

黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产临床研究

武淑慧, 张瑞青, 张越

郑州市中医院产科, 河南 郑州 450007

【摘要】目的: 观察黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产的临床疗效。**方法:** 采用随机数字表法将 62 例脾肾气虚型先兆流产分为对照组、治疗组各 31 例。对照组予地屈孕酮片治疗, 治疗组在对照组基础上加服黄芪寿胎丸加减治疗。比较 2 组治疗前后中医证候积分及血清孕酮 (P)、绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、雌二醇 (E_2) 水平, 评估 2 组临床疗效及不良反应发生情况。**结果:** 对照组总有效率 67.74%, 低于治疗组 90.32% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 P、 β -HCG、 E_2 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 中医证候积分降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血清 P、 β -HCG、 E_2 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产疗效确切, 能够有效提高患者内分泌激素水平, 安全性较高。

【关键词】 先兆流产; 脾肾气虚; 黄芪寿胎丸; 地屈孕酮; 孕酮; 绒毛膜促性腺激素; 雌二醇

【中图分类号】 R714.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 17-0147-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.17.027

Clinical Study on Modified Huangqi Shoutai Pills Combined with Dydrogesterone for Threatened Abortion of Spleen-Kidney Qi Deficiency Type

WU Shuhui, ZHANG Ruiqing, ZHANG Yue

Department of Obstetrics, Zhengzhou Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou He'nan 450007, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Modified Huangqi Shoutai Pills combined with Dydrogesterone on threatened abortion of spleen-kidney qi deficiency type. **Methods:** A total of 62 patients with threatened abortion of spleen-kidney qi deficiency were divided into the control group and the treatment group according to random number table method, with 31 cases in each group. The control group was given Dydrogesterone Tablets for treatment, and the treatment group was additionally treated with Modified Huangqi Shoutai Pills based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, and levels of serum progesterone (P), β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) and estradiol (E_2) were compared between the two groups, the clinical effects and incidence of adverse reactions in both groups were evaluated. **Results:** The total effective rate was 67.74% in the control group, lower than that of 90.32% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum P, β -HCG and E_2 in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome scores were decreased ($P < 0.05$); the levels of serum P, β -HCG and E_2 in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the TCM syndrome score was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the

【收稿日期】 2022-12-22

【修回日期】 2023-06-24

【作者简介】 武淑慧 (1983-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: xiyangyang20231234@163.com。

two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Modified Huangqi Shoutai Pills combined with Dydrogesterone has a definite curative effect on threatened abortion of spleen-kidney qi deficiency type, which can effectively increase the levels of endocrine hormones of patients with good safety.

Keywords: Threatened abortion; Spleen-kidney qi deficiency; Huangqi Shoutai Pills; Dydrogesterone; Progesterone; β -human chorionic gonadotropin; Estradiol

先兆流产是临床妇科常见疾病,表现为女性患者停经后,出现阴道不同程度地出血、下腹坠胀疼痛等症状^[1-2]。该病治疗不及时会发展为流产,严重影响孕妇的心理及身体健康^[3-4]。临床多以地屈孕酮等孕激素药物治疗,但研究发现单用孕激素治疗,疗效欠佳,无法提高保胎率^[5-6]。中医药在先兆流产治疗方面具有独特优势,可通过辨证论治和整体观念实现个性化、全面性治疗^[7]。本研究观察黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《妇产科学》^[8]中先兆流产的诊断标准。患者有闭经,阴道少量流血,下腹微痛,下坠,腰痛等症状;子宫大小与闭经月份相符,宫口未开;妊娠试验阳性,超声检查见到胎心、胎动。

