

- 中华神经外科杂志, 2012, 9 (6): 623-624.
- [9] JAREBI M, AWAF A, LEFRANC M, et al. A matched comparison of outcomes between percutaneous endoscopic lumbar discectomy and open lumbar microdiscectomy for the treatment of lumbar disc herniation: a 2-year retrospective cohort study [J]. *The Spine Journal*, 2021, 21 (1): 114-121.
- [10] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会, 上海中医药大学附属龙华医院, 中日友好医院, 等. 腰椎间盘突出症中西医结合诊疗专家共识 [J]. *世界中医药*, 2023, 18 (7): 945-952.
- [11] 丛林, 李振华, 石明鹏, 等. 腰椎间盘突出症中医综合治疗方案临床研究 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41 (4): 485-487.
- [12] 梁坚, 陈子谦, 梁开永. 温针灸联合蠲痹汤治疗寒湿痹阻型膝关节炎临床观察 [J]. *广西中医药*, 2023, 46 (5): 34-37.
- [13] 何广云, 侯可强, 丁宁. 腰椎间盘突出症中医治疗优化方案的临床研究 [J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24 (11): 1637-1639.
- [14] AHSAN K, KHAN S I, ZAMAN N, et al. Fusion versus nonfusion treatment for recurrent lumbar disc herniation [J]. *Journal of Craniovertebral Junction&Spine*, 2021, 12 (1): 44-53.
- [15] FEI L W, CHENG P Z, KAI L Z, et al. Comparison of different operative approaches for lumbar disc herniation: a network meta-analysis and systematic review [J]. *Pain Physician*, 2021, 24 (4): 381-386.

[文章编号] 1007-0893(2023)23-0043-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.23.013

## 滋肾育胎丸联合地屈孕酮及低分子肝素 对复发性流产者妊娠结局的影响

苏瑞德 汪文荣

(厦门市妇幼保健院 厦门大学附属妇女儿童医院, 福建 厦门 361000)

**[摘要]** 目的: 滋肾育胎丸联合地屈孕酮及低分子肝素对复发性流产者妊娠结局的影响。方法: 纳入 2021 年 3 月至 2023 年 3 月厦门市妇幼保健院确诊收治复发性流产患者共 165 例进行回顾性研究, 划分为对照组 (71 例) 与观察组 (94 例)。对照组患者予地屈孕酮、低分子肝素治疗, 观察组患者予滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合治疗。比较两组患者治疗前后血清  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG)、雌二醇 (E2)、孕酮 (P)、白细胞介素-6 (IL-6)、狼疮抗凝物质的初筛试验 (LA1), 狼疮抗凝物质的确诊试验 (LA2)、LA1/LA2 比值、妊娠结局以及不良反应情况。结果: 治疗后观察组患者血清  $\beta$ -hCG、P、E2 水平较对照组均显著增加; 治疗后观察组患者血清 IL-6、LA1、LA2、LA1/LA2 比值与对照组相比大幅下降; 治疗后观察组患者保胎成功率与对照组相比大幅升高, 上述差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者用药后不良反应总发生率相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合使用可提高复发性流产患者 E2、P 和  $\beta$ -hCG 水平, 调节凝血功能, 增加保胎成功率, 安全性较高。

**[关键词]** 复发性流产; 滋肾育胎丸; 地屈孕酮; 低分子肝素

**[中图分类号]** R 714.21 **[文献标识码]** B

2016 年中华医学会妇产科学分会产科学组正式发布了《复发性流产诊治的专家共识》, 在此背景下临床各界对复发性流产进行了大量的临床实践研究总结, 强化了该疾病的认识<sup>[1]</sup>。该疾病具体病因机制复杂, 主要与染色体、解剖结构、自身免疫性疾病、易栓症、内分泌等异常有关, 但仍有部分病因尚未明确<sup>[2]</sup>。临床目前对

于复发性流产的定义主要是与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失现象, 也涵盖了生化妊娠这一类型<sup>[3]</sup>。其中妊娠 12 周之内出现的习惯性流产临床将其叫做早期复发性流产, 也属于当前临床妇产科常见的一种病理妊娠现象<sup>[4]</sup>。同时, 复发性流产患者伴随流产次数增多, 其再次出现妊娠丢失的风险将进一步

