

加味脱花煎联合米索前列醇片治疗气血虚弱型不全流产 60 例疗效观察

林青

(四川省中西医结合医院, 四川 成都 610041)

摘要: 目的: 评价中药加味脱花煎联合米索前列醇治疗气血虚弱型不全流产的临床疗效。方法: 选择 2020 年 1 月~2020 年 12 月我院共 60 例符合纳入标准的不全流产患者, 随机分为观察组及对照组。对照组于入组第一日清晨一次性顿服米索前列醇片 0.6mg。观察组在对照组基础上, 于入组第一日起加服中药加味脱花煎共 14 天。分别于入组第七日及第十四日行经阴道彩超观察治疗前后宫内残留物变化情况。定期观察记录两组患者阴道流血时间及阴道流血量。如第十四天复查彩超宫内仍有残留则行清宫术。结果: 观察组患者临床痊愈率即完全流产率 (70%) 显著高于对照组 (53.33%); 观察组阴道流血时间 (9.48±2.87d) 短于对照组 (13.12±1.98d), 阴道流血量 (68.75±5.98ml) 少于对照组, 上述差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论: 中药加味脱花煎联合米索前列醇能有效治疗气血虚弱型不全流产。

关键词: 加味脱花煎; 米索前列醇; 不全流产

中图分类号: R 714.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 08-0161-04

Clinical Observation on 60 Cases of Incomplete Abortion Treated by Modified Tuohuajian Combined with Misoprostol Tablets/LIN Qing// (Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective: To evaluate the clinical efficacy of Tuohuajian combined with misoprostol in the treatment of incomplete abortion due to weakness of Qi and blood. Methods: In this study, a total of 60 incomplete abortion patients who met the inclusion criteria in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected and randomly divided into observation group and control group. The control group was treated with misoprostol tablets (0.6 mg) in the morning of the first day. On the basis of the control group, the Chinese medicine modified Tuohuajian was taken on the first day of the test for a total of 14 days. Transvaginal B-ultrasound was performed on the 7th day and the 14th day, respectively, to observe the complete abortion rate, vaginal bleeding time and vaginal bleeding volume of the two groups of patients. If there are still residues in the uterus after reexamination of the B-ultrasound for 14 days after medication, uterine evacuation should be performed. Results: The clinical recovery rate of patients in the observation group, that is, the complete abortion rate (70%) was significantly higher than that of the control group (53.33%); the vaginal bleeding time of the test group (9.48±2.87days) was shorter than that of the control group (13.12±1.98days), and the amount of vaginal bleeding was less than that of the control group (68.75±5.98ml). The above difference was statistically significant. ($P<0.05$). Conclusion: Chinese medicine modified Tuohuajian combined with misoprostol can effectively treat incomplete abortion due to weakness of qi and blood.

Keywords: Modified Tuohuajian, misoprostol, incomplete abortion

不全流产 (incomplete abortion) 作为流产 (人工流产负压吸宫术、药物流产术、自然流产、钳刮术) 后常见并发症, 是指流产后妊娠产物已部分排出体外, 尚有部分残留于宫腔内。不全流产引起的妊娠物残留、宫腔粘连、内膜受损可能导致育龄期女性

的生育能力降低, 甚至继发不孕。针对不全流产的治疗手段主要包括清宫术、药物保守治疗和期待治疗。其中清宫术有效率较高, 但是作为有创操作, 可能出现手术并发症, 对患者身心造成一定的创伤。在临床中我们以宋代张景岳名方“脱花煎”为主方,

[16] 任玲. 滋肾调冲汤治疗黄体功能不足性月经失调疗效及对中医症候、血清激素水平的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37 (9): 151-153.
[17] 黄颖, 林斌, 方开英. 滋肾调冲汤对黄体功能不全性月经失调患者血清卵泡刺激素、促黄体生成素水平及生活质量的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37 (9): 153-155.
[18] 唐文婕, 陈旦平, 许江虹, 等. 育肾方联合微波治疗仪对肾虚型月经过少患者子宫内腔容受性的影响 [J]. 河北中医,

2019, 41 (12): 1835-1839.
[19] 吴媛媛, 熊莉华. 从阳虚阴盛论治甲状腺功能减退症伴月经失调 [J]. 环球中医药, 2019, 12 (1): 57-58.
[20] 谈津婷, 周惠芳. 黄体功能不全性月经失调中医临证思路探析 [J]. 江苏中医药, 2018, 50 (8): 44-46.
[21] 陈肖枝, 崔梦婉, 王佩娟. 从五脏论治营养不良性月经失调 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42 (4): 314-316.

