

· 临床 ·

## 寿胎丸加味方治疗先兆流产合并宫腔积血的临床观察

余佩琳, 王俊玲\*, 李亚, 陈翠美, 王双魁

(南方医科大学 附属深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518048)

**[摘要]** **目的:**观察寿胎丸加味方治疗早期妊娠先兆流产合并宫腔积血的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**将 146 例中医辨证为肾虚血瘀型的先兆流产合并宫腔积血患者,随机分成治疗组和对照组,对照组单纯予地屈孕酮口服及黄体酮肌注,治疗组在对照组的基础上加用寿胎丸加味方进行治疗,两组疗程均为 10 d,并随访至行胎儿颈项透明层(NT)检查,比较两组患者临床疗效、治疗前后中医临床症状积分,血清孕酮(P),雌二醇(E<sub>2</sub>)的变化情况及 NT 结果。**结果:**治疗组累积有效率为 84.2%,优于对照组的 70.0%( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后所有中医临床症状积分均显著低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗组治疗后血清 P 水平高于对照组( $P < 0.01$ )。两组 NT 结果差异无统计学意义,加用寿胎丸加味方并未引起胎儿畸形率的增高。**结论:**寿胎丸加味方能安全、有效治疗中医辨证为肾虚血瘀型的早期妊娠先兆流产合并宫腔积血。

**[关键词]** 寿胎丸; 早期妊娠; 先兆流产; 宫腔积血; 血清孕酮(P); 雌二醇(E<sub>2</sub>); 胎儿颈项透明层

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0155-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030155

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161027.1455.024.html>

**[网络出版时间]** 2016-10-27 14:55

## Clinical Efficacy of Modified Shoutaiwan for Threatened Abortion with Uterine Hemorrhage

YU Pei-lin, WANG Jun-ling\*, LI Ya, CHEN Cui-mei, WANG Shuang-kui

(Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518048, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Shoutaiwan for threatened abortion with uterine hemorrhage in early pregnancy, and investigate its mechanism. **Method:** The 146 patients with threatened abortion with uterine hemorrhage in early pregnancy who were dialectical to deficiency of the kidney and blood stasis in traditional Chinese medicine (TCM) were randomly divided into treatment group and control group. Patients in control group took dydrogesterone tablets orally and progesterone by intramuscular injection. Patients in treatment group also received modified Shoutaiwan based on the treatment in control group. The treatment course lasted for ten days in both groups, and followed up until thenuchal translucency (NT) examination. The clinical efficacy, TCM symptom scores, progesterone (P) and estradiol (E<sub>2</sub>) in serum and the result of NT were compared between two groups. **Result:** The cumulative effective rate was 84.2% in treatment group, higher than 70.0% in control group ( $P < 0.05$ ). All of the TCM symptom scores in the treatment group were much lower than those in the control group after treatment ( $P < 0.01$ ). The level of P in serum in the treatment group was higher than that in control group after treatment ( $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference in NT results between two groups and the use of modified Shoutaiwan did not cause the increased rate of fetal abnormalities. **Conclusion:**

**[收稿日期]** 20160711(020)

**[基金项目]** 广东省中医药管理局“建设中医药强省”科研项目(20152058)

**[第一作者]** 余佩琳, 硕士, 从事中西医结合治疗妇科疾病临床、科研工作, Tel:15622152344, E-mail:350850123@qq.com

**[通讯作者]** \* 王俊玲, 博士, 主任医师, 从事中西医结合治疗妇科疾病临床、教学工作, Tel:13922861608, E-mail:wj197@126.com

Modified Shoutaiwan can safely and effectively treat the patients with threatened abortion with uterine hemorrhage in early pregnancy who were dialectical to the deficiency of kidney and blood stasis in traditional Chinese medicine.

