

## · 女性生殖障碍中医药研究专题 ·

# 助孕丸干预肾虚、脾肾两虚型早期先兆流产患者妊娠结局的临床研究

陈思韵, 郜洁, 邓咏诗, 罗颂平

(广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**摘要:** 目的: 回顾性分析助孕丸治疗早期先兆流产(肾虚、脾肾两虚型)患者的临床疗效。方法: 纳入广州中医药大学第一附属医院妇科住院部2011年12月至2018年2月收治的早期先兆流产(肾虚、脾肾两虚型)患者905例, 根据治疗方法的不同分为助孕丸组(234例)、助孕丸+孕激素组(391例)和孕激素组(280例)。分别统计3组患者治疗前的身高、体质量、既往孕产史, 并电话随访3组患者妊娠结局, 对已分娩者则随访其分娩孕周、新生儿一般情况。比较3组患者的妊娠结局及对新生儿情况影响的差异性。结果: 助孕丸组、助孕丸+孕激素组、孕激素组的活产率分别为74.36%、71.87%、46.07%, 助孕丸组、助孕丸+孕激素组的活产率均显著高于孕激素组( $P<0.01$ ), 且助孕丸组、助孕丸+孕激素组与孕激素组比较, 可以分别降低53%、55%的流产风险。结论: 助孕丸和助孕丸联合孕激素治疗早期先兆流产(肾虚、脾肾两虚型)均能有效降低流产率, 且无明显不良反应。

**关键词:** 助孕丸; 早期先兆流产; 肾虚; 脾肾两虚; 妊娠结局

**基金资助:** 广东省重点领域研发计划“岭南中医药现代化”专项项目(No.2020B1111100003), 高水平医院建设(No.211010010703), 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)(No.[2018]284)

## Clinical study of Zhuyun Pills on pregnancy outcomes of early threatened abortion patients of kidney deficiency, spleen and kidney deficiency

CHEN Si-yun, GAO Jie, DENG Yong-shi, LUO Song-ping

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**Abstract:** Objective: To observe the clinical efficacy of Zhuyun Pills in the treatment of early threatened abortion of kidney deficiency, spleen and kidney deficiency. Methods: Included 905 patients with early threatened abortion (kidney deficiency, spleen and kidney deficiency) who were admitted to the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from December 2011 to February 2018. According to different treatment methods, they were divided into Zhuyun Pills group (234 cases), Zhuyun Pills+progesterone group (391 cases) and progesterone group (280 cases). Count the height, weight, previous pregnancy and birth history of the three groups of patients before treatment. The pregnancy outcomes were followed up by telephone. For those who have given birth, follow-up of their gestational week of delivery and newborn conditions. Compared the differences in the pregnancy outcomes and influence on the condition of newborns among the three groups of patients. Results: The live birth rates of Zhuyun Pills group, Zhuyun Pills+progesterone group and progesterone group were 74.36%, 71.87%, 46.07%, the live birth rates of Zhuyun Pills group and Zhuyun Pills+progesterone group were higher than that in progesterone group ( $P<0.01$ ). Zhuyun Pills group and Zhuyun Pills+progesterone group can reduce the risk of miscarriage by 53% and 55% respectively compared with progesterone group. Conclusion: Zhuyun Pills and Zhuyun Pills combined with progesterone can effectively reduce the abortion rate without adverse reactions in the treatment of early threatened abortion (kidney deficiency, spleen and kidney deficiency).

**Key words:** Zhuyun Pills; Early threatened abortion; Kidney deficiency; Spleen and kidney deficiency; Pregnancy outcome

**Funding:** Special Project of ‘Modernization of Traditional Chinese Medicine in Lingnan’ of Major Research and Development Program of Guangdong Province (No.2020B1111100003), High-Level Hospital Construction Project (No.211010010703), Inheritance and Innovation of Traditional Chinese Medicine ‘Hundreds, Thousands and Ten Thousands’ Talent Project (Qihuang Project) (No.[2018]284)

