

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.03.005

滋肾育胎丸治疗复发性流产临床研究^{*}吴延静¹ 谢国秋² 张 晔³ 李润先⁴ 文 强¹ 徐志红^{1△}¹德阳市人民医院生殖医学中心,四川德阳 618000²德阳市旌阳区妇幼保健计划生育服务中心妇科,四川德阳 618000³绵竹市妇幼保健计划生育服务中心妇产科,四川德阳 618000⁴中江县妇幼保健院妇产科,四川德阳 618000

摘要 **目的** 探讨滋肾育胎丸治疗复发性流产的临床疗效。**方法** 选取既往有复发性流产史的早期妊娠妇女 84 例,采用随机数字表法将其分为治疗组与对照组,每组 42 例。对照组给予常规对症支持治疗,治疗组在对照组基础上加用滋肾育胎丸,2 组均持续服药至妊娠 12⁺6 周。比较 2 组血清孕酮(progesterone,P)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)水平,以及血小板计数和 D-二聚体等凝血功能相关指标,并比较 2 组保胎成功率和持续妊娠情况。**结果** 治疗后,2 组 hCG 水平均较治疗前增加(P 均 <0.05),且治疗组 hCG 水平明显高于对照组($P<0.05$)。2 组血清 P、血小板计数、D-二聚体等指标治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访至妊娠 12⁺6 周,对照组保胎成功率为 61.90%(26/42),治疗组保胎成功率为 71.43%(30/42);保胎成功率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 常规保胎方案联合滋肾育胎丸治疗复发性流产有促进妊娠、提高患者保胎成功率的趋势,但有待进一步研究。

关键词 复发性流产;滋肾育胎丸;妊娠结局;凝血指标

中图分类号 R271.4 **文献标志码** A

Clinical Study on the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion with Zishen Yutai Pill

WU Yanjing¹, XIE Guoqiu², ZHANG Mi³, LI Runxian⁴, WEN Qiang¹, XU Zhihong¹¹Reproductive Medicine Center, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China²Department of Gynecology, Jingyang District Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Deyang 618000, China³Department of Obstetrics and Gynecology, Mianzhu Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Deyang 618000, China⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongjiang County Maternal and Child Health Hospital, Deyang 618000, China

Abstract **Objective** To explore the clinical efficacy of Zishen Yutai pill in the treatment of recurrent spontaneous abortion. **Methods** Eighty-four early pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortion were selected and randomly divided into the treatment group and the control group using a random number table method, with 42 cases in each group. The control group received routine symptomatic supportive treatment, while the treatment group received an additional treatment of Zishen Yutai pill on the basis of the control group. Both groups continued to take the medication until 12⁺6 weeks of pregnancy. The levels of serum progesterone(P) and human chorionic gonadotropin(hCG), as well as coagulation related indicators such as platelet count and D-dimer were compared in the two groups. And the success rate of maintaining pregnancy and the duration of pregnancy were also compared. **Results** After treatment, the levels of hCG in both groups increased compared to those before treat-

^{*} 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(No. 2020LC0114)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 1518133937@qq.com

men(all $P<0.05$), and the hCG of the treatment group were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The comparison of serum P, platelet count and D-dimer before and after treatment, as well as between the two groups were no statistically significant difference ($P>0.05$). Follow up to 12⁺⁶ weeks of pregnancy, the success rate in the control group was 61.90%(26/42), while the treatment group was 71.43%(30/42). There was no statistically significant difference in the success rate of maintaining pregnancy between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of conventional tocolytic therapy and Zishen Yutai pill in the treatment of recurrent spontaneous abortion had a trend of promoting pregnancy and improving the success rate of fetal preservation, but further research is needed.

