

补肾养胎方联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产临床研究

吕芸¹, 曹文丽², 施晓³

1. 舟山市妇女儿童医院中医科, 浙江 舟山 316000
2. 舟山市妇女儿童医院生殖中心, 浙江 舟山 316000
3. 舟山市妇女儿童医院妇产科, 浙江 舟山 316000

[摘要] 目的: 观察补肾养胎方联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产的临床疗效及对妊娠结局的影响。方法: 采用随机数字表法将92例肾虚型早期先兆流产患者分为对照组与治疗组各46例。对照组给予地屈孕酮片口服治疗, 治疗组给予补肾养胎方联合地屈孕酮治疗。比较2组治疗前后中医证候评分、妊娠激素水平及妊娠结局, 并评估2组临床疗效与不良反应发生情况。结果: 治疗组总有效率97.83%, 高于对照组82.61% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 雌二醇 (E_2)、人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、孕酮 (P) 水平升高 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后 E_2 、HCG、P水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 中医证候评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组足月妊娠率89.13%, 高于对照组71.74% ($P < 0.05$)。治疗组流产率、不良反应发生率分别为6.52%、4.35%, 低于对照组21.74%、17.39% ($P < 0.05$)。2组早产率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 补肾养胎方联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产疗效确切, 能够调节患者妊娠激素, 提高保胎效果, 改善妊娠结局, 安全性高。

[关键词] 早期先兆流产; 肾虚证; 补肾养胎方; 地屈孕酮; 妊娠激素

[中图分类号] R271.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 23-0069-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.23.012

Clinical Study on Bushen Yangtai Prescription and Dydrogesterone for Early Threatened Abortion of Kidney Deficiency Type

LYU Yun¹, CAO Wenli², SHI Xiao³

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhoushan Women and Children's Hospital, Zhoushan Zhejiang 316000, China; 2. Reproductive Center, Zhoushan Women and Children's Hospital, Zhoushan Zhejiang 316000, China; 3. Obstetrics and Gynecology Department, Zhoushan Women and Children's Hospital, Zhoushan Zhejiang 316000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of Bushen Yangtai Prescription and Dydrogesterone on early threatened abortion of kidney deficiency type and its effect on pregnancy outcome. **Methods:** A total of 92 cases with early threatened abortion of kidney deficiency type were randomly divided into control and treatment groups, with 46 patients in each group. The control group was treated with oral administration of Dydrogesterone Tablets, and the treatment group was treated with a combination of Bushen Yangtai Prescription and Dydrogesterone. Compared the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, pregnancy hormone levels, and pregnancy outcomes between the two groups before and after treatment, and evaluated the clinical effects and incidence of adverse reactions between the two groups. **Results:** The total effective rate was 97.83% in treatment group, which was higher than that of 82.61% in control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores in both groups were decreased when compared with

[收稿日期] 2023-07-28

[修回日期] 2024-09-25

[作者简介] 吕芸 (1983-), 女, 医学硕士, 副主任医师, E-mail: xiaomuxiong0116@sina.com。

those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of estradiol (E_2), human chorionic gonadotropin (HCG), and progesterone (P) were increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E_2 , HCG, and P in treatment group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the TCM syndrome score was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The full-term pregnancy rate in the treatment group was 89.13%, which was higher than that of 71.74% in control group ($P < 0.05$). The abortion rate and incidence of adverse reactions in the treatment group were 6.52% and 4.35%, respectively, which were lower than those in control group of 21.74% and 17.39% ($P < 0.05$). The premature delivery rates between the two groups was no significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of Bushen Yangtai Prescription and Dydrogesterone has a definite therapeutic effect on early threatened abortion of kidney deficiency type. It can regulate the levels of pregnancy hormones, improve the effectiveness of fetal protection, and improve pregnancy outcomes, with high safety.