**[收稿日期]** 2023-10-17

**[作者简介]** 苏瑞德, 男, 主治医师, 主要研究方向是妇产科学。

升高。临床相关研究指出, 存在 3 次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后, 其胚胎丢失率最高可达 80%<sup>[5]</sup>, 给患者带来沉重精神及经济负担。因此, 复发性流产患者在确认妊娠后动态监测血清  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素 (Beta-human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)、雌二醇 (estradiol, E2)、孕酮 (progesterone, P) 的变化作为复发性流产专科门诊医师除超声检查外常规的妊娠监督方法。而药物治疗是当前临床针对复发性流产的一种常见干预手段, 低分子肝素钠作为一种常用抗凝药物, 在复发性流产治疗中应用广泛, 能有效抑制血栓形成, 降低补体活性, 影响细胞发育和侵袭能力, 从而达到治疗复发性流产的目的。地屈孕酮作为一种孕激素在与受体结合时能够让花生四烯酸释放明显减少, 促进淋巴细胞分泌孕酮阻滞因子, 起到良好保胎效果, 降低流产风险。地屈孕酮联合低分子肝素在复发性流产妊娠者保胎中得到广泛的应用, 虽然妊娠成功率相对于单用地屈孕酮有提高, 但妊娠成功率没有进一步增加。近年来中西医结合治疗愈发受到临床妇产科的重视, 其体现出疗效显著、不良反应少等诸多优势。中医学将复发性流产归类于“滑胎”等范畴进行论证, 认为该病发生和母体肾阴虚、阴血不足、血瘀等因素有关<sup>[6]</sup>。滋肾育胎丸可起到养血安胎、补肾健脾、益气培元等功效, 常用于先兆流产治疗中<sup>[7]</sup>。基于此, 本研究主要探究复发性流产患者采取滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合用药的价值, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2021 年 3 月至 2023 年 3 月厦门市妇幼保健院确诊收治复发性流产患者共 165 例进行回顾性研究, 划分为对照组 (71 例) 与观察组 (94 例)。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经医学伦理委员会审核通过 (伦理审批编号 20210106)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	平均年龄 $\bar{x} \pm s$ , 岁	孕次 / 例			产次 / 例	
			3 次	5 次	6 次	0 次	1 次
对照组	71	32.5 ± 8.9	41	23	7	69	2
观察组	94	34.7 ± 6.7	52	37	5	90	4

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合西医《复发性流产诊治专家共识 (2022)》<sup>[8]</sup> 诊断要求; (2) 满足《中医妇科学》<sup>[9]</sup> 中有关滑胎相关诊断规定, 辨证分型为肾虚血瘀型, 主症包括妊娠初期多孕多堕、应期而堕、腹部疼痛、腰膝酸软等; 次症包括夜尿频繁、头晕耳鸣; 舌质暗红, 脉涩; (3) 年龄不低于 18 岁; (4) 本次妊娠至末次流产

时间大于半年; (5) 夫妇双方无染色体异常; (6) 男方精液无异常; (7) 血  $\beta$ -hCG 明确妊娠者; (8) 对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 子宫解剖结构畸形; (2) 合并子宫内膜异位症、子宫肌瘤、生殖道感染等妇科病; (3) 存在肝肾脏器衰竭、免疫系统疾病、凝血障碍; (4) 就诊前接受保胎药物治疗; (5) 研究药物过敏或有禁忌证; (6) 精神病史, 认知异常。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 给予地屈孕酮 (荷兰 Abbott Biologicals B.V., 国药准字 H20130110) 口服 10 mg, 每日 2 次。低分子肝素钠 (葛兰素史克天津有限公司, 国药准字 J20040117) 皮下注射, 每次 4250 IU, 每日 1 次。持续用药直到临产、早产或流产。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上给予滋肾育胎丸 (广州白云山中一药业有限公司, 国药准字 Z44020008), 口服 5 g, 每日 3 次。持续用药直到临产、早产或流产。

