·临床研究·

补肾安胎冲剂联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产30例

余欣慧，蒋 平

（安徽中医药大学第一附属医院，安徽 合肥 230031）

[摘要]目的 观察补肾安胎冲剂联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产的临床疗效及其对基质细胞衍生因子-1α（stromal cell derived factor-1α，SDF-1α）、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）水平的影响。**方法** 选取60例肾虚型早期先兆流产患者，将其随机分为治疗组和对照组，每组30例。治疗组予以补肾安胎冲剂联合地屈孕酮口服，对照组予以地屈孕酮口服，疗程2周。比较两组患者治疗前后中医症状积分及综合疗效，ELISA法检测血清SDF-1α、MMP-9水平。**结果** 两组综合疗效比较，治疗组综合疗效明显优于对照组（$P<0.05$）。与治疗前比较，两组中医症状总积分和阴道流血时间、出血量积分均明显降低（$P<0.05$），治疗组的小腹疼痛或坠胀、腰酸痛、头晕耳鸣、夜尿频数、两膝酸软积分均明显降低（$P<0.05$）。除出血量积分外，治疗组各症状积分和总积分降低程度明显大于对照组（$P<0.05$）。治疗组血清SDF-1α、MMP-9水平较治疗前显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；治疗组血清SDF-1α、MMP-9水平升高值均显著大于对照组（$P<0.05$）。**结论** 补肾安胎冲剂联合地屈孕酮保胎疗效明确，可显著改善临床症状，提高患者生活质量，其作用机制可能与上调SDF-1α、MMP-9水平，纠正母胎界面血管生成障碍有关。

[关键词]先兆流产；补肾安胎冲剂；地屈孕酮；肾虚型；基质细胞衍生因子；基质金属蛋白酶

[中图分类号]R714.21 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2021.04.006

先兆流产在妊娠期间发生率为15%～20%[1]，其发病因素包括胚胎因素、母体因素（全身性疾病、内分泌功能异常、免疫功能异常、生殖器异常、强烈应激与不良习惯）、父亲因素、环境及其他未知因素[2]，而母胎界面血管新生障碍是导致流产的直接原因，血管内皮细胞、血管细胞因子及其受体表达失衡都可使得母胎界面血管生成发育过程出现异常，导致流产的发生[3]。补肾安胎冲剂是安徽中医药大学第一附属医院依据“肾主生殖”中医理论，以“寿胎丸”为基础所创制的院内制剂。前期研究[4]表明，补肾安胎冲剂可以通过促进胎盘血管建立和新生，达到保胎功效。为进一步探讨该药对母胎界面血管重铸相关调控因子的影响，本研究以肾虚型早期先兆流产患者为研究对象，观察补肾安胎冲剂联合地屈孕酮的临床疗效及其对血清基质细胞衍生因子-1α（stromal cell derived factor-1α，SDF-1α）、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）水平的影响，现报道如下。

基金项目：国家自然科学基金项目（81804133）

作者简介：余欣慧（1983- ），女，博士，主治医师

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照第9版《妇产科学》[2]制定早期先兆流产西医诊断标准。有停经史，可有早孕反应，阴道少量流血，伴有阵发性下腹痛或腰酸不适；尿人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotrophin，HCG）或者血HCG升高；超声检测显示子宫增大，宫内妊娠，孕囊或胚胎发育与停经周数相符；妇科检查显示宫颈口未开，胎膜未破，子宫增大，大小与停经周数相符。

参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》[5]制定肾虚型中医证候诊断标准。主症：阴道少量流血，血色暗淡；小腹坠痛；腰酸痛。次症：头晕耳鸣；两膝酸软；小便频数，夜尿多；或曾屡次堕胎。舌象脉象：舌质淡，苔薄白，脉沉细滑尺弱。以上主症必备，次症符合任意2项或以上，结合舌苔及脉象即可辨为肾虚证。

