

蜂花合剂 I 号治疗药物流产后 阴道出血的临床研究[※]

● 谢德聪* 陈虹冰 江敏 魏霖 李英 白乔

关键词 蜂花合剂 I 号 药物流产 阴道出血 尿 β -HCG 病理学检查

米非司酮配伍米索前列醇终止妊娠称为药物流产(以下简称药流),以其具简便、安全、流产率高,可免除手术之苦等优点,临床已普遍运用,但药流后出血时间过长和失血量过多仍是药物流产后急需解决的问题^[1]。蜂花合剂 I 号方是我们多年临床应用的有效方药,该方根据产后多虚多瘀的特点,以活血化瘀,益气养血之法立方,临床研究表明其能有效缩短药流后阴道出血时间、减少出血量。其机理可能与该方使绒毛间质水肿变性,滋养叶细胞坏死变薄,加速尿 β -HCG(绒毛膜促性腺激素)下降有关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 90 例均来源于 2005 年 2 月到 2005 年 12 月福建中医学院附属第二人民医院妇科门诊妊娠 35-49 天,本人自愿要求使用药物终止妊娠,年龄在 20-35 岁,无药物流产禁忌证的宫内早孕健康妇女。用随机数字表法分为治疗组(蜂花合剂 I 号)、对照组(生化汤)、空白组(不予药物)各 30 例。三组临床基本特征经统计学处理无显著性差异($P > 0.05$)各组对象临床资料具有良好的可比性。见表 1。

表 1 三组观察对象临床基本特征比较($n=30, \bar{x} \pm SD$)

组别	年龄(y)	孕次	产次	孕龄(d)	孕囊直径(cm)
空白组	26.67 ± 9.04	2.40 ± 2.98	0.50 ± 1.12	42.67 ± 8.95	13.27 ± 11.12
对照组	27.40 ± 9.67	2.30 ± 2.19	0.43 ± 0.99	42.20 ± 9.08	13.37 ± 11.70
治疗组	26.10 ± 8.86	2.47 ± 3.16	0.40 ± 0.98	42.47 ± 9.04	13.07 ± 9.67
	P = 0.563	P = 0.903	P = 0.756	P = 0.925	P = 0.976

注:经 t 检验, $P > 0.05$ 。

1.2 纳入病例标准 ①符合早孕诊断标准;②停经天数(从末次月经第 1 天算起)不超过 49 天,本人自愿要求使用药物终止妊娠的 20-35 岁健康妇女;③妇科检查:子宫大小与妊娠天数相符;④试验室检查:阴道清洁度 < III 度、滴虫、念珠菌检查为阴性;⑤B 超检查:胚囊平均直径 ≤ 25 mm 者,确诊为宫内妊娠。

1.3 排除病例标准 ①有米非司酮、前列腺素禁忌

证;②妊娠前 3 个月月经不规则者;③胚囊大小与停经时间不相符,或末次月经不确切者;④此次妊娠 3 个月前有药物流产史和类固醇激素用药史者。

1.4 研究方法

1.4.1 给药方法 药流给药方法:米非司酮(北京紫竹药业, 25mg/片),早晚 9 时各服 25mg,共服 3 天,第 4 天 8:00 空腹顿服米索前列醇(英国 searle 公司生产, 200 μ g/片)600 μ g,留院观察 4 小时。治疗方法:于服米索前列醇 4 小时后不论孕囊有无排出治疗组加服蜂花合剂 I 号方(由蜂房、花蕊石、山楂、当归、川芎、黄芪等组成)代煎药液 1 包(每包 100ml,由本院

※基金项目 福建省教育厅资助项目(项目编号:JA97153)

*作者简介 谢德聪,女,主任医师、教授、硕士生导师。从事中医妇科研究。

•作者单位 福建中医学院附属第二人民医院(350003)

煎药室制备),日二次,计服3天;对照组口服生化汤《付青主女科》(当归、川芎、桃仁、炮姜、炙甘草)40ml(本院制剂室制备,250ml/瓶),日二次,计服3天;空白组不服任何其他药物。