1.2 辨证标准 符合《中医妇科学》^[9]中脾肾气虚证的辨证标准。妊娠期腰膝酸软,腹痛下坠,伴有阴道少量流血,色淡暗,质稀薄;伴神疲肢倦,头晕耳鸣,小便频数,夜尿多;舌淡,苔白,脉沉滑尺弱。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄18~42岁;单胎妊娠;自愿参与研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并妊娠期高血压病、异位妊娠;有妊娠剧吐、妊娠合并糖尿病等;因染色体异常或其他解剖、遗传因素原因导致先兆流产;严重心脑血管疾病、凝血功能障碍或肝肾功能不全;患有精神疾病或有性激素相关的恶性肿瘤者;对试验药物过敏;患者依从性差或有习惯性流产史。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2022年3月于郑州市中医院就诊的脾肾气虚型先兆流产患者62例,采用随机数字表法分为对照组、治疗组各31例。对

照组年龄22~41岁,平均 (27.96 ± 4.65) 岁;阴道出血病程1~9 d,平均 (4.36 ± 0.62) d;初产妇19例,经产妇12例。治疗组年龄21~39岁,平均 (27.91 ± 4.60) 岁;阴道出血病程2~13 d,平均 (4.39 ± 0.58) d;初产妇21例,经产妇10例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2组均注意休息,保持心情愉悦,注意补充营养,尽量减少活动,禁止性生活。

2.1 对照组 予地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V., 国药准字HJ20170221)口服,首次剂量1次4片,随后每8 h服用1片,至症状消失。

2.2 治疗组 在对照组基础上加服黄芪寿胎丸加减治疗,处方:黄芪、菟丝子各20 g,桑寄生、续断各15 g,杜仲、白术各10 g,阿胶(烊化)、黄芩、炙甘草各6 g。随症加减:小腹下坠明显加升麻10 g;大便秘结加肉苁蓉、熟地黄各15 g,桑椹10 g。每天1剂,上药加水煎至100 mL,早晚各服用1次,每次50 mL。

2组疗程均为2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。评估2组治疗前后阴道出血、小腹坠痛、神疲肢倦、膝酸软、腰痛中医证候积分,每项计0~3分,分数越高表示症状越严重^[10]。②内分泌激素。清晨抽取患者空腹静脉血4 mL,运用化学发光免疫法检测2组治疗前后血清孕酮(P)、绒毛膜促性腺激素(β -HCG)及雌二醇(E_2)水平。③不良反应。

3.2 统计学方法 运用SPSS25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较运用独立样本 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(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[11]将临床疗效分为痊愈、显效、有效与无效4个等级。痊愈：中医证候积分减少 $\geq 90\%$ ，小腹坠痛、阴道出血、腰膝酸软等症状完全消失，各项检查指标正常，正常妊娠；显效： $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 90\%$ ，阴道出血明显减少，小腹坠痛、腰膝酸软等症状明显改善，各项检查提示正常妊娠；有效： $50\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$ ，阴道仍有少量出血，小腹坠痛、腰膝酸软等症状改善，各项检查指标正常或轻度异常；无效：中医证候积分减少 $< 50\%$ ，阴道出血不止，甚至堕胎流产，或胎死腹中。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率

90.32%，对照组总有效率67.74%。2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	31	16(51.61)	7(22.58)	5(16.13)	3(9.68)	28(90.32) ^①
对照组	31	10(32.26)	5(16.13)	6(19.35)	10(32.26)	21(67.74)