通信作者: 罗颂平, 广东省广州市白云区机场路16号广州中医药大学第一附属医院, 邮编: 510405, 电话: 020-36588217

E-mail: songpingluo@hotmail.com

早期先兆流产是指在妊娠未达12周前出现阴道少量流血,轻微下腹坠痛或腰酸,无妊娠组织物排出,查子宫大小与停经天数相符合,宫颈口未开,胎膜未破,及时治疗可继续妊娠者<sup>[1]</sup>。早期先兆流产的病因复杂,现代医学认为该病可能与内分泌、免疫、感染等相关。西医治疗上,主要针对致病因素给予相应处理,有激素支持、免疫治疗、抗凝等途径,在一定程度上改善了患者的妊娠结局,但是对于临床症状的缓解疗效一般,具有一定的不良反应,至今尚缺乏有力的循证医学证据支撑,在具体的使用方案上亦存在诸多争议。助孕丸是20世纪90年代在全国著名妇科学家罗元恺教授的指导下,由罗颂平教授带领研究团队集体创制的有效方剂,具有补肾健脾、固本安胎之功效,且已作为广州中医药大学第一附属医院的院内制剂应用于临床。前期的实验研究<sup>[2]</sup>发现该药能通过促进妊娠黄体支持,提高免疫封闭效应,提高子宫内膜容受性等途径发挥作用,从而提高妊娠成功率。本研究旨在回顾性分析助孕丸干预肾虚及脾肾两虚型早期先兆流产患者的疗效,为临床治疗提供有效的安胎途径。

## 资料

1. 一般资料 收集广州中医药大学第一附属医院妇科住院部2011年12月至2018年2月符合肾虚和脾肾两虚型早期先兆流产诊断的原始患者资料共905例(本研究通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审查,批件号:ZYECK[2018]099)。根据当时的治疗方案采用回顾性分析方法,按入院时应用的不同安胎方案分为3组:①助孕丸组(234例);②助孕丸+孕激素组(391例);③孕激素组(280例)。3组之间的一般资料比较,口服助孕丸组的住院天数最短,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );其余各项差异均无统计学意义,具有可比性,见表1-表2。

表1 各组患者一般资料比较

项目	孕激素组 (280例)	助孕丸组 (234例)	助孕丸+ 孕激素组 (391例)	P值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	30.5±4.8	30.3±4.9	30.6±4.5	0.760
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	20.9±2.9	20.8±2.4	21.2±2.7	0.157
G[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),次]	2(1,3)	2(2,3)	2(2,3)	0.382
P[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),次]	0(0,1)	0(0,1)	0(0,1)	0.456
A[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),次]	1(0,2)	1(0,2)	1(0,2)	0.599
住院天数[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),d]	13(8,21)	12(8,18)	14(9,22)	0.016

注: BMI: 身体质量指数; G: 怀孕次数; P: 生产次数; A: 流产次数。

表2 各组患者的证型分布[例(%)]

中医证型	孕激素组 (280例)	助孕丸组 (234例)	助孕丸+孕激素组 (391例)	P值
肾虚	131(46.8)	114(48.7)	191(48.8)	0.854
脾肾两虚	149(53.2)	120(51.3)	200(51.2)	

## 2. 诊断标准

2.1 西医诊断标准 参照人民卫生出版社第9版《妇产科学》<sup>[3]</sup>的诊断标准制定。

2.2 中医诊断标准 参照人民卫生出版社第2版教材《中医妇科学》<sup>[4]</sup>及《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>诊断标准制定。脾肾两虚: 妊娠期有阴道少量出血,色淡红,质稀薄;腰酸、小腹坠痛。舌淡红,或舌边有齿痕,苔薄白,脉细滑。肾虚: 妊娠期有阴道少量流血,色黯;腰酸、下腹坠痛。舌淡暗,苔薄白,脉沉滑。

3. 纳入标准 ①孕12周以前出现先兆流产的症状且符合西医诊断标准及中医辨证标准者;②自愿接受配合随访研究者。

4. 排除标准 ①夫妻双方或有一方存在染色体数目和(或)结构异常者;②妊娠合并严重的生殖器官解剖异常者;③合并有心、脑、肾等内科系统严重疾病者;④有神经、精神疾患无法配合随访者。