Key words recurrent spontaneous abortion; Zishen Yutai pill; pregnancy outcome; coagulation indicators

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一性伴侣连续发生 2 次及以上妊娠 28 周之前的妊娠丢失, 包括生化妊娠^[1]。随着既往流产次数及年龄的增加, 再次妊娠后胚胎丢失的风险随之增加^[2-3]。因此, 积极探寻 RSA 的有效治疗方案有着重要意义。中医药在治疗 RSA 中具有独特优势, 且患者接受程度高。滋肾育胎丸由妇科学泰斗罗元恺教授以寿胎丸为基础创制而成, 临床用于治疗先兆流产具有良好的效果。现本研究对 RSA 患者在常规保胎治疗基础上加用滋肾育胎丸, 并观察其临床疗效, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 10 月—2023 年 6 月就诊于德阳市人民医院门诊的 RSA 患者 84 例, 采用随机数字表法分为对照组与治疗组, 每组 42 例, 均完成研究及随访。对照组患者平均年龄 (23.27±3.36) 岁, 平均流产次数 (2.38±0.65) 次, 平均体重指数 (23.27±3.36) kg/m², 平均入组孕周 (5.81±2.84) 周。治疗组患者平均年龄 (22.68±2.86) 岁, 平均流产次数 (2.32±0.92) 次, 平均体重指数 (22.68±2.86) kg/m², 平均入组孕周 (6.35±3.37) 周。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。本研究经德阳市人民医院医学伦理委员会批准 (伦理审查号: 2021-04-009-K01)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①既往与同一性伴侣连续发生自然流产 2 次或 2 次以上, 包括生化妊娠; ②血妊娠试验阳性, B 超可见宫内孕囊, 胎心、胎芽发育情况及子宫大小与停经时间相符合; ③需要行保胎治疗; ④自愿参与本次研究, 依从性好, 能够遵医嘱使用药物并配合随访追踪者。

排除标准: ①生殖系统发育不良、功能异常及生殖道肿瘤患者, 例如生殖道及子宫畸形; ②患有严重

的心、脑、肾及肺等脏器器质性疾病或全身疾病如高血压、糖尿病等; ③夫妻双方染色体异常或有家族遗传病史; ④入组前妊娠期间曾服用其他中成药; ⑤经检查证实为异位妊娠或胚胎停止发育; ⑥患有严重精神障碍性疾病, 无法配合完成研究者。

1.3 脱落和剔除标准

①临床观察中因自身原因自行退出及无法配合治疗者; ②服药期间因发生严重不良反应而不宜再进行试验者; ③个人资料不全及中途失访者。

1.4 治疗方法

对照组给予常规支持治疗, 根据是否有血栓前状态、免疫异常等情况, 选择: ①依诺肝素钠注射液 (赛诺菲万特北京制药有限公司, 国药准字 J20090094) 皮下注射, 4000~8000 IU/天; ②地屈孕酮片 (法国 Solvay Pharmaceuticals B. V., 批准文号 H20090470) 口服, 20~30 mg/天; ③硫酸羟氯喹 (上海上药中西制药有限公司, 国药准字 H19990263) 口服, 0.1~0.4 g/天; ④阿司匹林肠溶片 (意大利 Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字 HJ20160685) 口服, 25~75 mg/天; ⑤醋酸泼尼松片 (浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33021207) 口服, 5 mg/天。治疗组在对照基础上加用滋肾育胎丸 (广州白云山中一药业有限公司, 国药准字 Z44020008) 口服, 5 g/次/袋, 3 次/天, 使用淡盐水或蜂蜜水送服。2 组患者均持续服药至 12⁺⁶ 周。

1.5 观察指标与评价方法

采集 2 组患者肘静脉血 5 mL, 采用化学发光法检测 2 组患者治疗前后孕酮 (progesterone, P)、人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 等激素水平; 以及血小板计数 (电阻抗法)、D-二聚体 (免疫比浊法) 等凝血相关指标水平。将 12⁺⁶ 周持续妊娠者定义为保胎成功, 计算并比较 2 组患者保胎成功率; 随访至 28⁺⁶ 周, 比较 2 组患者持续妊娠情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析, 计量