Keywords: Early threatened abortion; Kidney deficiency syndrome; Bushen Yangtai Prescription; Dydrogesterone; Pregnant hormones

早期先兆流产是指孕妇在妊娠期出现不同程度的阴道出血,并伴有阵发性下腹痛症状的一种妊娠并发症,如不及时治疗会发展为流产,甚至会引发不孕问题,给女性生殖健康带来严重威胁^[1-2]。西医多采取地屈孕酮片干预,通过调节子宫内分泌功能来改善患者的宫腔环境以提高胚胎的稳定性和保胎成功率,降低流产风险,但研究发现长期使用该药会引起胎儿畸形,疗效欠缺^[3]。中医将先兆流产归属于胎漏、胎动不安范畴,病机为母体先天禀赋不足、肾精亏虚,治疗以补肾安胎、健脾益气为原则。补肾养胎方是由白术、旱莲草、山茱萸等药物组成的中药复方,具有补肾安胎的作用,既往多用于不均称型胎儿生长受限的治疗^[4]。本研究在地屈孕酮治疗基础上联合补肾养胎方治疗肾虚型早期先兆流产,观察其治疗疗效及对妊娠结局的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照文献[5]中早期先兆流产诊断标准拟定。不同程度阴道出血,伴阵发性下腹痛;检查示胎膜未破,宫颈口未开,且子宫大小与孕妇停经周数相符;妊娠试验呈阳性,并且B超检查显示宫内妊娠,可见胎心搏动。

1.2 辨证标准 参照文献[6]中肾虚证辨证标准拟定。阴道少量出血,色淡暗,质薄,小腹坠痛,腰酸痛,两膝酸软,头晕耳鸣,夜尿频多,或曾屡有堕胎;舌脉:舌质淡,苔白,脉沉细略滑。

1.3 纳入标准 符合诊断、辨证标准;依从性良好;

自然受孕单胎;妊娠期5~12周;签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴心肝肾功能障碍;有相关药物过敏史;异位妊娠、习惯性流产。

1.5 一般资料 选择2021年3月—2022年12月舟山市妇女儿童医院收治的92例肾虚型早期先兆流产患者,按随机数字表法分为对照组、治疗组各46例。对照组年龄24~40岁,平均(30.12±4.20)岁;孕周6~12周,平均(8.02±1.25)周;初产妇18例,经产妇28例;孕次1~4次,平均(2.96±0.52)次;阴道出血时间2~9 d,平均(4.91±1.12)d。治疗组年龄25~39岁,平均(30.08±4.17)岁;孕周6~11周,平均(8.13±1.30)周;初产妇16例,经产妇30例;孕次1~5次,平均(3.01±0.58)次;阴道出血时间2~8 d,平均(4.84±1.09)d。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经舟山市妇女儿童医院医学伦理委员会批准[(2021)临审第(046号)]。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予地屈孕酮片(荷兰Abbott Biologicals B.V.,国药准字HJ20170221,规格:10 mg×20片)口服,初始剂量为每次40 mg,第1天服用40 mg,之后每隔12 h服用10 mg。疗程2周。

2.2 治疗组 给予地屈孕酮片联合补肾养胎方治疗。处方:白术、旱莲草、山茱萸、黄芪、菟丝子、党参、桑寄生、山药各15 g,续断、杜仲、熟地黄、白芍各10 g,炙甘草3 g。每天1剂,水煎取药汁300 mL,

每天早晚2次,每次150 mL。2组连续治疗2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。采用文献[6]中相关标准对2组治疗前后阴道出血、腰膝酸痛、头晕耳鸣、夜尿频多中医证候进行量化计分,根据症状的无、轻、中、重程度计为0、1、2、4分,得分越高则症状越严重。②妊娠激素水平。抽取患者空腹静脉血2 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附法测定2组治疗前后雌二醇(E₂)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、孕酮(P)水平。③妊娠结局。2组均随访至妊娠结束,统计2组足月妊娠率、流产率、早产率。④临床疗效。⑤不良反应。观察2组恶心呕吐、头痛眩晕、乳房胀痛、情绪低落不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)描述,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[6]拟定。痊愈:治疗后,患者基本症状消失,中医证候评分较治疗前减少 $\geq 95\%$;显效:治疗后,患者各症状明显减轻,70% \leq 中医证候评分较治疗前减少 $< 95\%$;有效:治疗后,患者各症状有所减轻,30% \leq 中医证候评分较治疗前减少 $< 70\%$;无效:治疗后,患者各症状无减轻或加重,中医证候评分较治疗前减少 $< 30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为97.83%,对照组总有效率82.61%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	46	24(52.17)	16(34.78)	5(10.87)	1(2.17)	45(97.83)
对照组	46	21(45.65)	14(30.43)	3(6.52)	8(17.39)	38(82.61)
χ^2 值						6.035
P 值						0.014