5. 剔除标准 患者依从性差,中途电话随访不配合回答相关问题者;回顾性研究过程中失去联系者。

## 方法

1. 治疗方法 根据患者接受治疗的主要方式归纳为3组:助孕丸(广州中医药大学第一附属医院,规格:36g/瓶)具体使用方法:每日3次,每次6g口服。外源性孕激素,具体使用方法:包括口服地屈孕酮(荷兰Abbott Biologicals B.V.,规格:10mg/片)每日2次或3次,每次10mg口服。肌注黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,20mg/支),根据患者临床的具体病情个体化使用。助孕丸组、孕激素组、助孕丸+孕激素组分别给予助孕丸、外源性孕激素、联合使用助孕丸和外源性孕激素。

2. 病例资料的采集 参照《中药新药床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>、《中医妇科学》<sup>[4]</sup>、《妇产科学》<sup>[3]</sup>及早期先兆流产相关文献,按患者一般情况(包括年龄、体质量、身高、既往孕产次数等)、治疗方案、妊娠结局、新生儿情况等资料建立早期先兆流产临床信息采集表。通过广州中医药大学第一附属医院电子病历信息系统,按时间顺序和纳入、排除、剔除标准筛选病例,从病历系统中采集信息,录入数据管理系统,建立早期先兆流产患者数据库。

3. 随访妊娠结局 将所有符合标准的患者列入随访的名单,进行回顾性调查,通过电话、短信等方式随访患者的妊娠结局,对已分娩者则随访其新生儿一般情况,包括体质量、身长、1 min Apgar评分、分娩周数等。所有的随访均通过口头告知患者研究目的及流程,在获得知情同意且完全自愿的前提下开展。

4. 统计学方法 采用SPSS 26.0软件统计分析,计量资料采用K-S检验,如果符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较组间差异采用单因素方差分析;若不符合正态分布的计量资料,则采用中位数(M)和四分位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示,比较两组间差异采用Mann-Whitney U检验,比较多组间差异采用Kruskal Wallis H秩和检验;对于计数资料采用频数(百分比)表示,采用 $\chi^2$ 检验;分类资料则采用卡方检验比较组间差异。为控制相关变量对治疗结局的影响,使用多因素Logistic回归分析可能影响流产发生的因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**结果**

1. 各组用药方案对妊娠结局的影响 见表3。治疗后,助孕丸组、助孕丸+孕激素组、孕激素组的活产率分别为74.36%、71.87%、46.07%,使用助孕丸组、助孕丸+孕激素组的活产率均高于孕激素组的活产率( $P < 0.01$ )。

表3 各组用药方案妊娠结局比较 [例(%)]

妊娠结局	孕激素组 (280例)	助孕丸组 (234例)	助孕丸+孕激素 组(391例)	P值
早产	19 (6.79)	23 (9.83)	43 (11.00)	<0.001
足月活产	110 (39.29)	151 (64.53)	238 (60.87)	
流产	151 (53.93)	60 (25.64)	110 (28.13)	
活产率(%)	46.07	74.36	71.87	<0.001

2. 各组用药方案对流产结局的作用比较 见表4。

经多元回归分析,得出的未调整模型检验结果提示助孕丸组和助孕丸+孕激素组这两组用药方案对流产

表4 各组用药方案对妊娠结局(是否流产)的作用比较

组别	未调整模型		调整模型*	
	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
孕激素组	1.0		1.0	
助孕丸组	0.29 (0.20, 0.43)	<0.001	0.47 (0.29, 0.76)	<0.001
助孕丸+孕激素组	0.33 (0.24, 0.46)	<0.001	0.45 (0.30, 0.67)	<0.001

注:调整模型\*中调整的变量为:年龄, BMI, 住院天数, G, P, A, 既往剖宫产次数, 既往顺产次数, 既往流产次数, 入院中医证候评分, 出院中医证候评分。

产结局而言是保护因素( $OR < 1$ );在考虑到诸多影响因素后,调整模型得出不同用药方案对流产的独立作用大小,助孕丸组 $OR = 0.47$  ( $P < 0.01$ ),助孕丸+孕激素组 $OR = 0.45$  ( $P < 0.01$ ),结果提示助孕丸组与孕激素组比较,及助孕丸+孕激素组与孕激素组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。即助孕丸组、助孕丸+孕激素组的患者,与单服孕激素的患者比较,可以分别降低53%、55%的流产风险。

