

长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗复发性流产后临床研究

全蕊¹, 张红转¹, 姚娅丹²

1.嘉善县中医医院妇科, 浙江 嘉善 314100; 2.嘉兴市中医院妇科, 浙江 嘉兴 314000

[摘要] 目的: 观察长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗肾虚血瘀型复发性流产后患者的临床疗效。方法: 选择2018年1月—2022年12月在嘉善县中医医院行刮宫术的82例肾虚血瘀型复发性流产患者作为研究对象, 依据随机数字表法分为对照组40例和观察组42例。对照组应用屈螺酮炔雌醇片治疗, 观察组应用长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗。2组均连续治疗3个疗程。观察并记录患者术后月经复潮时间、月经量、经期持续时间。于治疗前和第3个疗程结束, 评定中医证候评分, 测量子宫内膜厚度, 检测子宫内膜血流动力学指标[子宫动脉收缩期血流速度(PSV)与阻力指数(RI)]及性激素指标[血清孕酮(P)、促卵泡生成激素(FSH)和雌二醇(E₂)]。比较2组的临床疗效与不良反应发生率。结果: 治疗后, 2组中医证候积分均较治疗前下降, 观察组中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组术后复潮时间早于对照组, 月经量少于对照组, 经期短于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组子宫内膜厚度均较治疗前增加, 观察组子宫内膜厚度值大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组PSV、RI值均较治疗前降低, 观察组PSV、RI值均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组P、FSH、E₂水平均较治疗前升高, 观察组P、FSH、E₂水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率95.24%(40/42)、不良反应发生率4.76%(2/42), 对照组总有效率72.50%(29/40)、不良反应发生率22.50%(9/40), 2组总有效率、不良反应发生率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 采用长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗肾虚血瘀型复发性流产后患者疗效显著, 不仅能缓解临床症状, 促进术后月经恢复, 还能加快子宫内膜生长, 改善子宫供血及调节性激素分泌, 且安全性高。

[关键词] 复发性流产; 刮宫术; 肾虚血瘀证; 长内膜方; 屈螺酮炔雌醇片; 血流动力学; 性激素

[中图分类号] R714.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 04-0041-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.04.009

Clinical Study on Zhangneimo Prescription Combined with Drospirenone Ethinylestradiol Tablets for Recurrent Miscarriage Patients After Surgery

QUAN Rui¹, ZHANG Hongzhuan¹, YAO Yadan²

1. Department of Gynecology, Jiashan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiashan Zhejiang 314100, China; 2. Department of Gynecology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing Zhejiang 314000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Zhangneimo Prescription combined with Drospirenone Ethinylestradiol Tablets on patients with recurrent miscarriage of kidney deficiency and blood stasis type after surgery. **Methods:** A prospective study was conducted on 82 patients with recurrent miscarriage of kidney deficiency and blood stasis type who underwent dilation and curettage (D&C) in Jiashan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2022. The patients were divided into the control group (40 cases) and the observation group (42 cases) by random number table method. The control group was treated with Drospirenone Ethinylestradiol Tablets, and the observation group was treated with Zhangneimo Prescription and Drospirenone Ethinylestradiol Tablets. After three courses of treatment, the recovery time, volume and duration of menstruation were observed and recorded

