

固肾安胎丸联合阿司匹林治疗复发性流产的临床研究

杨敬敬, 杨春丽, 王宝金*

郑州大学第三附属医院 妇产科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨固肾安胎丸联合阿司匹林肠溶片治疗复发性流产的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2018 年 2 月郑州大学第三附属医院收治的复发性流产患者 100 例作为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者在妊娠 12 周左右口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服固肾安胎丸, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 12 周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的性激素水平、凝血指标水平和妊娠结局。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 92.00%, 显著高于对照组的 82.00%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组性激素水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的纤维蛋白原 (FIB)、纤溶酶原激活物抑制物 1 (PAI-1) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的凝血指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者凝血酶时间 (TT) 和凝血酶原时间 (PT) 治疗前后比较无差异。治疗后, 对照组和治疗组的活产率分别为 82.00%、92.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 固肾安胎丸联合阿司匹林肠溶片治疗复发性流产具有较好的临床疗效, 能够改善患者的性激素水平和血液高凝状态, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 固肾安胎丸; 阿司匹林肠溶片; 复发性流产; 性激素; 雌二醇; 凝血指标; 纤维蛋白原; 纤溶酶原激活物抑制物 1; 妊娠结局

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1100-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.046

Clinical study on Gushen Antai Pills combined with aspirin in treatment of recurrent abortion

YANG Jing-jing, YANG Chun-li, WANG Bao-jin

Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Gushen Antai Pills combined with Aspirin Enteric-coated Tablets in treatment of recurrent abortion. **Methods** Patients (100 cases) with recurrent abortion in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2016 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets at 12 weeks of gestation, 100 mg/time, once 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 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the sex hormone levels, coagulation indexes, and pregnancy outcomes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 92.00%, which was significantly higher than 82.00% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HCG, E_2 , and P levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the sex hormone levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FIB and PAI-1 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, coagulation indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with

收稿日期: 2019-01-18

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201403111)

作者简介: 杨敬敬, 女, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为普通妇科、产科。E-mail: whjkii@163.com

*通信作者 王宝金, 女, 副主任医师, 主要研究方向为普通妇科, 宫腔粘连, 复发性流产, 卵巢癌。E-mail: 307797362@qq.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in TT and PT between two groups. After treatment, the live birth rates in the control and treatment groups were 82.00% and 92.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gushen Antai Pills combined with Aspirin Enteric-coated Tablets has a good clinical effect in the treatment of recurrent abortion, can improve the levels of sexual hormones and blood hypercoagulation status of patients, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Gushen Antai Pills; Aspirin Enteric-coated Tablets; recurrent abortion; sex hormone; E_2 ; coagulation index; FIB; PAI-1; pregnancy outcome

复发性流产是指连续 2 次以上自然流产。该疾病与生殖道感染、免疫功能异常和染色体异常等因素有关, 主要临床表现以停经后腹痛、阴道出血为主^[1]。阿司匹林是临床上常用的抗凝药物, 能够改善患者子宫血栓状态, 改善患者胎盘微循环^[2]。固肾安胎丸是由地黄、何首乌和肉苁蓉等组成, 具有滋阴补肾、固冲安胎的功效^[3]。本研究选取郑州大学第三附属医院收治的 100 例复发性流产患者作为研究对象, 探讨固肾安胎丸联合阿司匹林肠溶片的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2018 年 2 月郑州大学第三附属医院收治的复发性流产患者 100 例作为研究对象, 年龄 24~36 岁, 平均年龄 (28.96 ± 3.47) 岁; 流产次数 2~5 次, 平均流产次数 (3.42 ± 0.41) 次。

纳入标准: (1) 所有患者均符合复发性流产诊断标准^[4]; (2) 所有患者均签订知情同意书。

排除标准: (1) 首次流产或异位妊娠者; (2) 合并甲状腺功能异常、肝肾功能不全; (3) 患有精神疾病, 不能配合治疗者; (4) 生殖器官解剖结构出现异常者; (5) 对本研究药物过敏。

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。对照组年龄 24~35 岁, 平均年龄 (28.99 ± 3.50) 岁; 流产次数 2~5 次, 平均流产次数 (3.48 ± 0.44) 次。治疗组年龄 24~36 岁, 平均年龄 (28.93 ± 3.44) 岁; 流产次数 2~5 次, 平均流产次数 (3.36 ± 0.39) 次。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组在妊娠 12 周左右口服阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司分包装, 规格 100 mg/片, 产品批号 151214、171619), 100 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服固肾安胎丸 (北京勃然制药有限公司生产, 规格 6 g/袋, 产品批号 151109、170924), 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均持

续治疗 12 周。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

治愈: 本次妊娠能继续; 无效: 本次妊娠仍未成功。

总有效率 = 治愈/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 激素水平 两组于治疗前后使用全自动电化学发光仪测定人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平。

1.4.2 凝血指标水平 两组于治疗前后使用日本 Sysmex 公司 CA7000 全自动凝血分析仪测定纤维蛋白原 (FIB)、纤溶酶原激活物抑制物 1 (PAI-1)、凝血酶时间 (TT) 和凝血酶原时间 (PT)。

1.4.3 妊娠结局情况 记录两组患者妊娠结局, 记录早产活婴、足月产和流产例数, 并计算活产率。

活产率 = (早产活婴 + 足月产) / 总例数

1.5 不良反应观察

密切观察患者在治疗时是否出现胃肠道反应、血小板减少、嗜睡、皮疹和荨麻疹等不良反应。

1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件处理。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 41 例, 无效 9 例, 总有效率为 82.00%; 治疗组治愈 46 例, 无效 4 例, 总有效率为 92.00%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	41	9	82.00
治疗	50	46	4	92.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者的 HCG、E₂ 和 P 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组性激素水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血指标水平比较

