分类号 R271 学校代号 10572
UDC 610 密级 公开 学 号 20141101082

广州中医药大学

Guangzhou University of Chinese Medicine

硕士学位论文

助孕丸治疗早期先兆流产临床疗效的回顾性研究

学位申请人 刘方
指导教师姓名 罗颂平
专业名称 中医妇科学
申请学位类型 专业学位
论文提交日期 2017年05月

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

广州中医药大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是个人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经特别加以注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并致谢。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名 刘方

日 期：2017 年 5 月 9 日

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解广州中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权广州中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名 刘方 论文导师签名

日 期：2017 年 5 月 9 日

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

摘　要

目的：

采用回顾性研究的方法，研究广州中医药大学第一附属医院妇科使用院内制剂“助孕丸”（助孕3号方）治疗早期先兆流产的临床疗效，为中医药安胎的有效性及安全性提供科学规范的治疗思路，并为院内制剂“助孕丸”的二次开发利用提供科学依据。

方法：

收集整理2011年12月至2016年12月，在广州中医药大学第一附属医院住院部妇儿中心住院治疗，诊断符合先兆流产或“胎漏”或“胎动不安”或“妊娠腹痛”的病例作为研究对象。根据治疗方案分为三组，其中A组服用助孕丸，B组服用外源性孕激素，C组服用助孕丸+外源性孕激素。全部纳入患者住院期间均有口服中药汤剂。收集三组患者住院期间治疗前、治疗过程不同孕周，血清人绒毛膜促性腺激素（β-HCG）、孕酮（P）值，子宫附件彩超结果；治疗前、后中医症候评分变化。分析三种方案治疗后各组患者症状变化情况，血清β-HCG、P值动态变化情况，子宫附件彩超结果变化，各组患者妊娠结局，住院天数的差别，及与先兆流产发病有关的因素。

结果：

1.符合纳入标准的病例共1024例，其中A组286例，B组299例，C组439例；三组病例的年龄构成、发病时停经时间、既往不良孕产次数等基本情况，组间比较无统计学差异（$P>0.05$）。三组治疗前血清P值、孕5周时血清β－HCG组间总体比较无统计学差异（$P>0.05$）。

2.观察的1024例患者证型分布以肾虚证为主，依次为：脾肾两虚证（530例）、肾虚证（299例）、肾虚血热（83例）、肾虚血瘀证（80例）、气血虚弱证（19例）、肾虚肝郁（8例）、肾阴亏虚（5例）。其中A组脾肾两虚证149例、肾虚证86例、肾虚血热证22例、肾虚血瘀证20例、气血亏虚证4例、肾虚肝郁证2例、肾阴亏虚证3例；B组相应证型分别有156例、87例、20例、24例、7例、4例、1例；C组相应证型分别有225例、126例、41例、36例、8例、2例、1例。三组患者证型分布各组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3.三组病例住院安胎平均天数分别为17.78±11.54（天）。其中A组安胎成功者住院天数平均为16.99±11.32（天）；B组安胎成功者住院天数平均为18.82±11.53（天）；C组安胎成功者住院天数平均为21.29±12.22（天）；组间比较有统计学差异（$P<0.05$）。

4.治疗A组安胎成功人数205例，总有效率71.68%；治疗B组安胎成功人数201例，总有效率67.22%；治疗C组安胎成功人数320例，总有效率72.90%，三组总有

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

效率组间比较无统计学差别（$P>0.05$）。

5.三组治疗前后血清β-HCG值组间比较无统计学差异（$P>0.05$）；各组血清β-HCG值治疗前后自身比较，治疗后血清β-HCG值上升，组内比较有统计学差异（$P<0.05$）。

6.比较1024例中所有妊娠成功与失败病例，治疗前后血清β-HCG值比较均有统计学差异（$P<0.05$）。

7.三组治疗前中医证候评分组间比较无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后中医证候评分组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗前、后中医证候评分各组内比较有统计学差异（$P<0.05$）。

8.既往流产次数、孕妇年龄＞35岁与先兆流产的发病率和安胎成功率呈负相关。

9.三组患者住院期间，治疗前、后血液分析、肝肾功能及心电图结果，均未见明显异常，组间比较及组内比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

结论：

1.助孕丸治疗早期先兆流产，与助孕丸联合外源性孕激素的方法均能取得较明显疗效，且效果均优于单独使用西药者，可根据临床实际情况参考选用。

2.早期先兆流产的中医证型分布以肾虚为主，包括脾肾两虚证、肾虚证、肾虚血热证、肾虚血瘀证，其中以脾肾两虚证所占比例最大，说明在胎漏、胎动不安的发病中，肾虚为主导因素，而脾虚为重要因素。助孕丸补肾安胎，可用于常见的脾肾两虚证，以及其他以肾虚为主证者，如单纯肾虚证、肾虚血热证、肾虚血瘀证等，与补肾中药辨证同用能起到协同增效的作用。助孕丸治疗胎漏、胎动不安，可用于常见的脾肾两虚证，以及其他以肾虚为主证者，如单纯肾虚证、肾虚血热证、肾虚血瘀证等，与补肾中药辨证同用能起到协同增效的作用。

3.早孕期联合监测血清β-HCG及盆腔超声对预测妊娠结局具有重要临床价值，与既往研究结论相一致。

关键词：先兆流产；助孕丸；妊娠结局；回顾性研究

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

The retrospective study about the efficiency of Zhuyun pill in the treatment of early threatened miscarriage

Specialty:Gynecology of Traditional Chinese Medicine
Author:Liu Fang
Tutor:Luo Songping

Abstract

Objective

To observe the clinical efficacy of hospital preparation Zhuyun pill in the treatment of early threatened abortion, which to guide clinical choice of suitable treatment plan, monitor its adverse response, improve and promote its use.

Methods

The study has enrolled the electronic medical records of 1024 patients which were diagnosed as early threatened abortion while achieving residential treatment from the department of gynecology in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine During December 2011 to December 2016. According to the different treatments, 1024 patients were divided into 3 groups. The patients in the group A accepted Zhuyun pill. The patients in the group B accepted exogenous progesterone. The patients in the group C accepted Zhuyun pill and exogenous progesterone. The level of serum β-HCG, progesterone, and the result of ultrasonography before and after treatment were all collected during hospitalization. The difference about the level of serum β-HCG and progesterone between three group has been compared in this study. The study compared the difference in grouth rate of serum β-HCG between three groups while analyzing their correlation. The syndrome integral of traditional Chinese medicine (TCM) before and after treatment of each group were collected and compared. The study also analyzed and compared pregnancy outcome and hospital days among three groups.

Results

1. Three groups of patients were no statistical difference in age, the days of amenorrhea , the history of adverse pregnancy , the level of β-HCG before

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

treatment ($P>0.05$).

2. TCM Syndrome Patterns of all the patients were mainly kidney deficiency syndrome which include kidney-spleen deficiency syndrome 51.76%, kidney deficiency 29.20%, blood-heat type8.11%, syndrome blood stasis7.81%. The distribution of TCM type during three groups was no significant difference ($P>0.05$).

3. The average hospitalization days of all patients were 17.78±11.54. The patients in group A was 16.99±11.32, group B 18.82±11.53, group C 21.29±12.22. There were statistical differences between groups ($P<0.05$).

4. The overall efficiency of group A was 71.68%, group B was 67.22%, group C was 72.90%. There were no statistical differences between groups ($P>0.05$).

5. There was no difference of the level of progesterone before and after treatment during the three groups ($P>0.05$) and had significant difference within each group ($P<0.05$).

6. The level of β-HCG, P during normal pregnancy and pregnancy failure before and after treatment were statistically difference ($P<0.05$).

7. The score of TCM type during the three groups pre-treatment was no statistical difference ($P>0.05$) whereas significant difference post-treatment. About intra-group there was significant difference before and after treatment ($P<0.05$).

8. The pregnant result and the times of abortion was negative correlation.

9. The serum indexes about Hematology and biochemistry analysis, renal function and liver function before and after treatment among the three groups were no statistical difference.

Conclusion

1. The efficiency of Zhuyun pill in the treatment of threatened miscarriage was remarkable compared with the therapy of exogenous progesterone when it comes to relief of clinical symptom, shorten hospitalization, reduce cost and increase pregnancy rate.

2. The distribution of TCM type of early threatened abortion was mainly kidney deficiency which illustrated the vital function of kidney. Zhuyun pill is suitable for some TCM type which include kidney-spleen deficiency syndrome, kidney deficiency, blood-heat type and syndrome blood stasis. When it together with some kidney-nourishing herbs the effect will be enhanced.

3. The value of dynamic supervision about the level of serum β-HCG and

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

ultrasonography during early threatened abortion is remarkable, which in accordance with previous result.

Keyword: early threatened abortion; Zhuyun pill; the success rate of pregnancy; retrospective trial

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

目　录

广州中医药大学学位论文原创性声明.....
摘　要..... I
Abstract..... III
目　录..... VII
引　言..... 1
第一部分 文献研究..... 3
1.1 祖国医学对胎漏、胎动不安的认识..... 3
1.1.1 病名及病因..... 3
1.1.2 发病机制..... 3
1.1.3 治则治法..... 4
1.2 现代中医对胎漏、胎动不安的认识..... 4
1.2.1 病因病机..... 4
1.2.2 现代医家辨证分型..... 4
1.2.3 中医、中西医结合治疗进展..... 5
1.2.4 罗氏团队对补肾健脾方剂安胎机制的研究..... 6
1.3 先兆流产的西医研究进展..... 6
1.3.1 发病率..... 6
1.3.2 病因..... 7
1.3.3 西医治疗进展..... 10
第二部分　临床研究..... 15
2.1 研究对象..... 15
2.2 诊断标准..... 15
2.2.1 疾病诊断标准..... 15
2.2.2 中医证候诊断标准..... 15
2.2.3 中医证候量化标准..... 16
2.3 纳入标准..... 16
2.4 排除标准..... 16
2.5 试验方案..... 17
2.5.1 分组方法..... 17
2.5.2 治疗方法..... 17
2.5.3 观察指标..... 17
2.5.4 综合疗效判定标准..... 17

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.5.5 保胎结局判定标准 18
2.6 数据处理 18
2.7 试验结果 19
2.7.1 一般情况 19
2.7.2 证型分布 22
2.7.3 安胎结局影响因素 25
2.7.4 三组患者一般资料对比 26
2.7.5 治疗效果 27
2.7.6 药物安全性观察 28
第三部分 讨 论 29
3.1 疗效分析 29
3.2 药物分析 29
3.2.1 助孕丸药物组成及方解 29
3.2.2 助孕丸与安胎疗效 29
3.3 动态监测血清β-HCG、孕酮与盆腔超声的价值 30
3.3.1 血清β-HCG 30
3.3.2 血清孕酮监测、孕激素补充适应症及方式 30
3.3.3 盆腔超声监测 31
3.4 早期先兆流产中医证型特点 31
3.5 早孕先兆流产主要影响因素分析 31
3.5.1 年龄与安胎结局 31
3.5.2 发病时停经时间与安胎结局 32
3.5.3 既往流产次数与安胎结局 32
结 语 33
参考文献 35
附 录 39
在校期间发表论文情况 40
致 谢 41

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

引　言

生殖是人类永恒的话题。

社会环境改变、人群生育年龄普遍后移，自然流产的发生率逐年上升，占所有妊娠的10%-15%，城市的发病率高于农村，其中大多数为早期流产[1]。文献报道,随自然流产次数的增加，再次妊娠自然流产几率随之增加：既往自然流产1次者，再次妊娠流产率为19%；既往自然流产2次、3次、4次及以上者，其再次自然流产的几率依次为35%、47%、54%[2]。自然流产反复发生严重危害患者身心健康，影响家庭和睦，并增加患者及社会经济负担。先兆流产常作为自然流产的前驱症状首先出现，如未得到及时有效的干预，或症状严重，则可能发展为难免流产；据统计，先兆流产的不良妊娠结局达27.8%，严重危害人类生殖健康。

早期先兆流产[3]（early Threatened Abortion）是指妊娠12周前发生的少量阴道流血，常为暗红色或血性白带，流血后数小时至数日可出现轻微下腹痛或腰骶部胀痛；宫颈口未开，妊娠物未排出；子宫大小与停经月份相符。

先兆流产的发病机制，主要有遗传因素、内分泌因素、免疫因素、生殖道解剖异常、感染等，不良精神因素刺激、不良生活习惯（吸烟、酗酒等）、不良生活环境、重大创伤等为重要诱因。目前研究的热点是免疫与内分泌因素。

随着二胎政策的全面开放、高龄（年龄≥35岁）孕妇大量增加，辅助生殖技术（ART）广泛开展，先兆流产发病率有升高趋势，给临床工作带来新的挑战和机遇。寻求一种有效、经济、安全的治疗措施显得尤为重要。

既往治疗先兆流产多以黄体支持为主，黄体支持的形式有孕激素和人绒毛膜促性腺激素，孕激素以黄体酮制剂为首选。对既往复发性流产者，则有免疫、抗凝疗法。针对ART者，“胚胎种植窗”子宫内膜容受性的研究成为近年受关注的热门课题。

先兆流产相当于祖国医学“胎漏”、“胎动不安”、“妊娠腹痛”论述的范畴。肾为先天之本，主藏精，主生殖，主胞胎；脾为后天之本，主运化，主升清，为身之气血生化之源；胎元为血、气所化，以血为养，以气系之；肾之封藏不固，肾精肾气匮乏，脾虚失于健运等均可导致胎结不牢，出现“胎漏、胎动不安”。肾虚是本病内因，补肾安胎法是中医治疗胎漏、胎动不安之大法，并根据患者舌脉象辅以益气、清热、滋阴、养血、疏肝、祛瘀等法，因人、因时灵活治之。

既往结果显示，中药、西药及中西药联合对先兆流产的治疗均能取得确切效果，在临床广泛应用。

助孕丸（助孕3号方）是由导师罗颂平教授带领研究团队创制的具备补肾健脾，调经、助孕、安胎功效的纯中药制剂，是广州中医药大学第一附属医院院内制剂。在二十多年的临床应用中药效持久、平和、稳定。针对助孕丸的作用机制、药效、药物

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

安全性等，团队做了大量工作，前期研究结果显示助孕丸保胎疗效显著，服用方便，价格便宜，尚未发现与之相关的不良反应报道，且在追踪孕期曾服用助孕丸者，其子代在体格和智力发育方面均优于同年龄组正常儿童[4]。

先兆流产为国家临床重点专科重点病种，目前团队正在进行医院制剂助孕丸的二次临床研发利用工作。

本课题通过收集整理广州中医药大学第一附属医院妇科住院部，近5年先兆流产病人住院资料，统计数据，分析助孕丸与外源性补充孕激素保胎疗效的差异，为临床中医药保胎提供新思路、用药参考，并为二次研发医院制剂助孕丸提供科学依据。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

第一部分 文献研究

1.1 祖国医学对胎漏、胎动不安的认识

1.1.1 病名及病因

中医古籍无“先兆流产”病名，按照其症状，可归属于祖国医学 “胎漏”、“胎动不安”、“妊娠腹痛”论述的范畴。受孕期发生的阴道少量流血，时下时止，或淋漓不断，而无腰酸、腹痛、小腹下坠者，称“胎漏”；妊娠期间出现腰酸、腹痛或小腹下坠，或伴少量阴道流血者，称“胎动不安”[5]。本病始见于《脉经》“妇人有胎腹痛，其人不安”。隋代《诸病源候论·妇人妊娠病诸候·妊娠漏胞候》分别列病源，讨论了“劳役气力”、“触冒冷热”、“饮食不适”、“居处适宜”等病因；在“妊娠胎动候”已认识到胎漏、胎动不安可发展至堕胎；又提出“母有疾以动胎，治母则胎安；胎不安固致动以病母者，治胎母瘥”的论治原则；并体会到“妊娠而恒腰痛者”，为“喜堕胎”之候，可见其时已重视肾与胞脉的关系。唐代《备急千金要方》附有“逐月养胎说”及保胎方药二十余首，提出按月起居、饮食、情志等方面的注意事项，并注明孕期不可行针灸疗法等。金元时代朱丹溪语“胎漏多因血热，然亦气虚血少者”，指出血热、气虚可致胎漏、胎动不安，对当代临床有较大意义。明代妇产科学术有了显著发展，《陈素庵妇科补解·胎前杂症门》曰：“妊娠少腹痛，因胞络宿有风冷，后却受妊，血不通，冷与血搏，故少腹痛”。《景岳全书》强调辨证论治的重要性，并完善了“治病与安胎并举”和“下胎益母”两大治则。清代《傅青主女科》广泛论述安胎七法，强调肾肝同调的重要性，并首次明言妊娠早期房劳所伤可导致胎漏、胎动不安。至张锡纯创制寿胎丸，沿用至今。