[收稿日期] 2024-07-30

[修回日期] 2024-11-24

[作者简介] 全蕊 (1988-), 女, 医学硕士, 主治医师, E-mail: zllqr1988@163.com。

after D&C. Before treatment and at the end of the third course of treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were assessed; the endometrial thickness was measured; the endometrial hemodynamic indexes [uterine arterial peak systolic velocity (PSV) and resistance index (RI)] and sex hormone indexes [serum progesterone (P), follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E_2)] were detected. The clinical effects and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the TCM syndrome scores in both groups were decreased when compared with those before treatment, the TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The observation group had earlier postoperative menstruation recovery time than the control group, less menstrual volume, and shorter menstrual duration than the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The endometrial thickness in both groups were respectively increased when compared with those before treatment, and the endometrial thickness in the observation group was thicker than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The PSV and RI levels in both groups were decreased when compared with those before treatment, and the PSV and RI levels in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The levels of P, FSH, and E_2 in both groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of P, FSH, and E_2 in the observation group were higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The total effective rate was 95.24% (40/42) and the incidence of adverse reactions was 4.76% (2/42) in the observation group, and the total effective rate was 72.50% (29/40) and the incidence of adverse reactions was 22.50% (9/40) in the control group. There were statistically significant difference in the total effective rate and incidence of adverse reactions between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of Zhangneimo Prescription combined with Drospirenone Ethinylestradiol Tablets has a significant therapeutic effect on patients with recurrent miscarriage of kidney deficiency and blood stasis type after surgery, which can not only alleviate clinical symptoms, promote postoperative menstrual recovery, but also accelerate endometrial growth, improve uterine blood supply and regulate the secretion of sex hormones, and show great safety.

Keywords: Recurrent miscarriage; Dilation and curettage; Kidney deficiency and blood stasis syndrome; Zhangneimo Prescription; Drospirenone Ethinylestradiol Tablets; Hemodynamics; Sex hormones

刮宫术是治疗复发性流产患者的常用方式,但反复手术可造成子宫内膜损伤、出血、粘连,若未及时干预,可诱发月经不调、盆腔疼痛,严重者可出现不孕。屈螺酮炔雌醇片是临床常用的短效避孕药,可促进刮宫术后子宫修复和功能改善,但有临床研究发现,长期应用屈螺酮炔雌醇片,部分患者会出现不良反应,如乳房胀痛、恶心、呕吐等。复发性流产归属中医学滑胎范畴,肾虚血瘀证是临床常见证型,治疗上应以补肾活血、调固冲任为主要治法。寿胎丸出自《医学衷中参西录》,方由菟丝子、桑寄生、续断、阿胶组成,有补肾、安胎、固冲任之效,适用于因肾虚、冲任失调等因素导致的习惯性流产、胎动不安、胎萎不长等。笔者针对肾虚血瘀证的主要病机,在寿胎丸的基础上化裁出长内膜方,临床实践证实该方对子宫内膜修复有明显

的促进作用。考虑到中西医结合疗法应可提升治疗效果,并减少西药的不良反应,本研究应用前瞻性研究方法,观察、对比单纯使用屈螺酮炔雌醇片治疗与使用长内膜方加减联合屈螺酮炔雌醇片治疗肾虚血瘀型复发性流产术后患者的效果。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 连续发生自然流产2次及2次以上,在妊娠28周之前胎儿丢失,包括连续发生的生化妊娠,并强调流产的连续性^[1]。

1.2 辨证标准 参考《中医妇科学》^[2]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中滑胎、小产、早期先兆流产等相关内容,并结合嘉善县中医医院妇科临床经验拟定肾虚血瘀型滑胎、屡孕屡堕辨证标准。主症:屡孕屡堕(次数 ≥ 2 次),腰酸膝软,头晕耳鸣,手足心热;次症:足跟疼痛,两颊潮红,大便干,

尿少,舌质紫暗或有瘀斑,脉弦滑或涩。

1.3 纳入标准 年龄20~40岁;符合上述诊断标准;术前辨证属肾虚血瘀证;妊娠6周以上;宫内胚胎停止发育;自愿终止妊娠;无生殖道畸形;依从性好;患者及家属均同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往有月经紊乱史;合并出血性疾病、子宫肿瘤;对本研究所用药物过敏;合并全身感染性疾病、内分泌疾病等;有急性生殖道及盆腔炎症,阴道感染;合并严重的肝、肾功能障碍;宫内节育器妊娠或异位妊娠;临床资料不完整。

1.5 剔除与脱落标准 中途自行退出试验;出现严重不良反应;未按要求服药。

1.6 一般资料 选择2018年1月—2022年12月在嘉善县中医医院行刮宫术治疗的82例肾虚血瘀型复发性流产患者为研究对象,依据随机数字表法分为对照组40例和观察组42例。研究期间无患者脱落和被剔除。对照组年龄20~40岁,平均 (31.25 ± 4.62) 岁;孕周6~8周,平均 (7.35 ± 0.27) 周;既往流产3~6次,平均 (4.13 ± 0.40) 次。观察组年龄20~40岁,平均 (31.50 ± 4.38) 岁;孕周6~9周,平均 (7.50 ± 0.35) 周;既往流产2~5次,平均 (4.01 ± 0.28) 次。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经嘉善县中医医院医学伦理委员会审批通过。