### 1.4 观察指标

(1) 激素水平: 治疗前、治疗后 (妊娠 9 周) 时采集患者空腹肘静脉血标本 4 mL, 静止离心 (离心速度 3000 r · min<sup>-1</sup>, 离心时间 10 min, 离心半径 10 cm), 分离得到血清并放置冰箱待检。检验指标为血清  $\beta$ -hCG、E2、P, 通过全自动发光化学免疫分析仪完成测定。

(2) 免疫指标: 治疗前和治疗结束时采集患者空腹肘静脉血标本 4 mL, 静止离心处理。检验指标包括白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、狼疮抗凝物质的初筛试验 (lupus anticoagulant screening test 1, LA1), 狼疮抗凝物质的确诊试验 (lupus anticoagulant screening test 2, LA2)、LA1/LA2 比值, 通过配套试剂盒完成测定; 参考 LA1、LA2 水平计算得到 LA1/LA2 比值。(3) 妊娠结局: 接受随访, 记录再次流产、早产 (包括妊娠 27 ~ 36 周内死亡或存活胎儿)、足月产例数, 其中足月产率、早产存活率相加得到保胎成功率。(4) 不良反应: 详细记录两组患者用药期间不良反应情况, 其中包括腹痛、腹泻、恶心呕吐等症状。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后激素水平比较

治疗后两组患者血清  $\beta$ -hCG、P、E2 水平较治疗前均有显著升高, 且治疗后观察组患者血清  $\beta$ -hCG、P、E2 水平较对照组均显著增加, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后激素水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	$\beta$ -hCG/U · mL <sup>-1</sup>	P/nmol · L <sup>-1</sup>	E2/pg · mL <sup>-1</sup>
对照组	71	治疗前	2160.32 ± 25.69	15.71 ± 2.31	335.72 ± 43.15
		治疗后	7490.73 ± 109.84 <sup>a</sup>	26.95 ± 4.07 <sup>a</sup>	454.28 ± 45.27 <sup>a</sup>
观察组	94	治疗前	2039.78 ± 24.07	15.94 ± 2.58	361.29 ± 46.28
		治疗后	8561.35 ± 94.47 <sup>ab</sup>	30.90 ± 3.55 <sup>ab</sup>	604.92 ± 40.14 <sup>ab</sup>

注:  $\beta$ -hCG —  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素; P — 孕酮; E2 — 雌二醇。  
与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后免疫指标水平比较

治疗后两组患者血清 IL-6、LA1、LA2、LA1/LA2 比值与对照组相比大幅下降, 且治疗后观察组患者血清 IL-6、LA1、LA2、LA1/LA2 比值与对照组相比大幅下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后免疫指标水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	IL-6/ $\mu$ g · L <sup>-1</sup>	LA1/s	LA2/s	LA1/LA2
对照组	71	治疗前	17.39 ± 3.84	17.36 ± 3.35	13.26 ± 3.69	1.36 ± 0.35
		治疗后	10.69 ± 2.54 <sup>c</sup>	9.69 ± 2.04 <sup>c</sup>	6.48 ± 1.26 <sup>c</sup>	1.19 ± 0.25 <sup>c</sup>
观察组	94	治疗前	17.63 ± 3.47	17.13 ± 1.41	13.09 ± 3.84	1.29 ± 0.38
		治疗后	8.53 ± 1.53 <sup>cd</sup>	7.09 ± 3.84 <sup>cd</sup>	4.28 ± 1.03 <sup>cd</sup>	1.02 ± 0.12 <sup>cd</sup>

注: IL-6 — 白细胞介素-6; LA1 — 狼疮抗凝物质的初筛试验; LA2 — 狼疮抗凝物质的确诊试验。  
与同组治疗前比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者妊娠结局比较

治疗后观察组患者保胎成功率与对照组相比大幅提高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者妊娠结局比较 [n(%)]

组别	n	流产	早产		足月产	保胎成功
			死亡	存活		
对照组	71	13(18.30)	10(14.08)	20(28.16)	28(39.43)	48(67.60)
观察组	94	7(7.45)	6(6.38)	9(9.57)	72(76.59)	81(86.17) <sup>c</sup>