3. 各组用药方案的分娩孕周比较 孕激素组、助孕丸组、助孕丸+孕激素组用药方案的分娩孕周分别为(38.3±1.8)周、(38.4±1.5)周、(38.5±1.8)周,3组比较,差异无统计学意义。

4. 各组用药方案的新生儿情况比较 见表5。治疗后3组用药方案在新生儿身长、体质量、1 min Apgar评分方面进行组间比较,差异无统计学意义。

表5 各组用药方案的新生儿情况比较

项目	孕激素组 (280例)	助孕丸组 (234例)	助孕丸+孕激素组 (391例)	P值
新生儿身长( $\bar{x} \pm s$ , cm)	49.5±2.2	49.3±4.4	49.6±2.6	0.719
新生儿体质量( $\bar{x} \pm s$ , kg)	3.1±0.4	3.2±0.4	3.2±0.4	0.162
1 min Apgar评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	9.9±0.3	9.9±0.5	9.9±0.3	0.394

5. 药物安全性观察 书面记录3个不同药物组的患者治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图均未见明显异常,且用药期间未有不良反应记录。

**讨论**

早期先兆流产归属于中医“胎动不安、胎漏”等范畴,该病的发生多由于冲任损伤、胎元不固,常见的病因病机有肾虚、气血虚弱、脾肾两虚、血瘀等。因肾主生殖、封藏,且胞络系于肾,胞宫孕育胎元,肾气旺方能固摄胞宫,藏而不泄。故治疗以补肾固肾为基本大法,并根据临床不同的情况,选择健脾养血、滋阴清热、补益气血、化瘀固冲等法。中医药治疗先兆流产的特色在于能发挥辨证论治、整体观念、三因制宜的思想,临床疗效显著,无明显不良反应。

岭南罗氏妇科<sup>[6]</sup>认为,胎孕之形成,需要保证先天肾气的充盛,受孕后滋养胎儿又需依赖母体脾胃后天供养,故助孕丸应运而生。助孕丸作为院内制剂,在广州中医药大学第一附属医院临床使用已有30年时间。该丸剂服药方便、药味平和、药效发挥稳定,主要由黄芪、续断、桑寄生、菟丝子、熟党参、白

术等8味中药组成。以黄芪和菟丝子为君药,黄芪味甘性微温,入脾肺二经,功擅健脾补气,被喻为“补药之长”。菟丝子为补肾安胎之首选,其味甘性温,平补肾气,肾气旺方能荫胎。特点是补而不燥,滋而不腻。桑寄生、续断入肝肾二经,有补肝肾、固冲安胎之功效,使胎气充盛。白术、熟党参入脾胃二经,健脾益气、和中安胎。诸药合用,既补肾气,亦益脾气,先后天同调,固冲任而安胎元,且无滋腻碍胃之弊。药理研究表明,菟丝子具有雌激素样作用,能使垂体和卵巢的反应性增加,通过离体培养人早孕绒毛组织发现,菟丝子能促进卵巢黄体的形成及人绒毛膜促性腺激素的分泌<sup>[7]</sup>;通过动物实验发现,菟丝子总提物和菟丝子多糖能通过提高血清雌孕激素水平,降低血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、提高白细胞介素-10水平,纠正母体Th1/Th2的失衡以降低流产率、改善妊娠结局<sup>[8]</sup>。续断、桑寄生可以促进子宫、胎盘等血液循环,从而改善胚胎发育的内环境<sup>[9]</sup>;黄芪在改善子宫局部免疫微环境,改善机体血流动力学,保护肝肾脏功能等方面具有一定的作用<sup>[10-12]</sup>;党参能促进免疫细胞因子的分泌,提高其生物活性以增强机体免疫功能<sup>[13]</sup>。既往罗颂平教研究团队大量的临床和实验研究<sup>[14]</sup>均表明,助孕丸能通过增加孕激素受体表达、提高孕酮水平、松弛子宫平滑肌等机制有效降低流产率。

