固元稳胎汤结合黄体酮对先兆流产患者血清性激素及 MCP-1、IL-1 β 水平的影响

米玉茹, 李晓倩, 尤建鹏, 折娜(榆林市中医医院妇产四病区, 陕西 榆林 719000)

摘要: **目的** 评价固元稳胎汤结合黄体酮对脾肾两虚型先兆流产患者血清性激素及单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)水平的影响。**方法** 将 116 例脾肾两虚型先兆流产患者随机分为观察组和对照组, 每组各 58 例。所有患者均给予卧床休息, 禁止性生活, 禁食生冷、辛辣等刺激性食物等常规生活方式干预, 对照组同时给予肌注黄体酮治疗, 观察组在对照组基础上给予口服固元稳胎汤治疗, 疗程为 2 周。观察 2 组患者治疗前后中医证候积分、血清性激素水平[人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)和雌二醇(E_2)]及 MCP-1、IL-1 β 水平的变化情况, 并评价 2 组的临床疗效。**结果** (1)治疗 2 周后, 观察组总有效率为 94.83%(55/58), 对照组为 82.76%(48/58), 观察组疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2 组患者阴道出血血量、阴道出血血质、小腹坠痛、腰酸背痛、两膝酸软和神疲乏力等中医证候积分均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且观察组对各项中医证候积分的改善作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2 组患者的血清 E_2 、P 和 β -HCG 水平均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 血清 MCP-1、IL-1 β 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清 E_2 、P 和 β -HCG 水平的提高作用及对血清 MCP-1、IL-1 β 水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 固元稳胎汤结合黄体酮治疗先兆流产疗效确切, 可有效改善临床症状, 提高性激素水平, 改善机体炎症状态, 促进胚胎发育, 提高保胎效果。

关键词: 固元稳胎汤; 黄体酮; 先兆流产; 脾肾两虚型; 性激素; 单核细胞趋化蛋白 1; 白细胞介素 1 β

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)01-0123-05

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.01.018

Effects of Guyuan Wentai Decoction Combined with Progestin on Hemorheological Indexes, Serum Levels of MCP-1 and IL-1 β in Patients with Threatened Abortion

MI Yuru, LI Xiaoqian, YOU Jianpeng, SHE Na (Department of Obstetrics and Gynecology, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719000 Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effects of Guyuan Wentai decoction combined with progestin on hemorheological indexes and serum levels of MCP-1 and IL-1 β on threatened abortion with spleen and kidney deficiency. **Methods** 116 patients of threatened abortion with spleen and kidney deficiency were randomly divided into observation group and reference group, with 58 patients in each group. All patients were given bed rest, sexual abstinence, and routine lifestyle for interventions such as fasting of raw, cold, spicy and other stimulating foods. Both groups were treated with intramuscular injection of progesterone, and the observation group was given Guyuan Wentai decoction by oral treatment at the same time. After two groups were treated for 2 weeks, the scores of TCM symptoms and the therapeutic effects were compared, and the serum levels of sex hormone(β -HCG, P, E_2), MCP-1 and IL-1 β were observed. **Results** (1) Two weeks later, the total effective rate of the observation group was 94.83% (55/58), which was significantly higher than that of the reference group [82.76% (48/58)], ($P <$

收稿日期: 2020-05-21

作者简介: 米玉茹, 女, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗妇科疾病。Email: younger6661@163.com。通信作者: 折娜, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗妇科疾病。Email: 344706756@qq.com。

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目(2015HM-01-04)。

0.05)。 (2) The scores of TCM symptoms in the observation group, including the volume of vaginal bleeding, the quality of vaginal bleeding blood, abdominal pain, back pain, knee tenderness and fatigue were lower than those in the control group ($P < 0.05$)。 (3) The levels of hormone E_2 , P and β -HCG levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$)。 And the levels of serum MCP-1, IL-1 β in the observation group decreased significantly than those in the control group ($P < 0.05$)。 **Conclusion** Guyuan Wentai decoction combined with progesterone has a curative effect on threatened abortion, which can effectively improve the clinical symptoms, increase sex hormone levels, improve the body's inflammatory state, promote the embryonic development and improve tocolytic effect。