1.5 观察指标

1.5.1 药流后阴道出血总量评分 以评分指数来评估出血量,根据孙氏^[2]阴道出血总量评分法,以自身平时月经量作对照,设4个等级,比平时月经量少为1级,与平时月经量相等为2级,略多于平时月经量为3级,明显多于平时月经量为4级;各阶段的量级×时间(天)之总和为总分,分数越多提示出血量越多。

1.5.2 阴道出血持续时间 记录从服用米索前列醇后阴道连续或间断出血的时间;

1.5.3 尿β-HCG定量 服米非司酮前1天,服米索前列醇后2周分别测尿β-HCG值(由本院中心实验室专人用化学发光法测定)。

1.5.4 流产物组织病理学检查 取自服用米非司酮之日起同时服蜂花合剂I号方日1剂×3天,及空白组药流者排出的绒毛团各10例,于绒毛明显处取0.3~0.5cm×0.5~1.0cm大小组织一块及时固定于10%甲醛溶液中,将固定好的组织常规脱水、透明、石蜡包埋、切片、作常规HE染色,镜下观察绒毛、滋养细胞的组织变化。

1.5.5 流产效果

1.5.6 完全流产者月经恢复时间

1.5.7 用药后近期不良反应

1.6 疗效标准

1.6.1 阴道出血时间效果 根据何氏^[3]、严氏^[4]报道采用下列标准:显效:胚囊排除后阴道出血干净或基本干净≤9d。有效:胚囊排除后阴道出血干净或基本干净在10~15d。无效:胚囊排除后阴道出血干净或基本干净>15d。

1.6.2 流产效果 根据乌氏^[5]《药物流产使用方法的建议》采用以下标准:完全流产:用药后胚囊自行完整排出或虽未见胚囊完整排出,但经超声检查宫内无妊娠物残留,出血自行停止,尿β-HCG阴性,子宫大小恢复正常。不全流产:用药后胚囊排出,在随诊过程中因出血过多或时间过长而行刮宫术,刮出物病理证实绒毛或蜕膜者。失败:服药后第8天未见胚囊排出,经B超证实胚胎继续增大;并见胚芽及心管搏动者为继续妊娠;胚胎停育者最终采用负压吸宫术终止妊娠者。

1.7 统计学方法 等级资料用Radit检验;计数资料用χ²检验;计量资料用t检验,应用SPSS10.0统计软

件和EXCEL软件辅助处理数据。

2 结果

2.1 阴道出血总量评分 见表2。

表2 阴道出血总量评分比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	评分(分)
治疗组	30	19.20 ± 11.21
对照组	30	23.07 ± 14.93
空白组	30	28.47 ± 13.17

阴道出血总量评分治疗组小于对照组($P < 0.05$),明显小于空白组($P < 0.01$)。

2.2 阴道出血持续时间 见表3。

表3 阴道出血持续时间的比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	阴道出血持续时间(天)
治疗组	30	10.77 ± 4.87
对照组	30	12.60 ± 5.70
空白组	30	15.43 ± 6.50

治疗组阴道出血持续天数短于对照组及空白组。治疗组与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),与空白组比较有非常显著性差异($P < 0.01$)。

2.3. 出血时间效果 见表4。

表4 出血时间效果比较

组别	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率%
治疗组	8(26.67)	18(60.0)	4(13.33)	26(86.67)
对照组	5(16.67)	20(66.67)	5(16.67)	25(83.33)
空白组	3(10.0)	7(23.33)	20(66.67)	10(33.33)

治疗组、对照组总有效高于空白组($P < 0.01$),治疗组与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.4 尿HCG的比较 见表5。

表5 服药前后尿HCG值的比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	服药前尿	服药两周后三组尿
		HCG(IU/ml)	HCG(IU/ml)
治疗组	30	26630.54 ± 7863.63	144.41 ± 22.13
对照组	30	28776.72 ± 8163.28	260.54 ± 49.80
空白组	30	29695.69 ± 7145.52	542.12 ± 96.62

治疗前三组尿HCG具可比性($P > 0.05$),治疗两周后三组尿HCG值显著下降,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.01$),治疗组尿HCG值低于对照组($P < 0.05$),明显低于空白组($P < 0.01$)。

