

中药联合地屈孕酮治疗不明原因复发性流产临床研究

马连军¹ 通讯作者 宋会霞¹ 刘英霞²

1 山东省潍坊市中医院, 山东潍坊, 261041;

2 山东省潍坊市寒亭区妇幼保健院, 山东潍坊, 261100;

摘要: 目的: 观察自拟“滋肾安胎汤”联合地屈孕酮治疗肾气虚型不明原因复发性流产的临床疗效。方法: 选择 80 例肾气虚型不明原因复发性流产患者, 随机分为两组各 40 例。治疗组予自拟“滋肾安胎汤”联合地屈孕酮治疗, 对照组予地屈孕酮治疗, 观察两组患者治疗前后全身症状的改善情况; 孕第 7 周、第 8 周、第 9 周的血 β -HCG 的数值变化和孕 8 周、10 周的胚胎发育变化; 及保胎效果。结果: 治疗组保胎成功率 90.00% 高于对照组的 70% ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组保胎成功者孕第 7 周、第 8 周、第 9 周的血 β -HCG 的数值均高于对照组 ($P < 0.01$); 孕 8 周、10 周的胚胎头臀长均大于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 自拟“滋肾安胎汤”联合地屈孕酮治疗肾气虚型不明原因复发性流产疗效较好, 能够促进妊娠时血 β -HCG 的增长, 松弛子宫平滑肌, 提供胚胎发育所需的营养, 以促进妊娠正常进行。

关键词: 不明原因复发性流产; 肾气虚; 地屈孕酮; 中医药疗法

DOI:10.69979/3029-2808.24.7.009

从 2020 年 3 月至 2021 年 3 月, 笔者采用中药内服联合地屈孕酮治疗肾气虚型不明原因复发性流产患者 80 例, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取就诊于山东省潍坊市中医院, 年龄 20~40 岁的肾气虚型不明原因复发性流产患者 80 例。随机分为两组各 40 例, 治疗组年龄范围 20~40 岁, 平均 29.3 ± 3.78 岁; 以往流产时最长停经天数 42~74 天, 平均 59.1 ± 7.89 天; 既往流产次数 2~5 次, 平均 3.05 ± 0.815 次。对照组年龄范围 20~40 岁, 平均 28.1 ± 3.27 岁; 以往流产时最长停经天数 45~73 天, 平均 61.6 ± 8.13 天; 患者流产次数在 2~5 次, 平均: 3.05 ± 0.749 次。对比患者一般资料比较, 无明显差异 ($P > 0.05$), 可进行对比。

1.2 诊断标准

西医诊断依据: 根据《妇产科学》^[1]第七版及复发性流产诊治专家共识^[2]中复发性流产诊断标准拟定: (1) 以往与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周前的妊娠丢失, 包括生化妊娠。(2) 现有停经史、血 β -HCG 阳性、彩超显示宫内妊娠。中医标准: 参照新世纪教材《中医妇科学》^[3]中滑胎和《中药新药临床研究指导

原则》^[4]中先兆流产的诊断标准拟定。主证: 屡孕屡堕 (连续发生 ≥ 2 次)。次证: ①患者表现为明显的腰膝酸软、而且患者的夜尿较多②患者表现为头晕, 有耳鸣症状③患者的面色较为晦暗④患者表现明火的小腹坠痛⑤部分患者出现了阴道出血。舌质淡, 苔薄白, 脉细滑尺脉沉弱。主证必须具备, 次证①②必须具备, 结合舌脉即可诊断为肾气虚型复发性流产。

1.3 纳入标准

(1) 年龄 ≥ 20 岁且 < 40 岁; (2) 符合本病西医诊断标准及中医辨证标准, 彩超显示孕 6w 以内; 且以往流产月份均在孕 12w 以内; (3) 未合并使用其它药物治疗者; (4) 患者自愿参加本研究。

1.4 排除标准

夫妇双方有一人或两人染色体异常; 女性患者的内分泌处于异常的状态, 部分患者出现了黄体功能不全, 存在多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺疾病、糖尿病、肾上腺素疾病等; 女方生殖系统器质性病变; 女方血栓前状态; 男方精液异常; 女方有生殖道感染; 自身免疫抗体异常者; 患者存在心脑血管、肝脏、肾脏或者造血系统引发的严重的疾病、存在精神疾病患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 治疗组