(收稿日期 2023-03-20)

结合流产后常见的气血虚弱证予以加味，联合米索前列醇片治疗不全流产，能够显著提高完全流产率，缩短阴道流血及减少阴道流血量，避免清宫术对子宫造成的损伤，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月~2020 年 12 月我院门诊及住院部符合纳入标准的人工流产或药物流产后存在宫腔残留物的不全流产患者 60 例，按随机数字表法分为观察组及对照组，每组各 30 例。两组病例平均年龄 28.07 岁，流产前平均停经天数 43.98 天，既往平均清宫次数 2.56 次，高危人流比例 37.28%，宫腔内残留物平均直径 2.58cm，两组病例基线资料组间差异无统计学意义，具有可比性。

1.2 纳入标准^[1] 符合西医不全流产诊断标准及中医不全流产气血虚弱证诊断标准；研究对象年龄在 18~40 岁区间内；妊娠物残留时间较短（阴道出血时间 ≤ 14d）；彩超提示宫腔宫腔内残留组织直径较小（直径 ≤ 2.5cm）；血 β-hCG 阳性且低于 400miu/ml。

1.3 排除标准 阴道流血时间 >14 天或阴道出血明显多于平时月经量；存在潜在感染风险需行手术治疗；心、肝、肾等重要脏器功能损害以及存在药物过敏或禁忌证，尤其是米索前列醇类似物过敏者；疑似异位妊娠者；不能除外妊娠滋养细胞疾病；不愿接受药物保守治疗的患者；没有随访条件者。

1.4 治疗方法 (1) 对照组：于入组第一日清晨 8 时一次性顿服米索前列醇片（国药证字 H20000668，华润紫竹药业有限公司，每盒 0.2mg/片 × 3 片）0.6mg（服药前后 2 小时禁饮食，避免饮食刺激加重米索前列醇恶心呕吐等不良反应）。(2) 观察组：在对照组的基础上于入组第一日起每日加服中药加味

脱花煎（黄芪 30g，益母草 30g，当归 15g，川芎 10g，川牛膝 30g，川红花 10g，肉桂 5g，车前子 20g，中药小包装饮片，由四川省中药饮片有限责任公司提供），水煎服，每日 3 次，每次 100ml，饭后服用，共 14 天。嘱两组患者服药后勿卧床，多活动。两组患者分别于入组第 7 日及第 14 日行经阴道彩色多普勒检查（经阴道彩超）观察治疗前后宫内残留物变化情况。定期观察记录两组患者阴道流血时间及阴道流血量。如第 14 天复查彩超宫内仍有残留则行宫腔镜下清宫术。

1.5 观察指标 (1) 彩超宫内残留物情况：通过经阴道彩超测量治疗前后宫内残留物的直径（cm）及残留物周围有无血流信号。(2) 阴道流血时间：入组当日至阴道流血停止的总天数（d）。(3) 阴道流血量：入组后阴道流血量与既往月经量比较的情况。(4) 完全流产率^[2]：（完全流产的例数/总例数）×100%。

1.6 疗效判定 痊愈：阴道流血及腹痛消失，复查彩超宫内残留物完全排出。显效：阴道流血及腹痛较治疗前减少或缓解，复查彩超宫内残留物较前缩小 >50%。无效：阴道流血及腹痛仍存在，复查彩超宫内残留物较前缩小 ≤ 50% 或无缩小。

1.7 统计分析 采用 SPSS16.0 软件对该项目研究数据进行统计分析。计量资料，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 描述，采用配对 *t* 检验，分类计数资料的比较采用 χ^2 检验；假设检验统一使用双侧检验，给出检验统计量及其对应的 *P* 值，以 *P* < 0.05 为有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线比较 见表 1。两组患者基本资料比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，具有可比性。

表 1 两组患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	流产前停经天数(d)	既往清宫史(次)	高危人流比例(%)	残留物直径(cm)
观察组	30	28.36±2.67	44.86±2.34	2.76±1.28	38.45	2.39±1.54
对照组	30	27.92±1.83	43.21±2.98	2.31±1.59	36.38	2.28±1.87

2.2 两组患者第 7 日及第 14 日彩超宫内残留物情况比较 见表 2。入组第 7 日观察组宫内无残留的比例略高于对照组，但残留组织有血流信号者较少，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；持续观察至入组第 14 日，观察组宫内无残留的比例明显高于对照组，且残留组织有血流信号者明显低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。说明加味脱花煎能够影响宫内残留组织的血供，从而通过活血化瘀缩宫促其排出宫腔，其显效时间可持续至用药后 14 天，且 8~14 天为高峰。