注: 与对照组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者用药后不良反应总发生率相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组患者不良反应情况比较 [n(%)]

组别	n	腹痛	腹泻	恶心呕吐	总发生
对照组	71	3(4.23)	2(2.81)	2(2.81)	7(9.86)
观察组	94	2(2.12)	4(4.25)	3(3.19)	9(9.57)

## 3 讨论

目前, 临床对于复发性流产的发病机制尚未完全阐明, 普遍认为是由多因素交织作用而导致, 其中包括免疫功能障碍、凝血机制异常、内分泌紊乱、生殖道感染等, 同时还和产妇自身心理、环境等不良因素密切相关<sup>[10]</sup>。根据生殖免疫学理论得知, 妊娠本质也属于半同种移植, 母体免疫系统在受精后对携带父系抗原胚胎进行识别, 同时受到一系列免疫细胞相互影响, 与胎儿间构建起免疫耐受, 从而完成妊娠过程。人体免疫可分为体液免疫(主要 B 细胞介导)和细胞免疫(主要 T 细胞介导),

而妊娠属于半同种移植过程。西医在对复发性流产的治疗中, 通常采取孕激素治疗。地屈孕酮使用频率较高, 该药物可以和受体结合之后对花生四烯酸释放抑制, 促进淋巴细胞形成孕酮阻滞因子<sup>[11]</sup>。同时孕酮阻滞因子又可对 Th1/Th2 平衡产生影响, 加快 Th2 型细胞因子产生, 介导并抑制 Th2 相关免疫反应, 从而提高胚胎存活概率。临床研究发现, 高凝状态与复发性流产有紧密联系。复发性流产患者机体高凝现象可造成子宫胎盘处血流异常, 影响胎盘血流微循环, 造成胎盘局部组织血栓形成, 使胎盘发生缺氧、缺血, 同时抗磷脂综合征是常见的获得性易栓症, 也是导致复发性流产常见的自身免疫性疾病, 最终导致胎盘发育停止从而出现流产<sup>[12-13]</sup>。低分子肝素钠是临床常用抗凝药物, 可以选择性对凝血因子 X 活性进行抑制, 很少影响凝血因子 II, 可起到理想抗凝作用, 减少血栓产生, 调节胎盘局部组织微循环, 促进细胞生长, 减少胎盘受到母体免疫刺激, 确保正常妊娠和胎儿发育, 发挥良好保胎作用, 降低流产风险<sup>[14]</sup>。尽管西医治疗复发性流产具有一定效果, 但是整体疗效仍有待提升, 并且长时间用药易引起药效降低及较多不良反应。

复发性流产在中医归类在“滑胎”“数堕胎”等范畴, 认为本病的病机主要在于肾虚, 造成胎失所系, 冲任亏虚。由于母体内肾虚血瘀, 胞宫失去濡养, 胞胎血液不足难以正常生长, 冲任乏源。同时由于母体脾肾两虚, 机体痰湿灼热长期聚集, 下行冲任胞宫, 胞脉运行受阻, 精血受损, 累及胞宫, 从而造成胎动不安。因此在该病的治疗上主张遵循补肾健脾、清热活血、养血益气为原则。滋肾育胎丸是在寿胎丸基础上改良制作, 主要

起到补肾滋阴、健脾养胎、安胎固冲之功效。本研究得知, 治疗后观察组患者血清  $\beta$ -hCG、E2、P 水平与对照组相比大幅升高; 同时观察组保胎成功率大幅升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由此可见滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合使用可提高复发性流产患者  $\beta$ -hCG、E2、P 水平, 增加保胎成功率。分析其原因: 滋肾育胎丸方中桑寄生、续断可起到安胎益血、滋补肝肾等作用; 人参可起到固脱补气等作用; 鹿角霜、巴戟天可起到助阳补肾等作用; 党参可起到益气补中、润燥滋阴、安胎等作用; 阿胶、首乌、枸杞子可起到滋阴补血、补益肝肾等作用; 砂仁可起到健脾和胃、行气调中等作用; 白术可起到利水燥湿、益气健脾等作用; 艾叶可起到温经散寒等作用; 熟地黄可起到滋阴补血、益髓补精等作用; 杜仲可起到固肾安胎等作用。以上药材配伍, 有效发挥安胎养血、补肾健脾、益气培元之功效, 与本病病机相契合, 进而有效缓解相关症状。现代药理学研究指出, 滋肾育胎丸可有效提高 E2、孕激素浓度, 缓解不规则宫缩现象, 抑制不自主宫缩力度及频率, 促进子宫肌纤维呈松弛状态。同时可有效调节子宫动脉血流、高凝状态, 加快胎盘血液循环以及灌注, 维持正常妊娠, 继而提高保胎成功率。