1.2 纳入标准 符合上述西医及中医诊断标准；年龄20～35岁；孕周6～10周，未接受相关治疗；签署知情同意书者。

1.3 排除标准 生殖道畸形；合并心脑血管、肝肾系统严重疾病，造血功能异常，精神疾病；首诊时即为胚胎停止发育、异位妊娠、葡萄胎、难免流产等疾

病；过敏体质或对本药已知成分过敏者；近期接受过药物治疗，难以确定疗效者。

1.4 一般资料 将60例2019年9月至2020年9月就诊于安徽中医药大学第一附属医院妇科的肾虚型早期先兆流产患者，按照随机数字表法分为治疗组和对照组，每组30例。其中治疗组年龄21～30岁，平均年龄(25.69±2.23)岁；孕周6～10周，平均孕周(7.77±1.20)周；流产次数0～2次，平均流产次数(1.03±0.67)次。对照组年龄22～33岁，平均年龄(26.61±2.53)岁；孕周6～10周，平均孕周(7.79±1.26)周；流产次数0～2次，平均流产次数(0.97±0.61)次。两组年龄、孕周、流产次数比较，差异均无统计学意义(年龄：$t=-1.54$，$P=0.128$；孕周：$t=-0.063$，$P=0.950$；流产次数：$t=0.402$，$P=0.689$)。

2 方法

2.1 治疗方法 治疗组：采用补肾安胎冲剂(系安徽中医药大学第一附属医院制剂室制成，由菟丝子、续断、桑寄生、熟地黄、炙黄芪、炒白术、党参、苎麻根等药物组成，皖药制字BZ20080017)，每次40 mL，每日3次；同时使用地屈孕酮(每片10 mg，荷兰Abbott Biologicals B.V公司生产，由安徽中医药大学第一附属医院西药房提供，进口药品注册证号H20170221)，每次10 mg，口服，每日3次。连续用药2周。

对照组：采用地屈孕酮每次10 mg，口服，每日3次。连续用药2周。

2.2 观察指标

2.2.1 临床症状 包括阴道出血情况，腰酸、小腹疼痛或下坠程度，是否伴有头晕耳鸣、夜尿频多、两膝酸软或无力等症状，舌象脉象。

2.2.2 彩色多普勒超声检查胚胎情况 采用PHILIPS IE Elite型彩色多普勒超声诊断仪(凸阵探头，频率1～5 MHz)检查胚胎发育情况。

2.2.3 酶联免疫吸附法检测血清SDF-1α、MMP-9水平 治疗前后采集患者空腹外周静脉血4 mL，分离血清后置入干燥EP管中，立即放入－80 ℃冰箱冷冻，待标本全部收集完成后统一使用ELISA法检测血清SDF-1α、MMP-9水平。

以上观察指标均于治疗前和治疗后各检测1次。

2.3 疗效评价标准

2.3.1 中医证候评分标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]制定中医证候评分标准，分为主要症状和次要症状两部分，按照“无”“轻度”“中度”“重度”，主要症状分别计0、3、6、9分，次要症状分别计0、1、2、3分。见表1。

表1 症状评分标准

症状	无	轻度	中度	重度
主症				
阴道流血时间	无	≤5 d	6～9 d	≥10 d
出血量	无	时有时无，点滴而下	淋漓难净，量少	持续不净，需要使用卫生巾
小腹疼痛或坠胀	无	小腹疼痛或坠胀时有时无	小腹疼痛或坠胀持续存在	小腹疼痛伴坠胀持续存在
腰酸痛	无	色红偏淡，质略稀	色淡红，质稀	色淡，质极稀
次症				
头晕耳鸣	无	偶有	时有时无	持续存在
夜尿频数	无	2次	3次	≥4次
两膝酸软	无	时有时无	持续存在	不欲行走

2.3.2 综合疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]制定综合疗效判定标准。疗效指数＝(治疗前积分－治疗后积分)/治疗前积分×100%。①痊愈：治疗5 d内阴道流血停止，腹痛及腰酸等症状消失；B超检测结果提示子宫大小、胚胎发育与孕周相符；疗效指数≥95%。②显效：治疗后7 d内阴道流血停止，腹痛、腰酸等症状明显减轻；B超检测结果提示子宫大小、胚胎发育与停经周数基本相符；70%≤疗效指数＜95%。③有效：治疗后10 d内阴道流血停止，腹痛、腰酸等症状有所减轻；B超检测结果提示子宫大小、胚胎发育与停经周数基本相符；30%≤疗效指数＜70%。④无效：治疗后阴道流血未见减少，腹痛、腰酸等症状未减轻或加重；B超检测结果提示子宫大小、胚胎发育与停经周数基本相符或小于停经周数，胚胎停止发育；疗效指数＜30%。