1.1.2 发病机制

胎漏、胎动不安的病机是冲任受损、胎元不固。巢氏《诸病源候论·妊娠病诸候》提出“母有疾动胎”和“胎不牢固病母”，认识到母之体或胎元异常，损伤冲任，均可致病。《女科经纶·引女科集略》说：“女之肾脉系于胎，是母之真气，子之所赖也，若肾气亏损，便不能固摄胎元”，指出母体天禀虚弱，肾气不敷；或惊恐伤肾，或孕后劳逸无度，损及肾气，肾虚冲任不固，胎失所系，而形成胎漏、胎动不安；《景岳全书·妇人规》指出“父气薄弱，胎有不能全受而血漏者”，认识到父精弱而胎结不实，可致胎漏、胎动不安。《万氏妇人科·胎前章·胎动不安》云：“脾胃虚弱不能管束其胎，气血素衰不能滋养其胎”，指出脾胃气血化源不足，或各种因素耗伤气血，致气血两虚，冲任不固，不能载胎养胎，导致胎漏、胎动不安。《景岳全书·妇人规》云：“凡胎热，血易动，血动，胎难安”，素体阳盛，或阴虚内热，或孕后肝郁化热，或嗜食辛辣、外感热邪，则血生热，热伤冲、任，致其妄行，损胎气，致胎漏、胎动不安。《诸病源候论》谓：“行动倒仆，或从高堕下，伤胞络，致血下动胎”，各类内、外因素导致瘀阻胞宫，冲任、气血失调，血不归经，胎失所养，则胎漏、胎动不安。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由此可见，本病以肾虚为本，冲任损伤为要，同时与脾、肝等脏腑功能失常关系密切。

1.1.3 治则治法

汉·张仲景《金贵要略·妇人妊娠病脉证并治》“师曰：妇人漏下不止……，有妊娠下血者，假令妊娠腹中痛，为胞阻，胶艾汤主之”、“妇人怀妊，腹中痛，当归芍药散主之”的记载和治疗方药；并创桂枝茯苓丸，开祛瘀安胎先河。至元·朱丹溪《丹溪心法·妇人·产前》创“黄芩、白术乃安胎圣药”之说。明·李梴《医学入门·妇人门·胎前》“若冲任不充，偶然受孕……，宜预服八珍汤，免其坠堕”的预防性措施。明·张景岳《景岳全书》发前人安胎之理，诊治喜以温补脾肾，益气养血原则，并强调辨证论治的重要性，临证需辨明“可安之胎”与“不可安之胎”，提出胎动不安治疗过程中需紧抓“下血、腹痛、腰酸、下坠”四大症的动态演变，如出现胎动难留，其势欲堕，则不应一味继续安胎，当下胎以使母安，完善了妊娠病治病安胎、下胎益母两大治则，及“预培其损”的措施。《叶天士女科诊治秘方·卷二》云：“妊娠小腹痛，大抵由胞络虚，为风寒相搏，服用紫苏饮”。清·傅山《傅青主女科》广泛论述安胎七法，既重视补肾，同时提出疏肝的重要性。至清·张锡纯创制寿胎丸治疗胎漏、胎动不安、滑胎，至今仍为安胎首选方剂。

1.2 现代中医对胎漏、胎动不安的认识

1.2.1 病因病机

罗元恺教授认为“胎孕的形成，主要在于先天肾气，而长养胎儿，则在母体后天脾胃所化生之气血”、“先兆流产形成不外肾气的盛衰，气血的伤损及母体的虚弱，治疗上除应以滋肾补肾为主外，同时必须辅以健脾而调理气血，使肾与脾，先天与后天相互支持、相互促进，以巩固胎元”[6]，由此创制滋肾育胎丸，现在广为临床应用。另外罗元恺教授认为孕期阴血下聚以养胎元，中、上二焦失于血之濡养，加之孕期气机下行胞宫以养胎载胎，全身气机运行失调，孕妇易出现烦躁、失眠、心情抑郁等症状，安胎之要，全在于“静”：用药宜静不宜燥，身体宜静不宜动，心绪宜静不宜躁。哈荔田教授也认为“导致胎漏、胎动不安及滑胎的原因虽有种种，但总不外乎脾肾虚损，气血虚弱，冲任失固几个方面……故安胎当以不脾肾，益气血，固冲任为要，尤须重视固肾”。班秀文教授[7]认为肾虚血瘀为胎漏、胎动不安的主要病机，并认为西医学谓之“血栓前状态”与肾虚血瘀证有相似之处。胡玉荃[8]教授认为肾虚是胎漏、胎动不安的基本病机，常兼见血热、血虚。治疗当以固肾为本，养血为要。刘云鹏认为：“先兆流产一证，临床所见以虚证为多，全实者较少。虚者，多因血虚冲任不固，胎失所养；或脾虚气陷，胎失所载……治疗原则，虚者补之。根据不同主症，或补气血，或益其气，气血渐旺，冲任得固，其胎可安”。蔡小荪认为：“产前安胎当清热养血为主。古人以白术、黄芩为安胎圣药”。

1.2.2 现代医家辨证分型

吴连珍[9]认为先兆流产证型以肾气亏虚为主。曾诚[10]等研究结果亦显示：先兆流

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

产以肾虚证居多，其次是脾肾两虚证173例占35.67%，肾虚血瘀证19例占3.92%，血热证49例占10.11%，气血虚弱证5例占1.03%，外伤型4例占0.82%。张玉林[11]亦认为，自然流产发病多因脾肾两虚、肝肾虚损等，临床以肾气亏虚为多见。傅萍[12]调查研究了598例先兆流产中医证型分布规律，结果显示：以肾虚症状为者主（包括肾虚证和脾肾两虚证）共302例占50.6%，与既往报道结果一致，其次为血热证共235例占39.3%，气血虚弱者36例占6.0%,跌扑损伤者最少共25例占4.2%。其中继续妊娠率最高的是血热型（94.0%），其后为气血虚弱型（91.7%），脾肾两虚证（85.4%），肾虚证（76.2%），且各证型妊娠结局的差异有统计学意义。由此认为，血热证是先兆流产的重要病机之一，并分析此证型的出现与现代生活环境及工作压力的变化导致人体情绪及内环境的紊乱有关，临床治疗血热型先兆流产应同时注意安神疏肝及心理疏导。许小凤[13]等对1315例早孕先兆流产者的中医证型分布规律进行调查研究，结果显示：肾气亏虚证694例占52.8%，属早孕先兆流产最主要的证型。此研究观察到既往教材中没有列入的湿热内蕴证128例，占9.7%，比教材中所列的血热证（47例，占3.6%）、瘀血阻滞证（14例，占1.1%）所占比例要大，认为湿热内蕴亦是早孕先兆流产不可忽视的致病因素。

1.2.3 中医、中西医结合治疗进展

现代中医治疗胎漏、胎动不安，以补肾安胎为大法，用药以寿胎丸为基础加减，收效显著。寿胎丸来自清·张锡纯的著作《医学衷中参西录》，由菟丝子、桑寄生、续断、阿胶组成。方中菟丝子补肾填精，固摄冲、任，肾旺荫胎；桑寄生、续断补肝肾，强筋骨，固肾壮腰以系胎；阿胶养血止血。现代药理研究表明，菟丝子、桑寄生合用有抑制子宫平滑肌收缩活动，加强垂体卵巢促黄体功能以及雌激素样活性等[14]，且能明显刺激体外培养的人早孕胎盘绒毛滋养层组织分泌人绒毛膜促性腺激素（HCG）。陈亚琼[15]进一步的研究证明了菟丝子复方制剂可调节性腺轴，改善卵巢功能。

黄钟燕[16]用寿胎四君饮（菟丝子、续断、黄芪等）治疗90例具有复发性流产史的患者，对照组90例患者口服孕康口服液，两组患者分别服药至妊娠后3个月，寿胎四君饮组有效率为95.65%（共86人），对照组有效率为78.89%（共71人），两组差异有统计学意义（$P<0.05$）。岳建宏[17]用中成药嗣育保胎丸（黄芪、白术、阿胶、桑寄生、菟丝子、当归、熟地黄等）治疗先兆流产35例，结果显示，与单用黄体酮治疗组相比，服用嗣育保胎丸组患者孕期血清P、β-HCG均维持在较高水平，且临床症状缓解更快，鉴于血清P、β-HCG水平被视为评估早孕期妊娠状况及宫内胚胎/胎儿发育的有效指标，认为嗣育保胎丸对治疗早期先兆流产具有较好的作用。白素霞[18]等将先兆流产者共108例随机分组，对照组予肌注黄体酮，治疗组在黄体酮肌注的基础上加用补肾安胎方（菟丝子、太子参、黄芪等），结果表明，治疗后两组血清β-HCG均升高（$P<0.05$），且治疗组高于对照组（$P<0.05$），治疗组总有效率90.74%，优于对照组74.07%（$P<0.05$）。潘兆兰[19]等将60例抗精子抗体阳性复发性流产女性随机分为两组，治疗组予补肾疏肝中药（菟丝子、酒萸肉、柴胡等），对照组予杞菊地黄丸口服，均治疗6个月，

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

评价抗精子抗体转阴情况，结果显示，治疗组抗精子抗体转阴率为90%，对照组转阴率为23.3%，两组差异有统计学意义（$P<0.05$）。黄烨[20]运用补肾活血中药（菟丝子、丹参、当归等）治疗抗精子抗体阳性复发性流产女性至妊娠后84天，结果显示，治疗组总有效率为84.2%，与对照组单纯服用黄体酮保胎的有效率（76.3%）相比，差异有统计学意义（$P<0.05$）。卢亦彬[21]自拟祛瘀安胎汤（菟丝子、续断、杜仲、桑寄生、阿胶、黄芪等）治疗先兆流产合并宫腔积血者81例，对照组单用黄体酮制剂或地屈孕酮片比，治疗组在上述基础上加用祛瘀安胎汤，两组治疗效果比较有统计学上的差别（$P<0.05$）。

补肾安胎中药治疗先兆流产、自然流产的优势在于多靶点、多途径、多环节共同起到协同增效作用，疗效持久稳定，安全性好。但中药保胎不仅需要考虑其治疗效果，还必须考虑药物对子代生长发育的影响。畸形主要发生在器官形成期，妊娠前3个月孕妇用药不当最有可能致畸。实验报道补肾安胎中药的生殖毒性及遗传毒性的安全性检测，显示补肾安胎中药对孕鼠的生殖功能及胚胎发育没有毒副作用[22]。在随访经中药保胎后对子代的影响，发现经中药保胎后出生的子代在智力发育和体格发育方面均优于同年龄组未经中药保胎出生的儿童。

1.2.4 罗氏团队对补肾健脾方剂安胎机制的研究

郜洁[23]等探究了寿胎丸对肾虚-黄体抑制流产模型大鼠E2水平方面的作用，结果显示寿胎丸通过提高肾虚-黄体抑制流产模型大鼠血清雌激素（E2）水平、增强黄体功能，维持妊娠，而发挥补肾安胎的作用。刘昱磊[24]等发现“助孕3号方”可提高孕鼠血清孕酮含量，增加子宫内膜孕激素受体mRNA的表达。刘芳[25]研究报道了“助孕3号方”对早孕先兆流产Th1/Th2因子和P、β-HCG的影响，发现治疗后患者体内IL-2降低、IL-10升高（$P<0.01$），P、β-HCG水平的变化与IL-2呈负相关，并且揭示了“助孕3号方”安胎机理在于平衡纠正Th1/Th2因子水平；提高血清β-HCG、P水平，以提高临床疗效，改善妊娠结局。良好的子宫内膜容受性是胚胎成功着床的必要条件，白血病抑制因子（LIF）被认为是评价子宫内膜容受性的重要分子生物学标志物之一[26]，研究表明LIF水平低下与不良妊娠结局相关。曹蕾[27]等研究了“助孕丸”对肾虚-内膜抑制大鼠妊娠结局的影响，结果表明，肾虚-内膜抑制大鼠孕前及孕期予以“助孕丸”干预，能显著增加蜕膜LIF水平，有效提高子宫内膜容受性，从而改善妊娠结局。

1.3 先兆流产的西医研究进展

1.3.1 发病率

朱春燕[28]2012年对838例广州孕妇进行先兆流产流行病学调查，发现其发病率为24.6%。在对全国范围内先兆流产流行病学统计中，华北地区发病率最高，其中城市发病率高于农村。中国妇女先兆流产、自然流产发生率有逐年升高趋势。据统计，既往自然流产1次者，再次妊娠流产的发生率为19%；既往自然流产2次、3次、4次及以上者，再次自然流产的几率依次为35%、47%、54%[29]。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3.2 病因

1.3.2.1 胚胎因素

胚胎或胎儿染色体异常是早期先兆流产最常见的原因，约占50%-60%，多数最终发展为自然流产，因此人们将其视为“自然淘汰”的一种临床现象。胚胎染色体异常多是由环境中的致畸胎因素如放射线、病毒或药物等作用于生殖细胞或发育早期的胚胎所导致，包括染色体数目异常和结构异常。主要是染色体数目异常，以三体居多，常见的有21、18、13、16-三体，其次为X单体。但临床发现，随着妊娠周数增加，胚胎染色体异常的发生率下降；且随着既往流产次数增加，流产胚胎染色体异常检出率也呈下降趋势，因此不能单纯以“自然淘汰”来解释先兆流产、自然流产的发生[30]。

1.3.2.2 母体因素

1.3.2.2.1 全身性疾病

孕妇患全身性或重要脏器严重性疾病、长期慢性消耗性疾病等，影响胎盘正常功能，均有导致自然流产的可能。

1.3.2.2.2 生殖系统感染

TORCH感染多数情况下对孕妇损害不大，但却可能导致自然流产。吴嵩龄[31]等研究发现柯萨奇病毒、细菌感染、弓形虫病毒感染、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒等感染均与自然流产有关。孕妇自然流产与生殖道原体感染存在相关性。周进春[32]等报道自然流产女性生殖道沙眼衣原体阳性率高于与其对照的分娩产妇组，有统计学差异（$P<0.01$）。蒙秋菊随机选取自然流产者85例为研究组留取宫颈外口分泌物用PCR法检测生殖道衣原体，结果显示，研究组衣原体检出率15.29%明显高于对照组4.70%，差异有统计学意义（$P<0.05$）[33]。麦慧芬[34]对沙眼衣原体基因表型进行分类研究，发现其基因型中D-K8种基因型与生殖道感染具有相关性。秦加慧[35]研究发现生殖道解脲脲原体（UU）、人型支原体（MH）和沙眼衣原体（CT）单独或合并感染均可导致发生自然流产；并推测可能与感染以上病原体后生殖系统产生大量淋巴细胞、巨噬细胞等炎症介质，诱导子宫内膜炎症反应，使其蜕膜化不完全或对胚胎植入造成干扰，从而影响母体免疫保护系统的调节，进而导致流产[36]。