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组阴道出血、小腹坠痛、神疲肢倦、膝酸软、腰痛中医证候积分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组阴道出血、小腹坠痛、神疲肢倦、膝酸软、腰痛中医证候积分均较治疗前下降($P < 0.05$)，且治疗组治疗后中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	时间	例数	阴道出血	小腹坠痛	神疲肢倦	膝酸软	腰痛
治疗组	治疗前	31	2.53 $\pm$ 0.45	2.50 $\pm$ 0.41	2.78 $\pm$ 0.54	2.61 $\pm$ 0.46	2.55 $\pm$ 0.43
	治疗后	31	0.53 $\pm$ 0.12 ^{①②}	0.67 $\pm$ 0.10 ^{①②}	0.63 $\pm$ 0.12 ^{①②}	0.35 $\pm$ 0.04 ^{①②}	0.42 $\pm$ 0.18 ^{①②}
对照组	治疗前	31	2.51 $\pm$ 0.48	2.48 $\pm$ 0.42	2.76 $\pm$ 0.51	2.59 $\pm$ 0.47	2.54 $\pm$ 0.48
	治疗后	31	1.47 $\pm$ 0.22 ^①	1.42 $\pm$ 0.21 ^①	1.57 $\pm$ 0.18 ^①	1.32 $\pm$ 0.15 ^①	1.38 $\pm$ 0.20 ^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组治疗前后血清内分泌激素水平比较 见表3。治疗前，2组血清P、 β -HCG、 E_2 水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组血清P、 β -HCG、 E_2 水平均较治疗前升高($P < 0.05$)，且治疗组治疗后内分泌激素水平高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后血清内分泌激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	P(ng/mL)	β -HCG(mIU/mL)	E_2 (pg/mL)
治疗组	治疗前	31	17.94 $\pm$ 2.73	12 264.38 $\pm$ 2 448.31	263.94 $\pm$ 32.75
	治疗后	31	38.20 $\pm$ 5.31 ^{①②}	76 483.42 $\pm$ 3 728.49 ^{①②}	459.23 $\pm$ 40.96 ^{①②}
对照组	治疗前	31	18.03 $\pm$ 2.95	12 283.29 $\pm$ 2 421.63	267.39 $\pm$ 31.98
	治疗后	31	30.08 $\pm$ 5.10 ^①	59 382.34 $\pm$ 3 281.44 ^①	381.88 $\pm$ 35.91 ^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 不良反应 治疗组出现偏头痛1例，不良反应发生率为3.23%；对照组出现乳房压痛2例，偏头痛1例，不良反应发生率为9.68%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 讨论

研究发现先兆流产多与母体内分泌激素、免疫

或子宫结构异常等因素相关，多发生于孕早期，若未及时有效治疗，容易发展为难免流产^[12-13]。地屈孕酮对孕激素受体具有高度选择特异性，可通过促进子宫内膜上皮分泌及基质细胞的蜕膜化，降低子宫肌兴奋，并抑制其收缩以达到安宫保胎的作用；可调节母体免疫功能，抑制母体对胚胎的排斥作用^[14-15]。中医将先兆流产归属于胎漏、胎动不安范畴，认为女子肾气充盛，气血和调，则阴阳相合，冲任相资而胎有所系；若肾虚气血冲任失调，则胎元不固，发为胎漏、胎动不安；肾主先天之精，脾为后天气血生化之源，临床上以脾肾气虚证较为多见，治以补肾益脾、固冲安胎为主。本研究采用的黄芪寿胎丸加减为寿胎丸加味而来，方中重用黄芪、菟丝子，黄芪健脾益气以资气血生化之源，菟丝子补肾安胎以固先天之本，共为君药。桑寄生、杜仲养血壮筋骨以壮胎元，续断增菟丝子补肾安胎之力，白术健脾益气以助黄芪化生气血，共为臣药；黄芩清脾湿之热以增安胎之力，阿胶补血养血止血以养胎，共为佐药；炙甘草缓急止痛、健脾益

气,为使药。诸药合用,共奏补肾益脾、固冲安胎之效。本结果显示,治疗组总有效率高于对照组,中医证候积分低于对照组,说明黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产,能够有效缓解患者临床症状,疗效显著。

正常妊娠生理状态下,在下丘脑-垂体-性腺轴的作用下, β -HCG、P、 E_2 分泌增加有利于胚胎着床和发育^[16]。研究表明,孕妇血清 β -HCG、P、 E_2 水平与先兆流产的预后密切相关,激素水平越低,先兆流产的预后越差^[17]。本研究结果发现治疗组血清 β -HCG、P、 E_2 水平均高于对照组,提示黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗能够改善患者内分泌激素水平,有利于安胎。网络药理学研究表明寿胎丸可通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、雌激素等信号通路,以促进子宫内血管生成,调节绒毛组织微血管密度^[18]。研究发现寿胎丸具有雌激素样功能,能够通过抑制子宫收缩,促进子宫的发育,起到保胎的作用^[19-20]。阿胶中富含胶原蛋白、血清白蛋白和药效氨基酸等活性成分,可起到很好的补血作用,且可增强免疫力,抗氧化作用^[21];杜仲皮中的环烯醚萜类可通过调节 ER α 基因活性来调节雌激素的作用^[22]。这些药理研究表明黄芪寿胎丸加减可通过多靶点实现药物的多重药理作用,以达到安胎的目的。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,表明黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗先兆流产安全性较高。