2.4 统计学方法 采用SPSS 21.0进行数据的统计学处理。其中计量资料采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。等级资料采用Mann-Whitney U检验。治疗前后数据比较采用配对t检验或Wilcoxon检验；两组数据比较，采用两个独立样本t检验或Mann-Whitney U检验；两组治疗前后差值分布比较，采用Mann-Whitney U检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后综合疗效比较 两组患者综合疗效分布比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，结合平均秩次可以认为治疗组综合疗效优

于对照组。见表2。

表2 两组患者综合疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照	30	5	13	9	3	35.40	−2.367	0.018
治疗	30	9	18	2	1	25.60		

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较 治疗前两组患者症状总积分和各症状积分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比较，两组治疗后症状总积分和阴道流血时间、出血量积分均明显降低（$P<0.05$），治疗组的小腹疼痛或坠胀、腰酸痛、头晕耳鸣、夜尿频数、两膝酸软积分均明显降低（$P<0.05$）；对照组的以上症状积分与治疗前无显著差异（$P>0.05$）。除出血量积分外，治疗组各症状积分和总积分降低程度明显大于对照组（$P<0.05$）。见表3。

表3 两组患者中医症状积分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	阴道流血时间积分			出血量积分			小腹疼痛或坠胀积分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	5.70±2.28	4.60±2.58*	1.10±1.84	5.50±2.50	4.40±2.58*	1.10±2.16	5.80±2.07	5.50±2.24	0.30±0.92
治疗	30	6.20±2.48	3.80±2.22*	2.40±2.14#	5.30±2.18	3.20±2.48*	2.10±2.25	5.20±2.22	3.30±2.14*	1.90±2.01#

组别	n	腰酸痛积分			头晕耳鸣积分			夜尿频数积分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	5.10±1.79	5.07±1.72	0.03±0.67	1.13±0.94	0.93±0.83	0.20±0.55	1.10±1.06	1.07±1.01	0.03±0.18
治疗	30	4.80±2.17	2.90±2.67*	1.90±2.16#	1.03±0.96	0.47±0.63*	0.57±1.04#	1.07±0.94	0.53±0.63*	0.53±0.78#

组别	n	两膝酸软积分			总积分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	1.50±0.73	1.42±0.67	0.08±0.35	25.80±5.35	22.90±5.28*	2.90±3.50
治疗	30	1.33±0.8	0.60±0.62*	0.73±0.64#	24.93±6.06	14.80±5.89*	10.13±5.72#

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组比较，# $P<0.05$

3.3 两组患者治疗前后血清SDF-1α、MMP-9水平比较 与治疗前比较，对照组血清SDF-1α、MMP-9水平均呈升高趋势，但差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗组血清SDF-1α、MMP-9水平较治疗前显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；治疗组SDF-1α、MMP-9水平升高值均显著大于对照组（$P<0.05$）。见表4。

表4 两组患者治疗前后血清SDF-1α、MMP-9水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MMP-9/(ng/mL)			SDF-1α/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	6.18±2.39	6.35±2.45	0.17±0.60	416.20±64.3	418.90±66.8	2.74±11.17
治疗	30	6.71±2.57	11.99±3.69*	5.28±1.44#	402.50±65.3	469.60±74.8*	67.05±15.71#

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组比较，# $P<0.05$

4 讨论

先兆流产是育龄妇女妊娠期常见疾病之一，是指妊娠28周以前，先出现少量的阴道流血，继而出现阵发性下腹痛或腰痛，盆腔检查宫口未开，胎膜完整，无妊娠物排除，子宫大小与孕周相符的现象[6]。中医认为先兆流产属于“胎漏”“胎动不安”范畴。《女科经纶·引女科集略》云：“女之肾脉系于胎……若肾气亏损，便不能固摄胎元。”即肾与冲任密切相关，肾气充沛，则气血冲任充沛，肾气不足，则冲任不固，不能载胎养胎。从受孕到分娩的整个妊娠过程都与“肾”密切相关，补肾为固胎之本，临床中治疗先兆流产以补肾法最为常见。

补肾安胎冲剂是安徽中医药大学第一附属医院运用多年的院内制剂，具有补肾健脾、益气安胎的作用，临床疗效显著[7]。补肾安胎冲剂由菟丝子、续断、桑寄生、熟地黄、炙黄芪、炒白术、党参、苎麻根等药物组成。方中菟丝子平补肾阴肾阳，入脾经滋养后天，补而不腻滞，为治疗流产最常用药。张锡纯谓：“愚以千百味中药中，得一最善治流产之药，乃菟丝子是也。”党参力能健运中气，补益而不滋腻，与菟丝子同用，具有补先天益后天之效，故二者共为君药。熟地黄为滋补肝肾之要药，精血同补，滋养胎