MOORE GW 等<sup>[15]</sup> 报道, 狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA) 属于免疫球蛋白 G (immunoglobulins G, IgG)、IgM 或两者混合型的抗磷脂抗体。大量分布在系统性红斑狼疮、胶原性疾病等自身免疫性疾病及肿瘤中, 同时在动静脉血栓及习惯性流产患者中也比较常见。狼疮抗凝物质能够对凝血酶原反应形成影响, 导致机体凝血系统紊乱, 促进血栓形成。IL-6 可以激活干细胞合成血浆纤维蛋白这一途径, 加快白细胞和心肌细胞黏附作用, 从而促进血栓产生。虽然在治疗血栓形成和妊娠并发症方面取得的进展, 但仍需要更好的治疗方法。本研究结果可知, 治疗后观察组患者血清 IL-6、LA1、LA2、LA1/LA2 比值与对照组相比大幅下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合使用可有效改善凝血功能, 抑制血栓形成, 维持正常妊娠状态, 降低流产概率。分析原因是: 滋肾育胎丸方中菟丝子、巴戟天可以提高子宫内皮细胞生长因子, 促进子宫血管形成, 调节子宫血运, 促进血液循环。同时阿胶中多种微量元素可起到止血补血作用, 升高白细胞和血小板, 调节血液循环, 减少血栓形成, 从而改善 IL-6、LA1、LA2 等指标。本研究显示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。表明滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝

素联合使用不会明显增加不良反应, 安全性得到保障。

综上所述, 复发性流产患者采取滋肾育胎丸、地屈孕酮、低分子肝素联合用药的效果理想, 可调节激素水平和凝血功能, 增加保胎概率, 具备良好安全性。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (1): 3-9.
- [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] 谢辛, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3-8.
- [4] 纪毅梅, 周艳茹, 徐丽娟. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮对复发性流产患者子宫内膜容受性及卵巢功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (2): 364-367.
- [5] 张燕萍. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗黄体功能不全所致复发性流产 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27 (8): 1027-1030.
- [6] 华彩红, 郝尚辉, 赵淑珍, 等. 滋肾育胎丸联合烯丙雌醇治疗复发性流产的疗效及其对患者性激素水平的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36 (2): 139-142.
- [7] 夏如意, 李艳青, 宋艳丽. 寿胎丸加味联合黄体酮及低分子肝素治疗复发性流产的临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18 (4): 796-800, 805.
- [8] 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.
- [9] 王云凯, 王富春. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 209-211.
- [10] 位菊峰, 杨琳琳, 方辉, 等. 滋肾育胎丸联合黄体酮治疗黄体功能不全型先兆流产的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2022, 17 (15): 2195-2198.
- [11] 牛明明, 郝霞. 益肾壮母汤联合地屈孕酮对不明原因复发性流产患者免疫调节失衡的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (5): 224-228.
- [12] 邵迎春, 赵爱妮, 王晶, 等. 丙种球蛋白联合地屈孕酮治疗复发性流产的效果及对患者免疫功能和血清炎症因子水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (11): 2112-2115.
- [13] 李凡, 乔宠. 复发性流产患者易栓症的筛查 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36 (11): 1054-1057.
- [14] 方家, 黄秋凌, 宁娜, 等. 滋肾育胎丸对早期先兆流产阴道微生态和局部免疫的调节作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33 (11): 1569-1574.
- [15] MOORE G W. Testing for Lupus Anticoagulants [J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48 (6): 643-660.