给予相应的药物进行保胎治疗,烯丙雌醇片是临床常用的习惯性流产的保胎药物,该药作为孕激素衍生物,通过口服的途径进入机体后能够提高妊娠期妇女的绒毛膜活性状态的上调,有助于孕妇体内的内源性P和HCG水平的增加,使患者的胎盘状态正常化,并可降低机体催产素水平,提高患者子宫的兴奋阈值,以及拮抗前列腺素对子宫的刺激作用,进而维持患者的妊娠状态^[10]。本研究中对对照组以烯丙雌醇片治疗,患者的总有效率为82.35%,表明单纯烯丙雌醇治疗也存在疗效不足的问题,可能是因为习惯性流产发病原因复杂,单一用药难以获得满意的治疗效果。

中医将本病纳入“胎漏”“滑胎”范畴,对其病机的辨证分析认为是患者受到自身正气亏虚、气血羸弱,致使患者的冲任受损,而使胎元不固,以致子宫固藏乏力,胚胎发育受阻,引起胎漏和滑胎等^[11]。中医治疗主要从益气补肾、安胎固任、调经养血等方面入手。本研究中治疗组增加乐孕宁颗粒治疗,患者总有效率显著提升,表明该药对于习惯性流产有良好治疗效果,这是因为该药是白术、黄芪、党参、当归、白芍、补骨脂、山药、杜仲、大枣和砂仁等多味中药材组成的中成药,能够发挥健脾益气、补肾益精、养血调经、固肾安胎的功效^[12-13],对于脾肾两虚导致的习惯性流产有良好的治疗效果。研究表明,乐孕宁颗粒中的生物碱及挥发油类成分对子宫活动状态有明显的抑制作用,能够抑制子宫平滑肌的收缩过程,促进患者的子宫肌肉弛缓,使血流通畅,子宫局部营养改善,也有助于胎盘组织的生长,进而达到安胎保胎的作用^[14]。因此,治疗组患者以乐孕宁颗粒联合烯丙雌醇片治疗,可发

挥协同增效的效果,进一步提高患者的治疗效果,患者的阴道出血、下腹坠胀、腰酸腹痛等症状有显著的改善。

习惯性流产的发生与患者体内性激素水平异常有密切关联,此类患者通常表现为 β -HCG、 E_2 、P分泌不足和水平偏低,其中 β -HCG是妊娠期的主要标志物,可反映胎盘发育状态^[15]。 E_2 则能提供患者子宫内膜孕激素受体水平,促进妊娠黄体合成孕激素维持正常妊娠状态^[16]。P则是孕激素的主要成分,可提高子宫内膜受容性及舒张子宫平滑肌的作用,维持胚胎在宫内的正常发育^[17]。本研究中治疗组治疗后HCG、 E_2 、P均高于对照组,表明乐孕宁颗粒的应用能够提高患者的性激素水平,主要是因为乐孕宁颗粒的活性成分能够抑制催产素的分泌,并对抗垂体后叶素和组胺类成分的活性,由此可改善机体的孕激素水平^[18]。炎症反应是习惯性流产发生的一个重要诱因,CRP、IL-8、TNF- α 均为习惯性流产患者高表达的炎症因子,其中CRP是由肝脏合成的用于保护机体的急性时相反应蛋白,在炎症反应过程中呈现高表达^[19]。IL-8是白介素家族成员,由活化T细胞产生,对机体的免疫应答和炎症反应发生有重要作用^[20]。TNF- α 是临床常见的促炎症反应发生的因子,由单核细胞、巨噬分泌产生,在炎症反应发生过程中高表达^[21]。本研究中治疗组治疗后的CRP、IL-8、TNF- α 均低于对照组,表明乐孕宁颗粒的应用能够抑制患者的炎症反应。在保胎成功率比较中,治疗组患者的保胎成功率显著高于对照组,表明乐孕宁颗粒的应用能够提高患者的保胎成功率。治疗组增加乐孕宁颗粒治疗,不良反应发生情况处于较低水平,表明该药有良好安全性。

综上所述,乐孕宁颗粒与烯丙雌醇片联合治疗习惯性流产效果显著,在缓解流产症状、提升性激素、降低炎症因子水平和提高保胎成功率方面具有显著优势,且无严重不良反应发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Houwert-de Jong M H, Eskes T K, Termijtelen A, et al. Habitual abortion: A review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1989, 30(1): 39-52.
- [2] Gruber C J, Huber J C. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97(5): 426-430.
- [3] 袁金兰, 杨岚. 烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产

- 的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(12): 1580-1582.
- [4] 史晓微. 烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产的效果研究 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(21): 152-154.
- [5] 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.
- [6] 张惜阴. 实用妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 159.
- [7] 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: 796.
- [8] 郭颖. 习惯性流产的病因及预防措施分析 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(21): 46.
- [9] La X L, Wang W J, Zhang M, *et al.* Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1300: 231-257.
- [10] 李雪梅, 朱文杰, 陈秀敏, 等. 烯丙雌醇治疗习惯性流产的临床观察 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(S1): 70-71.
- [11] 吴连珍. 习惯性流产的中医辨证治疗 [J]. 河北中医, 2001, 23(11): 833.
- [12] 刘海燕, 沈平, 王云, 等. 乐孕宁颗粒治疗早期先兆流产 30 例临床观察 [J]. 中国保健营养 (中旬刊), 2014, 28(5): 3121-3121.
- [13] 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.
- [14] 吴芸芳, 李威. 乐孕宁颗粒治疗早期先兆流产 30 例临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(6): 41-43.
- [15] Heinig J, Steinhard J, Schmitz R, *et al.* Maternal serum free beta-HCG and PAPP- α in patients with habitual abortion-influence on first-trimester screening for chromosomal abnormalities [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(9): 814-816.
- [16] Zhang L M, Zhang Y Y, Luo L, *et al.* Effects of hormone replacement therapy on endometrial hormone concentrations and progesterone receptor expression in recurrent pregnancy loss: A self-controlled study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(9): 1415-1420.
- [17] Salazar E L, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol- and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(4): 222-225.
- [18] 温金兰. 乐孕宁颗粒联合黄体酮软胶囊治疗先兆流产的效果 [J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(16): 2401-2402.
- [19] Ahmed S K, Mahmood N, Malalla Z H, *et al.* C-reactive protein gene variants associated with recurrent pregnancy loss independent of CRP serum levels: A case-control study [J]. *Gene*, 2015, 569(1): 136-140.
- [20] Hattori Y, Nakanishi T, Ozaki Y, *et al.* Uterine cervical inflammatory cytokines, interleukin-6 and-8, as predictors of miscarriage in recurrent cases [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 58(4): 350-357.
- [21] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: Focus on biologics. an updated and comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1): 40-53.

【责任编辑 金玉洁】