当患者确定宫内妊娠后，为其提供地屈孕酮片（Abbott Biologicals B.V（荷兰），H20170221）治疗基础上（10mg, po, bid），加服“滋肾安胎汤”治疗。配方：桑葚子、续断、覆盆子各 15g、炒白术、当归、苏梗、又寄生、杜仲、枸杞子、陈皮、女贞子各 12g；党参、炒白芍、黄芪各 20g、菟丝子 30g。水煎服，日一剂，分早晚 2 次服。服药至孕期 14 周。对于存在阴道出血的患者，添加仙鹤草、墨旱莲；存在腹部疼痛且大便溏泻的添加补骨脂、五味子等；若患者恶心呕吐明显则加砂仁、竹茹。以上中药饮片均来自潍坊市中医院中药房。

1.5.2 对照组

当确定患者为宫内妊娠时，为其提供地屈孕酮片（Abbott Biologicals B.V（荷兰），H20170221）治疗，10mg, po, bid。坚持给药至孕期 14 周。

1.6 观察指标

（1）中医证候积分：参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]有关先兆流产分级量化指标拟定。总证候积分=主证证候积分+次证证候积分。主证按无、轻、中、重分别赋予 0、2、4、6 分；次证按无、轻、中、重分别赋予 0、1、2、3 分。（2）治疗期间孕第 7 周、第 8 周、第 9 周的血 β -HCG 的数值。二者均采用化学发光法。

（3）彩超观察孕 8 周、10 周的胚胎发育情况。彩色多普勒设备型号：Nuewa R9S。（4）安全性指标：观察并记录不良反应，如出现严重不良反应立即停止用药，退出研究。

1.7 疗效标准

参考《中医病症诊断疗效标准》^[5]中有关“滑胎”

表 3 两组患者第 7、8、9 周的血 β -HCG 比较（ $\bar{X} \pm s$, miu/ml）

组别	例数	第 7 周血 β -HCG	第 8 周血 β -HCG	第 9 周血 β -HCG
治疗组	36	46631.00 $\pm$ 3449.745 ¹⁾	73641.39 $\pm$ 3892.747 ²⁾	99021.11 $\pm$ 2043.058 ³⁾
对照组	28	37419.64 $\pm$ 2795.768	58564.32 $\pm$ 2848.432	79584.43 $\pm$ 2815.281

注：1）与对照组比较， $Z=-6.469$ ， $P<0.01$ ；2）与对照组比较， $Z=-6.821$ ， $P<0.01$ ；3）与对照组比较， $Z=-6.821$ ， $P<0.01$ 。

2.4 两组保胎成功的患者第 8、10 周的胚胎头臀长比较：见表 4。

表 4 两组患者第 8、10 周胚胎 CRL 的比较（ $\bar{X} \pm s$, mm）

组别	例数	第 8 周胚胎 CRL	第 10 周胚胎 CRL
治疗组	36	16.28 $\pm$ 1.031 ¹⁾	32.11 $\pm$ 0.667 ²⁾
对照组	28	13.29 $\pm$ 0.460	28.39 $\pm$ 0.497

注：1）与对照组比较， $Z=-6.981$ ， $P<0.01$ ；2）与对照组比较，

的内容评定疗效。保胎成功：妊娠 12 周末，腹部彩超提示胚胎发育正常。保胎失败：妊娠未达到 12 周，发生自然流产或腹部彩超提示胚胎停止发育或明显小于孕周且无胎心搏动。

1.8 统计学方法

所有数据采用 SPSS23.0 统计软件进行分析，计量资料比较符合正态分布及方差齐性时采用 t 检验，所有计量资料均采用均数 $\pm$ 标准差表示。计数资料采用卡方检验，等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较：见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 例（%）

组别	例数	保胎成功数（%）	保胎失败数（%）	P
治疗组	40	37（92.50%）	3（7.50%）	0.031
对照组	40	29（72.50%）	11（27.50%）	

注：1）与对照组比较， $P<0.05$ ， $X^2=5.000$ 。

2.2 两组中医证候总积分比较：见表 2。

治疗后，治疗组优于对照组（ $P<0.01$ ）；组内比较治疗后均优于治疗前（ $P<0.01$ ）。

表 2 比较治疗前后中医证候总积分（ $\bar{X} \pm s$, 分）

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分
治疗组	40	11.40 $\pm$ 4.211	3.950 $\pm$ 1.395 ^{1) 2)}
对照组	40	11.33 $\pm$ 4.060	6.875 $\pm$ 2.623 ¹⁾

注：1）与治疗前比较， $Z=-5.520$ 、 -5.542 ， $P<0.01$ ；2）与对照组比较， $Z=-5.233$ ， $P<0.01$ 。

2.3 两组保胎成功的患者第 7、8、9 周的血 β -HCG 比较：见表 3。

3 讨论

肾为先天之本，肾藏精，主生殖；胞络者系于肾；任主胞胎，肾为冲任之本。《女科经纶·引女科集略》中有：“女子肾藏系于胎，是母之真气，子之所赖也。若肾气亏损，便不能固摄胎元。”《妇人良方》亦曰：