1.3.2.2.3 生殖器官异常

生殖器官解剖结构异常，如子宫先天发育不良、双角子宫、残角子宫、单角子宫、子宫纵膈等，子宫肌瘤如子宫黏膜下瘤体、某些肌壁间巨大肌瘤等，宫腔粘连等均可通过影响内膜面积，内膜局部细胞及生化因子分泌而影响受精卵的着床发育，最终导致流产。其机制可能与残存的子宫内膜面积不足、子宫内膜蜕膜化不良，子宫血流供应不足，胎盘形成障碍，难以维持妊娠所需有关。机械性、医源性损伤，或是宫颈机能不全等，可引发胎膜早破、先兆流产，或是早产。亦有研究显示，考虑生殖器官畸形所致先兆流产不良妊娠结局者，手术治疗应作为最后选择方式[37]。

1.3.2.2.4 内分泌因素

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3.2.2.4.1 黄体功能不全

黄体或胎盘分泌孕酮不足称为黄体功能不全（luteal phase defect，LPD），被认为是先兆流产的重要病因，占早期先兆流产的23%-60%。排卵后黄体发育不良或过早黄素化致孕酮分泌低下，可影响子宫内膜向分泌期改变，内膜与胚胎发育不同步，可导致不孕或流产。妊娠12周前，主要由妊娠黄体合成和分泌孕酮，妊娠8-10周后胎盘逐渐形成，胎盘合体滋养细胞是产生孕激素的主要来源。妊娠早期母体内保持一定含量的孕酮，对维持正常妊娠至关重要[38]。妊娠早期孕激素具有以下作用：①与子宫内膜上的孕激素受体结合，发挥生物学效应，促进子宫内膜转化为蜕膜，使之与受精卵发育同步；②通过与Ca^{2+}结合，提高子宫平滑肌兴奋性阈值，抑制子宫收缩，以利于受精卵着床及发育[39]；③可促进妊娠后母胎界面CD56+淋巴细胞分泌孕酮诱导封闭因子（PIBF），降低母体对滋养细胞的排异反应，增加母胎界面免疫耐受，以利于胚胎种植和发育[40]；④促进胎盘形成。

孕酮水平低下主要由于卵泡发育不良，小卵泡排卵后颗粒细胞及卵泡膜细胞成分较少，分泌量不足；此外，子宫内膜慢性炎症等可导致宫腔局部孕激素受体数量减少或表达水平下调，不能正常发挥生物学效应。其他内分泌疾病如高泌乳素血症、甲状腺功能异常、血糖水平异常、多囊卵巢综合征等亦可导致孕酮分泌不足。

人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）是合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白，β亚基具有特异性。HCG可作用于LH受体（LHR）起作用，注射HCG10000U后血浆浓度为自然排卵周期LH峰值的10-20倍，可有效促进排卵和维持黄体功能。正常受精后第5-6日滋养细胞形成后即开始分泌微量HCG，至妊娠8-10周HCG浓度达高峰，持续约1-2周后快速下降，并维持在一定水平至分娩，血β-HCG水平的高低反应了妊娠黄体功能、以及滋养细胞的活跃程度[41]。

1.3.2.2.4.2 甲状腺功能异常

甲状腺功能异常与先兆流产有相关性。妊娠后随着孕期进展，母体及胎儿所需甲状腺激素量逐渐增加，甲状腺功能低下可造成甲状腺储备功能不足，影响下丘脑-垂体-性腺轴功能，导致LH反应延迟，胎盘形成后功能差，易发生流产等，且血清TSH水平与流产风险呈正相关[42,43]。轻、中度甲状腺功能亢进对妊娠无明显影响，妊娠合并甲亢时，TSH水平下降，T3、T4增加，因TSH不能透过胎盘，而胎盘对T3、T4通透性小，故母体患甲亢对胎儿无明显影响。重度甲亢可引起流产、早产、胎儿宫内发育迟缓（FGR）等，可能与基础代谢率增加明显，母体自身消耗养分过多，不足以供养胎儿维持妊娠有关。

1.3.2.2.4.3 高泌乳素血症

垂体泌乳素（PRL），由下丘脑分泌的甾体激素，在孕早期起重要作用。PRL分泌主要受下丘脑释放入门脉系统的多巴胺（PRL抑制因子）抑制性调节，由于多巴胺与GnRH对同一刺激或抑制作用常同时发生效应，因此，GnRH分泌受各种因素影响，分泌

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

下调时，可出现促性腺激素的分泌水平低下，PRL水平增高。一定水平的PRL对卵巢雌激素与孕激素合成与分泌起促进作用，维持正常妊娠的进行；而高水平的PRL使垂体FSH和LH的分泌受到抑制，直接影响到卵泡的发育和颗粒细胞的增加及产生雌激素的能力，使黄体期缩短，孕酮不足，出现黄体功能缺陷[44]，导致子宫内膜发育不良，影响受精卵在内膜种植、及其之后的生长发育情况。

1.3.2.2.4.4多囊卵巢综合征

研究显示多囊卵巢综合征（PCOS）者早期自然流产的发生率达20%-50%[45]。PCOS者通常合并胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高雄激素血症等多种复杂的代谢紊乱。有学者认为LH升高是PCOS患者发生流产的重要原因，过高的的LH破坏了内分泌稳态，促进雄激素合成，干扰颗粒细胞正常功能，使卵泡过早黄素化甚至闭锁，影响胚胎质量和着床环境而导致流产。研究显示高胰岛素血症可损害子宫内膜正常功能，血浆纤溶酶原激活物抑制剂1（PAI-1）活性升高，间接促进血栓形成，使血液处于高凝状态，影响胎盘功能易引发早期自然流产[46]。此外，PCOS者通过IVF-ET受孕后发生自然流产的风险相对于无PCOS者明显增高[47]。

1.3.2.2.4.5 糖尿病血糖控制不佳

妊娠合并糖尿病有两种情况，一种为原有糖尿病（diabetes mellitus，DM）的基础上合并妊娠，称糖尿病合并妊娠；另一种是受孕前未发现，或受孕之前糖代谢正常妊娠期才出现的，称妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）。后者占90%以上。到妊娠中晚期，孕妇体内拮抗胰岛素样物质增加，使孕妇对胰岛素敏感性下降，易出现血糖升高。妊娠早期高血糖可使胎儿生长受限（FGR）、胚胎发育异常甚至死亡，流产率达15%-30%。妊娠中晚期糖尿病可导致微血管病变，使小血管内皮细胞增厚及官腔变窄，组织供血不足，使妊娠期高血压疾病及子痫前期的可能性较非糖尿病孕妇高2-4倍，羊水过多、巨大胎儿的发生率高达25%-42%。GDM孕妇再次妊娠复发率达33%-69%，远期患2型糖尿病的几率为17%-63%，且远期患心血管疾病的风险也显著增加。孕前及整个孕期控制好血糖水平，将使以上风险显著降低。

1.3.2.2.5 免疫因素

与自然流产有关的免疫类型包括自身免疫型、同种免疫型。

自身免疫型主要包括：①组织非特异性抗体如抗心磷脂抗体（ACA）、抗β2糖蛋白1抗体、狼疮抗凝因子（LAC）、抗核抗体（ANA）及抗DNA抗体等，通过引起胎盘微环境血栓形成导致自然流产；②组织特异性抗体如抗精子抗体（ASA）、抗子宫内膜抗体（EMAb）、抗卵巢抗体（AOA）、抗甲状腺抗体（ATA）等，致病机制尚不明确。

同种免疫型[48]的理论基础是，妊娠后胚胎属于携带父源一半物质的半同种异体移植外来物质，母体与胚胎之间的免疫耐受处于平衡状态，是其在母体内生存的基础。最新研究显示，同种免疫型导致自然流产的机制主要在于：①保护性抗体-封闭抗体（APLA）缺陷，病理变化是滋养细胞浅着床，血管重塑障碍，种植部位存在针对滋养

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞的免疫攻击；②淋巴细胞紊乱，NK细胞[CD56+和（或）CD19+]数量增加或活性升高，前者损害蜕膜细胞和滋养细胞，后者破坏滋养细胞产生的激素，病理变化主要是蜕膜炎症坏死、纤维蛋白及纤维蛋白样物质沉着，滋养细胞形态学异常。

1.3.2.2.6 血栓前状态

血栓前状态（prethrombotic state, PTS）指各种因素使孕妇体内凝血、抗凝和纤溶系统平衡失调，使血液呈现病理性高凝，导致胎盘局部血液流变学改变，微血栓形成，使胎盘形成梗死灶，引起胎儿缺血缺氧，最终导致胎儿发育不良或流产。其中抗磷脂抗体综合征（APS）、高同型半胱氨酸血症（Hcy）者常出现PTS。

1.3.2.2.7 其他

夫妻双方或一方存在染色体异常，可致自然流产。此外，研究表明，35岁以上女性卵子生长发育及排卵过程发生染色体异常的几率增加，从而使自然流产的风险增加。

孕期心情经常处于焦虑、抑郁等状态时，易出现或加重先兆流产症状[49]。研究表明先兆流产组患者不良情绪状态如过度担忧、焦虑、烦躁等会引起紧张性刺激，影响中枢性腺轴激素分泌水平及增加子宫平滑肌收缩性，导致不良妊娠结局产生[50]。

其他如不良的生活习惯如吸烟、饮酒、咖啡、服用避孕药等均可导致流产率增加。接触环境中的射线，职业接触，环境毒素如工业废水、废气、废弃物释放的苯、甲醛、氧化乙烯、氯丁二烯等有毒物质均可能损害母胎，导致流产。

1.3.2.3 父方因素

研究认为精子染色体异常及精子成熟度障碍与自然流产的发生有关[51,52]。 Elise等根据[53]欧洲不育症多中心研究数据发现，在女性≥35岁、同时配偶年纪≥40岁的流产风险，比正常生育期年龄范围要高很多。Singh等[54]对青年至老年之间的男性配子研究，评价他们的精子DNA损伤、正常凋亡等因素与年龄的关系，发现DNA损伤比例与年龄呈正相关，而凋亡率相关性呈相反趋势。Gil-Villa等[55]对23例复发性流产者及11例近期正常分娩者的配偶精液参数研究，发现后者精子畸形率率更低，直线运动能力更高，而前者精子畸形率、膜脂质过氧化反应等，较后者而言高。白文俊等[56]通过对既往文献总结回顾，发现妊娠失败男性直接因素主要有染色体数目异常、结构异常及精子DNA损伤，间接因素可能与氧化应激反应异常、药物、辐射及不良生活习惯等内外因素使其遗传物质损伤所致。

1.3.3 西医治疗进展

早期学者认为妊娠期间出现先兆流产症状是胚胎染色体异常的表现，是大自然优胜劣汰自然选择的结果，不主张保胎；有些孕妇亦担心保胎会造成胎儿日后发育异常，从而选择主动流产终止妊娠；但是反复多次人工流产会增加日后生殖系统感染、异位妊娠、不孕等的几率。近年研究发现，早孕先兆流产胚胎染色体异常的发生率远低于既往估计值，尤其对于复发性流产者[57]。先兆流产者盆腔超声多伴有不同程度的蜕膜

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

后出血，若未进行有效干预，可能继发宫内感染，导致妊娠中晚期胎膜早破、早产及胎盘粘连等围产期并发症，并导致不良妊娠结局的发生[58-60]。孕期先兆流产，如未进行有效干预，更易引起低体重新生儿的出现，并影响其智力的正常发展；尤其是年龄超过35岁的高龄女性受孕后，发生先兆流产的病史，对其子代智力发育产生较明显的不良影响[61]。研究表明[62]，对孕早期先兆流产的孕妇及时开展有效的保胎治疗，未见对后续妊娠及母儿健康产生明显不良影响。目前多主张对于内分泌功能异常及免疫因素引起的先兆流产积极干预治疗。

1.3.3.1 一般治疗

主要包括卧床休息至阴道流血等症状消失后至少一周，低流量氧气吸入，早孕期严禁性生活；避免不良因素刺激，并给予患者适当的心理疏导，使患者情绪稳定，保持良好的心态；合理膳食，适当加强营养。以上治疗的基础上予口服一定量的复合维生素片及叶酸片。定期复查血清β-HCG、孕酮（P）、雌二醇（E2）含量变化，适时复查子宫附件彩超观察子宫内胚胎发育情况。若连续复查血清β-HCG倍增不理想甚至下降，或子宫附件彩超显示胚胎发育不良等提示难免流产或自然流产，此时不应再一味盲目保胎，应及时终止妊娠，以保证孕妇生命安全。

1.3.3.2 药物治疗

1.3.3.2.1 黄体酮

直接补充孕激素的黄体支持治疗广泛应用于先兆流产因黄体功能不全所致者。首选为黄体酮制剂，其疗效肯定，常见的给药途径有口服、肌注和阴道塞药。口服黄体酮制剂较方便，患者依从性较高，但因首过消除效应，生物利用度较低，所以口服剂量一般较阴道用量大；黄体酮注射液局部肌注生物利用率较高，但长期或大量使用易出现注射局部疼痛、硬结，甚至无菌性脓肿、不可逆性肌肉萎缩等，目前尚无有效应对策略；阴道表层的黏膜组织内，有大量的毛细血管、淋巴管，阴道局部用药后，药物成分可透过阴道上皮，非常迅速的被吸收入血循环，另外无敏感性神经末梢，患者的疼痛刺激小，但阴道局部填塞易引起不适感，且可能引起或加重点滴不规则阴道流血症状。目前这三种使用形式尚无统一标准，研究显示三种给药途径安胎效果相似，临床可根据实际情况并结合患者意愿选择合适的给药途径[63,64]。关于不同剂量黄体酮治疗先兆流产的研究较少，有研究报道了分别肌注黄体酮注射液20mg、40mg、60mg的三组先兆流产者其妊娠结局与黄体酮剂量没有直接相关性，但大剂量黄体酮（≥60mg）不良反应如恶心、呕吐、头晕、乳房肿胀等较大，且稽留流产发生率增高[65]。

1.3.3.2.2 地屈孕酮

地屈孕酮是从大豆或山药中提取的薯蓣皂苷人工合成的一种新型孕激素，口服生物利用度高，低剂量生效；具有单一孕激素效应，与其他合成孕激素相比，服用后不影响血清孕酮水平的变化，且无雌激素、雄激素、蛋白同化激素和肾上腺皮质激素等副作用，且在治疗剂量上不抑制垂体性腺轴功能[66]。地屈孕酮代谢稳定，其代谢产物

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

为二氢地屈孕酮，与黄体酮制剂相比临床应用不产生嗜睡、头晕、头痛及胃肠道不适等不良反应[67,68]。李霞[69]将黄体功能不全先兆流产患者70例随机分为两组，对照组肌注黄体酮注射液、治疗组予地屈孕酮片口服，治疗后两组患者孕酮水平均升高（$P<0.05$），两组间疗效差异无统计学意义，但治疗组不良反应更小（$P<0.05$）。关于地屈孕酮治疗先兆流产的系统评价和Mate分析显示[70,71]，地屈孕酮保胎安全有效，可显著降低流产率，且口服方便，不良反应发生率明显低于黄体酮组（$P<0.0001$），值得临床推广。研究[72,73]认为地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产均可取得较好疗效,但地屈孕酮治疗后临床症状消失时间更短，血清学指标改善更明显，具有更高的保胎成功率，改善体内相关激素的效果更好,可作为临床治疗先兆流产一线药物。

1.3.3.2.3 注射用人绒毛膜促性腺激素

研究发现，外源性注射人绒毛膜促性腺激素可促进黄体分泌孕酮，并可促进胎盘滋养细胞发育，维持血清HCG浓度，提高滋养细胞活性，增加母胎免疫耐受，通过调整内环境以达到安胎效果[74]。临床常联合黄体酮制剂或地屈孕酮片使用，以协同增效，并降低各自不良反应发生几率[75-77]。