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前,2组中医证候评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组中医证候评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组各中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。

组别	时间	例数	阴道出血	腰膝酸痛	头晕耳鸣	夜尿频多
治疗组	治疗前	46	3.17±0.78	3.13±0.67	3.44±0.83	3.06±0.44
	治疗后	46	0.84±0.16 ^{①②}	0.85±0.18 ^{①②}	0.64±0.13 ^{①②}	0.74±0.15 ^{①②}
对照组	治疗前	46	3.32±0.82	3.21±0.71	3.53±0.86	3.15±0.47
	治疗后	46	1.61±0.30 ^①	1.46±0.22 ^①	1.67±0.30 ^①	1.53±0.32 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后妊娠激素水平比较 见表3。治疗前,2组妊娠激素(E₂、HCG、P)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组妊娠激素(E₂、HCG、P)水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且治疗组上述各妊娠激素水平均高于对照组($P < 0.05$)。

组别	时间	例数	E ₂ (pg/mL)	HCG(ng/mL)	P(ng/mL)
治疗组	治疗前	46	240.53±23.62	224.63±23.45	19.06±2.85
	治疗后	46	675.33±70.22 ^{①②}	1642.47±155.83 ^{①②}	42.31±5.30 ^{①②}
对照组	治疗前	46	239.61±23.57	222.46±23.31	19.23±2.90
	治疗后	46	452.71±48.33 ^①	1032.51±89.62 ^①	29.27±4.03 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组妊娠结局比较 见表4。治疗组足月妊娠率、流产率分别为89.13%、6.52%,对照组足月妊娠率、流产率分别为71.74%、21.74%,2组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组早产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

组别	例数	足月妊娠	早产	流产
治疗组	46	41(89.13)	2(4.35)	3(6.52)
对照组	46	33(71.74)	3(6.52)	10(21.74)
χ^2 值		4.420	0.211	4.389
P 值		0.036	0.646	0.036

4.6 2组不良反应发生率比较 对照组恶心呕吐4例,头痛眩晕、乳房胀痛各2例;治疗组情绪低落2例。治疗组不良反应发生率4.35%,低于对照组17.39%($P < 0.05$)。

5 讨论

早期先兆流产的发病机制较为复杂,先兆流产的发生与年龄、环境因素、遗传、内分泌异常、生殖系统疾病等多种因素有关,多数情况是由黄体功能不足引起^[7]。地屈孕酮的化学结构类似于黄体酮,

能改善子宫内膜容受性、维持宫颈机能和抑制子宫收缩,有利于维持妊娠^[8]。中医将早期先兆流产归属于胎漏范畴,以肾虚和胎元不固为主要病机。母体先天禀赋不足或后天失养致肾气亏虚、冲任失固,无法摄气以维系胎儿、承载胎儿,从而导致胎儿失去依附、胎元不稳固,最终出现胎漏,治疗以补肾安胎为准则。本研究采用补肾养胎方治疗,方中菟丝子补肾益精固胎,桑寄生养血,二者共为君药,联用补肾益精、自固胎气。续断补肾固冲,熟地黄益精生髓,山茱萸固精益肾,共为臣药;白术补益脾胃,早莲草滋补肝肾,黄芪补气升阳,党参补益肾气,山药益肺健脾,白芍补血养血,杜仲补肾安胎,共为佐药;炙甘草调和诸药,为使药。上述药物共同发挥健脾益气、补肾安胎的作用。本研究发现,治疗组总有效率高于对照组,中医证候评分低于对照组,提示联合补肾养胎方治疗早期先兆流产疗效显著,能改善患者临床症状。