治疗后, 两组 FIB、PAI-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组凝血指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 TT、

PT 比较差异均无统计学意义, 见表 3。

2.4 两组妊娠结局情况比较

治疗后, 对照组早产活婴 15 例, 足月婴 26 例, 流产 9 例, 活产率为 82.00%; 治疗组早产活婴 19 例, 足月婴 27 例, 流产 4 例, 活产率为 92.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 两组患者发生了胃肠道反应、血小板减少、皮疹等药物相关不良反应。对照组和治疗组患者的不良反应发生率分别为 10.00%、8.00%, 两组比较差异没有统计学意义, 见表 5。

表 2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	HCG/(U·L ⁻¹)		E ₂ /(ng·L ⁻¹)		P/(μg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	823.59 ± 154.93	4 854.24 ± 931.58*	350.98 ± 40.95	420.89 ± 45.93*	9.56 ± 1.92	21.35 ± 2.87*
治疗	825.96 ± 155.98	6 547.58 ± 125.68*▲	351.21 ± 41.23	539.59 ± 50.84*▲	9.58 ± 1.96	33.56 ± 4.96*▲

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 两组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	FIB/(g·L ⁻¹)	PAI-1/(U·mL ⁻¹)	TT/s	PT/s
对照	治疗前	3.26 ± 0.45	1.68 ± 0.39	11.46 ± 2.42	16.84 ± 3.04
	治疗后	1.68 ± 0.39*	0.98 ± 0.21*	11.78 ± 2.51	17.08 ± 3.21
治疗	治疗前	3.29 ± 0.44	1.70 ± 0.42	11.50 ± 2.46	16.90 ± 3.12
	治疗后	1.28 ± 0.31*▲	0.44 ± 0.09*▲	11.84 ± 2.62	17.11 ± 3.23

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 4 两组妊娠结局情况比较

Table 4 Comparison on pregnancy outcomes between two groups

组别	n /例	早产活婴/例	足月婴/例	流产/例	活产率/%
对照	50	15	26	9	82.00
治疗	50	19	27	4	92.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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	胃肠道反应/例	血小板减少/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	50	3	1	1	10.00
治疗	50	2	2	0	8.00

3 讨论

复发性流产在临床上的具体发病机制尚不明确,可能与生殖道感染、母体内分泌异常和免疫功能异常等因素有关^[6]。常用治疗方法主要包括抗凝治疗、免疫治疗。抗凝治疗能够显著改善患者胎盘微循环障碍,常用抗凝药物包括阿司匹林、低分子肝素钠等药物。

阿司匹林能够通过抑制血栓素 A₂ 的合成,从而抑制血小板的活性,预防或减少微血栓的形成;并且能够刺激胎盘形成和生长所用生长因子 IL-3 的分泌,有助于胎盘的形成功^[7]。固肾安胎丸是由地黄、何首乌和肉苁蓉等组成,具有滋阴补肾、固冲安胎的功效^[8]。本研究采用固肾安胎丸联合阿司匹林治疗复发性流产。经过治疗后,治疗组总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$)。

血清 HCG、E₂、P 水平与早期妊娠流产具有一定相关性,有助于早孕预后、先兆流产的诊断^[9]。凝血指标 PT、APTT 是反映凝血系统较为敏感和常用的筛选试验,其中 TT 反映血浆中 FIB 在凝血酶的作用下变为纤维蛋白所需的时间,主要反映血液是否含有肝素类抗凝物质;FIB 是血浆黏滞度的主要决定因素,在血小板的聚集过程中起重要作用,其水平增高,则促进血栓形成^[10]。PAI-1 能特异性与组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 结合,抑制 t-PA 活化纤溶酶原,使血栓形成^[11]。本研究中,治疗后,两组患者 HCG、E₂ 和 P 水平均显著升高 ($P<0.05$);并且治疗组 HCG、E₂ 和 P 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后,两组患者 FIB 和 PAI-1 水平均显著降低 ($P<0.05$);并且治疗组 FIB 和 PAI-1 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。

综上所述,固肾安胎丸联合阿司匹林肠溶片治

疗复发性流产具有较好的临床疗效,能够改善患者性激素水平和血液高凝状态,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 林其德. 原因不明复发性流产的基础与临床研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 481-483.
- [2] 王慧娟, 李增彦. 肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效观察 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(2): 207-208.
- [3] 韩宁, 许雅娟. 固肾安胎丸联合低分子肝素干预复发性流产妇女血栓前状态的疗效 [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2481-2484.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65-66.
- [5] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 523-524.
- [6] 肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.
- [7] 付雪梅, 王丹, 郝鹏. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态致复发性流产 84 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1681-1683.
- [8] 李晖, 洛若愚. 淋巴细胞免疫联合固肾安胎丸治疗复发性流产的临床对照研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(a01): 92-93.
- [9] 苏辉, 左莉莉, 孙海茹, 等. 血清 HCG、孕酮水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 595-597.
- [10] 刘劲松, 赖晓霏. 复发性流产患者凝血相关指标的改变与血栓症发生的相关性 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(23): 3097-3098.
- [11] 汪艳丽, 熊亮, 张静. D-Dimer、AT-III、t-PA、PAI-1 水平对复发性流产患者血栓前状态的诊断价值 [J]. 微循环学杂志, 2016, 26(3): 27-30.