2 治疗方法

2.1 对照组 于刮宫术后首日开始服用屈螺酮炔雌醇片(优思明,德国拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171071,规格:每片含屈螺酮3 mg、炔雌醇0.03 mg),每天1片,于晚饭后温水送服,如果漏服,次日凌晨加服1片,连续服用21 d后,停药7 d,28 d为1个疗程。第2个疗程从第1个疗程结束后的次日开始计算,连续服用21 d后,停药7 d;第3个疗程从第2个疗程结束后的次日开始计算,连续服用21 d后,停药7 d。连续治疗3个疗程。

2.2 观察组 应用长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗。于术后次日开始服用。处方:菟丝子、续断、桑寄生、白芍各15 g,桑椹、益母草、桃仁、红花、香附、川芎、阿胶(烊化)、肉苁蓉、当归各10 g,炙甘草6 g。随症加减:不欲饮食、便秘或腹胀者,加熟大黄、焦神曲、焦麦芽各10 g,焦山楂12 g;乏力

神倦者,加太子参、白术各15 g;乳房胀痛者,加柴胡9 g,郁金10 g;经量少,有血块者,加桃仁、红花各10 g。每天1剂,水煎煮,分早晚温服。连服14 d,经期停药,月经干净后第3天开始进入下一个疗程,再次连服14 d。中药连续服用3个疗程。屈螺酮炔雌醇片服用方法同对照组。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。将主症腰酸膝软、头晕耳鸣、手足心热按无、轻、中、重4个等级分别计0、1、2、3分,将次症足跟疼痛、两颊潮红及大便干、尿少按无、有分别计0、1分,将各项主症评分和次症评分相加得中医证候积分,分值0~13分,分值越高,表示证候越严重。②术后月经恢复情况。观察、记录、统计患者术后的复潮时间、月经量、经期持续时间。月经量统计方法:卫生巾用之前称重,用后再称重,记录重量差,即吸收血液量。由患者自行称重并记录。③子宫内膜厚度。分别于治疗前与第3个疗程结束,月经干净3 d后,应用超声阴道诊断仪(ProSound SSD-3500,日本)观察子宫内膜形态和厚度。④子宫内膜血流动力学指标。于治疗前、第3个疗程结束,应用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦EPI Q7型,荷兰)检测子宫内膜血流动力学指标,包括子宫动脉收缩期血流速度(PSV)与阻力指数(RI)。⑤性激素指标。于治疗前、第3个疗程结束,月经干净3 d后,抽取患者清晨空腹状态下的肘静脉血约5 mL,用离心机(L-420,湖南湘仪离心机仪器有限公司)以离心半径15 cm、离心速度2 500 r/min、离心10 min分离血清,应用免疫发光仪器检测血清孕酮(P)、促卵泡生成激素(FSH)和雌二醇(E_2)水平。⑥用药安全性。统计患者治疗期间不良反应的发生情况,如乏力、乳房胀痛、胃肠道不适、头痛、盆腔疼痛等,并计算、比较2组的不良反应发生率。

3.2 统计学方法 运用SPSS21.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较使用Fisher精确检验。 $P<0.05$ 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 痊愈:各项症状消失或基本消失,中医证候积分减少率 $\geq 90\%$;显效:各项症状减轻,30% $\leq$ 中医证候积分减少率 $< 90\%$;无效:各项症状

无变化或加重，中医证候积分减少率 $<30\%$ 。中医证候积分减少率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$ 。完成3个疗程后评价临床疗效。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总有效率95.24%，高于对照组(72.50%)，差异有统计学意义($P=0.012<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					
组别	例数	痊愈	显效	无效	总有效
对照组	40	20(50.00)	9(22.50)	11(27.50)	29(72.50)
观察组	42	23(54.76)	17(40.48)	2(4.76)	40(95.24) ^①