表 2 入组第 7 日彩超宫内残留物情况

组别	<i>n</i>	宫内无残留(<i>n</i>)	宫内残留 <1cm(<i>n</i>)	组织残留 ≥ 1cm	
				有血流信号	无血流信号
观察组	30	9(30.00)	12(40.00)	3(10.00)*	9(30.00)
对照组	30	7(23.30)	11(36.67)	6(20.00)	6(20.00)

注：与对照组比较，* *P* > 0.05

表 3 入组第 14 日彩超宫内残留物情况 (*n*)

组别	<i>n</i>	宫内无残留	宫内残留 <1cm	组织残留 ≥ 1cm	
				有血流信号	无血流信号
观察组	30	21(70.00)	3(10.00)	2(6.67) [△]	4(13.33)
对照组	30	16(53.33)	4(13.33)	7(22.33)	3(10.00)

注：与对照组比较，[△] *P* < 0.05

2.3 两组患者阴道流血时间比较 见表 4。观察组患者阴道流血时间明显短于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 4 两组患者阴道流血时间比较 (*n*)

组别	<i>n</i>	<7d	7~14d	>14d	平均阴道流血时间(d)
观察组	30	9	12	9	9.48±2.87 [△]
对照组	30	7	9	14	13.12±1.98

注：与对照组比较，[△] *P* < 0.05

2.4 两组患者阴道流血量比较 见表5。观察组患者阴道流血量明显少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表5 两组患者阴道流血量 (n)

组别	n	少于月经量	同月经量	多于月经量	阴道流血量(ml)
观察组	30	12	15	3	68.75±5.98 [△]
对照组	30	8	9	13	75.29±7.84

注: 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

2.5 两组患者完全流产率比较 见表6。观察组完全流产率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表6 两组患者完全流产率

组别	总例数	完全流产例数	完全流产率(%)
观察组	30	21	70.00 [△]
对照组	30	16	53.33

注: 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

2.6 两组患者疗效比较 见表7。观察组患者痊愈率 (70%) 显著高于对照组 (53.33%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表7 两组患者疗效比较

组别	n	痊愈	显效	无效	痊愈率 (%)	总有效率 (%)
观察组	30	21	3	6	70.00 [△]	80.00
对照组	30	16	4	10	53.33	66.67

注: 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

目前临床上不全流产多见于两种情况: 早孕期间女性子宫缩宫素受体少, 对缩宫药物敏感性低, 子宫收缩差可能导致妊娠物残留; 多次人流史或有剖宫产史的患者妊娠物与宫壁粘连紧密, 用药后妊娠物无法完全剥脱, 易形成残留^[3]。不全流产导致的妊娠物残留^[4]如不及时清除, 可能发生感染机化并与宫腔内壁紧密粘连引起子宫内膜炎, 出现反复阴道不规则流血, 严重时可能造成凝血功能障碍导致子宫大出血, 远期可能出现内膜受损、宫腔粘连, 直接影响受精卵着床导致继发不孕及反复流产, 严重损害育龄期女性的健康。目前西医针对不全流产的治疗手段主要包括超声引导^[5]下或宫腔镜下清宫术^[6]、药物保守治疗^[7]和期待治疗。清宫术有效率较高, 但是作为一种有创操作, 可能对患者身心造成一定的创伤, 如子宫内膜损伤、子宫穿孔、且短期内反复刮宫可能引起宫腔粘连、感染甚至继发不孕等, 增加患者痛苦。指南^[1]指出, 药物治疗不全流产尤其是宫腔内残留物较小时 (直径 ≤ 2.5 cm), 疗效较明显, 依从性好, 不仅能减少清宫术相关的手术并发症, 并且增加患者满意度。

米索前列醇^[8,9]作为药物流产的一线用药, 疗效

确切, 给临床终止妊娠提供了极大的方便。其对于药流后残留的患者单用也有效, 2017版FIGO指南^[10]也更新了在各种流产情形下米索前列醇单用的对应方案, 为 <13 周的不全流产患者提供了0.6mg/d口服或0.4mg/d舌下含化或0.4~0.8mg/d阴道给药三种用药途径。其作用机制为在收缩子宫的同时可软化宫颈, 利于宫腔残留物排出。但因早孕患者子宫体上分布的缩宫素受体少, 对缩宫类药物不敏感, 相比直接药物流产的患者, 药流残留的患者单用米索前列醇效果低于预期, 如治疗失败最终仍需清宫。2013年Cochrane的Meta分析^[11]表明, 宫腔残留物较小 (直径 <2.0 cm) 的情况使用米索前列醇与期待治疗相比, 并不增加妊娠组织物的排出率。笔者在临床上发现, 联用中药加味脱花煎可促进残留物尽快排出, 提高完全流产率, 缩短阴道流血时间及减少阴道流血量。