2.5 流产物组织病理学检查 选择空白组及服用米非司酮1小时后加服蜂花合剂I号组各8例,绒毛组

织做光镜下病理学检查。蜂花合剂 I 号组绒毛组织光镜下可见血管扩张,2 例绒毛组织基本正常,6 例绒毛组织存在不同程度的间质水肿,绒毛间质纤维化,部分呈退行性变,滋养细胞变薄,部分坏死。说明蜂花合剂 I 号可使绒毛的病理变化加重。空白组绒毛组织基本正常,无上述病理改变,绒毛组织无水肿,但直径较大,间质为疏松的原始间充质,间质细胞为星芒状,其直径较大,其小血管内可见有棱红细胞,绒毛表面两层滋养细胞。

2.6 流产效果的比较 见表 6。

表 6 流产效果的比较

组别	例数	完全流产	不完全流产	失败
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
治疗组	30	27(90.0)	3(10.0)	0(0)
对照组	30	25(83.33)	5(16.67)	0(0)
空白组	30	28(93.33)	2(6.67)	0(0)

三组完全流产率及不全流产率比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.7 服药后近期不良反应发生率比较 见表 7。

表 7 用药后近期不良反应发生率的比较

组别	恶心	呕吐	腹痛*	腹泻	发生率
治疗组	1	2	3	0	20.0%
对照组	3	1	3	0	23.33%
空白组	2	2	4	1	30.0%

注: * 腹痛的判定标准:药物流产时腹痛较明显,难以忍受。

三组不良反应发生率无显著差异($p > 0.05$)。

2.8 完全流产者月经恢复时间比较 见表 8。

表 8 完全流产者月经恢复时间比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	月经恢复时间(天)
治疗组	27	30.21 \pm 2.65
对照组	25	32.22 \pm 2.64
空白组	28	33.39 \pm 4.43

三组完全流产者月经恢复时间无显著差异($p > 0.05$)。

3 讨论

药物流产以其具简便、安全、高效等优点,在我国每年有数百万非计划妊娠者采用。其突出的副作用是药流后阴道出血时间较长和出血量过多。国内多中心临床研究结果显示,药流后阴道出血多于月经量者约占 25% - 30%^[6],药物流产后平均阴道出血时间分别为(14.1 \pm 8.5)d、(14.9 \pm 8.5)d、(15 \pm 9.15)d,平均 14d、15d 不等^[7-8]。本组资料空白组平均阴道

出血天数为(15.43 \pm 6.50)d,与上述文献报道基本一致。王氏报道目前国际公认药流后阴道流血持续 14 天为正常^[9],较负压吸宫术后阴道流血持续时间(7d 为正常)明显延长,影响了药流者身体康复,因此探讨缩短药物流产后阴道流血的时间和减少出血量,对确保药流妇女的身体康复和生殖健康有重要意义。

3.1 药流后阴道出血的病因病理 药流后阴道出血是指药流后“阴道过长时间持续出血,甚或月余不止的一种病证……可归于中医学产后恶露不绝^[10]”。出血的原因,西医一致认为主要是妊娠物残留,宫缩乏力,继发宫腔感染所致。中医认为妊娠物残留为“瘀”,瘀阻子宫,旧血不去,好血难安,相兼而下;宫缩乏力为药流耗气伤血,出血日久,气随血耗,阴随血伤;正气不足,易感外邪,故其病机正如《胎产新法》“产后恶露不止,由于产时伤其经血,虚损不足,不能收摄,或恶露不尽,则好血难生,相兼而下,日久不止”,又云“火动病热、下血日久不止”,其病机不外于虚、瘀、热三个方面。从本组病例观察,不全流产阴道流血难以自止者 98% 清宫病例见妊娠物。药流为人工堕胎,冲任损伤较重,笔者也观察到部分流血不易自止者与流产后未休息,操劳过度有关,也有的则由于房事,符合中医产后“多虚多瘀”的特点。