1.3.3.3 免疫疗法与抗凝治疗

免疫疗法主要用于不明原因反复流产者，分为被动免疫治疗和主动免疫治疗。前者途径是静脉用免疫球蛋白；后者多采用皮下注射患者丈夫或健康的第三方淋巴细胞，机制主要是通过异体的淋巴细胞移植入患者体内，刺激患者的免疫机能，激发患者体内封闭性因子的生成，降低母-胎之间的免疫相排斥反应[78]。研究发现淋巴细胞[79,80]主动免疫治疗能有效治疗复发性流产，具有良好的临床效果。林丽虹的研究[81]发现，不明原因复发性流产者，采用主动免疫疗法、被动免疫疗法及两者联合的方法均可获得较好的临床效果，能有效提高临床成功妊娠率。目前关于淋巴细胞主动免疫疗法存在较多争议，主要在于剂量及疗程无统一规范标准，临床实际操作变异大，疗效参差不齐，缺乏统一规范的疗效评价标准，且存在注射部位不适、局部或全身过敏、交叉感染等不良反应和潜在风险，尚待进一步解决。

研究发现抗凝治疗能改善反复自然流产者血液病理性高凝状态，改善妊娠结局。临床常使用的药物有低分子肝素、阿司匹林等。低分子肝素能降低胎盘血流灌注阻力，使供给胎儿的营养物质相应增加，从而达到促进胎儿生长的目的[82],且在改善高凝状态的同时，还可改善肾功能，有效减少患者并发症的发生，改善预后[83]。小剂量阿司匹林能有效抑制血小板聚集，改善母体高凝状态，同时还可以改善子宫局部血流状态[84]；研究表明，长时间使用小剂量阿司匹林不会增加产妇分娩时大出血的风险，且在抑制母体血小板聚集的同时，并不影响胎儿的血小板聚集和肺循环。亦有研究发现临床免疫治疗与抗凝治疗联合使用能起到改善妊娠结局，减少不良反应等作用。

1.3.3.4 其他疗法

主要包括针对原发病进行治疗，如甲状腺功能低下者，予小剂量口服甲状腺素片；

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

糖尿病者予胰岛素或口服降糖药控制血糖；泌乳素水平过高者予口服溴隐亭；对各种原发或继发性风湿免疫疾病进行有效控制等。并需动态关注血清指标变化，根据病情变化及时调整药物剂量。若原发疾病控制不佳或妊娠过程进展较快，对母体生命造成危害者，应适时终止妊娠，待上述疾病稳定后再计划妊娠。

存在生殖器官畸形者，提倡孕前通过手术方式进行治疗，并结合药物进行后续治疗，使身体和生殖机能恢复至适合状态后再备孕，准备受孕前需再次进行相关检查；有反复不明原因流产史者应于孕前行双方染色体筛查并进行遗传学咨询，存在染色体异常且影响妊娠进行者，必要时需借助助辅助生殖技术实现。

此外，大量临床研究均显示中西医联合治疗能提高临床疗效，缩短用药时间，减少不良反应，改善妊娠结局，安全有效，目前在临床广泛使用。

现代妇科临床及优生优育生殖医学均提倡，有条件的地区和人群受孕前夫妇双方进行与生殖相关的检查，排除影响生殖的潜在原因，治疗与之相关的疾病，以保证有效妊娠与优质生育的发生和进行。从源头上为国民身体素质的全面提高贡献力量。

由以上可知，胎漏、胎动不安病机是冲任受损，胎元不固；发病内因是肾虚，并与脾、肝等脏腑功能失调密切相关。先兆流产的发病排除器质性病变所致者，主要包括内分泌紊乱黄体功能不全、血液高凝、免疫排异等，临床分别以外源性补充性激素、抗凝疗法、免疫疗法等疗法，积极有效的干预能有效缓解临床症状、改善妊娠结局。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

第二部分　临床研究

2.1 研究对象

收集2011年12月至2016年12月，广州中医药大学第一附属医院住院部妇儿中心诊断符合先兆流产或“胎漏”或“胎动不安”或“妊娠腹痛”的住院病例资料共1024例。

2.2 诊断标准

2.2.1 疾病诊断标准

参照《妇产科学》中有关先兆流产的相关内容[85]制定。

（1） 病史：已婚育龄期女性，有停经史或伴不同程度的早孕反应。

（2） 症状：阴道流血，量少于以往月经量，或阴道少量褐色分泌物，伴或不伴不同程度的下腹痛、腰酸、小腹下坠感。

（3） 检验指标：尿妊娠试验阳性或血清β-HCG、孕酮（P）水平提示妊娠。

（4） 超声检查：子宫附件彩超提示宫内见孕囊、卵黄囊或见胚芽，见胚芽者有原始心管搏动；子宫、孕囊或胚胎/胎儿生长与受孕时间相符合；若孕周过小子宫附件彩超暂时无法显示胚胎状况，则一周后复查子宫附件彩超显示宫内胚胎大小与停经周数相符。

（5） 妇科检查：子宫颈口未开，胎膜未破，宫颈口无妊娠组织物排除或嵌顿，子宫增大与停经周数相符。

符合（1）～（5）可诊断。

2.2.2 中医证候诊断标准

参照中华中医药学会2012年版《中医妇科常见病诊疗指南》关于诊治“胎漏”、“胎动不安”的临床研究指导原则。

（1）肾虚证

妊娠期，阴道少量出血，色淡暗，腰膝酸软，下腹坠痛；或伴头晕耳鸣，小便频数，夜尿多。面色晦暗或有暗斑，或曾有屡次堕胎；舌淡暗，苔薄白，脉沉细滑。

（2）气血虚弱证

妊娠期，阴道少量出血，色淡红，质稀薄，腹痛隐隐喜按；神疲肢倦，面色无华，头晕眼花，心悸气短，唇甲色淡；舌淡，苔薄白，脉细滑。

（3）血热证

妊娠期，阴道少量出血，色鲜红，量或多或少；或腰腹坠胀作痛，伴五心烦热，口干咽燥，小便短黄，大便秘结；舌红，苔黄，脉滑数或弦细。

（4）跌仆伤胎证（血瘀证）

妊娠期外伤或宿有癥瘕史，腰酸，小腹胀坠，或阴道出血；舌质正常，脉滑无力。

注：以上主症、次症均需具备一项或一项以上，同时舌、脉象符合，方可诊断。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.2.3 中医证候量化标准

2.2.3.1 参照《中药新药临床研究指导原则》（2002年版）有关先兆流产的内容拟定量表（详见附录1），并根据积分多少判定病情严重程度。

2.2.3.2 病情分级

轻度：症状总积分＜7分；中度：症状总积分7-14分；重度：症状总积分15-21分。

2.2.3.3 中医证候疗效判定：

参考《中药新药治疗先兆流产的临床研究指导原则》中相关内容，拟定评价标准。

$$\text{证候疗效指数（n）}=\frac{(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})\times 100\%}{\text{治疗前积分}}$$

注：上述疗效指数计算公式按尼莫地平法。

（1） 痊愈：治疗后阴道流血、腰酸等症状消失，证候积分减少，疗效指数≥95%。

（2） 显效：治疗后阴道流血等症状明显减轻，证候积分减少，疗效指数在75%-95%之间。

（3） 有效：治疗后阴道流血等症状有所减轻，证候积分减少，疗效指数在30%-75%之间。

（4） 无效：治疗后阴道流血等症状无明显改善或加重，证候积分无变化或增加，疗效指数≤30%。

2.3 纳入标准

（1）已婚女性，年龄在18-45岁之间，孕周在12周之前。

（2）同时符合疾病诊断标准和中医证候标准。

（3）同一患者属同一次妊娠过程不论住院次数，均按1人次计算。

2.4 排除标准

（1）年龄小于18岁或大于45岁者。

（2）不符合西医诊断标准和(或)中医证候标准。

（3）夫妻双方或一方存在染色体数目和(或)结构异常。

（4）严重的生殖器官解剖异常，如纵隔子宫、残角子宫、鞍形子宫等，或患有严重的生殖系器质性疾病，如巨大粘膜下子宫肌瘤、子宫腺肌症等。

（5）合并有心、脑、肝、肾、血液系统等重要脏器严重疾病或神经、精神疾患无法合作者。

（6）阴道流血由于葡萄胎和(或)宫颈病变所致者。

（7）不接受中医药治疗者。

（8）过敏体质，或对多种药物有接触性过敏者。

（9）未按规定服药，或入院前曾服用其他药物，影响疗效判定者。

（10）经确诊为异位妊娠，或未排除异位妊娠及妊娠滋养细胞疾病者。

（11）孕周＞12周的中晚期先兆流产者。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.5 试验方案

2.5.1 分组方法

住院诊断符合先兆流产、胎漏、胎动不安并符合纳入标准的病人，根据用药情况分为三组。

2.5.2 治疗方法

2.5.2.1 治疗

2.5.2.1.1 一般治疗

所有患者入院后常规给予低流量氧气吸入（1h qd）、穴位贴敷（安胎散 双肾俞、脾俞、足三里、内关）、口服复合维生素（爱乐维）、口服补肾安胎中药。

注：补肾安胎中药以寿胎四君方为基础（菟丝子20g、桑寄生15g、续断15g、党参20g、白术15g、茯苓20g等），并根据病人其余次症及舌脉象个体化加减，加减药味不超过3味：气虚者加黄芪30g、山药20g、；阴虚者加墨旱莲15g、女贞子15g、石斛10g；血热者加茜草15g、地榆炭15g，或仙鹤草20g、地骨皮15g；血虚者加枸杞子15g、鸡血藤20g、白芍15g；肝胃不和者加佛手15g、陈皮6g、砂仁6g（后下）、苏梗10g等。

2.5.2.1.2 分组治疗

A组：助孕丸；B组：外源性孕激素；C组：助孕丸+外源性孕激素

注：外源性孕激素包括黄体酮制剂及地屈孕酮片。

2.5.2.2 服药方法及剂量

补肾安胎方由住院中药房统一煎至150ml，日1剂，饭后温服。

助孕丸：6g po tid（饭后以温开水、淡盐水或蜂蜜水送服）。

外源性孕激素：黄体酮制剂或地屈孕酮片，具体使用剂量视药物剂型及患者具体病情个体化制定。

2.5.2.3 服药周期

以上三组患者均自入院之日起服药，安胎成功者服用至临床症状消失，且血清学指标（血β-HCG、P）、子宫附件彩超提示妊娠正常进行后，继续服药1周停药；安胎失败者，至确定胚胎停育或自然流产之日时停药。

2.5.3 观察指标

（1）三组患者治疗后妊娠结局。

（2）三组患者治疗前、后血清β-HCG、P值。

（3）三组患者治疗前、后盆腔B超显示子宫内胚胎发育情况。

（4）三组患者治疗前、后中医证候积分。

（5）三组患者中医证型分布。

（6）三组患者住院天数。

（7）三组患者治疗后妊娠结局与孕妇年龄、既往流产次数及停经天数的关系。

2.5.4 综合疗效判定标准

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参照《中药新药治疗先兆流产的临床研究指导原则》中胎动不安病情程度划分标准。

（1）痊愈：治疗后，阴道流血、小腹坠痛、腰酸或酸痛等典型症状消失。子宫附件彩超提示宫内胚胎有心管搏动，胚胎大小与孕周相符。β-HCG水平增长理想，孕酮值维持在正常范围一定水平。疗效指数≥95%。

（2）显效：治疗后，阴道流血、小腹坠痛、腰酸或酸痛等典型症状明显减轻。子宫附件彩超提示宫内胚胎有心管搏动，胚胎大小与孕周相符。β-HCG水平增长理想，孕酮值维持在正常范围一定水平。疗效指数在75%-95%之间。

（3）有效：治疗后，阴道流血、小腹坠痛、腰酸或酸痛等典型症状有所减轻。子宫附件彩超提示宫内胚胎有心管搏动，胚胎大小与孕周相符。β-HCG水平增长理想，孕酮值维持在正常范围一定水平。疗效指数在30%-75%之间。

（4）无效：治疗后，阴道流血、小腹坠痛、腰酸或酸痛等典型症状无减轻或有加重。子宫附件彩超提示宫内胚胎无心管搏动，或胚胎大小明显小于孕周。β-HCG水平增长不理想或下降，孕酮值低于正常范围下限。疗效指数≤30%。

2.5.5 安胎结局判定标准

安胎成功组：

①临床症状，如阴道流血、下腹痛、下腹坠胀、腰酸、腰痛等消失；

②血清学指标，血β-HCG水平增长理想，孕酮值维持在正常范围（≥70nmol/L），且稳定在一定水平；

③子宫附件彩超提示宫内胚胎有原始心管搏动，胚胎大小与孕周相符；

④正常妊娠至≥12周。

注：上述①～④，必需全部符合，才能判定为安胎成功。

安胎失败组：

①上述临床症状改善不明显或加重，或治疗过程有妊娠组织物嵌顿宫颈口或自然排出者；

②血清学指标血β-HCG、和（或）孕酮值上升不理想甚至下降；

③子宫附件彩超提示宫腔内胚胎无心管搏动或胚胎大小明显迟滞于孕周。

注：上述①～③，如有任何一条不符合，均判定为安胎失败。

2.6 数据处理

采用SPSS 23.0软件包进行数据统计分析。对计量资料，采用K-S正态性检验分析其是否符合正态分布，符合正态分布的资料，采用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）进行统计学描述，采用单因素方差分析比较组间差异，采用配对t检验比较治疗前后差异；不符合正态分布的计量资料，采用中位数（四分位数间距）进行统计学描述，采用非参数检验，Kruskal-Wallis H检验比较多组间差异，采用Mann-Whitney检验比较两组间差异，采用Wilcoxon检验比较治疗前后差异。计数资料采用率和构成比进行统计

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

学描述。等级资料采用 Kruskal-Wallis H 检验比较多组间差异。分类资料，采用卡方检验比较组间差异。$P<0.05$ 为有统计学差异。

2.7 试验结果

按病名“胎漏”或“胎动不安”或“妊娠腹痛”或“先兆流产”，检索广州中医药大学第一附属医院电子病历系统，共查阅到 2011 年 12 月至 2016 年 12 月间相关电子病历 1436 份。其中排除中晚期先兆流产者、先兆流产合并明显感染（生殖系统或其他感染）者、入院时已经发现胚胎停育者、入院前曾服用其他药物或使用其他疗法保胎者、辅助生育技术（ART）受孕者、住院安胎天数≤2 天（未达到出院标准但强行要求出院）者、早期先兆流产但住院安胎使用药物不符合本研究规定者，最后共纳入病例数 1024 例。

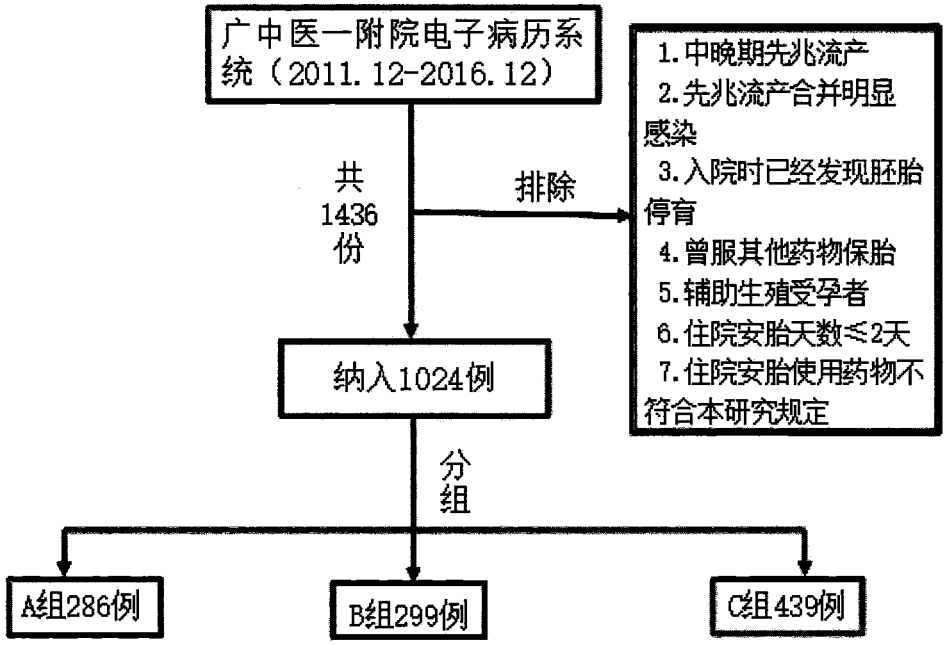


图 1 电子病历检索流程图

2.7.1 一般情况

2.7.1.1 年龄分布

表1 1024例早期先兆流产者年龄分布表

组段（岁）	频数（人）	频率（%）	累计频数（人）	累计频率（%）
19～	88	8.59	88	8.59
25～	470	45.90	558	54.49
31～	295	28.81	853	83.30
36～	142	13.87	995	97.17
41～45	29	2.83	1024	100.00

