

寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产临床疗效观察

谢英花¹, 杨雪²

1. 宁波市江东区妇幼保健院妇产科, 浙江 宁波 315100

2. 中国人民解放军第113医院妇产科, 浙江 宁波 315040

[摘要] 目的: 观察寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产的临床疗效。方法: 将72例复发性流产患者随机分为2组各36例, 对照组以地屈孕酮片治疗, 观察组于对照组治疗基础上加用寿胎丸合四物汤加减治疗。统计2组的临床疗效及妊娠结局, 观察2组患者治疗前后中医证候积分、D-二聚体、肿瘤细胞因子(TNF)- α 水平的变化, 观察治疗期间的不良反应情况。结果: 治疗后, 观察组治疗总有效率91.7%, 明显高于对照组的52.8%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组再次流产率19.4%, 对照组再次流产率69.4%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, 2组中医证候积分、D-二聚体、TNF- α 水平均较治疗前下降, 观察组各项指标值均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论: 寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产患者疗效显著且安全。

[关键词] 复发性流产; 肾虚血瘀型; 寿胎丸合四物汤; 地屈孕酮片

[中图分类号] R714.21

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415(2016)06-0156-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.06.068

临床上, 复发性流产主要是指患者与同一性伴侣发生2次或以上自然流产, 且大多发生于孕12周前。复发性流产的发生机制主要是因患者胎盘血管微血栓形成而致胎盘血液循环障碍, 最终影响胎儿的血氧供应而使胎儿处于缺氧状态导致流产。现代医学治疗复发性流产主要是对症支持治疗, 因此存在一定局限性。中医对复发性流产的认识、治疗历史悠久, 且积累了宝贵经验。中西医结合可优势互补, 疗效可靠, 深受临床医生及患者所青睐。本研究观察寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产患者的临床疗效, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《妇产科学》^[1]中复发性流产的诊断标准, 血 β -HCG提示早孕, 既往自然流产次数 ≥ 2 次, 抗子宫内膜抗体等免疫性抗体为阴性, 夫妻双方染色体检查正常且无家族遗传病, 妇科B超等检查提示无生殖器官解剖畸形或器质性疾病、无生殖道感染, 甲状腺功能及性轴等内分泌检查提示正常。

1.2 辨证标准 辨证基本证型属肾虚血瘀型, 主症: 屡孕屡堕连续2次或以上, 现再次妊娠、腰酸背痛等; 次症: 面色晦暗, 头晕耳鸣, 夜尿频数, 两膝酸软, 性欲减退, 倦怠乏力, 舌淡苔白, 或舌紫暗, 有瘀点、瘀斑, 脉沉细等。

1.3 纳入标准 符合以上诊断标准与辨证标准, 22~40岁间有复发性流产史的早孕女性, 同意参与研究且签署知情同意

书, 经医院医学伦理委员会批准, 近1月内未服用过激素类或抗凝药物。

1.4 排除标准 夫妻双方染色体异常, 内分泌检查异常, 妊娠期因外伤所致自然流产, 患有内科疾病或严重性肝肾功能障碍或自身免疫性疾病、精神疾病, 过敏体质等。

1.5 一般资料 以宁波市江东区妇幼保健院2014年1月—2015年9月收治的72例复发性流产患者为研究对象, 按照随机抛硬币法分为2组各36例。观察组年龄22~37岁, 平均(30.5 \pm 3.1)岁; 流产次数2~5次, 平均(2.7 \pm 0.3)次; 孕周37~75天, 平均(52.1 \pm 3.6)天。对照组年龄23~39岁, 平均(30.7 \pm 3.3)岁; 流产次数2~5次, 平均(2.6 \pm 0.2)次; 孕周38~79天, 平均(52.4 \pm 3.7)天。2组年龄、流产次数和孕周等资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 大体上具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 地屈孕酮片[商品名: 达芙通, 规格: 10 mg, 生产厂家: Abbott Biologicals B.V.(荷兰), 生产批号: 349505], 每次口服10 mg, 每天2次。

2.2 观察组 于对照组治疗基础上加寿胎丸合四物汤加减(去川芎, 加丹参), 处方: 菟丝子、桑寄生各30 g, 续断、杜仲各20 g, 阿胶、当归、丹参各12 g, 炒白芍、熟地黄各10 g, 甘草6 g。肝郁者加香附6 g, 气虚明显者加黄芪15 g, 恶心