**[Key words]** Shoutaiwan; early pregnancy; threatened abortion; uterine hemorrhage; progesterone (P); estradiol (E<sub>2</sub>); thenuchal translucency (NT)

早期妊娠先兆流产主要表现为妊娠 12 周前出现阴道少量出血,伴有腰背痛及小腹坠胀疼痛。部分患者阴道 B 超可见宫腔内、子宫壁与妊娠囊、子宫壁与胎盘之间呈新月形、三角形、环形液性暗区,提示存在宫腔积血。国内外研究均认为宫腔积血的存在与异常产科结局相关,如流产、胎膜早破、早产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等<sup>[1-3]</sup>。故积极处理宫腔积血对妊娠的预后显得尤为重要。西医临床上对先兆流产合并宫腔积血患者多用口服地屈孕酮、肌注黄体酮、人绒毛膜促性腺激素以黄体支持,对阴道出血症状予间苯三酚等对症止血处理,对宫腔积血没有有效的治疗方法。

早期妊娠先兆流产属于“胎漏”、“胎动不安”范畴,中医多主张从肾论治,肾主生殖,冲任之本在肾,胞络系于肾,肾气不足或肾精亏损,可致冲任不固,不能摄血养胎,胎失所系,瘀血内停,而发生本病。冲脉属于阳明,脾胃虚弱,则气血生化乏源,胎失所养。宫腔积血属于离经之血,停留于宫腔中,属于血瘀证,瘀血不去,新血不生,宫腔积血长期存在,可导致反复阴道出血、增大感染发生率等,从而影响妊娠结局。故早期妊娠先兆流产合并宫腔积血,多考虑为肾虚血瘀证。寿胎丸加味方在《医学衷中参西录》中保胎名方寿胎丸基础上加用健脾活血中药,补肾安胎,健脾益气以养先天,活血化瘀以促进宫腔积血的消散。有研究报道运用补肾健脾活血中药治疗早期妊娠先兆流产合并宫腔积血比单纯运用西药疗效显著<sup>[4-5]</sup>。但补肾健脾活血中药在妊娠期间的应用,是否安全有效,一直饱受争议。本课题组在常规西药的基础上加用寿胎丸加味方治疗早期妊娠先兆流产合并宫腔积血患者 146 例,探讨其临床疗效,并随访至孕妇行胎儿颈项透明层(NT)检查,评估本方的用药安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 1 月至 2016 年 3 月在南方医科大学附属深圳市妇幼保健院中医科门诊及住院患者 146 例,按照随机数字表法随机分为治疗组(76 例)和对照组(70 例)。两组患者年龄、孕产次、孕周、入院时宫腔积血面积均无统计学差异,具有可比性。临床试验过程中无病例脱落。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 先兆流产西医诊断标准** 参照《妇产科学》<sup>[6]</sup>。妊娠 28 周前先出现少量阴道流血,常为暗红色或血性白带,无妊娠物排出,随后出现阵发性下腹痛或腰背痛。妇科检查宫颈口未开,胎膜未破,子宫大小与停经周数相符。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照《中医妇科学》<sup>[7]</sup>。主证为阴道少量出血,色淡黯或黯红;腰酸;小腹疼痛或坠胀;两膝酸软;次证为头晕耳鸣;夜尿多;眼眶黯黑或有面部黯斑;舌淡黯或黯红,或有瘀斑,苔白,脉沉细滑或沉涩。其中主证必备之一,次证兼备两项或以上,参考舌脉,辨证为肾虚血瘀型。

**1.2.3 宫腔积血诊断标准** 宫腔内、子宫壁与妊娠囊、子宫壁与胎盘之间出现新月形、三角形、环形液性暗区<sup>[8-10]</sup>。

**1.3 病例纳入标准** ①符合先兆流产西医诊断标准;②中医诊断符合肾虚血瘀证;③阴道 B 超提示有宫腔积血;④孕周 < 12 周;⑤年龄 20 ~ 42 岁;⑥本实验经南方医科大学附属深圳市妇幼保健院伦理委员会批准,均取得患者的知情同意,签署知情同意书。