Keywords: Guyuan Wentai decoction; progesterone; threatened abortion; deficiency of spleen and kidney; sex hormone; MCP-1; IL-1 β

流产指的是胚胎从着床开始到 28 周前、胎儿体质量小于 1 kg 而妊娠终止者^[1]。早期先兆流产是自然流产发展的首要阶段, 表现为胎膜完整、少量阴道流血, 继而出现腰酸或阵发性下腹疼痛等症状。若患者经休息或有效治疗后妊娠可继续, 否则会影响胎儿发育, 甚至导致妊娠终结。随着生活节奏的加快, 女性压力逐渐增大, 先兆流产的发病率逐年升高, 已日益引起临床医师的重视。因现阶段尚无特效治疗方法, 西医主要给予对症治疗。黄体酮是治疗先兆流产的首选药物, 虽然可有效地改善先兆流产的相关症状, 但大剂量应用增加了胎儿致畸的风险, 整体疗效欠佳^[2]。近年来, 中医药在先兆流产治疗中的作用得到了越来越多临床医师和患者的肯定, 现已普遍认为中西医结合治疗先兆流产可提高妊娠成功率。祖国医学认为, 先兆流产属于“胎漏”“胎动不安”等范畴, 临床以调冲任、补气血、固冲任为主要治疗原则^[3-4]。本研究旨在探讨固元稳胎汤结合黄体酮对先兆流产的治疗效果及其对患者微炎症状态的改善作用, 现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取 2018 年 10 月至 2019 年 12 月在榆林市中医医院妇产科门诊就诊, 明确诊断为脾肾两虚型先兆流产的患者, 共 116 例。采用随机数字表将患者随机分为观察组和对照组, 每组各 58 例。该研究符合医学伦理学要求并通过榆林市中医伦理委员会的审核批准, 同时所有患者及其家属均知情同意并签字确认。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 参照《妇产科学》^[5]中先兆流产的诊断标准; 中医辨证标准: 参照

《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6], 中医证型为脾肾两虚型。

1.3 纳入标准 ①符合先兆流产的诊断标准; ②符合脾肾两虚型的中医辨证标准; ③属于自然受孕, 并 B 超确认为单胎宫内妊娠, 且存在孕囊、胎动及胎心音; ④年龄在 40 岁以下; ⑤出现症状后首次接受先兆流产治疗的患者。

1.4 排除标准 ①合并有功能性子宫出血、子宫肌瘤的患者; ②习惯性流产患者; ③生殖器官发育异常的患者; ④夫妻任何一方染色体异常的患者; ⑤合并有良性或恶性肿瘤的患者; ⑥免疫功能异常的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 一般治疗 所有患者均给予卧床休息, 禁止性生活, 禁食生冷、辛辣等刺激性食物等常规生活方式干预。

1.5.2 对照组 给予肌注黄体酮治疗。用法: 黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司生产; 批准文号: 国药准字 H33020828), 肌注, 每次 20 mg, 每天 1 次。连续治疗 2 周。

1.5.3 观察组 在对照组基础上, 给予口服固元稳胎汤治疗。方药组成如下: 黄芪 50 g, 白芍 30 g, 熟地黄、杜仲、山药、党参、白术、菟丝子、桑寄生、续断各 20 g, 阿胶 15 g, 炙甘草 10 g。随症加减: 阴道流血较多者加墨旱莲; 气虚严重者加人参; 肾虚严重者加桑葚、巴戟天。上述中药均由榆林市中医医院中药房提供。每日 1 剂, 水煎后分早晚 2 次服用。连续治疗 2 周。