E_2 是一种雌激素,低于正常范围的 E_2 水平与早期先兆流产相关,检测 E_2 水平可以评估胎盘功能和胎儿发育情况,判断早期先兆流产的发生风险^[9-10]。HCG是一种早期妊娠特有的激素,其水平通常在怀孕初期迅速上升,当HCG异常下降可阻碍黄体分泌,抑制胎盘生长,减少滋养层细胞增殖,使子宫血供受抑制,影响胚胎发育,提高流产风险^[11]。P是一种黄体激素,P水平不足会导致子宫内膜不稳定,使子宫内膜发育受阻,增加早期先兆流产的发生风险^[12]。本研究发现,治疗组 E_2 、HCG、P水平高于对照组,表明联合补肾养胎方能改善患者妊娠激素水平。药理学研究表明,续断的皂苷成分能抑制子宫平滑肌收缩,增加 E_2 水平^[13]。菟丝子总提取物具有雌激素活性作用,能够维持HCG处于合理水平,改善生殖系统功能^[14]。杜仲叶总黄酮具有雌激素样作用,可改善卵巢功能,调节性激素分泌^[15]。白术提取物可抑制子宫平滑肌收缩,调节机体免疫功能^[16]。山药活性成分腺苷和熊果苷可以增加雌激素受体表达,发挥雌激素样作用,升高P水平,增强子宫内膜稳定性^[17]。此外,治疗组足月妊娠率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,表明联合补肾养胎方能改善患者妊娠结局,降低患者不良反应发生率。

综上所述,补肾养胎方联合地屈孕酮治疗早期先兆流产,能够调节患者妊娠激素水平,改善妊娠结局,提高临床疗效,降低不良反应发生率。

[参考文献]

- [1] 邵超,梁婧,李伟华,等. 中医临床路径治疗早期先兆流产的回顾性分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(4): 768-771.
- [2] 皮阿琼,周琼,曾诚. 补肾活血法联合地屈孕酮片治疗先兆流产合并宫腔积血[J]. 世界中医药, 2022, 17(3): 408-412.
- [3] CHEN X, QIU X, JIN Y. Effects of Dydrogesterone Tablets Combined with Zishen Yutai Pills on Threatened Abortion in Early Pregnancy and Pregnancy Outcomes[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 19(20): 4593-4597.
- [4] 郭秋琼,高飞雁,王峰. 补肾养胎方治疗不均称型胎儿生长受限的临床研究[J]. 临床医学工程, 2014, 21(2): 149-151.
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 101-103.
- [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: 253-258.
- [7] 尚鑫桐,黄楠,裴雅芬. 中药汤剂辅助地屈孕酮治疗早期先兆流产的效果分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(7): 1206-1209.
- [8] 魏占超,杨春霞,万颖,等. 补肾化痰安胎方联合地屈孕酮治疗早期先兆流产合并绒毛膜下血肿疗效及对孕酮、绒毛膜促性腺激素、免疫炎性因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(14): 1973-1976.
- [9] 刘婉利,姜家英. 滋肾养胎方辅助对妊娠早期肾虚型高龄先兆流产孕妇症状积分、性激素水平和妊娠结局的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(4): 459-463.
- [10] 张立民,冯妞妞,赵晨,等. 雌激素增强失血性休克大鼠肠系膜淋巴管的收缩功能[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 66-71.
- [11] 陈海波,王婷,杨达刚. 血清孕酮、 β -HCG及尿碘水平对早期妊娠先兆流产保胎结局的预测价值[J]. 贵阳医学院学报, 2022, 47(6): 717-721.
- [12] 张丽. 宫腔镜联合左炔诺孕酮宫内缓释系统或地屈孕酮治疗子宫内膜息肉疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(24): 2839-2842.
- [13] 黄蒙蒙,周广涛,张霞,等. 续断化学成分及药理作用研究进展[J]. 药学研究, 2023, 42(10): 837-840.
- [14] 王莹,张婧如,田伟,等. 菟丝子及其提取物药理机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1961-1964.
- [15] PENG M F, TIAN S, SONG Y G, et al. Effects of total flavonoids from *Eucommia ulmoides* Oliv. leaves on polycystic ovary syndrome with insulin resistance model rats induced by letrozole combined with a high-fat diet[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113947.
- [16] 刘棣文,何莉莉,崔娜,等. 白术化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测[J]. 中医药信息, 2024, 41(1): 65-78.
- [17] ZENG M, ZHANG L, LI M, et al. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo[J]. Molecules, 2018, 23(2): 11.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)