**1.4 病例排除标准** ①不符合本病的西医诊断标准者;②经检查证实为异位妊娠者;③各种原因所致的宫颈出血者;④合并心、肝、肾、造血系统疾病者。

**1.5 治疗方法** 对照组予黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33020828)肌肉注射,20 ~ 60 mg/次,1 次/d;地屈孕酮片(Abbott Biologicals B. V 公司,进口药物批准文号 H20130110)口服 10 mg/次,2 次/d,早晚各 1 次以黄体支持,治疗组在对照组基础上加用寿胎丸加味方,方药组成:菟丝子 20 g,桑寄生 15 g,续断 15 g,阿胶<sup>(烊化)</sup> 10 g,党参 15 g,白术 15 g,黄芪 15 g,丹参 6 g,三七 5 g。出血量多者加仙鹤草 10 g,藕节炭 10 g。组方内所有药物均由医院中药房统一采购,常规水煎煮 2 次,取药液 400 mL,分早晚两次内服,1 剂/d。治疗周期为 10 d,并随访至行 NT 检查。

**1.6 观察指标** ①两组治疗前后中医症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》中早期先兆流产症状的分级量化指标,包括阴道出血、腰酸胀痛、小

腹痛或坠胀、两膝酸软。按程度的无、轻、中、重度,分别记分为0,1,2,4分。②两组治疗前后患者阴道B超下宫腔积血范围变化情况,孕11~13<sup>+</sup>周胎儿NT结果,采用迈瑞DC-8Exp彩色多普勒超声系统测定。③两组治疗前后血孕酮(P),雌二醇(E<sub>2</sub>)采用化学发光法检测,试剂盒购自美国Beckman Coulter公司,批号分别为534469,534312。

**1.7 疗效判定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》。治愈,B超提示无宫腔积血、胚胎发育正常,且阴道出血、腰酸腹痛等临床症状完全消失。有效,宫腔积血面积较前减少1/2或以上,胚胎发育正常,且临床症状总积分治疗后比治疗前下降≥30%。无效,B超提示宫腔积血面积减少<1/2或增大、无变化或胚胎停育和(或)临床症状总积分治疗后比治疗前下降<30%。所有病例的阴道B超均由南方医科大学附属深圳市妇幼保健院超声科医生检查、测量液性暗区最大切面面积。

表1 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores before and after treatment between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	阴道出血	小腹疼痛或坠胀	腰酸胀痛	两膝酸软
对照	70	治疗前	3.21 ± 1.09	1.93 ± 0.87	1.80 ± 0.83	1.77 ± 0.73
		治疗后	0.94 ± 0.96 <sup>1)</sup>	0.89 ± 1.02 <sup>1)</sup>	0.89 ± 0.94 <sup>1)</sup>	0.94 ± 1.26 <sup>1)</sup>
治疗	76	治疗前	3.09 ± 1.06	1.96 ± 0.77	2.25 ± 0.94	1.82 ± 0.84
		治疗后	0.51 ± 0.70 <sup>1,2)</sup>	0.51 ± 0.60 <sup>1,2)</sup>	0.53 ± 0.53 <sup>1,2)</sup>	0.42 ± 0.55 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P<0.01;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>P<0.01(表3同)。

表2 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment 例(%)

组别	治愈	有效	无效	累积有效率
对照	29(41.4)	20(28.6)	21(30.0)	49(70.0)
治疗	28(36.8)	36(47.4)	12(15.8)	64(84.2) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>P<0.05。

**2.2 两组患者治疗前后血清P,E<sub>2</sub>水平比较** 两组患者血清P,E<sub>2</sub>水平治疗后均显著高于本组治疗前水平(P<0.01)。治疗组治疗后血清P水平显著高于对照组(P<0.01)。见表3。

表3 两组患者治疗前后血清P,E<sub>2</sub>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of P, E<sub>2</sub> levels in serum between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	P/μg·L <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>
对照	70	治疗前	32.40 ± 8.56	1 486.33 ± 1 144.06
		治疗后	33.99 ± 6.81 <sup>1)</sup>	1 954.96 ± 1 226.88 <sup>1)</sup>
治疗	76	治疗前	32.56 ± 8.26	1 710.12 ± 1 392.72
		治疗后	36.34 ± 5.34 <sup>1,2)</sup>	2 221.64 ± 1 359.31 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者NT结果比较** 随访过程中,治疗组