导致早期先兆流产的病因多样,如母亲全身性疾病、染色体异常、内分泌异常、凝血因素、免疫因素<sup>[15]</sup>等。其中黄体功能不全是引起早期先兆流产的常见高危因素。维持妊娠基本的激素是孕酮,早期妊娠主要通过卵巢妊娠黄体分泌以维持8周内的胚胎发育,8~10周后胎盘代替黄体成为产生孕酮的主体。一定量的孕激素是维持早期妊娠的必要激素,能通过松弛子宫平滑肌、维持子宫内膜蜕膜化治疗先兆流产<sup>[16]</sup>。本研究所收集的患者入院后补充外源性孕激素的种类主要有地屈孕酮和肌注黄体酮,但保胎效果有限。本研究发现经多因素Logistic回归分析校正后,孕激素与助孕丸联用比单用助孕丸的流产风险更低,但差异无统计学意义,因此仍需进一步设计严格的随机双盲对照研究探讨中西医结合对早期先兆流产患者的疗效。

本研究结果显示,助孕丸或助孕丸联合孕激素治疗肾虚或脾肾两虚型早期先兆流产均能有效降低流产率,效果优于单独用西药者。且治疗期间未发

现有药物不良反应,对子代发育的影响差异均无统计学意义。可见中西医结合治疗早期先兆流产的方案安全可靠有效。助孕丸应用于肾虚证、脾肾两虚证效果均很显著,为早期先兆流产的患者提供有效的治疗选择,为中医药安胎提供用药参考,适合临床推广。

#### 参 考 文 献

- [1] 方芳,胡丽莎,陈晓勇,等.寿胎丸加减方联合地屈孕酮治疗早期先兆流产合并绒毛膜下血肿临床研究.时珍国医国药,2016,27(4):893-894
- [2] 曹蕾,许丽绵,罗颂平.助孕3号方对肾虚黄体抑制流产大鼠细胞因子的干预作用.新中医,2008,40(12):88-90
- [3] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学(第9版).北京:人民卫生出版社,2018:70-73
- [4] 罗颂平,谈勇.中医妇科学(第2版).北京:人民卫生出版社,2012:145-148
- [5] CDFA.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:253-258
- [6] 蔡逸苗,巫海旺,郜洁,等.罗颂平治疗复发性流产经验切要.中华中医药杂志,2020,35(11):5568-5571
- [7] 刘新玉,刘昱磊,罗颂平.菟丝子提取物含药血清对人早孕滋养层细胞增殖及凋亡的影响.中国生化药物杂志,2016,36(5):43-46,50
- [8] 黄长盛,邢娉婷,周汝云,等.菟丝子及菟丝子多糖对妊娠期糖尿病大鼠Th1/Th2炎症因子及妊娠结局的影响.江西中医药,2016,47(6):37-39
- [9] 周璟,李丽莎,周琦,等.槲皮素在治疗自然流产中的作用及其分子机制研究概况.中医杂志,2020,61(13):1188-1193
- [10] 郑燕,王娜,刘静乔,等.黄芪多糖对LPS诱导流产大鼠子宫巨噬细胞的影响及机制研究.中国免疫学杂志,2018,34(8):1174-1177,1182
- [11] 秦书敏,林静瑜,黄可儿.黄芪的免疫调节作用研究概述.中华中医药学刊,2017,35(3):699-702
- [12] 吕琴,赵文晓,王世军,等.黄芪活血功效及现代药理学研究进展.中国实验方剂学杂志,2020,26(9):215-224
- [13] 陈冬梅,蒙洁,刘佳佳,等.基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究.中华中医药学刊,2020,38(2):184-187,288-289
- [14] 罗颂平,梁国珍,张玉珍,等.助孕3号方防治大鼠自然流产的机理研究.中国中西医结合杂志,2003,23(7):522-525
- [15] 林雪珊,何晓芳,陈秀娟.先兆流产患者阴道微生态与Th1及Th2细胞因子的关系探讨.中国微生态学杂志,2020,32(12):1460-1464
- [16] 中国医师协会生殖医学专业委员会.孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南.中华生殖与避孕杂志,2021,41(2):95-105

(收稿日期:2022年1月30日)