资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;均为双侧检验,当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 hCG、P 水平比较

治疗后,2 组 hCG 水平均较治疗前显著增加(P 均 < 0.05),且治疗组 hCG 水平明显高于对照组($P < 0.05$);2 组血清 P 治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者血清激素水平比较($n=42, \bar{x} \pm s$)			
组别	时间	hCG(mIU/ml)	P(nmol/L)
对照组	治疗前	34855.30±42700.96	81.34±26.07
	治疗后	70360.89±7525.52*	87.67±16.76
治疗组	治疗前	31047.40±43731.92	92.91±50.92
	治疗后	92233.72±9223.37* [△]	121.10±46.98

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较[△] $P < 0.05$ 。

2.2 2 组凝血功能相关指标比较

2 组血小板计数、D-二聚体等凝血功能相关指标治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者凝血功能相关指标比较($n=42, \bar{x} \pm s$)			
组别	时间	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	D-二聚体 (mg/L)
对照组	治疗前	184.25±50.02	0.35±0.33
	治疗后	164.78±43.65	0.50±0.10
治疗组	治疗前	182.80±41.25	0.33±0.12
	治疗后	167.00±30.71	0.43±0.14

2.3 2 组妊娠结局比较

随访至妊娠 12⁺6 周,对照组有 26 例保胎成功,16 例再次发生胎停或者自然流产,保胎成功率为 61.90%(26/42);治疗组有 30 例保胎成功,12 例再次发生胎停或者自然流产,保胎成功率为 71.43%(30/42);治疗组保胎成功率较对照组高,但差异无统计学意义($\chi^2=0.482, P=0.355$)。随访至 28⁺6 周,治疗组有 1 例因产前诊断结果为 21-三体综合征于 21⁺2 周引产,持续妊娠率为 69.05%(29/42),对照组持续妊娠率为 61.90%(26/42);2 组持续妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者妊娠结局比较($n=42$,例,%)				
组别	保胎成功	保胎失败	保胎成功率	持续妊娠率
对照组	26	16	26(61.90)	26(61.90)
治疗组	30	12	30(71.43)	29(69.05)

3 讨论

流行病学调查发现,年龄和既往流产次数是 RSA 的主要高危因素,尤其是既往有 3 次流产史及以上的女性,再发流产风险高达 40% 以上^[4],对患者的身心健康和家庭稳定造成严重影响。RSA 病因十分复杂,主要包括染色体/基因异常、解剖结构异常、自身免疫性疾病、血栓前状态等,其中有相当一部分患者发病原因不明,给临床治疗增加难度。

RSA 归属于中医学“滑胎”“数堕胎”等范畴,治疗以补肾填精、培元固本为基础^[5]。滋肾育胎丸由菟丝子、人参、续断、桑寄生、巴戟天、鹿角霜、阿胶、党参、白术、砂仁、熟地黄、制首乌、艾叶、枸杞子、杜仲等中药组成,具有补肾健脾、益气培元、养血安胎、强身壮体之功效。邹素芬等^[6]研究表明,滋肾育胎丸可恢复 RSA 患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡,调节相关炎症因子的表达,维持正常妊娠。现代药理研究表明,滋肾育胎丸中某些药物成分具有抑制子宫收缩、调节免疫和内分泌的作用。其中桑寄生含有类似雌激素作用的黄酮类物质;桑寄生总苷可抑制血小板聚集,避免胚胎缺血缺氧。续断可用于维生素 E 缺乏症,能促进胚胎的生长发育。杜仲可抑制子宫收缩^[7]。菟丝子有效化学成分为黄体酮类化合物^[8],具有类雌激素活性^[9]。菟丝子、何首乌具有调节机体免疫的作用。党参、白术等健脾中药可以激发和促进细胞免疫,通过改善内分泌和免疫调节等机制发挥安胎作用。hCG 能保护胚胎滋养层细胞免受母体淋巴细胞攻击,是胚胎活性的代表,是妊娠得以继续的关键。本研究结果显示,在对 RSA 患者进行常规保胎治疗的基础上加用滋肾育胎丸,患者 hCG 水平明显高于对照组。