中医药治疗不全流产具有独特优势。在2019年《不全流产保守治疗专家共识》^[1]及《中医药治疗不全流产专家共识》^[12]中, 明确指出“中药治疗不全流产具有其独特的优势, 不良反应小, 疗效显著。现代药理研究证实活血化瘀中药可增强子宫平滑肌的收缩, 促使宫腔残留组织的排出, 促进子宫内膜的修复和子宫的复原, 缩短阴道流血时间和流血量”, 并推荐辨证论治使用自制汤药, 肯定了中药加味脱花煎对于临床常见的气血虚弱型不全流产的临床疗效。

不全流产后损伤胞宫冲任, 胞宫藏泻失度, 冲任不固, 耗气伤血, 瘀血内阻, 留滞胞宫, 引起绒毛蜕膜等剥脱不全, 导致宫内妊娠组织残留, 出现阴道流血不止、甚至血崩, 腹痛腰酸等症, 属中医“胎堕不全”“产后恶露不绝”等范畴, 祖国医学对此记载颇多。《景岳全书·妇人规》^[13]认为“胎动欲堕”可发展为堕胎、小产, 指出“若腹痛、血多, 腰酸下坠, 势有难留者……助其血而落之, 最为妥当”的治疗原则, 并创立治疗胎堕不全的经典方剂“脱花煎”。术中记载“脱花煎, 凡临盆将产者, 宜先服此药催生最佳, 并治产难经日, 或死胎不下俱妙。当归七八钱 (或一两), 肉桂一二钱 (或三钱), 川芎、牛膝各二钱, 车前子钱半, 红花一钱。水二盅, 煎八分, 热服, 或服后饮酒数杯亦妙”。该方主治“凡临盆将产者, 宜先服此方, 并治产难经日, 或死胎不下”, 并强调“热服, 或服后饮酒数杯”。方中当归活血补血, 对子宫有双向调节的作用, 其水溶性、非挥发性结晶成分能够兴奋子宫平滑肌, 促进子宫收缩, 其挥发油能抑制子宫肌纤维, 使其松弛, 故有镇静、镇痛和消炎作用; 川芎活血行气, 能行血中之气, 可缩宫逐瘀, 促进宫内残留物排出; 红花消癥散结、活血祛瘀; 川牛膝引血下行; 肉桂温通血脉, 车前子甘寒滑利以降下, 配合用之, 具有行气活血, 逐瘀下胎。不全流产后多亡血伤津、元气受损, 病机为多虚多瘀, 气虚无以推动血运,

导致瘀血内阻，故临床上对于流产时失血较多而后期仍有残留的患者单用脱花煎恐疗效欠佳。《傅青主女科》中指出：“既知儿死腹中，不能用药以降之，危道也；若用霸道以泻之，亦危道也。盖生产至六七日，其母之气必甚困乏，乌能胜霸道之治，如用霸道以强逐其死子，恐死子下而母亦立亡矣。必须仍补其母，使母之气血旺，而死子自下也”，故切勿忘“益气补虚”，临床用药中除用祛瘀下胎的活血动血，滑利之品，更应扶助患者正气，加用重用益气扶正，补虚建中的中药。