元。桑寄生可补肝肾固冲任,《药性论》谓其"能令胎牢固,主怀妊漏血不止"。续断补益肝肾、调理冲任,有固本安胎之功。黄芪可益气生血,且可健运脾胃。以上四药共为臣药,助君药补益精血、固本安胎。黄芩清热安胎,白术固下安胎,两药配伍共为"安胎圣药"。苎麻根甘咸入心,《医林纂要·药性》谓其"能布散其光明而不为郁热,此安胎良药也"。女贞子、墨旱莲两味药物合用,能平补肝肾而不滋腻,清热凉血而安胎。此五味药物可佐制君臣药之热,防君臣药之腻,并增君臣药之效。纵观全方,可谓补而不热、滋而不腻。该药通过平补肝肾,使精血生化有源,胞脉得充;健补脾胃,使气血化生充足,胎元得固。前期临床研究提示,补肾安胎冲剂通过调整免疫内分泌系统而达到保胎的目的[7]。实验研究显示,补肾安胎冲剂可以通过调控 VHL/HIF-1α 信号通路改善复发性流产小鼠母胎界面血管重铸[8],通过影响血管内皮生长因子促进母胎界面血管生成[9],可修复反复自然流产小鼠蜕膜组织中破坏的血管内皮细胞结构,改善血管生成和细胞器完整,对蜕膜血管生成具有明确的促进作用[10]。

地屈孕酮是从薯蓣类植物中提取的天然孕激素,是与天然黄体酮活性相似的孕激素。这种使用特殊紫外线诱导形成"逆转"结构的孕激素,具有高度生物可利用度,是几乎只与孕激素受体结合的高选择性孕激素[11]。其全部作用均由孕酮受体介导,与其他受体结合少,不良反应小,口服易吸收。2015年中华医学会生殖医学分会、中华医学会围产医学分会、中华医学会计划生育学分会达成专家共识[12]:一定水平的孕激素对妊娠的维持至关重要,妊娠7周前切除黄体可导致流产,而外源性孕激素的补充,可使妊娠得以维持。因此,西医临床常使用地屈孕酮治疗先兆流产。

本研究结果显示,经治疗后两组早期先兆流产患者的阴道流血均有明显改善,但补肾安胎冲剂联合地屈孕酮的临床疗效显著优于单纯使用地屈孕酮,而且联合用药在减轻腰酸腹痛、头晕耳鸣、夜尿频多、两膝酸软等方面的疗效优于单用西药,临床症状的减轻可使患者生活质量提高,增加患者保胎的信心。研究发现,随着妊娠的进展,对照组和治疗组的 SDF-1α、MMP-9 水平均较治疗前升高,提示以上细胞因子在维持妊娠过程中起到重要作用。SDF-1α 在许多组织中均有表达,在参与胚胎发育、新血管生成、免疫细胞的募集等过程中起关键作用[13],外源性干预 SDF-1α 及其受体 CXCR4 的表达,可以改善小鼠母胎界面血管生成,降低小鼠流产率[14]。MMP-9 具有降解细胞外基质活性,调节滋养层侵袭螺旋动脉功能及促进细胞迁移和血管生成的作用[15]。刘丽媛等[16]研究显示,自然流产患者 MMP-9 mRNA 水平显著下降,推测其低表达状态使滋养细胞入侵及降解子宫蜕膜基质能力下降,从而导致胎盘血管生成阻碍。

本研究结果提示,补肾安胎冲剂联合地屈孕酮治疗肾虚型早期先兆流产疗效显著,其机制可能为上调 SDF-1α 及 MMP-9 水平,调节滋养细胞侵袭功能,从而纠正母胎界面血管生成障碍,改变妊娠结局。

参考文献:

[1] 蔡燕红.黄体酮与间苯三酚分别联合绒毛膜促性腺激素在先兆流产治疗中的疗效对比[J].河北医药,2017,39(9):1309-1311.

[2] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:70.

[3] 王媛中,李元琪,李伟莉.母胎界面血管生成调控因子与复发性流产的研究[J].长春中医药大学学报,2017,33(6):979-983.