**1.8 安全性评价** 以NT结果初步评估用药安全性,NT结果判定标准,正常,胚胎发育正常,NT值<0.25cm。异常,NT值≥0.25cm。

**1.9 统计学处理** 采用SPSS 19.0统计学软件。计数资料以率表示。率的比较采用χ<sup>2</sup>检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用Wilcoxon符号秩检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效的比较** 患者主要临床表现为阴道出血、腰酸胀痛、小腹疼痛或坠胀、两膝酸软。两组患者治疗后临床症状、体征较治疗前均有所改善,中医临床症状积分较治疗前显著下降(P<0.01)。与对照组比较,治疗组治疗后所有中医临床症状积分均显著下降(P<0.01)。见表1。治疗组累积有效率为84.2%,对照组累积有效率为70.0%,治疗组优于对照组(P<0.05)。见表2。

出现稽留流产7人,对照组出现稽留流产8人。治疗组NT结果与对照组比较,差异无统计学意义,加用寿胎丸加味方并未引起胎儿畸形率的增高。见表4。

表4 两组患者NT结果比较

Table 4 Comparison of NT results between two groups 例(%)

组别	例数	正常	异常
对照	62	59(95.2)	3(4.8)
治疗	69	67(97.1) <sup>1)</sup>	2(2.9) <sup>1)</sup>

## 3 讨论

早期妊娠先兆流产合并宫腔积血属于“胎漏”、“胎动不安”范畴。《素问·上古天真论》奠定了“肾主生殖”的理论基础。清代医家张锡纯在《医学衷中参西录》中强调“胎在母腹……皆赖肾气做强”。并创立寿胎丸方,现代医家广泛用于防治先兆流产、复发性流产。有研究发现寿胎丸对肾虚-黄体抑制流产大鼠具有提高雌激素水平、增强黄体功能、维持妊娠、补肾安胎的作用<sup>[11]</sup>。本研究中寿胎丸加味方中选用菟丝子为君药,补肾益精,固摄冲任,肾旺自

能荫胎;桑寄生、续断补益肝肾,养血安胎为臣;阿胶滋养阴血,使冲任血旺,血旺自能养胎,使诸补肾药益肾而无温燥之弊,为佐使兼佐制药。党参、白术、黄芪健脾益气,补后天以养先天,生化气血以化精,益气摄血,气能载胎,气亦能养胎,可加强安胎之功效,藕节炭、仙鹤草加强止血功效,预防宫腔感染。药理学研究表明三七可促进凝血酶的生成,增加血小板数目、增强血小板功能,促进纤溶及瘀血的吸收起到止血作用;同时对离体子宫有抑制作用;丹参有改善血液流变性 & 改善局部微循环的作用<sup>[12]</sup>。在补肾健脾安胎的基础上,小剂量使用活血化瘀药,止血不留瘀,化瘀不伤正,体现了治病与安胎并举的妊娠病治疗原则。

本研究中,与对照组比较,治疗组治疗后所有中医临床症状积分均明显下降,结合宫腔积血面积改善情况,治疗组累积有效率优于单纯应用西药治疗的对照组。国内亦有大量研究表明补肾活血中药在肾虚血瘀型先兆流产患者中取得显著的临床疗效<sup>[4,13-14]</sup>。然而,活血化瘀中药属于妊娠期慎用、禁用药物,历来饱受争议。《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》中提到用桂枝茯苓丸治疗妊娠漏下不止。《素问·六元正纪大论》有“有故无殒,亦无殒也”,提出了妊娠期间辨证运用活血化瘀中药以安胎,又提出“衰其大半而止”,强调活血化瘀中药停药时机、用药剂量的准确把握。故在临床运用中,使用活血化瘀中药宜选用平和之品,如丹参、三七、鸡血藤等,且药量宜轻,不宜选用峻猛破血药物以免损伤胎元。同时,应密切观察患者阴道出血情况,按时复查 B 超,动态监测血清人绒毛膜促性腺激素(HCG),P, E<sub>2</sub> 以了解胚胎发育情况。