储继军等^[10]实验发现,RSA 小鼠的胚胎丢失率相比正常小鼠明显提高,滋肾育胎丸能显著降低 RSA 小鼠的胚胎丢失率,对胚胎发育及生长有明显的促进作用;且经滋肾育胎丸或黄体酮干预后,RSA 小鼠蜕膜组织血管形态学有向正常状态回归的趋势。1 项 Meta 分析显示^[11],与单独使用西药相比,联合滋肾育胎丸可提高临床分娩率、保胎成功率,并降低孕期阴道流血发生率。本研究结果显示,滋肾育胎丸治疗组的保胎成功率(71.43%)高于对照组(61.90%),但组间比较,差异无统计学意义,这可能与样本量过少有关。

综上所述,在常规保胎方案上联合滋肾育胎丸治疗 RSA 患者能显著提高血 hCG 水平,并可能提高患者的保胎成功率。但由于本研究入组样本较少,有关

滋肾育胎丸对 RSA 的保胎疗效和安全性还有待进一步大样本的临床研究和实验研究加以验证。

参 考 文 献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.

[2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111.

[3] 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.

[4] 肖兵, 熊庆. 不良孕产史妇女的孕前与孕期保健[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(1): 11-15.

[5] 吴敏, 陆启滨. 补肾健脾法治疗复发性流产的机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 106-108.

[6] 邹素芬, 张伟. 滋肾育胎丸对复发性自然流产患者外周血 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子表达水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(1): 52-53.

[7] 肖黎明, 王程荣, 冯欣, 等. 杜仲安胎的研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2189-2192.

[8] 叶敏, 阎玉凝, 乔梁, 等. 中药菟丝子化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 115-117.

[9] 柯江维, 王建红, 赵宏. 菟丝子黄酮对心理应激雌性大鼠海马-下丘脑-垂体-卵巢轴性激素受体的影响[J]. 中草药, 2006, 37(1): 90-92.

[10] 储继军, 王瑞雪, 余欣慧, 等. 滋肾育胎丸对复发性流产小鼠调节因子表达的影响[J]. 中成药, 2018, 40(4): 777-782.

[11] 苏旭晗, 胡馨尹, 赵国桢, 等. 滋肾育胎丸联合西药治疗复发性流产的临床疗效和安全性的 Meta 分析及 GRADE 分级[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(2): 637-646.

(收稿日期: 2023-11-01)

(上接第 163 页)

中国医药科技出版社, 2002: 349-352.

[10] 王敏, 束庆, 张天祺, 等. 基于代谢组学研究甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的个体差异[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1893-1898, 1938.

[11] 王晨彤, 姜德友. 我国类风湿性关节炎中医证候分布频率 Meta 分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(4): 439-450.

[12] 涂荣丹, 胡超, 黄学宽, 等. 中药治疗肝肾不足型类风湿关节炎作用机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(6): 1264-1266.

[13] 罗帅, 李小枫, 黄成, 等. 炎症因子在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(3): 330-338.

[14] Albeltagy ES, Elaziz SYA, Abozaid SY, et al. Interleukin 6, interleukin 17, disease-related and contextual factor association with depression, and its severity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(3):

895-904.

[15] 王玉伟, 金迪, 朱艳飞, 等. 血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白在类风湿关节炎治疗后的变化[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4): 16-20.

[16] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 43-52.

[17] 唐秀松, 庞宇舟, 方刚, 等. 基于网络药理学探讨独活寄生汤治疗类风湿关节炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 87-93.

[18] 陈若冰, 魏秀娟, 庄晓纯, 等. 独活-桑寄生药对治疗类风湿性关节炎的网络药理学分析[J]. 汕头大学医学院学报, 2022, 35(1): 1-5.

(收稿日期: 2024-03-28)