[收稿日期] 2016-02-10

[作者简介] 谢英花(1963-), 女, 副主任医师, 研究方向: 复发性流产。

明显者加砂仁 12 g, 腰痛者加补骨脂 15 g。由医院药剂科统一熬制, 每袋 200 mL, 每天 2 袋, 早晚各服 1 次, 7 天为 1 疗程。

2 组患者均连续用药 28 天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 统计 2 组患者的临床疗效及妊娠结局, 观察 2 组患者治疗前、后的中医证候积分变化, 检测 2 组患者治疗前、后的 D- 二聚体、肿瘤细胞因子(TNF)- α 水平, 观察治疗期间的不良反应情况。采集 2 组患者的空腹静脉血液 2 mL, 采用胶乳免疫比浊法检测 D- 二聚体, 采用全自动生化检测分析仪检测 TNF- α 水平。妊娠成功: 妊娠超过以往月份且 12 周经 B 超检查提示胎儿发育正常; 否则为妊娠失败。中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]相关标准进行评价: 0 分: 无任何症状; 1 分: 偶尔发生腰痛、小腹坠痛等; 2 分: 时有时无出现腰痛、小腹坠痛等; 3 分: 持续存在腰痛、小腹坠痛等。

3.2 统计学方法 数据采用 SPSS18.0 软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中华妇产科学》^[3]有关标准评价。痊愈: 腰痛、小腹坠痛等症状不断减轻直至消失, 中医证候积分减少 >80%; 有效: 腰痛、小腹坠痛等症状减轻, 但症状存在, 中医证候积分减少 40%~80%; 无效: 腰痛、小腹坠痛等症状持续存在, 甚至加重, 中医证候积分减少 <40%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后, 观察组治疗总有效率 91.7%, 明显高于对照组的 52.8%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

组别	<i>n</i>	痊愈	有效	无效	总有效率(%)
对照组	36	10	9	17	52.8
观察组	36	23	10	3	91.7
χ^2 值					14.97
<i>P</i> 值					0.00

4.3 2 组妊娠结局比较 观察组妊娠成功 29 例, 妊娠失败(再次流产)7 例, 再次流产率 19.4%; 对照组分别为 11 例、25 例, 再次流产率 69.4%, 2 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=18.23, P=0.00$)。

4.4 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, 观察组积分值低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

4.5 2 组治疗前后 D- 二聚体、TNF- α 水平比较 见表 3。治疗前, 2 组 D- 二聚体、TNF- α 比较, 差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 D- 二聚体、TNF- α 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 观察组 2 项指标值均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	12.11 \pm 2.21	9.65 \pm 1.26	6.45	0.00
观察组	11.96 \pm 2.18	7.46 \pm 1.02	11.07	0.00
<i>t</i> 值	0.31	8.34		
<i>P</i> 值	0.76	0.00		

组别	时间	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	1.61 \pm 0.31	452.91 \pm 139.98
	治疗后	0.98 \pm 0.21 ^①	326.74 \pm 62.36 ^①
观察组	治疗前	1.58 \pm 0.35	453.21 \pm 141.21
	治疗后	0.72 \pm 0.13 ^②	278.86 \pm 52.36 ^②

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.6 不良反应 随访 10 月, 2 组均未见明显不良反应, 同时未对胎儿产生影响。

5 讨论

复发性流产是妇产科的常见疾病, 且发病率逐年升高, 该病发病因素较多, 如解剖因素、遗传因素及感染等, 但仍有部分患者发病原因不明^[4]。TNF- α 为 Th1 细胞的重要因子, 大多认为 TNF- α 由单核巨噬细胞所产生, 妊娠期, 大量巨噬细胞存在于胎盘及蜕膜附近的纤维组织中, 该巨噬细胞在接受同种异型胎儿抗原刺激后将产生 TNF- α 。相关研究显示, TNF- α 与妊娠呈负相关性, TNF- α 对胎盘滋养层细胞的分化和增殖产生一定影响, 并损伤蜕膜血管而致不良妊娠^[5]。D-二聚体为交联纤维蛋白在纤溶酶作用下而产生的特异性降解产物, 其含量升高则说明患者体内存在纤维蛋白血栓形成的纤溶, 同时也是患者处于血栓前状态的标志。

胚胎形成起源于父母生殖之精的结合, 而中医学认为, 肾精为生命之本, 同时也是构成生命的原始物质。精在生命之初则已形成, 在胎儿生长、发育和诞生后的过程中, 寄藏于肾, 并在人的生、长、壮、老、已的整个生命过程中起主导作用。《妇科集略》云: “女子之肾脉系先于胎, 是母之真气, 子所系也。”所以, 肾虚乃复发性流产的根本病因, 再考虑到临床所见患者多兼夹血瘀, 因此治疗原则有健脾补肾、补肾益气及活血化瘀等^[6]。古代医家对复发性流产十分重视通过补肾活血来防治, 如寿胎丸、少腹逐瘀汤等。

从本次研究结果可知, 治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.01$), 再次流产率低于对照组($P < 0.01$)。观察组中医证候积分、D- 二聚体、TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01, P < 0.05$)。随访期间, 2 组均未见明显不良反应, 同时