3.2 蜂花合剂 I 号方对药物流产后阴道出血的影响

蜂花合剂 I 号以蜂房、花蕊石合益母草、山楂、蒲黄、泽兰化瘀畅流,活血止血,以黄芪合当归、川芎益气补血、活血生新,全方具活血化瘀,益气养血之功,较之生化汤生新血化瘀血,增加了黄芪之益气生新,蜂房的消肿解毒。故于前期临床应用使药流后阴道流血时间缩短至 8.61 \pm 2.97 天,相关研究已做报道^[11]。本研究结果显示治疗组阴道出血总量评分 19.20 \pm 11.21 分,小于对照组 23.07 \pm 14.39 分,比较有显著性差异($P < 0.05$),与空白组 28.47 \pm 13.17 分比较有非常显著性差异($p < 0.01$);阴道出血持续时间,治疗组平均为 10.97 \pm 4.87d,与对照组 12.66 \pm 5.70d 比较有显著差异($p < 0.05$),与空白组 15.43 \pm 6.50d 比较有非常显著性差异($p < 0.01$);阴道出血时间效果比较,虽然治疗组与对照组无显著性差异,但与空白组比较有非常显著性差异($p < 0.01$)。结果再次显示蜂花合剂 I 号能有效缩短药流后阴道出血时间,减少阴道出血量,是治疗药流后出血的有效方药。本组资料中治疗组阴道出血持续时间 10.97 \pm 4.87d,较之前期研究 8.61 \pm 2.97d 长,可能与样本量小、蜂花合剂剂型、时间差等有关,但较桑氏^[7]的大规

模引入性研究中阴道出血平均 14.45 天明显缩短。

3.3 蜂花合剂 I 号方治疗药流后阴道出血机理探讨

3.3.1 收缩子宫,祛瘀止血 妊娠物残留是药流后出血的主因。药理研究表明,蜂花合剂 I 号中益母草、蒲黄、山楂、当归、川芎等对子宫均有很强的收缩和凝血、止血作用^[12],而促进内膜剥脱,逐瘀以生新,有药物刮宫作用;同时子宫肌肉收缩又可压迫血管而止血。黄芪、当归益气生肌、养血活血,可促进子宫内膜再生。顾氏认为黄芪能兴奋子宫平滑肌,使其加强收缩,并具有生殖内分泌作用^[13]。方中花蕊石、仙鹤草等协同止血,因此药流后加服蜂花合剂 I 号方活血化瘀、持久宫缩,延长药物作用时间以加速蜕膜变性、剥离,促进残留妊娠物排出,内膜修复以达止血。

3.3.2 改善血液循环,调节凝血与纤溶系统的平衡

聂氏认为药流后恶露不尽的患者整体存在血瘀的同时,也存在纤溶的亢进,凝血与纤溶的平衡失调而致出血^[14]。应用抗纤溶药物可缩短出血的时间。现代药理研究表明蜂花合剂 I 号方中花蕊石、山楂、蒲黄、仙鹤草等化瘀止血药有改善循环和促进凝血的作用^[15,16,12];黄芪、益母草具有抑制血小板聚集,改善微循环的作用^[12],补气药与活血药配伍,可增强活血之力,调节人体内环境,改善内在瘀血机制,从而减轻对纤溶系统的刺激。

3.3.3 免疫调节作用 妊娠是同种异体的移植,药流后绒毛膜促性腺激素、雌激素、孕激素等激素水平迅速下降,机体的免疫功能降低^[17]。中医认为“小产重于大产”药流后失血耗气,气血虚弱,正气不足,机体免疫低下,可诱发局部慢性炎症等,而炎症又可影响子宫收缩,加重出血。药理研究表明黄芪可增强机体免疫力,加强子宫收缩,利于血性恶露排出和子宫复旧^[18]。

3.3.4 抗炎作用 继发性炎症也是药流后阴道出血淋漓不净的原因之一。米非司酮终止早孕,直接作用于粘膜组织,导致绒毛组织继发性变,坏死,损伤的细胞释放炎症介质,导致子宫内膜发生非特异性炎症。药理实验证明^[19]蜂花合剂中君药蜂房具有抗炎、抗菌、镇痛、抗癌等作用,蜂房水煮去渣,药液具去腐生肌,消炎止痛作用。川芎、当归、黄芪对大肠杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌等均有抑制作用^[12]。