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

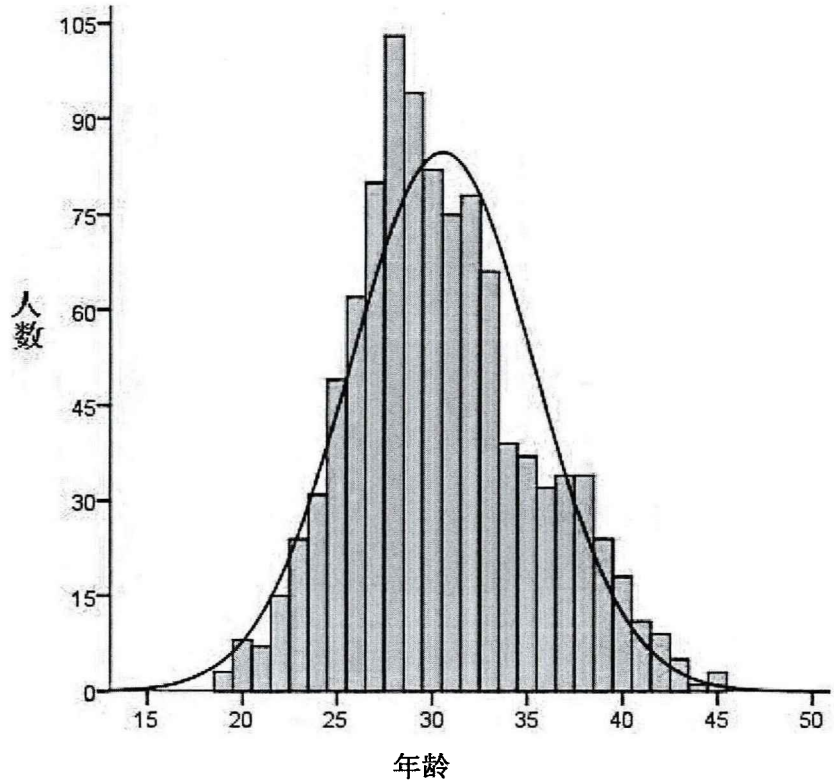
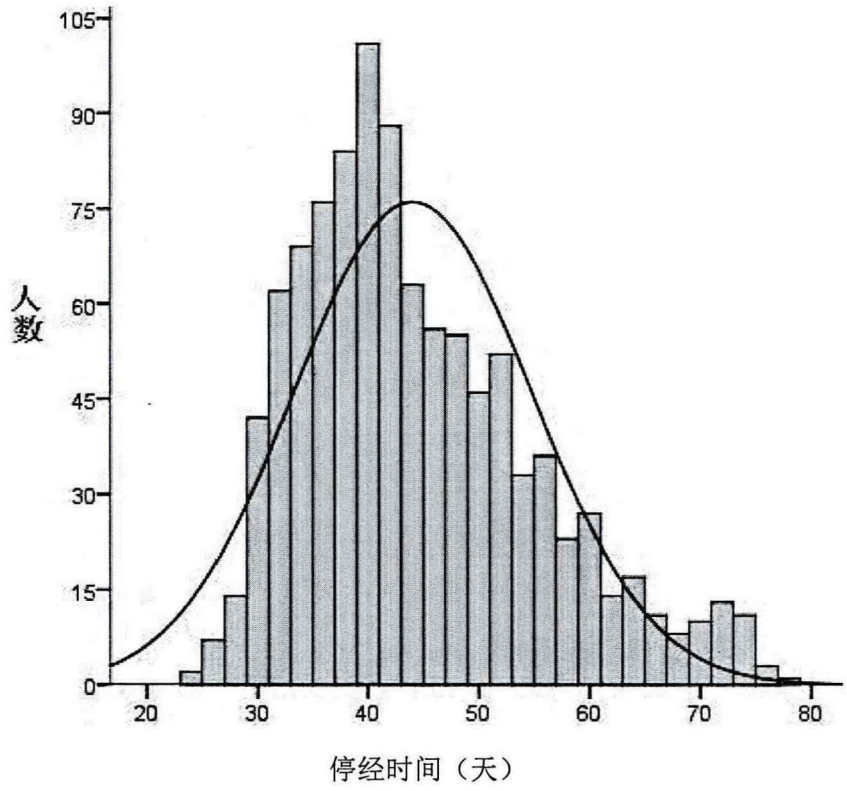


图2 1024例早期先兆流产患者年龄分布示意图

由表1和图2可知，本研究中发病年龄最小19岁，最大45岁，年龄在25～35岁者人数最多（考虑此结果与人群生育年龄集中在25-35岁之间有关），占77.83%；发病年龄符合正态分布，平均年龄为30.53±4.82（岁）。

2.7.1.2 停经时间



(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

图3 1024例早期先兆流产患者停经时间分布图

由上图可知，本研究中1024例早期先兆流产者发病时，停经天数最短为24天，最长为77天，以停经时间在32～52天之间发病者占大多数，人群发病时间不符合正态分布，42（36，51）天。

2.7.1.3 不良孕产次数

表2 1024例早期先兆流产者既往流产次数分布表

次数	G	P	A	SA
0	0	710	300	473
1	235	282	323	303
2	297	29	230	174
3	229	3	92	53
4	138	0	39	13
5	58	0	20	4
6	37	0	11	2
7	15	0	5	2
8	6	0	3	0
9	6	0	1	0
10	3	0	0	0

注：G代表妊娠次数，P代表生产次数，A代表流产（包括人工流产、药物流产和自然流产）次数，SA代表自然流产次数。

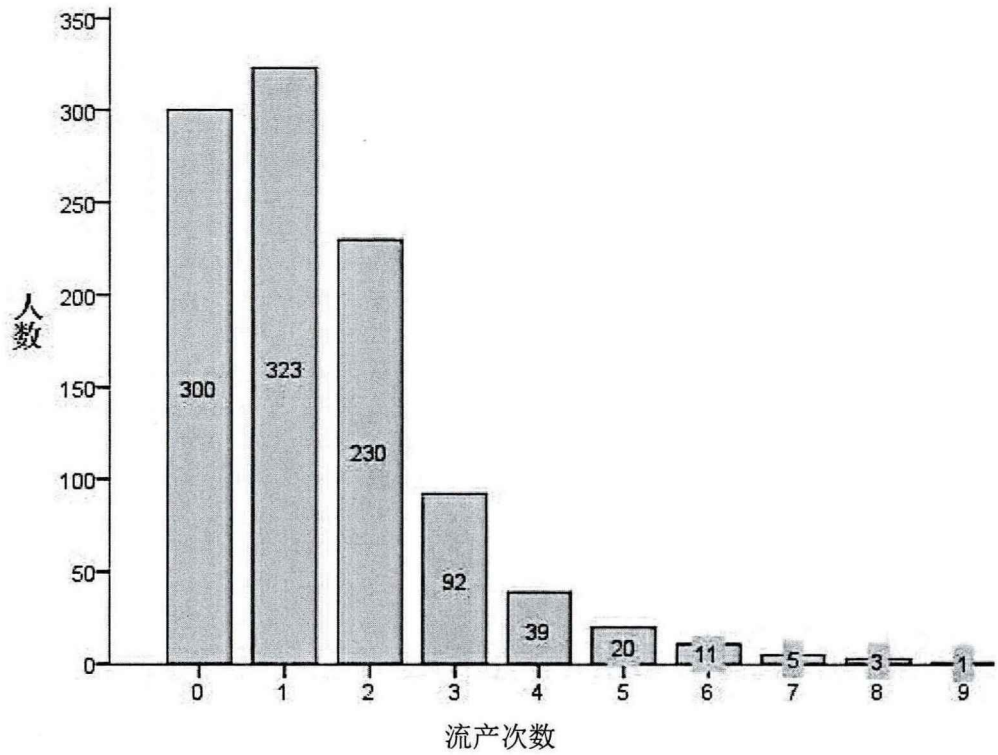


图4 1024例早期先兆流产者既往流产次数分布图

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

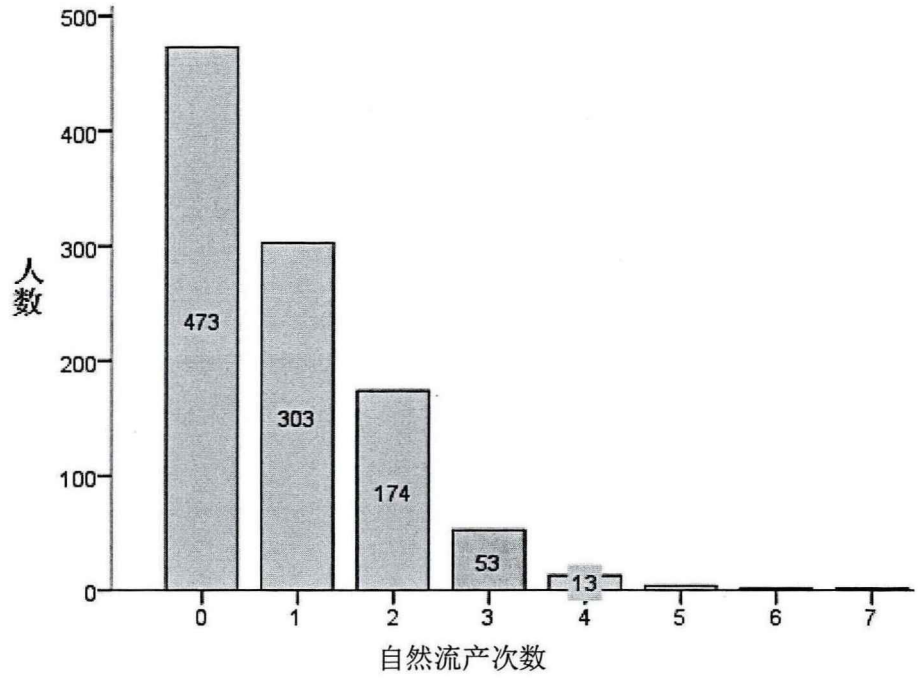


图5 1024例早期先兆流产者既往自然流产次数分布图

由表2、图4和图5可知，既往妊娠次数范围（1～10）次，其中妊娠1～4次者占大多数，众数为2次；既往生产次数集中在（0～3）次；既往流产次数范围（0～9）次，其中流产0～3次者占大多数；既往自然流产次数范围（0～7）次，其中自然流产0～3次者占大多数，以曾经自然流产1～2次者最多。

2.7.2 证型分布

表3 1024例早期先兆流产者中医证型分布表

证型	脾肾两虚	肾虚证	肾虚血热	肾虚血瘀	气血亏虚	肾虚肝郁	肾阴亏虚	总计
例数	530	299	83	80	19	8	5	1024
比例	51.76%	29.20%	8.11%	7.81%	1.86%	0.78%	0.49%	100%

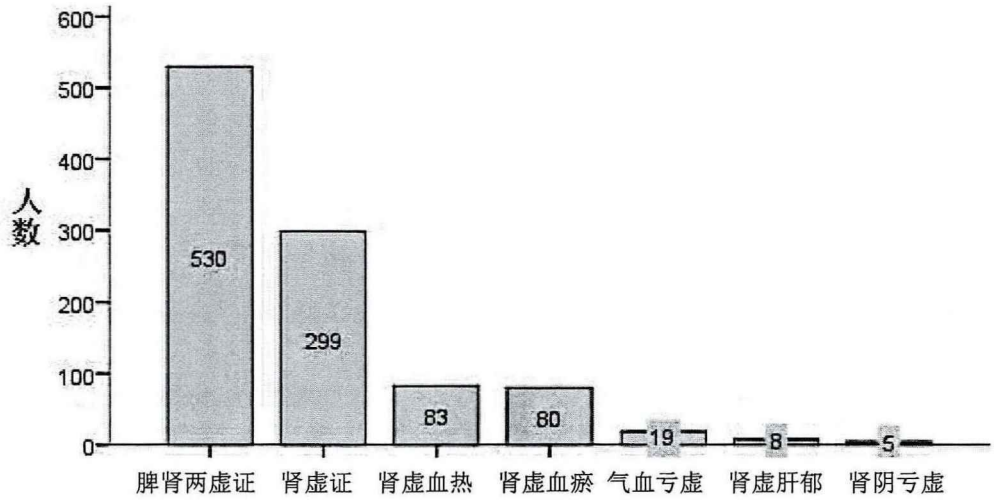


图6 1024例早期先兆流产者证型分布图

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由表3和图6可看出，1024例患者证型分布，脾肾两虚者最多为530人（51.76%），其次为肾气亏虚证299人（29.20%），肾虚血热证83人（8.11%），肾虚血瘀证80人（7.81%），气血虚弱证19人（1.86%），肾虚肝郁8人（0.78%），肾阴亏虚证5人（0.49%）。

2.7.2.1 证型分布与流产次数

表4 1024例早期先兆流产者证型与流产次数表

中医证型	流产次数							合计
	0	1	2	3	4	5	6～9	
脾肾两虚	156	164	124	48	17	10	11	530
肾虚证	83	102	61	27	12	8	6	299
肾虚血热	24	28	17	6	5	1	2	83
肾虚血瘀	28	18	23	7	3	1	0	80
气血亏虚	4	6	3	4	2	0	0	19
肾虚肝郁	2	4	2	0	0	0	0	8
肾阴亏虚	3	1	0	0	0	0	1	5
总计	300	323	230	92	39	20	20	1024