未对胎儿产生影响。这说明采用寿胎丸合四物汤联合地屈孕酮治疗的疗效优于单纯西药治疗。寿胎丸合四物汤方中的菟丝子可补肾固精；当归可补血活血、润燥滑肠；熟地黄可补血滋阴及益精填髓；丹参可祛瘀止痛及活血通经等。诸药合用，具有补阳益阴、补血活血等功效。据现代药理学研究发现，菟丝子中含有生物碱、多糖类及挥发油、黄酮类等化合物，菟丝子黄酮可调节生殖内分泌功能^[7]；当归可促进巨噬细胞分泌细胞因子，然其所含的多糖成分可增强白细胞介素(IL)-2等表达，促进TNF- α 分泌^[8]。白芍含芍药苷等，而白芍总苷可降低TNF- α ^[9]。单纯西药治疗虽可改善患者的临床症状及血液循环，避免再次流产发生，但对患者的免疫损伤未产生抑制效果^[10]；中西医结合可有效改善患者的微循环，增强患者子宫与胎盘间的血液循环，促进蜕膜发育，从而防止蜕膜血栓胎盘灶梗死，抑制母体对胚胎的排斥，从而起到显著疗效^[11]。

综上所述，应用寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产患者疗效显著且安全。但本次研究因受时间等因素影响而致研究结果不全面，所以为得出更为准确的数据，需收集更多样本，并对患者进行更细致地分组以得出更好的结论。

[参考文献]

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2000：123-145.
 [2] 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.
 [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版

社，2005：4287.
 [4] 郭玉琪，李晓倩，张俊清，等. 复发性流产患者免疫治疗前后T淋巴细胞表达率与治疗效果的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志，2014，22(1)：41-43.
 [5] 张劲丰，苏荣，庄健海，等. 复发性流产血清学诊断中3种ELISA试剂检测封闭抗体的比较[J]. 广东医学，2013，34(6)：925-927.
 [6] 何军琴，李玛建，王玉雯，等. 养血安胎颗粒对复发性流产血栓前状态的中西医结合干预模式的建立[J]. 世界中西医结合杂志，2014，9(6)：620-623.
 [7] 朱晓南，宗利丽，张宸铭，等. 菟丝子及其主要成分黄酮对肾虚排卵障碍大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(8)：169-172.
 [8] 李曦，张丽宏，王晓晓，等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材，2013，36(6)：1023-1028.
 [9] 夏颖，殷志爽，石晨，等. 白芍提取物及其有效成分抗氧化活性的研究[J]. 首都医科大学学报，2013，34(1)：120-125.
 [10] 赵静，巩晓芸，胡泊，等. 复发性流产患者Th1/Th2细胞因子失衡及淋巴细胞主动免疫治疗的疗效[J]. 中国妇幼保健，2013，28(5)：804-806.
 [11] 谭展望，雷磊，罗蕾，等. 寿胎丸对复发性流产小鼠蜕膜蛋白质组的影响[J]. 中国中药杂志，2013，38(4)：591-596.

(责任编辑：吴凌)



·书讯· 1. 《外科专病中医临床诊治》由人民卫生出版社出版。本书共收外科疾病16种。包括急性乳腺炎、乳腺导管扩张症、乳腺增生病、血栓闭塞性脉管炎、动脉硬化闭塞症、糖尿病足、小腿慢性溃疡、褥疮、颈痛、毒蛇咬伤、粘连性肠梗阻、直肠脱垂、肛瘘、混合痔，均为具有中医治疗优势的疾病。内容从整体性与实用性出发，各病均按概述、病因病机、临床表现、实验室和其他辅助检查、诊断要点、鉴别诊断、治疗、医案精选、难点与对策、经验与体会、预后与转归、预防与调理、现代研究、名医专家论坛、评述、古籍精选等栏目阐述，并根据不同疾病各有侧重。全书共约60万字，主要供中、高级医务工作者参考。每册定价41元。需要者请汇款到广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学《新中医》编辑部发行科收，邮政编码510006，电话020-39354129。

2. 《〈内经〉临证温课与辅导》由广州中医药大学黎敬波教授编著，人民卫生出版社出版。本书针对目前中医经典教学与临床实践相脱节的问题，力图贴近临床，深度挖掘《内经》临证思想，以指导解决临床实际问题。本书的特点是精简、实用和归真，书中引用原文较广泛，是对本科学习经文的扩展，书中对原文的解释尽量精简，点到即止。全书与疾病及诊治的相关内容较多，分析解释也尽量做到联系实际，实用与归真并重是本书的特点。每本35元（含包装邮寄费），欲购者请汇款至广州市番禺区大学城外环东路232号广州中医药大学《新中医》编辑部发行科，邮政编码：510006。