“夫人冲任荣合，肾气壮实，则胎所得，如鱼处渊。”《傅青主女科·小产》言“人之所以坐胎者，受父母先天天之真火，因先天之真气以成之”。胎孕的萌生主要依靠先天的肾气，肾气虚则冲任不固，胎失所系。现代名家罗元恺认为^[6]导致复发性流产的病机，主要与肾、脾、气血、冲任二脉受到耗损，占据主要地位的为肾气亏损。

本病治法以补肾益气为主，佐以调理冲任。肾为先天之本，脾为后天之本，生化之源。补肾就要补脾，养后天以补先天。补肾以养胎，健脾以载胎。肾气是一身之气分布于肾的部分，由肾阴、肾阳两部分组成。肾阴、肾阳协调共济合化为肾气。因此补肾气既要滋肾益阴，又要温肾益阳。肾阴、肾阳协调充盛，则肾气足。冲为血海，为十二经脉之海，广聚脏腑之血；任主胞胎，为阴脉之海，总司精、血、津、液等一身之阴。冲任二脉广聚脏腑之精血津液，协调作用于胞宫以养胎。

滋肾安胎汤组成：菟丝子 30g、桑葚子 15g、枸杞子 12g、女贞子 12g、苏梗 12g、桑寄生 12g、续断 15g、杜仲 12g、覆盆子 15g、陈皮 12g、黄芪 20g、炒白芍 20g、当归 12g、炒白术 12g、党参 20g。

方中重用菟丝子为君药，菟丝子既补肾阳，又补肾阴，且有固摄冲任的作用。桑葚子、枸杞子、女贞子滋补肝肾，养阴益精；杜仲、续断、覆盆子温肾安胎。以上六味共为臣药。党参、炒白术、炒白芍、黄芪、当归为佐药，健脾益气，固冲养血安胎。桑寄生、苏梗补肝肾，顺气安胎，亦为佐药。陈皮理气调中为使药。全方既注重补肾温肾，养血填精以充肾气，又配伍健脾益气养血之药，从而达到后天补先天的目的，使肾气旺盛，冲任得固，则胎可安。

本方以寿胎丸加减而成。从现代药理研究可以看出，菟丝子^[7]作为黄酮类为主的活性成分，有效的促进黄体分泌孕酮，使得雌激至少样活性增加，有效的促进患者免疫平衡的改善，继而有效的调控 TH2 型细胞因子的有效的表达，对母胎界面的免疫平衡得到有效的调节，提升妊娠的顺利。川断其对子宫的作用主要体现在通过川断中的总生物碱成分降低妊娠子宫的紧张度，使子宫肌松弛，可以改善痛经，并防止 URSA 患者的再次妊娠流

产，起到安胎的作用^[8]。桑寄生在《药性论》中，称其“能令胎牢固，主怀妊漏血不止”。桑寄生当中的人体必需元量含量高，可以有效的滋补阴血，同时实现了养血安胎的目的，使得胎儿和母体得到更多的营养。另在寿胎丸的基础上还增加了杜仲、桑葚子、枸杞子、女贞子等补肾中药。从药理学来看，选择补肾类的中药，可以实现类似内分泌激素样的效果，即可以作用于卵巢，亦可以有效的调节下丘脑、垂体，同时对卵巢发挥作用，对患者的下丘脑-垂体-卵巢轴功能有效的调节^[9]。因此全方配伍组合能够起到促进妊娠时内分泌激素 β -HCG 的增长，松弛子宫平滑肌，提供胚胎发育所需的营养，以促进妊娠正常进行。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组，复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识（2022）[J]. 中华妇产科杂志，2022，57（9）：653-667.
 - [2] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 第7版，北京：人民卫生出版社，2008，1：85
 - [3] 张玉珍主编. 中医妇科学[M]. 新世纪第2版，北京：中国中医药出版社，2007，8：221
 - [4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002，4：254
 - [5] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京大学出版社，1994：243.
 - [6] 罗颂平. 罗元恺妇科经验集. 上海：上海科学技术出版社，2005：103.
 - [7] 苏艳姣. 菟参安胎颗粒对先兆流产模型大鼠妊娠结局及子宫蜕膜 IL-10、TNF- α 的影响[D]. 硕士学位论文. 山西中医学院，2016.
 - [8] 何国萍. 续断的药理作用与临床应用. 中国药物滥用防治杂志，2010；16（2）：120.
 - [9] 蔡立荣，李大金，孙晓溪，etal. 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志，2001（02）：47-50.
- 基金项目：山东省潍坊市卫生健康委员会中医药科研计划项目（项目序号：WFZY2022-4-071）。