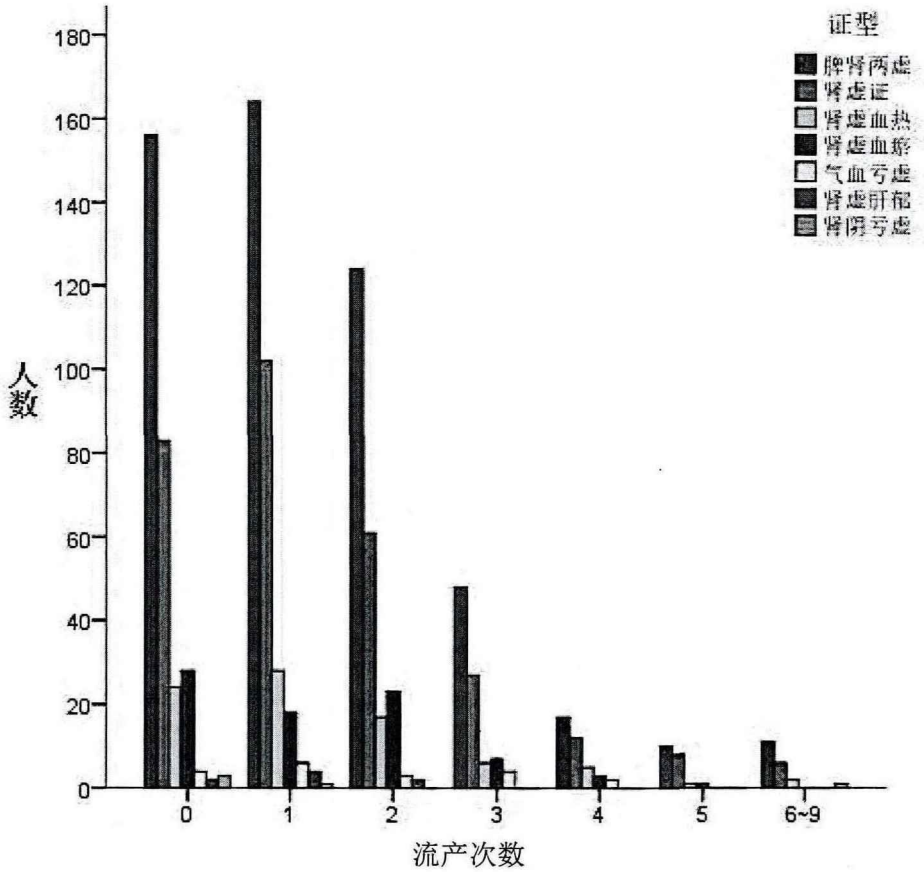


图7 1024例早期先兆流产者中医证型分布与流产次数关系

由表4和图7可看出，各流产次数，再次妊娠发生先兆流产者，辨证均以脾肾两虚证、肾虚证者为最多，其次依次为肾虚血热、肾虚血瘀证，其中流产0次、2次、3次者肾虚血瘀证多于肾虚血热证，其余证型及曾流产≥4次，再次妊娠的人数逐渐极少。由以上图、表中还可以看出，随着既往流产次数的增加，再次自然妊娠的人数及各中医证型人数均逐渐减少。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表5 证型分布与自然流产次数关系

中医证型	自然流产次数						总计
	0	1	2	3	4	5～7	
脾肾两虚	237	156	100	27	6	4	530
肾虚证	137	89	44	21	4	4	299
肾虚血热	43	26	11	1	2	0	83
肾虚血瘀	37	25	13	4	1	0	80
气血亏虚	13	2	4	0	0	0	19
肾虚肝郁	3	4	1	0	0	0	8
肾阴亏虚	3	1	1	0	0	0	5
总计	473	303	174	53	13	8	1024

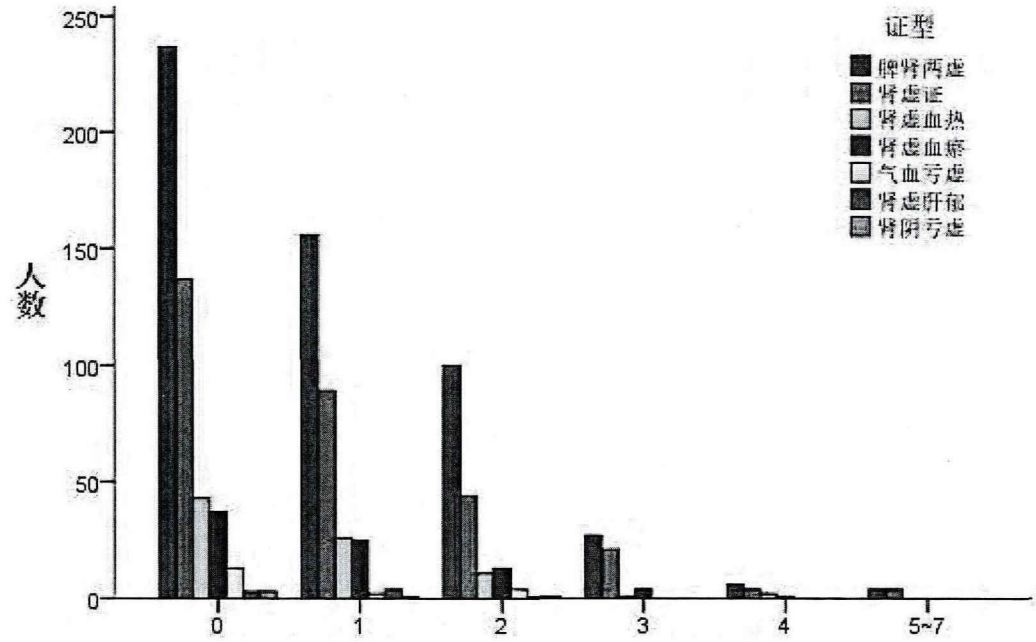


图8 1024例早期先兆流产者证型分布与自然流产次数关系

由表5和图8可看出，既往自然流产0～7次者，再次妊娠先兆流产，辨证均以脾肾两虚证、肾虚证、肾虚血热、肾虚血瘀证者为最多，其余证型及曾自然流产≥3次，再次妊娠的人数逐渐极少。

2.7.2.2 证型分布与年龄

表6 1024例先兆流产患者证型分布与年龄关系

中医证型	年龄（岁）					合计
	19～	25～	31～	36～	41～45	
脾肾两虚	48	235	152	77	18	530
肾虚证	24	147	82	40	6	299
肾虚血热	9	37	30	6	1	83
肾虚血瘀	5	37	23	11	4	80
气血亏虚	1	8	5	5	0	19
肾虚肝郁	1	4	1	2	0	8
肾阴亏虚	0	2	2	1	0	5
总计	88	470	295	142	29	1024

由表6可知，各年龄段证型分布均以脾肾两虚型为最多，其次为肾虚证，其中25-36岁之间发

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

病率最高。经统计学分析，上述证型分布在各年龄段间差异有统计学意义（*P<0.05*）。在19-24岁、25-30岁、31-36岁、37-42岁和43-45岁四个年龄区组，脾肾两虚证、肾虚证的例数差异有统计学意义（*P<0.05*）。可见先兆流产者随年龄增长，易逐渐出现肾虚证。

2.7.2.3 证型分布与停经时间

表7 1024例患者证型分布与停经时间关系表

中医证型	停经时间（天）							总计
	24～	35～	42～	49～	56～	63～	70～77	
脾肾两虚	91	155	121	81	54	17	11	530
肾虚证	64	104	52	36	12	16	15	299
肾虚血热	18	23	20	9	7	3	3	83
肾虚血瘀	17	20	16	14	6	2	5	80
气血亏虚	4	4	3	4	3	1	0	19
肾虚肝郁	0	1	2	4	0	0	1	8
肾阴亏虚	2	1	1	1	0	0	0	5
总计	196	308	215	149	82	39	35	1024

由表7可知，本研究中患者停经时间在24～77天之间，其中停经35-48天之间（5-7周）人数最多，占51.07%；此时间段发病者辨证以脾肾两虚证、肾虚证为主，分别占26.95%、15.23%。

2.7.2.4 证型分布与安胎结局

表 8 1024 例患者证型分布与安胎结局关系表

中医证型	安胎结局		成功率（%）
	安胎成功	安胎失败	
脾肾两虚	369	161	69.62
肾虚证	216	83	72.24
肾虚血热	64	19	77.11
肾虚血瘀	52	28	65.00
气血虚弱	14	5	73.68
肾虚肝郁	7	1	87.50
肾阴亏虚	4	1	80.00

由上表可知，不同证型分布中，所占人数较多的四种证型中，安胎成功率由高到低依次为肾虚血热证、肾虚证、脾肾两虚证、肾虚血瘀证；其中肾虚肝郁证、肾阴亏虚证和肾虚血热证安胎成功率较前四种证型为高，分别为87.5%、80%、77.11%，考虑统计结果可能受这三种证型的人数较少的影响有关。

2.7.3 安胎结局影响因素

2.7.3.1 流产次数与安胎结局

表9 既往流产次数与安胎结局

安胎结局	流产次数（例/%）							总计
	0	1	2	3	4	5	6～9	
成功	222	234	153	62	27	16	12	726
	(74.0)	(72.45)	(66.52)	(67.39)	(69.23)	(80.0)	(60.0)	(70.90)
失败	78	89	77	30	12	4	8	298
	(26.0)	(27.55)	(33.48)	(32.61)	(30.77)	(20.0)	(40.0)	(29.10)
总计	300	323	230	92	39	20	20	1024

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表10 既往自然流产次数与安胎结局

安胎结局	自然流产次数（例/%）					总计
	0	1	2	3	4～7	
成功	342	223	114	34	13	726
	(72.30)	(73.59)	(65.52)	(64.15)	(61.90)	
失败	131	80	60	19	8	298
	(27.70)	(26.41)	(34.48)	(35.85)	(38.10)	
总计	473	303	174	53	21	1024

由表9、表10可知，随着流产次数增加，安胎成功率逐渐下降，各流产次数的妊娠结局经统计学检测，差异有显著性意义（$P<0.05$）；随既往流产次数增加，再次妊娠的人数逐渐减少，说明其对再次自然受孕率具有不利影响。

2.7.3.2 年龄与安胎结局

表11 1024例患者年龄与安胎结局

安胎结局	年龄段（岁）				总计
	19～	25～	31～	37～43	
成功	62	345	233	86	726
	(70.45%)	(73.40%)	(71.25%)	(61.87%)	
失败	26	125	94	53	298
	(29.55%)	(26.60%)	(28.75%)	(38.13%)	
总计	88	470	327	139	1024

研究纳入的所有患者，以25-35岁之间的患者安胎成功率最高，分别为73.40%、71.25%；《素问·上古天真论》云：“女子三七，肾气平均，……；四七，筋骨坚，发长极，身体盛壮”，此年龄段患者肾中先天之精充盛，受孕后精血下聚胞宫养胎载胎，故安胎成功率较其他年龄段高。

2.7.3.3 停经时间与安胎结局

表12 发病时停经时间与安胎结局

安胎结局	停经时间（天）						
	24～	35～	42～	49～	56～	63～	70～77
成功	139	196	159	113	55	34	30
	(70.92%)	(63.64%)	(73.95%)	(75.84%)	(67.07%)	(87.18%)	(85.71%)
失败	57	112	66	46	37	11	5
	(29.08%)	(36.36%)	(26.05%)	(24.16%)	(32.93%)	(12.82%)	(14.29%)
总计	196	308	215	149	82	39	35

停经时间在35-50天（5-7周）之间发病者，其安胎成功率均低于停经＞50天者，经统计学检测，其于其余各停经时间组段安胎成功率比较，差异有显著性意义（$P<0.05$）。

2.7.4 三组患者一般资料对比

A组患者年龄最小19岁，最大43岁，平均年龄(29.71±4.66)岁；B组患者年龄最小20岁，最大45岁，平均年龄(31.02±4.77)岁；C组患者年龄最小19岁，最大45岁，平均年龄(30.72±4.89)岁。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表15 三组患者一般资料比较

组别	年龄（岁）*（$\bar{x}$±S）	停经时间（天）*（$\bar{x}$±S）	流产（次）&	自然流产（次）&
A组	29.71±4.66	44.72±5.87	1.00(0.00,2.00)	1.00(0.00,1.00)
B组	31.02±4.77	46.52±5.12	1.00(0.00,2.00)	1.00(0.00,1.00)
C组	30.72±4.89	43.84±6.07	1.00(0.00,2.00)	1.00(0.00,1.00)

注：*代表单因素方差分析，&代表非参数检验。

三组患者年龄、停经时间分布符合正态分布，方差齐，行单因素方差分析（*F=0.220, P=0.803*），组间差异无统计学意义（*P>0.05*）。既往流产次数经正态性检验，不符合正态分布，采用非参数检验比较（*F=1.034，P=0.596*），无统计学差异。

2.7.4.1 证型分布

表16 三组患者不同证型分布表(例/%)

证型	组别			合计
	A组	B组	C组	
脾肾两虚	149（52.10）	156（52.17）	225（51.25）	530
肾虚证	86（30.10）	87（29.10）	126（28.70）	299
肾虚血热	22（7.70）	20（6.69）	41（9.34）	83
肾虚血瘀	20（6.99）	24（8.03）	36（8.20）	80
气血亏虚	4（1.40）	7（2.34）	8（1.82）	19
肾虚肝郁	2（0.70）	4（1.34）	2（0.46）	8
肾阴亏虚	3（1.05）	1（0.03）	1（0.23）	5
总计	286	299	439	1024

注：各组证型分布，行单因素方差分析，组间比较无统计学意义（*P<0.05*）。

2.7.4.2 三组患者病情比较

表17 三组患者病情分级比较（卡方）

病情	组别		
	A组	B组	C组
轻度	229	241	374
中度	57	58	65

三组患者治疗前病情以轻、中度为主，经卡方检验（x^2=0.557, *P=0.757*），组间无统计学差异。

2.7.4.3 三组患者治疗前血清β-HCG、孕酮水平组间比较

表18 三组患者治疗前发病时血清β-HCG、孕酮水平组间比较（$\bar{x}$±S）

组别	治疗前	
	β-HCG（IU/L）	P(nmol/L)
A组	5565±9478.5	69.82±37.78
B组	6231±13450	73.00±32.55
C组	5879±10459	70.00±49.40

三组患者治疗前发病时血清β-HCG、孕酮水平分布，经K-S检验不符合正态分布，行非参数检验，血β-HCG组间比较，x^2=3,29, *P=0.19*，无统计学差异；孕酮值组间比较，x^2=0.81, *P=0.45*，无统计学差异。

2.7.5 治疗效果

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表19 三组患者治疗前后中医证候评分比较

组别	人数	治疗前评分	治疗后评分	Z	P
A组	286	7（7-9）	0（0-1）	-5.79	<0.001
B组	299	8（8-9）	0（0-2）	-5.19	<0.001
C组	439	8（8-10）	1（1-3）	-4.86	<0.001

采用配对秩和检验，各组治疗前后中医证候积分均有统计学差异（$P<0.05$）。

表20 三组患者临床疗效比较(例/%)

组别	痊愈	有效	显效	无效
A组	65（31.71）	60（20.98）	80（39.02）	81（28.32）
B组	58（28.86）	52（25.87）	91（45.27）	98（32.78）
C组	93（29.06）	101（31.56）	126（39.37）	119（27.10）

采用Kruskal Wallis Test H检验，x^2=31.113, P<0.001，组间疗效比较有统计学差异。

表21 三种治疗方案总有效率比较

组别	总有效	无效
A组	71.68%	28.32%
B组	67.22%	32.78%
C组	72.90%	27.10%

三组病例总有效率为分类资料，行卡方检验，x^2=3.97，P=0.14，三组总有效率无统计学差异。

表22 三组患者安胎成功平均住院天数比较（$\bar{x}\pm S$）

组别	安胎成功人数	住院时间（天）
A组	205	16.99±11.32
B组	201	18.82±11.53
C组	320	21.29±12.22

三组住院天数经K-S检验,不符合正态分布，采用Kruskal-Wallis H检验比较三组间差异（x^2=5.285, P=0.003），差异具有统计学意义（$P<0.05$），且A组患者平均住院天数最短。

表23 三组安胎成功者不同孕周血清β-HCG水平情况（$\bar{x}\pm S$）

孕周	β-HCG（IU/L）		
	A组	B组	C组
孕6周	37566±20304	27363±16483	26809±21644
孕7周	65447±25430	70135±16481	59789±21456
孕8周	107282±39040	80270±49538	99210±51909

表22中资料经K-S正态性检验，不符合正态分布，采用Kruskal-Wallis H检验比较三组间差异，孕6周（x^2=3.285, P=0.186），无统计学差异；孕7周三组间比较（x^2=16.967, P=0.000），孕8周三组间比较（x^2=11.335, P=0.000），均具有统计学差异。

2.7.6 药物安全性观察

三组患者治疗期间均未报道不良反应，治疗前、后分别查血分析、心电图、肝肾功能均未见明显异常。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

第三部分 讨 论

3.1 疗效分析

本研究共统计分析了近5年间符合纳入标准的1024份病历，按治疗方案分为A、B、C组；三组患者在发病年龄、停经时间、既往流产次数、自然流产次数、治疗前病情严重程度、中医证型分布等一般情况方面比较在同一基线水平，具有组间可比性。