我们在脱花煎原方基础上，加用中药黄芪、益母草，组成“加味脱花煎”，在益气扶正的基础上增加缩宫逐瘀之力，祛瘀下胎效果显著。黄芪味甘性微温，归脾肺经，功效补中益气、止汗、利水消肿、除毒生肌。黄芪五倍之量配伍当归，同理于东汉李东垣当归补血汤，气能生血行血，对于流产失血后气虚血亏，黄芪配伍当归能补气生血。对于不全流产日久，气虚阳衰，黄芪配伍肉桂，能补气温阳。黄芪补益气血阳气，母体中焦脾气建运，气血阳气充盛后，再辅以祛瘀下胎的脱花煎，方能奏益气缩宫，祛瘀下胎之效。益母草功效活血调经，利尿消肿，清热解毒，用于产后恶露不绝、痛经，为妇科圣药。《本草纲目》记载“益母草消水行血，妇人胎产诸病，则宜并用为良”。现代药理研究^[14]发现，益母草主要活性成分是益母草总生物碱，其中含有的益母草碱及苏碱等物质能够明显增强子宫平滑肌收缩，加强子宫收缩强度和收缩频率，上方中加入益母草能够显著促进子宫收缩，助宫内残留组织排出。近期对于不全流产机制的理论研究发现，血管内皮生长因子 VEGF 及其可溶性受体 sFlt-1 与不全流产具有相关性。VEGF^[15]大量分布于机体的胎盘滋养层细胞中，药物流产可使绒毛间质细胞产生的 VEGF 表达下降^[16]。而在宫内残留的蜕膜组织中存在功能较活跃的血管，因此推断 VEGF^[17]的高表达能够促进残留蜕膜组织中血管的生成，间接支持残留蜕膜组织的生长^[18]。sFlt-1^[19]与 VEGF 具有高亲和力，可干扰血管内皮细胞的功能，并可降低 VEGFR-2 的生物利用度。不全流产的发生可能由于 sFlt-1 水平的升高不足以完全拮抗 VEGF 水平，导致存在部分游离的 VEGF，保留部分促血管生成的作用，使绒毛及蜕膜坏死脱落不完全。加味脱花煎中大量的活血化瘀药可能通过影响 VEGF 及 sFlt-1 的表达，从而干扰残留蜕膜的血管生成，促使其与坏死并与子宫壁剥离^[20]进而排出宫腔。

因此，中药加味脱花煎与米索前列醇联用，在中药益气扶正、下胎益母的同时，辅以西药缩宫逐瘀，理论依据充分，临床效果显著，值得进一步推广。但对于阴道流血时间长（>14 天），宫腔内残留物较大（直径>2.5cm），血 HCG>400miu/ml 的患者，药物治疗恐难奏效，须尽快行清宫术^[1]。

参考文献

- [1] 顾向应, 张林爱, 郑峥, 等. 不全流产保守治疗专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39 (5): 345-348.
- [2] 林紫瑜, 蔡利平. 加减脱花煎在药物流产中辅助应用的临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37 (10): 827-829.
- [3] 赵松梅, 王静. 双蒲加芪汤治疗药流后阴道流血不止观察 [J]. 四川中医, 2007, 25 (3): 78.
- [4] 叶琳, 王秀叶. 米非司酮和米索前列醇配合清宫术治疗稽留流产的临床观察 [J]. 新乡医学院学报, 2008, 25 (2): 156-158.
- [5] 周少萍, 张光武. 二维超声联合彩色多普勒对药物流产后宫腔残留物的诊断研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43 (2): 81-82.
- [6] 纪江海, 孙金豹, 刘军, 等. 宫腔镜的临床应用进展 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40 (4): 92-94.
- [7] 胡慧颖, 朱韞春. 雌孕激素序贯疗法治疗稽留流产刮宫术后患者的应用价值分析 [J]. 中国医刊, 2015, 50 (8): 95-97.
- [8] 秦少珠, 郑雪峰, 马聊丽. 米索前列醇在药物流产不全后流中的应用及疗效评价 [J]. 中国实用医药, 2015, 10 (15): 186-187.
- [9] Medical management of abortion. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [S]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [10] Morris JL, Winikoff B, Dabash R, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 138 (3): 363-366.
- [11] Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, et al. Medical treatments for incomplete miscarriage [CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (3): CD007223.
- [12] 张英杰, 杨一华, 路芳. 中医药治疗不全流产专家共识 [J]. 中华中医药杂志. 2019, (8): 3625-3629.
- [13] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 9.
- [14] 镇真玲. 益母草注射液治疗胎盘胎膜残留致晚期产后出血的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (21): 75-76.
- [15] 史淑红, 李敏, 李艳芳, 等. VEGF、sFlt-1 与药物流产不全的相关性研究 [J]. 现代妇产科进展, 2014, 23 (10): 813-814.
- [16] Gou J, Jia J, Feng J. Stathmin 1 plays a role in endometrial decidualisation by regulating hypoxia inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor during embryo implantation [J]. Reprod Fertil Dev, 2017, 29 (8): 1530-1537.
- [17] 陈萍, 胡玉红, 陈磊, 等. VEGF 和 ANG-1、2 在米非司酮药物流产后出血绒毛蜕膜组织中的表达及意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36 (5): 28-29+31.
- [18] Keskin U, Ulubay M, Dede M, et al. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291 (3): 557-561.
- [19] Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes [J]. Hum Reprod Update, 2012, 18 (4): 436-457.
- [20] 李潇, 李墨洋, 苏佳. 基于血清 VEGF、sFlt-1 改变探讨加味脱花煎治疗胚物残留患者的作用机制 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20 (50): 53-54, 56.

(收稿日期 2021-11-22)