1.6 观察指标及疗效评价

1.6.1 中医证候评分及疗效评价 参照《中药新药

临床研究指导原则(试行)》^[6]中的分级法, 分别在治疗前后对 2 组患者的阴道出血血量、阴道出血血质、小腹坠痛、腰酸背痛、两膝酸软和神疲乏力等症状按无、轻、中、重 4 级分别计 0、1、2、3 分。并参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中的疗效判定标准, 按中医证候评分情况将疗效分为痊愈、显效、有效和无效 4 个等级。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

1.6.2 血清性激素水平 采用放射免疫法检测 2 组患者治疗前后血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)和雌二醇(E_2)水平的变化情况。

1.6.3 血清单核细胞趋化蛋白 1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 水平 采用酶联免疫法(ELISA)检测 2 组患者治疗前后血清 MCP-1、IL-1 β 水平的变化情况。

1.7 统计方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料用率或构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 观察组 58 例患者中, 年龄 20~38 岁, 平均年龄(30.27±2.39)岁; 孕周 7~12 周, 平均孕周(8.74±1.56)周; 经产妇 31 例, 初产妇 27 例; 孕次 1~5 次, 平均孕次(3.41±1.21)次。

表 2 2 组先兆流产患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TCM symptom score between the two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	阴道出血血量/分	阴道出血血质/分	小腹坠痛/分	腰酸背痛/分	两膝酸软/分	神疲乏力/分
观察组	58	治疗前	1.77 ± 0.45	1.47 ± 0.33	1.97 ± 0.45	1.57 ± 0.35	1.77 ± 0.34	1.68 ± 0.31
	58	治疗后	0.62 ± 0.14**	0.55 ± 0.14**	0.78 ± 0.16**	0.67 ± 0.19**	0.61 ± 0.17**	0.58 ± 0.09**
对照组	58	治疗前	1.80 ± 0.42	1.49 ± 0.34	1.99 ± 0.42	1.61 ± 0.31	1.79 ± 0.32	1.65 ± 0.35
	58	治疗后	0.94 ± 0.26 [†]	0.79 ± 0.27 [†]	1.16 ± 0.25 [†]	1.24 ± 0.26 [†]	1.31 ± 0.19 [†]	1.28 ± 0.14 [†]

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [†] $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后血清性激素水平比较 表 3 结果显示, 治疗前, 2 组患者血清 E_2 、P 和 β -HCG 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患者的血清 E_2 、P 和 β -HCG 水平均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 且观察组对血清 E_2 、P 和 β -HCG 水平的提高作用明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

对照组 58 例患者中, 年龄 22~35 岁, 平均年龄(30.56±2.31)岁; 孕周 7~11 周, 平均孕周(8.59±1.62)周; 经产妇 34 例, 初产妇 24 例; 孕次 1~4 次, 平均孕次(3.35±1.24)次。2 组患者的年龄、孕周、孕次等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 2 组患者临床疗效比较 表 1 结果显示, 治疗 2 周后, 观察组的总有效率为 94.83%(55/58), 对照组为 82.76%(48/58), 观察组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组先兆流产患者临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups [n(%)]

组别	例数/例	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	58	24(41.38)	21(36.21)	10(17.24)	3(5.17)	55(94.83)
对照组	58	19(32.76)	16(27.59)	13(22.41)	10(17.24)	48(82.76)