3.3.5 促进绒毛变性、加快尿 HCG 下降 蜂房味甘,性平,有毒,具祛风攻毒,消肿止痛之功,除做外用,还可用于治疗胃癌,子宫内膜癌等。受抗肿瘤药物氨甲喋呤用于宫外孕杀胚的启示,笔者试用妊娠禁服药之蜂房治药流出血、意在观察其对绒毛的影响,这是初衷。

本实验研究表明:8 例加服蜂花合剂 I 号药流者排出绒毛组织光镜下可见血管扩张,2 例绒毛组织基本正常,6 例绒毛组织存在不同程度间质水肿、绒毛间质纤维化,部分呈退行性变,滋养细胞变薄,部分坏死。空白组绒毛组织基本正常,无上述病理改变。药流后尿 HCG 下降与绒毛活性成正相关。本实验治疗组药流后 2 周尿 HCG < 100IU/ml 者比例大于对照组与空白组,比较有非常显著性差异($p < 0.01$)。绒毛病理检验的报告表明,蜂花合剂 I 号有致绒毛水肿和滋养细胞坏死的作用,从而加速尿 HCG 下降,这可能是蜂花合剂 I 号缩短药流后出血时间和减少出血量的主要机理。

参考文献

- [1] 邹燕,李幼平,雷贞武,等.米非司酮配伍米索前列醇行药物流产的安全性评价[J].中华妇产科杂志,2004,39(1):39-42.
- [2] 孙惠兰,杨梅雨,马冬梅.血竭加味汤对药物流产阴道出血量和出血时间的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2001,21(11):828-830.
- [3] 何惠玲,王志红,郑沁.药物流产后不同时间应用宫缩药的效果比较[J].职业与健康,2004,20(3):110-111.
- [4] 严福生,谢小云,黄晓魁,等.清宫汤协助药物流产的临床与实验研究[J].安徽中医学院学报,2003,22(5):23-26.
- [5] 乌毓明.药物流产使用方法的建议[J].中国实用妇科与产科杂志,2000,16(1):584.
- [6] 韩向阳,孙敬霞,韩燕燕.药物流产并发症的种类处理和预防[J].中国实用妇科与产科杂志,2000,16(10):589.
- [7] 桑卫国,贺昌海,邵庆翔,等.米非司酮配伍米索前列素终止早孕 17523 例的大规模引入性研究[J].中国临床药理学杂志,1999,15(5):323-329.
- [8] 贺昌海,高尔生,陈俊康,等.米索前列醇和 PG05 米非司酮终止早孕的临床多中心随机比较[J].生殖与避孕,1994,14(1):41-45.
- [9] 王学瑞.中药治疗药物流产后出血的疗效观察[J].中医杂志,1993,34(8):491-492.
- [10] 肖承棕,贺稚平.现代中医妇科治疗学.北京:人民卫生出版社,2004:314.
- [11] 谢德聪,吴冬梅,徐萍.蜂花合剂 I 号缩短药物流产后阴道流血时间的临床研究[J].中医药通报,2002,1(2):14-16.
- [12] 上海中医学院方药教研室.中药临床手册[M].上海:上海人民卫生出版社,1977:265,305,315,391,261.
- [13] 顾小痴.中药补中益气汤治疗了宫脱垂疗效及其药理学研究的初步报告[J].天津医药,1993,34(8):491-492.
- [14] 聂磊,宋淑欣,李焕歌.6-氨基己酸在药物流产中的应用[J].河南医科大学学报,2001,36(5):637-638.
- [15] 彭智聪,张少文,康重阳,等.花蕊石炮制前后止血作用的比较[J].中华中药杂志,1995,2(9):538.
- [16] 毕焕春.矿物中药与临床[M].北京:中国医药科技出版社,1992:94.
- [17] 王梦玫.临床生殖免疫学[M].上海:上海科技出版社,2000:33.
- [18] 沈映碧.中药药理学[M].上海:上海科技出版社,1997:164.
- [19] 李琳.露蜂房的研究和应用[J].中草药,1998,29(4):277-280.