正常激素水平的维持,对孕早期胚胎正常发育十分重要,早孕期 P, E<sub>2</sub> 水平反映胚胎发育的内分泌环境, E<sub>2</sub> 水平的稳定上升反应了胎儿胎盘单位功能良好。本研究中,治疗组与对照组在治疗后血清 P, E<sub>2</sub> 水平均较治疗前有所增高,且治疗组治疗后血清 P 水平高于对照组。孕 11 ~ 13<sup>+</sup>6 周 NT 厚度是指胎儿正中矢状切面颈椎水平皮肤与皮下软组织之间的最大厚度,是早孕期筛查唐氏综合征的重要指标。NT 增厚可见于染色体异常,淋巴管发育不良,心脏功能失调,胎儿畸形,胎儿贫血,胎儿感染,遗传综合征等。早孕期超声评估 NT 增厚,能够预测不良妊娠结局<sup>[15]</sup>。本研究中,两组 NT 结果并无明显差异,寿胎丸加味方的应用并未引起胎儿畸形率增高。

本研究结果表明,寿胎丸加味方可以有效改善

肾虚血瘀证的先兆流产合并宫腔积血患者的临床症状,降低中医临床症状积分,升高血清 P 水平,且不会引起 NT 异常率的增高。治疗后临床疗效分析显示,加用寿胎丸加味方的治疗组累积有效率优于对照组单纯应用西药治疗。综上所述,寿胎丸加味方联合西药可以安全、有效缩小宫腔积血面积及改善阴道出血、腰酸腹痛等临床症状,治疗早期妊娠先兆流产合并宫腔积血疗效显著,值得临床推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 岳洁,刘晓华,卢钺,等. 早孕绒毛膜下血肿的位置与大小对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2015,30(34):5983-5984.
- [2] 岳红云,李引弟. 合并绒毛膜下血肿先兆流产患者的妊娠结局分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2015,16(2):171-172.
- [3] Janowicz-Grelewska A, Sieroszewski P. Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy[J]. Ginekol Pol,2013,84(11):944-949.
- [4] 贺爱华. 补肾健脾活血法治疗早期先兆流产合并绒毛膜下血肿临床观察[J]. 黑龙江中医药,2015,44(4):26-27.
- [5] 侯莉莉,沈玮玮. 健脾补肾活血法治疗先兆流产合并宫腔血肿 51 例[J]. 四川中医,2010,28(11):96-97.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:47-48.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:210.
- [8] Pearlstone M, Baxi L. Subchorionic hematoma; a review [J]. Obstet Gynecol Surv,1993,48(2):65-68.
- [9] Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound [J]. Obstet Gynecol, 2003, 102 ( 3 ): 483-487.
- [10] Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome [J]. Obstet Gynecol, 2006,107(4):845-850.
- [11] 郜洁,罗颂平. 寿胎丸对肾虚-黄体抑制流产模型大鼠雌激素水平的影响[J]. 现代药物与临床,2011,26(4):287-289.
- [12] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:586,598-604,633.
- [13] 刘小辉. 补肾活血法治疗肾虚血瘀型先兆流产的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [14] 叶赞. 补肾活血方治疗肾虚血瘀型先兆流产效果探讨[J]. 亚太传统医药,2016,12(6):152-153.
- [15] 江美丽,廖灿. 胎儿颈项透明层厚度在早孕期筛查胎儿畸形的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(6):123-125.

[责任编辑 张丰丰]