注: $\chi^2=4.245$, $P=0.039$

2.3 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 表 2 结果显示, 治疗前, 2 组患者的阴道出血血量、阴道出血血质、小腹坠痛、腰酸背痛、两膝酸软和神疲乏力等各项中医证候积分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患者的阴道出血血量、阴道出血血质、小腹坠痛、腰酸背痛、两膝酸软和神疲乏力等各项中医证候积分均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且观察组对各项中医证候积分的改善作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2 组患者治疗前后血清 MCP-1、IL-1 β 水平比较 表 4 结果显示, 治疗前, 2 组患者血清 MCP-1、IL-1 β 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患者血清 MCP-1、IL-1 β 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清 MCP-1、IL-1 β 水平的降低作用明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组先兆流产患者治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of hormone levels between the two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时 间	E ₂ /(ng·L ⁻¹)	P/(mmol·L ⁻¹)	β-HCG/(mIU·mL ⁻¹)
观察组	58	治疗前	1 211.35 ± 254.71	101.42 ± 20.11	15 821.31 ± 3 117.58
	58	治疗后	2 341.53 ± 386.65**	161.20 ± 29.11**	31 005.79 ± 6 072.47**
对照组	58	治疗前	1 312.47 ± 265.43	105.48 ± 18.89	15 713.89 ± 2 981.47
	58	治疗后	2 001.63 ± 338.17*	133.81 ± 24.35*	27 381.23 ± 5 148.31*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

表 4 2 组先兆流产患者治疗前后血清 MCP-1、IL-1β 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum levels of MCP-1 and IL-1β between the two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时 间	MCP-1/(μg·L ⁻¹)	IL-1β/(ng·L ⁻¹)
观察组	58	治疗前	180.73 ± 45.61	31.69 ± 12.37
	58	治疗后	112.62 ± 27.18**	14.28 ± 8.09**
对照组	58	治疗前	179.90 ± 46.42	32.25 ± 11.65
	58	治疗后	132.74 ± 31.26*	21.38 ± 9.34*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

3 讨论

先兆流产是自然流产发展的早期阶段,表现为胎膜完整、少量阴道流血,继而出现腰酸或阵发性下腹痛等症状。该病发病率在 20%以上,若治疗不及时可发展为流产甚至自然流产,给妊娠期女性的身心健康造成了极大的影响。随着二胎政策的全面开放,大龄女性患者增多,保胎愿望也非常强烈,因此,该病的治疗也日益受到临床医师的关注^[7]。黄体酮可提供孕期所需的孕酮,减轻先兆流产的相关症状,但大剂量应用增加了胎儿致畸的风险,从而限制了其在临床的应用。

中医具有丰富的助孕安胎经验,依据临床症状,该病与“滑胎”“胎动不安”等描述非常相似。中医认为导致该病的原因众多,但依据《景岳全书》记载:“冲任之本在于肾,如肾气不盛,则冲任不固”可见肝肾不足、冲任失调、胞宫失养是常见原因。肾乃先天之本,若先天禀赋不足、久病体虚以及房事不节等因素可导致脾肾二脏虚损,无以供给胎元生长所需,导致胎元无以固摄,胎失所系,从而出现胎漏、胎动不安等表现。因此,对于先兆流产的治疗应以补肾健脾为治疗大法。本课题组以“补肾健脾、固肾安胎”为治则,给予患者固元稳胎汤治疗,在临床中收效颇佳。方中重用补气要药黄芪,

起到补气益中、养血补气的功效;熟地黄具有滋阴补血、益精填髓的功效;杜仲味甘,性温,可发挥补肝肾、强筋骨、安胎的功效;山药有健脾止泻、养肺养阴、补肾固精、滋阴生津作用;党参有补益肺气、益气生血、生津养血作用,可缓解气血两亏的临床症状;白术有健脾益气、燥湿利水、止汗安胎的功效;菟丝子味辛,性平,可发挥补肾益精、养肝明目、固胎止泄的作用;桑寄生、续断主要用于补肝肾、强筋骨,是临床较为常用的保胎药材;阿胶具有补血、止血、滋阴润燥的功效;以上中药重在益肾养血,治先天以固胎体。党参、白术、山药重在健脾,以后天充养先天。白芍可疏肝气,柔肝体,养肝阴,甘草调和诸药,和白芍一起入药可更好地发挥酸甘化阴的效果。诸药搭配合理,全方共起健脾补肾、益气养血之效,可标本兼顾,固胎元、养胎体。本研究结果显示,治疗 2 周后,观察组的临床疗效明显优于对照组,且观察组治疗后的阴道出血血量、阴道出血血质、小腹坠痛、腰酸背痛、两膝酸软和神疲乏力等临床症状均较对照组有更大幅度的改善,说明固元稳胎汤可有效改善患者阴道出血症状,对脾肾亏虚的中医证候有显著的改善作用,与黄体酮联合应用,具有协同增效的作用,能提高总体治疗效果。