[4] 李伟莉,余欣慧,刘明敏,等.补肾安胎冲剂调节 TGF-β1 及其下游 PI3K/AKT 信号通路改善复发性流产小鼠母胎界面血管生成[J].北京中医药大学学报,2020,43(2):125-132.

[5] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:253-258.

[6] 杜黎黎,蔡璐,王林.先兆流产患者保胎后妊娠结局的相关影响因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(3):629-631.

[7] 李伟莉,王征,储继军,等.补肾安胎冲剂对早期自然流产 β-HCG、P 及 T 细胞亚群的影响[J].中华中医药学刊,2008,26(11):2400-2402.

[8] 郝乐乐,李伟莉,吴花,等.补肾安胎冲剂调控 VHL/HIF-1α 信号通路改善复发性流产小鼠母胎界面血管生成的实验研究[J].安徽中医药大学学报,2020,39(1):65-69.

[9] 熊程俏,李伟莉.反复自然流产小鼠蜕膜 VEGF、VEGFR2 的表达及中药干预研究[J].中医药临床杂志,2013,25(2):164-166.

[10] 李伟莉,杨璇,李肖凤.补肾安胎冲剂对复发性自然流产小鼠蜕膜组织超微结构的影响[J].安徽中医药大学学报,2015,34(5):65-69.

[11] 刘聪,李丽玮,田秦杰.妊娠期使用地屈孕酮的有效性与安全性[J].生殖医学杂志,2020,29(1):135-139.

[12] 孙赟,刘平,叶虹,等.黄体支持与孕激素补充共识[J].生殖与避孕,2015,35(1):1-7.

[13] 任亮.趋化因子CXCL12及其受体CXCR4/CXCR7在人早孕期母-胎界面的表达及其生物学功能[D].武汉:武汉大学,2015.
[14] 张钰,王建梅,顾艳,等.调节趋化因子CXCL12、CCL2、RANTES及其受体表达对自然流产模型小鼠妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2015,30(15):2407-2411.
[15] REN Z L,CUI N,ZHU M L,et al. Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types Ⅰ and Ⅳ in hypertensive pregnancy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(1):H33-H47.
[16] 刘丽媛,何俊琳,刘学庆,等. PI3k/Akt信号通路及MMP-2、MMP-9在正常妊娠及自然流产绒毛组织中的表达[J].重庆医科大学学报,2014,39(11):1511-1515.

(收稿日期:2020-12-26)

Clinical Effect of Granules for Tonifying the Kidney and Preventing Miscarriage Combined with Dydrogesterone in Treatment of Early Threatened Abortion with Kidney Deficiency: An Analysis of 30 Cases

YU Xin-hui, JIANG Ping

(*The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of granules for tonifying the kidney and preventing miscarriage combined with dydrogesterone in the treatment of early threatened abortion with kidney deficiency and its effect on the levels of stromal cell derived factor-1α(SDF-1α) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods** A total of 60 patients with early threatened abortion with kidney deficiency were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the treatment group were given oral granules for tonifying the kidney and preventing miscarriage combined with dydrogesterone, and those in the control group were given oral dydrogesterone; the course of treatment was 2 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of traditional Chinese medicine (TCM) symptom score before and after treatment and overall response after treatment, and ELISA was used to measure the changes in the levels of SDF-1α and MMP-9. **Results** The treatment group had significantly better overall response than the control group ($P<0.05$). After treatment, both groups had significant reductions in total TCM symptom score and the scores of vaginal bleeding time and bleeding volume ($P<0.05$), and the treatment group had significant reductions in the scores of lower abdominal pain or bulge, lumbago, dizziness and tinnitus, frequency of nocturia, and soreness and weakness of both knees ($P<0.05$). Compared with the control group, the treatment group had significantly greater reductions in total score and the scores of all symptoms except bleeding volume ($P<0.05$). The treatment group had significant increases in the levels of SDF-1α and MMP-9 after treatment ($P<0.05$), and the treatment group had significantly greater increases than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Granules for tonifying the kidney and preventing miscarriage combined with dydrogesterone has a marked clinical effect in the treatment of early threatened abortion with kidney deficiency and can improve patients' clinical symptoms and quality of life, possibly by upregulating the levels of SDF-1α and MMP-9 and correcting angiogenesis disorder at the maternal-fetal interface.

[**Key words**]Threatened abortion; Granules for tonifying the kidney and preventing miscarriage; Dydrogesterone; Kidney-deficiency; Stromal cell derived factor; Matrix metalloproteinase