综上所述,黄芪寿胎丸加减联合地屈孕酮治疗脾肾气虚型先兆流产疗效确切,能调节患者内分泌激素水平,安全性较高。

[参考文献]

- [1] 张慧鹏,董彤,张丽,等. 低分子肝素钠联合孕激素治疗妊娠早期先兆流产的临床效果分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2022, 33(12): 120-126.
- [2] 刘婉婷,唐晓旭. 213 例早期先兆流产孕妇的流行病学特点及危险因素[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(7): 32-33.
- [3] 王月星,傅萍. 早期先兆流产保胎治疗 456 例对妊娠结局的影响研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1287-1289.
- [4] 纪诚,刘莹钰,李硕,等. 产妇产期先兆流产的发生情况及影响因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 617-619.
- [5] 黄永萍,莫锐婷,黄丽芳. 地屈孕酮联合黄体酮片对先兆流产患者激素水平及新生儿结局的影响[J]. 临床医学工程, 2022, 29(11): 1509-1510.
- [6] 伍春丽,彭锦燕,李会玲. 地屈孕酮联合人绒毛膜促性腺激素对先兆流产患者血清抑制素 A、CA125 及 E_2 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4242-4244.
- [7] 邓丽丽,邱翠华,孟玉会,等. 滋肾安胎汤联合 HCG、黄体酮治疗先兆流产疗效及对患者内分泌及免疫指标的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(10): 2208-2212.
- [8] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 70-74.
- [9] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016: 388-397.
- [10] 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: 253-259.
- [11] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 67.
- [12] 杨莉,张改艳. 固肾安胎丸联合黄体酮+维生素 E 治疗先兆流产的效果及对患者孕激素水平、PAPP-A、sHLA-G、VEGF 表达的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(27): 130-133.
- [13] 颜晓钊,卢亦彬. 温肾安胎汤结合黄体酮针对先兆流产内分泌水平和 T 淋巴细胞亚群因子影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 229-232.
- [14] 方丽红,吴小燕,骆松梅,等. 黄体酮胶囊联合地屈孕酮治疗先兆流产患者的临床分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(4): 564-566.
- [15] 聂磊. 探讨孕早期血清雌二醇、孕酮及人绒毛膜促性腺激素水平预测在先兆流产诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 110-112.
- [16] 李森. 血清人绒毛膜促性腺激素、孕酮、雌二醇及糖类抗原 125 在多囊卵巢综合征伴先兆流产患者中的检测意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(7): 842-845.
- [17] 王枝枝. 血清 E_2 、P、 β -hCG 及 ACA 联合检测判断早期先兆流产预后的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1590-1592.
- [18] 杨柳青,陈赞,缪晨韵,等. 基于网络药理学探究寿胎丸治疗先兆流产作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(3): 809-815.
- [19] 乔宗惠,申思楠,邓敦,等. 寿胎丸对脂多糖诱导的人绒毛外滋养细胞氧化应激及焦亡的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 17-24.
- [20] 李艳玲. 寿胎丸合举元煎治疗胎漏胎动不安 60 例[J]. 现代中医药, 2008, 28(2): 34-35.
- [21] 韩露秋,周惠芳,王小兰. 阿胶在安胎中的临床运用[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 238-241.
- [22] WANG H, LI M C, YANG J, et al. Estrogenic properties of six compounds derived from *Eucommia ulmoides* Oliv. and their differing biological activity through estrogen receptors alpha and beta[J]. Food Chem, 2011, 129(2): 408-416.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)