治疗后A组总有效率为71.68%，B组总有效率为67.22%，C组总有效率为72.90%，三种治疗方案均能有效提高临床成功妊娠率，组间比较总体疗效无显著性差别（$P>0.05$），临床工作中可根据具体情况并结合患者意愿，灵活选用。

观察结果显示A组疗法住院时间最短，其中A组疗法、B组疗法较C组疗法安胎成功者人均住院天数短，症状缓解时间相对较快，差异具有统计学意义；从节约成本、减轻患者经济及心理负担、提高临床治疗中患者依从性及增加社会效益等角度考虑，A疗法及C疗法较B疗法相对完善，可供临床工作者参考。

3.2 药物分析

3.2.1 助孕丸药物组成及方解

助孕丸（助孕3号方）是中医妇科名家罗颂平教授研究团队在罗元恺教授指导下创制的用于防治自然流产、先兆流产及女性调经助孕的有效方剂，是广州中医药大学第一附属医院院内制剂，统一由医院药剂科制成口服丸剂。

助孕丸成方基础为清代名医张锡纯的寿胎丸，由菟丝子、桑寄生、川续断、熟党参、白术、黄芪等8味中药组成。方中桑寄生、续断入肝肾经，强筋骨，固肾以系胎，既补肝肾，又调冲任，此两药与菟丝子协同作用，起补肾安胎之效。党参、白术入脾胃经，性甘、平，补益气血、健脾助孕。诸药合用，共奏补益肾脾，先后天同调，固摄安胎之效，且无滋腻碍胃之嫌。现代药理研究表明，菟丝子、桑寄生合用有抑制子宫平滑肌收缩活动，加强垂体卵巢促黄体功能以及雌激素样活性等[86]，且能明显刺激体外培养的人早孕胎盘绒毛滋养层组织分泌人绒毛膜促性腺激素（HCG）。

3.2.2 助孕丸与安胎疗效

既往基础与临床研究均显示助孕丸能提高妊娠成功率，对既往复发性流产者可提高封闭性因子的表达水平，上调妊娠蜕膜孕激素受体表达水平，并提高其功能作用，有助于妊娠发生和维持。

本研究显示，三种疗法均能有效治疗先兆流产，临床疗效无统计学差异；但使用A方案者，平均住院天数较短，能较快缓解临床症状，无不良反应记录和报道，服用方式简单，患者依从性较好。既往根据助孕丸的药物组成及方解，归纳其功能主要是固肾健脾，临床适用的证型主要是脾肾两虚证，本研究提示，助孕丸对以肾虚为主证（括脾肾两虚证、单纯肾虚证、肾虚血热证、肾虚血瘀证）的胎漏、胎动不安均有良好疗效，可为临床工作者提供重要的用药参考。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.3 动态监测血清β-HCG、孕酮与盆腔超声的价值

3.3.1 血清β-HCG

治疗期间动态监测血清β-HCG水平演变情况，对预测早期先兆流产预后具有重要临床价值，并可为后续治疗用药提供重要参考。早孕期血清β-HCG具有一定水平，且倍增情况良好者，提示胚胎活性较好。对于连续监测血清β-HCG水平倍增情况不理想者应及时积极干预，可肌注外源性绒促性素促进机体分泌足量甾体激素，以维持早孕期妊娠黄体的寿命，并增加雌孕激素分泌，以促进胚胎生长发育，维持妊娠过程正常进行。对于连续监测血清β-HCG水平持续不升甚至下降者，不排除异位妊娠、胚胎停育或自然流产等的可能，应结合盆腔超声显像协助诊断，上述诊断明确时应及时终止妊娠。若早孕期血清β-HCG出现异常高值，不应一味盲目保胎，应首先排除葡萄胎或其他妊娠滋养细胞疾病等可能。

3.3.2 血清孕酮监测、孕激素补充适应症及方式

本研究中所纳入的患者住院期间所服用黄体酮制剂的剂型较多，具体用量难以统一；且既往研究资料显示，补充外源性黄体酮后会对血清孕酮水平产生较大影响，但服用地屈孕酮片者血清孕酮水平不会产生明显波动，B组、C组在治疗后血清孕酮水平方面基线不平衡，故本研究未对各组治疗后血清孕酮变化进行比较分析。

关于孕早期是否需连续监测孕酮水平变化，近年来不同学者的研究结果存在较大争议。本研究观察结果显示，孕早期动态监测血清孕酮变化情况，可为临床治疗提供一定参考，孕酮水平的高低并非是否补充孕激素的标准，此结果与2016年最新版《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》相关规定相契合。共识认为早孕期补充孕激素主要用于以下两种情况：孕早期出现先兆流产症状者；既往有复发性流产病史再次妊娠者。

考虑到药物不良反应、患者用药是否方便及与此相关的患者依从性等问题，临床上孕激素补充以口服为主要方式，首选药物为地屈孕酮片，每日用药剂量可视具体情况而定，常用剂量为20mg/d，分两次口服；部分临床工作者亦有根据经验给予30-40mg/d，分三次口服。关于地屈孕酮片每日不同给药剂量的临床疗效差异及用药安全性等问题，目前尚缺乏大宗临床调查数据提供科学的结论分析，有待以后进一步的研究结果。临床服药疗程最低标准为相关症状消失后的一至两周，或服用至最近一次自然流产周数后的一至两周；最常用的疗程为服药至孕12周，之后逐渐减量至停服，亦可低剂量维持用药至孕20周。

黄体酮制剂以其效优价廉的特点，既往在临床广泛用于防治自然流产及先兆流产多年，疗效确切，剂型多样，但不同报道显示长期或大剂量用药可能存在一定程度的风险，轻者如胃肠道反应、全身或局部过敏反应、注射局部硬结，甚至局部肌肉不可逆性萎缩等，严重者可能对安胎子代正常体格发育存在不良影响。且有长期或大量外源性补充黄体酮可增加安胎失败者稽留流产或不全流产风险的报道，作用机制可能为

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

外源性黄体酮长期或大量刺激，降低宫腔蜕膜局部孕激素受体敏感性及下调妊娠相关因子的功能表达水平，降低母体排异反应所致。

3.3.3 盆腔超声监测

外源性补充HCG或孕激素及二者联合使用均可有效缓解先兆流产症状，有利于妊娠进程的维持。但宫腔内胚胎/胎儿发育情况需由盆腔超声明确，因此治疗过程有必要定期复查子宫附件彩超，观察指标主要有：是否有原始心管搏动、孕囊大小及胚芽长度是否与停经时间相符，并应注意有无蜕膜后出血等情况。研究显示经腹或经阴道超声检查对妊娠进程无明显影响，对检查准确度无明显影响，但经阴道超声检查可引起部分患者不适感，检查后短时间内可能出现阴道点滴出血等情况从而引起患者恐慌，临床应与患者充分沟通解释，并结合患者意愿选择适当的检查方法。

3.4 早期先兆流产中医证型特点

本研究纳入的1024例早期先兆流产者中医证型分布以肾虚为主，主要包括脾肾两虚证、单纯肾虚证、肾虚血热证、肾虚血瘀证等，其中以脾肾两虚证比例最高，不同中医证型分布比较具有统计学差异。从病因病机方面分析，只有父母双方的生殖之精充足，并逢以适宜的“的候”才能合而为一，化生精气健旺的孕卵；孕卵在母体胞宫正常生长有赖于胞脉、胞络的精气血津液等物质不断供给，有赖于母体内阴血下聚胞宫以长养胎元，而生殖之精、胞宫、胞脉中所含精微物质皆来源于肾中先天之精，并依赖于后天之脾的不断滋养；先天禀赋不足或后天失于调摄皆有可能出现脾、肾功能失调，脾虚与肾虚互为因果并可相互影响，终致脾肾两虚，使冲任不固、胎结不实而出现胎漏、胎动不安。

另一方面，本实验为回顾性研究，统计数据均来源于住院病历资料，无法还原患者住院当时具体情况，统计结果呈现以上证型分布亦不排除与住院病历多由实习同学或低年资住院医师书写有关，因其中医辨证准确性相对薄弱，临床患者若未呈现明显的寒热征象，常辨证为脾肾两虚证或肾虚证。此方面影响因素尚待日后进一步研究确定。

3.5 早孕先兆流产主要影响因素分析

3.5.1 年龄与安胎结局

从三组观察数据结果可见，随年龄增长，安胎成功率逐渐下降，可能与胚胎本身质量有关。高龄女性的胚胎质量较年轻孕妇下降，原因除卵巢储备功能下降外，卵子的质量也随着年龄的增加而逐渐下降，最重要的表现是卵子的染色体非整倍体率随年龄而增加。

卵子非整倍体增加可能原因为卵子内高龄女性卵母细胞纺锤体异常增加，导致在减数分裂中形成染色体异常概率增加，过氧化物积聚，对线粒体遗传物质、及营养物质破坏，并使细胞内钙离子浓度升高等，影响微管和微丝的动力平衡，使球形肌动蛋白减少和纤维状肌动蛋白增多，破坏了卵母细胞的减数分裂，引起卵母细胞染色体非

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

整倍体增加。研究显示，40岁以上的女性卵母细胞大部分染色体异常，最常见的染色体异常是三体。高龄女性卵母细胞易出现：非整倍体配子形成，重要原因是减数分裂中染色体不易分开。在动物实验中已经证实了：高龄的卵母细胞在减数分裂中染色体交叉互换，并且其姐妹染色单体分离率降低，导致其子代细胞的非整倍体发生。

卵母细胞胞浆老化，其胞浆蛋白及mRNA结构发生改变，皮质颗粒胞吐异常，脂质过氧化增加导致卵质膜的流动性降低，老化卵子的三磷酸肌醇（IP3）受体减少，导致内质网Ca2+-ATP酶活性降低，引起钙震荡异常，从而增加流产风险或导致胚胎停育。此外，已经有证据表明随着女性年龄的增长，卵子中的线粒体功能逐渐下降，线粒体是细胞的“能量工厂”，产生的ATP是细胞生命活动主要的能量来源，为卵母细胞的成熟、受精及胚胎发育提供能量。研究表明，线粒体发挥功能才能形成高质量的卵子。线粒体为严格的母系遗传，形态学评估优质卵子的ATP水平高，受精后发育到囊胚的可能性大。而原始阶段，线粒体异常的卵子常发育缓慢、阻滞甚至出现提前死亡。高龄女性卵子的线粒体功能减退，ATP减少，影响胚胎的正常发育。

目前随着二胎政策的全面开放，高龄女性妊娠有逐渐增多趋势，高龄配子妊娠问题需引起临床重视。中医药在孕前调理及孕后安胎方面具有独特优势，临床可灵活辨证使用，以促进和维持妊娠。

3.5.2 发病时停经时间与安胎结局

本研究观察的1024例患者，发病时停经时间在40-60天之间者占多数，即早孕期5-8周之间，且此阶段安胎成功率较孕8周以后发病者低。原因可能如下解释：受精卵形成后游走至宫腔种植于蜕膜形成早期胚胎，与母体通过血液循环建立联系，以便从母体吸收营养物质满足自身生长发育的需求，胚胎种植于宫腔蜕膜的过程可引起局部小血管破裂出血，形成绒毛膜下血肿，出血排出宫腔则引起不规则阴道流血；此阶段胚胎与母胎之间的免疫耐受平衡状态尚未稳固建立，母体内分泌、免疫因子对胚胎的排异反应较大；另外，胚胎初步发育阶段对药物和其他有潜在危害的理化及生物因素反应较敏感，易受内外多种因素的干扰而发生流产，故安胎成功率相对较低。孕8周以后母胎之间已经形成稳定的平衡状态，受影响出现先兆流产症状，在胚胎存活的情况下予及时有效的干预，多数情况下可以继续妊娠。

3.5.3 既往流产次数与安胎结局

本研究统计结果显示，随着流产次数的增加，再次自然妊娠的人数、安胎治疗成功的人数均逐渐减少。提示既往多次人工流产、药物流产或自然流产可导致子宫内膜受损、变薄、局部慢性炎症、局部血流阻力增加，宫腔粘连，内膜容受性下降，或慢性炎症导致盆腔微环境改变等，从而影响再次受孕率；宫腔微环境不利于受精卵的种植及胚胎的发育，以致出现先兆流产或孕早期自然流产。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

结　语

本研究对早期先兆流产的病因病机及流行病学特点进行系统总结，整理分析了广州中医药大学第一附属医院妇科住院部近5年治疗先兆流产的电子病历资料，总结出补肾安胎为住院安胎治疗大法，并在此基础上衍生出三种常见治疗方法；对三种治疗方法的有效性及安全性进行了对比分析。为中成药助孕丸治疗早期先兆流产的有效性及安全性提供科学数据和借鉴思路。

3.1 结论

1.助孕丸治疗早期先兆流产，与助孕丸联合外源性孕激素的方法均能取得较明显疗效，且效果均优于单独使用西药者，可根据临床实际情况参考选用。

2.助孕丸治疗胎漏、胎动不安的中医证型，不仅适用于熟知的脾肾两虚型，也同时适用于以肾虚或脾虚为主并伴兼夹证的多种证型，如肾虚血热证、肾虚血瘀证、气血两虚证等。

3.分析所有1024例病历资料，发现孕妇年龄及既往不良孕产次数与先兆流产的发病及安胎结局有明显相关性；孕妇年龄＞35岁，反复人工流产、药物流产、自然流产等病史是再次妊娠先兆流产的危害因素。

3.2 创新点

1.以往关于院内制剂助孕丸的研究，多是从基础实验方面入手，本研究对其安胎的临床疗效进行了相对大样本、系统的临床回顾性分析。

2.系统总结分析了早孕先兆流产的中医证型分布规律，为助孕丸安胎适应证型提供临床参考数据；并分析了不同证型分布与先兆流产发病、安胎结局的相互关系。

3.3 不足与展望

1.本研究为回顾性研究，查阅到的病历资料，无法还原患者住院当时的具体情况，由于书写者对疾病认识程度的不同，不排除对病情评估有一定程度偏差的可能性。以后可进行大样本的临床随机对照试验，并对子代进行长期随访，观察助孕丸远期疗效及药物安全性。

2.由于原始病历资料未记录早孕期血清雌二醇（E2）水平变化的完整资料，本研究未能对E2水平进行分析总结，以评估其在早孕期的作用价值。

3.未查阅到住院安胎患者其配偶当时的年龄分布，以评估不同年龄阶段男性精子变化情况，及对先兆流产的发病、治疗效果的影响。

4.研究时间限制，未能追踪到所有安胎成功病人，分娩时、子代远期的体格及智力发育等方面的全部资料。

5.本研究未设立正常早孕女性为对照组，以后研究可设立此组别，统计分析其相关指标、妊娠结局与助孕丸安胎治疗组的女性之间的差别。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献

[1] 许烈菊.早期流产病因探讨[J].中国现代医生，2007,45（15）：52.
[2] Frank W L, patrick. Obstetrics and Gynecology principle for practice[M].北京：人民卫生出版社，2001:1042-1048.
[3] 丰有吉，沈铿. 妇产科学[M].北京：人民卫生出版社，2013，2:68.
[4] 董燕，赵颖.补肾健脾中药安胎后对子代智力和体格发育的影响[J].新乡医学院学报，2007，24(5)：477.
[5] 张玉珍，罗颂平.中医妇科学[M].北京：中国中医药出版社，2012,2:63.
[6] 罗颂平.封藏之本，静以制动—论罗元恺教授安胎的思路与方法[J].广州中医药大学学报，2006,05:363-365.
[7] 林寒梅，庞秋华，班胜.班秀文活血通脉安胎经验[J].山东中医杂志，2013，32（3）：199-200.
[8] 翟凤霞.名老中医胡玉荃教授保胎经验浅析[J].中国中医药现代远程教育，2011，9（13）：125-126.
[9] 吴连珍.习惯性流产的中医辨证治疗[J].河北中医，2001,23（11）：83.
[10] 曾诚，岳明明.试论先兆流产的中医证型分布规律[J].中国中医药信息杂志，2002,9（8）：5-6.
[11] 张玉林.固冲安胎汤治疗习惯性流产[J].山西中医，2003,19（5）：62.
[12] 傅萍，楼毅云，刘晓荣,等.598例先兆流产中医证型分布规律研究[J].中华中医药学刊，2010,28（3）：492-494.
[13] 许小凤，朱蕴璞，葛华等.1315例早期先兆流产中医证型分布规律研究[J].江苏中医药，2015,47（5）：37-40.
[14] 何冬梅，雷磊，尤昭玲.寿胎丸治疗习惯性流产研究进展[J].中医药报，2008,14(12)：81-83.
[15] 陈亚琼.菟丝子复方对大鼠性腺轴邢台和功能的影响[J].第四军医大学学报，2000,21（3）：34.
[16] 黄钟燕.寿胎四君饮治疗复发性流产疗效观察[J].广西中医药，2013,36（2）：31.
[17] 岳建宏.嗣育保胎丸加减联合黄体酮治疗先兆流产的疗效观察[J].山西中医杂志，2015,44（9）：1018-1020.
[18] 白素霞.益气补肾安胎方治疗先兆流产临床研究[J].中医学报，2014,29（2）：256.
[19] 潘兆兰，刘丽，罗娟珍，等.补肾调肝方治疗复发性流产抗精子抗体阳性30例[J].江西中医药，2014,45（4）：45.
[20] 黄烨.补肾活血方治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产疗效观察[J].江西医药，2014,49（11）：1266.
[21] 卢亦彬.自拟祛瘀安胎汤治疗先兆流产合并宫腔积血81例[J].浙江中医杂志，2015,50（5）：336.
[22] 刘丹卓，尤昭玲，赵新广.寿胎丸对SD孕鼠胚胎-胚仔发育毒性的研究[J].时珍国医国药，2009，20（12）：2919.
[23] 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.