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组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前下降($P<0.05$)。观察组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($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	10.26 $\pm$ 1.22	8.14 $\pm$ 0.92 ^①
观察组	42	10.09 $\pm$ 1.34	5.33 $\pm$ 0.67 ^①
t值		0.514	13.523
P值		0.609	<0.001

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

4.4 2组术后月经恢复情况比较 见表3。观察组术后复潮时间早于对照组，月经量少于对照组，经期短于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组术后月经恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	复潮时间(d)	月经量(mL)	经期(d)
对照组	40	39.35 $\pm$ 3.20	89.50 $\pm$ 3.36	9.38 $\pm$ 1.26
观察组	42	26.34 $\pm$ 3.11	58.82 $\pm$ 3.07	5.33 $\pm$ 0.89
t值		18.670	29.118	16.876
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表6 2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	P(ng/mL)		FSH(U/L)		E ₂ (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	12.28 $\pm$ 1.10	13.19 $\pm$ 1.21 ^①	9.07 $\pm$ 0.25	9.32 $\pm$ 0.20 ^①	174.62 $\pm$ 13.10	180.46 $\pm$ 14.75 ^①
观察组	42	11.96 $\pm$ 1.19	14.29 $\pm$ 1.25 ^①	9.12 $\pm$ 0.19	9.52 $\pm$ 0.30 ^①	173.39 $\pm$ 12.79	187.57 $\pm$ 15.01 ^①
t值		1.263	4.046	1.023	3.534	0.430	2.162
P值		0.210	<0.001	0.310	<0.001	0.668	0.034

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

4.5 2组治疗前后子宫内膜厚度比较 见表4。治疗前，2组子宫内膜厚度值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组子宫内膜厚度均较治疗前增加($P<0.05$)。观察组子宫内膜厚度值大于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$) mm			
组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	4.34 $\pm$ 0.50	6.12 $\pm$ 1.13 ^①
观察组	42	4.27 $\pm$ 0.61	7.32 $\pm$ 1.23 ^①
t值		0.567	4.594
P值		0.573	<0.001

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

4.6 2组治疗前后PSV、RI值比较 见表5。治疗前，2组PSV、RI值比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组PSV、RI值均较治疗前降低($P<0.05$)。观察组PSV、RI值均低于对照组($P<0.05$)。

表5 2组治疗前后PSV、RI值比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	PSV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	12.39 $\pm$ 1.26	10.17 $\pm$ 1.30 ^①	0.69 $\pm$ 0.19	0.56 $\pm$ 0.13 ^①
观察组	42	11.76 $\pm$ 1.21	8.20 $\pm$ 1.03 ^①	0.72 $\pm$ 0.22	0.48 $\pm$ 0.12 ^①
t值			7.581		2.897
P值			<0.001		0.005

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

4.7 2组治疗前后性激素水平比较 见表6。治疗前，2组P、FSH、E₂水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组P、FSH、E₂水平均较治疗前升高($P<0.05$)。观察组P、FSH、E₂水平均高于对照组($P<0.05$)。

4.8 2组不良反应发生率比较 见表7。在治疗周期内，观察组不良反应发生率为4.76%，对照组不良反应发生率为22.50%，2组比较，差异有统计学意义($P=0.042<0.05$)。

表7 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	乏力	乳房胀痛	胃肠不适	头痛	盆腔疼痛	合计
对照组	40	1(2.50)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)
观察组	42	0	0	1(2.38)	0	1(2.38)	2(4.76) ^①

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

5 讨论

肾为先天之本，肾主生殖、藏精，为养胎之本，先天禀赋不足或后天继发肾气亏虚，导致冲任不固，胎失系载，故屡孕屡堕。肾虚日久亦可影响到脾阳，脾为气血生化之源，气血不足则胎元失养；肾肝母子相及，肾藏精，肝藏血，精血同源，肾精亏虚则肝血不充，不充而血海空，血海空则胞脉失养，血运无力则停留成瘀。刮宫术直接伤及胞宫血脉，造成血瘀加重。针对肾虚血瘀证患者，应以补肾活血，调固冲任为主要治疗原则。