先兆流产发病机制尚不明确,但多数学者认为,与黄体功能不全密切相关^[8]。血清中孕酮(P)是类固醇激素,由卵巢黄体分泌,在正常妊娠状态下,P 水平随孕周增加而递增,以维持胚胎的生长发育。雌二醇(E₂)是内分泌功能的常见因子,对预测妊娠结局有重要作用。人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)是滋养细胞分泌的糖蛋白激素,对胚胎发育具有维持作用^[9]。研究^[10]表明,先兆流产患者体内 E₂、β-HCG 和 P 水平普遍较低。本研究结果显示,观察组治疗后血清性激素 E₂、P 和 β-HCG 水平均明显高于对照组,

说明固元稳胎汤结合黄体酮可有效提高先兆流产患者的性激素水平。这与组方中健脾药物的雌激素样作用密切相关,而益肾药物可改善患者体内激素水平的紊乱状态,提高免疫力,从而实现固冲安胎的作用^[11]。

研究^[12]发现促炎因子如 MCP-1、IL-1 β 与先兆流产的发生及发展密切相关,这可能与炎症因子的级联反应降低母体对胎儿的免疫耐受有关。本研究结果显示,观察组治疗后血清 MCP-1、IL-1 β 水平均较对照组有更大程度的降低,提示固元稳胎汤可有效降低先兆流产患者的微炎症状态,纠正患者的免疫失衡。

综上所述,固元稳胎汤结合黄体酮治疗先兆流产疗效确切,可有效改善患者临床症状,提高血清性激素水平,改善机体炎症状态,促进胚胎发育,提高保胎效果。

参考文献:

- [1] 王媛梅,牛春芳. 补肾安胎饮联合孕激素治疗肾虚型早期先兆流产的临床研究[J]. 世界复合医学, 2019, 5(12): 124-126.
- [2] 杨文芳,张园红. 固肾安胎方联合黄体酮对早孕先兆流产的保胎效果观察[J]. 当代医学, 2020, 26(9): 64-66.
- [3] 杨翠荣,胡豪,章晓华,等. 安胎防漏汤对多囊卵巢综合征早孕先兆流产患者凝血纤溶系统功能及性激素水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2724-2727, 2731.
- [4] 杨泳诗,徐珉. 寿胎丸治疗先兆流产的效应机制的网络药理学研究[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(13): 1019-1027.
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 101-103.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 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: 47-48.
- [7] 颜晓钊,卢亦彬. 温肾安胎汤结合黄体酮针对先兆流产患者内分泌水平和T淋巴细胞亚群因子的影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 229-232.
- [8] 杜易. 黄体酮联合人绒毛膜促性腺激素治疗对先兆流产患者血清孕酮、人绒毛膜促性腺激素及雌二醇水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4744-4746.
- [9] 陈娟. β -hCG、CA125、P及IGF-II 预测先兆流产结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(11): 1529-1531, 1536.
- [10] 熊伟,梁燕军,冯丽娇. 孕酮、雌二醇、HCG三者联合检测对早孕先兆流产的诊断价值研究[J]. 中国处方药, 2019, 17(11): 157-158.
- [11] 陈鹏典,邱婷婷,宁艳,等. 中医药干预自然流产的机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 111-114.
- [12] 吴献青,方小玲,聂妹芳,等. IL-1 β 或TNF- α 干预的子宫蜕膜细胞对母胎界面Th1/Th2及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(1): 66-71.

(编辑:沈崇坤,梁进权)