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[24] 刘昱磊，罗颂平，梁国珍，等.助孕3号方及拆方防治肾虚黄体抑制动物流产模型的实验研究[J].生殖与避孕，2003,1(23)：17-20.
[25] 刘芳，罗颂平.“助孕3号方”对早孕先兆流产患者Th1/Th2细胞因子和P、β-HCG影响的研究[J].中国免疫学杂志，2008,(24):332-335.
[26] Xu BF, XX, Li L, et al. Pinopodes, leukemia inhibitory factors, integrin-bata 3, and mucin-1expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy[J].Fertil Steril,2012,98(2):389-395.
[27] 曹蕾，罗颂平，欧汝强.“助孕丸”对肾虚-内膜抑制大鼠妊娠结局的影响[J].检验医学与临床，2014,11（20）：2818-2819.
[28] 朱春燕.广州地区孕妇先兆流产发病状况及影响因素[J].中国妇幼保健，2013,28:104-106.
[29] Frank W L,patrick.Obstetrics and Gynecology principle for practice[M].北京：人民卫生出版社，2001:1042-1048.
[30] 曹泽毅，乔杰.妇产科学[M].人民卫生出版社，2015，第2版：63.
[31] 吴嵩龄，倪斌，殷兆初，等.自然流产与5种病原体宫内感染关系的研究[J].中国优生与遗传杂志，2001,9（1):72-73.
[32] 周进春，吕丽清.自然流产与女性生殖道沙眼衣原体感染关系的探讨[J].临床合理用药杂志，2013,6（8)：99.
[33] 蒙秋菊.女性生殖道沙眼衣原体感染对自然流产的影响[J].临床合理用药杂志，2014,7（3)：29-30.
[34] 麦慧芬，孙静，熊礼宽.自然流产与女生殖道沙眼衣原体不同基因型感染关系分析[J].中外医学研究，2014,12（20)：163-164.
[35] 秦加慧，林晓冰.生殖道非淋菌性细菌感染与流产关系分析[J].浙江临床医学杂志，2014,16（6)：901-902.
[36] 韩燕,尹跃平,施美,等.广西梧州和贺州不同场所泌尿生殖道沙眼衣原体感染及其基因型分布[J].中华皮肤科杂志，2013,46（5)：313-316.
[37]（美）斯科吉等.威廉姆斯妇产科学[M].北京：科学出版社，2011,1:185-193.
[38] 李继俊.妇产科内分泌治疗学[M].第二版.人民军医出版社，2014.
[39] 曾金团.黄体功能不全所致先兆流产的临床观察[J].当代医学，2011，21:150-151.
[40] 孙晶.血清孕酮、β-HCG联合检测在早期先兆流产中的诊断价值[J].中国生化药物杂志，2015,04:94-96.
[41] 李继俊.妇产科内分泌治疗学（第3版）[M].北京：人民军医出版社，2014,1:58.
[42] 关燕鸣，梁锐银.甲状腺功能低下与自然流产相关临床分析[J].吉林医学，2014,20:4517.
[43] 柯逸云，许小凤.甲状腺功能减退症与先兆流产的相关性及治疗[J].吉林中医药，2014,11:1103-1106.
[44] 刘玉兰，王涛.垂体泌乳素与习惯性流产的相关性探讨及治疗[J].中国优生优育杂志，2012,18（2)：87-88.
[45] Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome [J].Semin Reprod Med, 2008, 26(1):72－84.
[46] 丛林.多囊卵巢综合征与复发性流产[J].中国实用妇科与产科杂志，2013，02 ：90-94.
[47] 聂明月，杨晓葵.多囊卵巢综合征患者IVF-ET后早期自然流产的相关因素分析[J].中国优生

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

与遗传杂志，2015,23（5）：115-117.
[48] 曹雪涛，乔杰.妇产科学（第2版）[M].2015:64.
[49] 孙津津.早期先兆流产患者心理状况分析及护理[J].中国中医急症，2009,01:153-154.
[50] 罗来成，王建红，等.心理应激对生殖轴内分泌网络影响的因子分析模型[J].生物医学工程学杂志，2008，06:1368-1371.
[51] 刘丽娜.胚胎停育高危因素和并发症的探讨[J].2015,14（2）：214-215.
[52] 张洲,师娟子,等.复发性流产与精液常规参数、精子畸形率和DNA完整性的相关性[J].第三军医大学学报，2010,32（16）：1788-1792.
[53] Elise de La Rochebrochard, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage result of a multicentre European study. Hum Reprod 2002; 17(6): 1649-1656.
[54] Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. Fertil Steril 2003; 80(6): 1420-1430.
[55] Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, et al. Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2010; 94(4):1465-1472.
[56] 白文俊，耿冲.重视妊娠失败中的男性因素评估[J].中国男科学杂志，2014,28（1）：3-8.
[57] 曹泽毅，乔杰.妇产科学（第2版）[M].人民卫生出版社，2015：63.
[58] 欧阳才颜，郭跃文，等.合并绒毛膜下血肿先兆流产患者的妊娠结局临床分析[J].中国现代药物应用，2016，10（18）：93-94.
[59] 吴海英，申英，等.孕早期先兆流产合并子宫内血肿妊娠结局的临床观察[J].河北医学，2016,22(3):479-481.
[60] 翁毅,余宝英,等.先兆流产伴不同程度绒毛膜下血肿的妊娠结局研究[J].黑龙江医学,2016,40(5):405-406.
[61] 陶德清,吴恒,廖伟琼.先兆流产与儿童智力发展水平的关系[J].中国心理卫生杂志,2003,17（6）：371-372.
[62] 王齐尔.早期先兆流产保胎治疗后继续妊娠的临床分析[J].实用妇科内分泌杂志，2015,2（2）：188-189.
[63] 杨珞.黄体酮不同给药途径治疗先兆流产的比较研究[J].广西中医药大学学报，2014,17（12）：50-51.
[64] 袁艺.不同给药方式黄体酮治疗先兆流产临床效果研究[J].中国医学前沿杂志（电子版），2015,7（6）：106-107.
[65] 吴小平，林美丽.不同剂量黄体酮治疗早孕先兆流产的临床体会[J].当代医学杂志，2015,21（13）：88-89.
[66] Stevenson JC，Panay N，Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety [J]. Maturitas,2013,76 (1):10—21.
[67] 姚迎蓓.达芙通治疗早期先兆流产60例临床疗效观察[J].浙江医学教育，2013,12（4）：59-60.
[68] 孙佳，高卫真.地屈孕酮与黄体酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床效果观察[J].中国妇幼保健，2015,30（28）：4833-4835.
[69] 李霞.地屈孕酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床疗效观察[J].中国优生与遗传杂志，

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2015,23（6）：66-67.
[70] 梁毅，张伶俐，王晨露，等.地屈孕酮治疗先兆流产的系统评价[J].中国药房，2012，23(38)：3613-3618.
[71] 卫爱民.地屈孕酮治疗先兆流产的Mate分析[J].山东医药，2013，53（11）：61-62.
[72] 杨晓波.地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产效果及安全性分析[J].中国继续医学教育，2016，8（33）：170-171.
[73] 赵淑英.地屈孕酮与黄体酮在先兆流产中的临床效果对比分析[J].医学理论与实践，2017,30（1）：91-93.
[74] 张玉清.大剂量人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产的临床效果观察[J].临床合理用药，2014,7（6）：61-62.
[75] 曾繁秀.不同疗程的人绒毛膜促性腺激素联合黄体酮治疗早期先兆流产的疗效及安全性[J].医学理论与实践，2014,27（12）：1632-1633.
[76] 李春丽.黄体酮联合绒毛膜促性腺激素治疗复发性早期流产临床疗效[J].现代诊断与治疗，2015,01:93-94.
[77] 王富海，何海平，等.地屈孕酮与黄体酮联合人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产的疗效观察[J].药物与临床，2015,6：45-47.
[78] 田葱，李娟，等. 3种疗法用于不明原因复发性流产的临床对比研究[J].现代中西医结合杂志，2012，21：1487-1489.
[79] 陈建玲.380例淋巴细胞主动免疫疗法治疗不明原因的复发性流产疗效观察[J].生殖医学杂志，2015,24（6）：457-460.
[80] 马征兵，王艳秋，等.淋巴细胞主动免疫疗法在不明原因复发性流产患者中的应用[J].中国性科学，2015,24（6）：88-90.
[81] 林丽虹.复发性流产病因分析及免疫治疗效果观察[J].吉林医学，2015,36(13)：2733-2734.
[82] 沈宇清，郑亮玉，等.速碧林改善妊娠中晚 期胎盘血流阻力的临床分析[J].国际医药卫生导报,2010，16 (13)：1545 －1547.
[83] 孙莉丽，韩哲，等.低分子肝素对早发型重度子痫前期治疗对母婴结局的影响分析[J].现代生物医学进展，2014，16：3087 －3089.
[84] 傅秀华，刘林丽，等.小剂量阿司匹林在不明原因习惯性流产中的应用[J].中国现代医生，2016,54（28）：63-65.
[85] 谢幸，苟文丽. 妇产科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2013,8:47.
[86] 何冬梅,雷磊,尤昭玲.寿胎丸治疗习惯性流产研究进展[J].中医药报，2008,14(12)：81-83.

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

附　录

附录1：早期先兆流产中医证候评分表

症状	评分			
	0分	1分	2分	3分
阴道流血时间	无	＜5天	5-9天	≥10天
阴道流血量	无	时有时无，点滴而下	淋漓不断，量少	持续存在，需用纸垫
下腹痛或坠胀	无	时有时无	下腹痛或坠胀持续存在	下腹持续疼痛伴坠胀感
腰酸胀或腰痛	无	时有时无	腰酸胀不适持续存在	腰酸痛持续存在，并伴酸胀
两膝或下肢酸软	无	时有时无	持续存在	行走受限
头晕耳鸣	无	时有时无	持续存在	头晕欲劈
其余次症	无	时有时无	持续存在≤2项	持续存在3项及以上
病情分度	轻度：＜7分	中度：7-14分		重度：15-21分

注：舌象、脉象在病程发展中变异较大，不纳入评分系统，但均予以记录。

附录2：英文缩略语

缩略语	英文全称	中文全称
TA	Threatened Abortion	先兆流产
β-HCG	β human chorionic gonadotrophin	人绒毛膜促性腺激素
P	Progesterone	孕酮
TCM	Traditional Chinese Medicine	中医药
RSA	Recurrent spontaneous abortion	复发性流产

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

在校期间发表论文情况

1. 刘方，罗颂平.罗颂平教授治疗卵巢功能减退不孕症临证思路[J].辽宁中医杂志.(录用待刊)

2. 刘方，郜洁，罗颂平.罗颂平教授治疗不孕症临证经验浅析[J].中医学报.(录用待刊)

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

致　谢

恍若昨日，三年前三月的情景犹在眼前，那时怀揣对未来的憧憬第一次踏进这座南方的城市，内心藏着很多期许，也有很多忐忑。这座城首先以温润的气候、满眼郁郁葱葱的绿意和生机勃勃的春色深深的打动着我，让我一颗漂泊的心很快安定下来；三年过去了，我已深深的爱上了这座城。

感谢父母和兄长二十多年对我的辛苦养育，家人一路负重前行，始终坚持克服种种困难，为我创造接受教育和接受高等教育的条件，才使得我有机会走出狭隘和封闭，去见识和接触更宽广的世界，并拥有更有意义的人生。

感谢在广中医经历的一切，感谢广中医教会我的一切。

“得良师如春风化雨”，感谢尊敬的导师罗颂平教授三年来对我学习和生活上的悉心教导和帮助，让我在做人、做事和学业上都得到了极大的进步和成长。通过她的言传身教，使我深切热爱着自己所选择的专业，并为之不断努力。罗颂平教授带领的罗氏团队为我提供了良好的学习和成长的平台，使我有机会接触众多优秀的人才和思想，并时刻提醒自己尽最大可能发掘自我潜能、突破自我；“高山仰止，景行行止，虽不能至，心向往之”，罗教授及罗氏团队的优秀榜样力量将时刻激励着我，在中医妇科的道路上坚定且充满力量的走向一生。

感谢郜洁老师一直以来为我树立的优秀榜样，三年间对我不厌其烦的督促、鼓励和帮助。非常感谢她在我生命里发生不能承受的重创时，不惜花费自己宝贵的时间，给予我心灵和生活上的慰藉，并提醒我时刻牢记自己的梦想。

感谢曹蕾老师在临床对我的巨大帮助和指导，感谢她为我提供的无数次亲自动手积累、总结、思考和提高的机会，让我在初接触临床一片空白的基础上，不但得到了实践技能上的锻炼也同时得到了心灵上的安慰和鼓励。

感谢一附院妇科的全体老师和医护人员在我三年学习生涯中的耐心指导和帮助。

“得益友如沐春风”，感谢我的好朋友陈巧雅，三年间不仅陪我分享快乐，也不离不弃的陪着我度过生命中最艰难的时刻，默默替我擦去泪水，给我温暖的拥抱和鼓励，让我有勇气和力量时刻牢记着自己的初衷和梦想，并为之践行着。

感谢温柔的范晓萍师姐在我初来广州时对我生活和学习上细心周到的帮助、照顾和指导。

感谢可爱的舍友们、同门小伙伴们以及师姐师妹们陪我度过三年的风风雨雨，泪水和欢笑。

相识皆是缘，愿亲爱的你们都能度过幸福的一生。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

统计学审核证明

学号：20141101082

广州中医药大学研究生学位论文统计学审核证明

兹有 硕 士研究生刘方（导师罗颂平）的学位论文《助孕丸治疗早期先兆流产临床疗效的回顾性研究》中有关统计学方面的内容，经我部门审定合格，特此证明。

广州中医药大学临床药理研究所

负责人：

二〇一七年4月30日

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net