本研究所应用的长内膜方，含有13味中药，方中菟丝子、续断、肉苁蓉补肾益精髓、调固冲任；桑寄生补益肝肾，使血海充盈，滋养胞脉；当归、阿胶、桑椹、白芍滋肾填精、补血养血；益母草、川芎、桃仁、红花、香附活血化瘀，促进瘀血排出；炙甘草健脾益气，缓急止痛，调和药性。全方共奏补肾益精、活血化瘀、调固冲任之功效。现代药理学研究表明，菟丝子所含的生物碱、萜醌、香豆素等成分，能促进子宫内膜修复，对滋养细胞、蜕膜基质细胞和人绒毛外滋养细胞的增殖与迁移均有一定作用^[4]。本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，月经复潮时间早于对照组，月经量少于对照组，经期短于对照组，提示加服长内膜方能提高临床疗效，促进子宫内膜的恢复，调节月经周期、减少月经量等。

正常子宫内膜厚度在6~12 mm，其厚度会随着女性月经周期而变化，而刮宫术无法查看宫腔情况，术中不可避免损伤子宫内膜。因而观察患者的子宫内膜厚度对判断子宫内膜恢复情况有重要意义。本研究结果显示，治疗后，2组子宫内膜厚度均有增加，观察组子宫内膜厚度值高于对照组，提示加服长内膜方能更好地促进子宫内膜生长。子宫动脉是为子宫供血的主要动脉，观察子宫内动脉血流情况可以评估刮宫术对子宫内膜的影响，常用指标PSV值与RI值可反映子宫供血情况^[5]，当PSV值出现异常时，如显著升高或降低，均反映子宫内的血液循环状况不佳；RI值升高，则说明子宫供血不足^[6]。本研

究结果显示，观察组PSV、RI值均低于对照组，提示联合治疗方法能更为有效地改善子宫的血液循环，由此推测子宫内膜得到了更好地修复。

P是由卵巢黄体分泌的孕激素，可促进子宫内膜生长，加速子宫内膜进入分泌期，其与乳腺发育、子宫内膜增厚等密切相关^[7]。FSH是垂体前叶细胞分泌激素，其功能是促进卵泡发育、成熟，及协同促黄体生成素促使成熟卵泡分泌雌激素和排卵，参与正常月经的形成^[8]。E₂主要由黄体、卵巢滤泡以及妊娠时的胎盘生成，E₂升高能促进子宫内膜增厚^[9]。本研究结果显示，治疗后，观察组P、FSH、E₂水平均高于对照组，提示加用长内膜方能更为有效地改善患者的性激素水平。观察组不良反应发生率低于对照组，提示中西医结合疗法用药安全性高，加用中药可降低西药相关不良反应的发生率。

综上所述，采用长内膜方联合屈螺酮炔雌醇片治疗肾虚血瘀型复发性流产后患者疗效显著，不仅能缓解临床症状，促进术后月经恢复，还能加快子宫内膜生长，改善子宫供血及调节性激素分泌，且安全性高，值得在临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 145.
- [3] 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: 253-256.
- [4] 孟永丽, 李晖. 菟丝子活性成分预防复发性流产作用机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(1): 73-77.
- [5] 石洋, 马文娟, 秦健, 等. 子宫动脉超声血流指数与宫颈癌患者预后的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(4): 404-407.
- [6] 樊秀梅, 杨丽, 赵岗, 等. 超声评估子宫内膜下的RI、PI、PSV值预测不孕患者子宫内膜状况及卵巢储备功能的研究[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(9): 1047-1052.
- [7] 张静, 刘莉. 天然孕酮对绝经期子宫内膜增厚的治疗效果评价[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(5): 72-74.
- [8] 吴金霞, 聂淑玲, 赵蓉, 等. 血清INHB、AMH、FSH及LH水平预测卵巢储备功能下降价值及促排卵治疗后腔内超声评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(4): 836-840.
- [9] 吴亚男, 任俊娇, 陈利春, 等. 子宫动脉血流参数联合血清β-HCG、P、E₂预测复发性流产再次妊娠孕妇流产的价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(6): 1140-1144.

(责任编辑: 吴凌)