

当归芍药散合寿胎丸加减治疗早期先兆流产合并子宫肌瘤 42 例*

吴俞虹* 刘萍萍 吴湏婷 王玲 郭志清 陈锦红[▲]

摘要 目的:探讨当归芍药散合寿胎丸加减治疗肾虚血瘀型早期先兆流产合并子宫肌瘤的疗效。**方法:**将 84 例肾虚血瘀型早期先兆流产合并子宫肌瘤患者随机分为对照组和治疗组各 42 例,对照组予地屈孕酮口服,治疗组在对照组治疗基础上予当归芍药散合寿胎丸加减口服,疗程 2 w,观察两组治疗前后证候积分、激素水平及治疗后胚胎情况、疗效、妊娠结局。**结果:**两组治疗后证候积分均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组证候积分下降优于对照组($P<0.05$)。经治疗后,治疗组的 β -HCG 水平高于对照组($P<0.05$),胚胎符合孕周比率高于对照组($P<0.05$)。治疗组的临床治愈率及总有效率均高于对照组($P<0.05$),且足月产比率高于对照组($P<0.05$)。**结论:**当归芍药散合寿胎丸加减配合地屈孕酮口服治疗肾虚血瘀型早期先兆流产合并子宫肌瘤,优于单纯应用地屈孕酮口服治疗。

关键词 先兆流产;子宫肌瘤;肾虚血瘀证;当归芍药散;寿胎丸

先兆流产是指妊娠不满 28 周,出现阴道少量流血,无妊娠组织物排出,可伴有下腹阵痛、腰背痛,妇检胎膜未破,宫颈口未开,子宫如孕周大小^[1]。发生于 12 周内的为早期先兆流产。早期先兆流产的病因有胚胎染色体异常、卵巢黄体功能不足、母体子宫异常、内分泌紊乱等因素。近年来,随着妊娠年龄的增加,妊娠合并子宫肌瘤的发生率也有所增加^[2]。许多研究证实子宫肌瘤对孕产时并发症、妊娠结局、分娩方式、新生儿结局均具有一定的影响^[2-3],合并妊娠时发生先兆流产的几率可达到 12%^[4]。虽说子宫肌瘤合并早期先兆流产的机制不完全明了,可能与子宫容受性下降,子宫不规则收缩,底蜕膜发育不良,卵巢黄体功能不足等因素有关,但如果不进行干预保胎治疗,此类病人可能发展为难免流产、稽留流产、复发性流产等,直接影响母体的身心健康,故临床上常予积极保胎治疗。有研究表明,中药配合孕激素治疗比单纯孕激素治疗更能提高保胎的成功率^[5-6]。笔者在临床上应用

当归芍药散合寿胎丸加减治疗肾虚血瘀型早期先兆流产合并子宫肌瘤,收到较好的效果。现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2017 年 8 月—2021 年 7 月在北京中医药大学厦门医院妇科治疗的早期先兆流产合并子宫肌瘤住院患者 84 例,按照随机对照表法分为对照组和治疗组各 42 例。对照组年龄(34.92 ± 5.06)岁,不良孕史(1.72 ± 0.83)次,孕周(8.84 ± 2.92)w,肌瘤最大径线(45.51 ± 18.18)mm;治疗组年龄(34.71 ± 5.18)岁,不良孕史(1.78 ± 0.81)次,孕周(8.79 ± 2.96)w,肌瘤最大径线(45.39 ± 18.21)mm。两组患者年龄、不良孕史、孕周、肌瘤最大径线比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 诊断标准 参考《妇产科学》^[1]中早期先兆流产和子宫肌瘤的诊断标准制定:①妊娠不满 12 w;②阴道流血量少,可伴下腹痛或腰背痛;③妇检:宫颈口未开;④休息或治疗后症状消失,可继续妊娠;⑤彩超提示子宫肌瘤,宫内早孕,胚胎大小如孕周,或见宫腔积液。

1.3 中医证候诊断标准 参考《中医妇科学》^[7]中肾虚血瘀证的辨证标准制定。主症:①阴道流血,量少,色暗红;②下腹刺痛或绵绵作痛;③腰酸。次症:①头

※基金项目 福建省 2022 年省级临床重点专科建设资助项目(No. 闽卫医政函〔2022〕884 号);福建省厦门市中医院院内课题(No. XMSZYY202008)

*作者简介 吴俞虹,女,副主任医师。研究方向:中医妇科。

▲通信作者 陈锦红,女,主任医师。研究方向:中医妇科。E-mail: 13806050198@163.com

•作者单位 北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009)

晕;②乏力;③夜尿多;④舌脉:舌暗红,苔薄白,舌下脉络迂曲,脉沉滑尺弱。具备主症3项,或具备主症①②或主症①③并结合次症1~2项,符合舌脉象方可诊断。

1.4 纳入标准 ①符合诊断标准;②孕周5~12 w;③意识正常;④愿意接受治疗;⑤签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①阴道流血量多,超过月经量;②下腹痛剧烈;③妇检宫颈口已开;④彩超提示:胚胎停育、畸形或葡萄胎,或宫颈内口分离;或未见子宫肌瘤;⑤异位妊娠;⑥母体和/或父亲染色体异常;⑦自身免疫性疾病史;⑧肝、肾等重要脏器疾病史;⑨精神病史、智力障碍;⑩吸毒史。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 口服地屈孕酮(荷兰 Abbott Biologicals B.V公司;批号:361771),10 mg/次,1次/8 h,首剂量为40 mg,疗程2 w。

1.6.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,配合口服当归芍药散合寿胎丸加减。中药处方:白芍20 g,当归6 g,川芎6 g,茯苓15 g,炒白术12 g,泽泻10 g,桑寄生30 g,续断15 g,菟丝子30 g,侧柏叶10 g,甘草5 g。以上药物由北京中医药大学厦门医院药剂科统一代煎,每日1剂,每剂2袋,每袋200 mL,于早晚餐后半小时温服,疗程2 w。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 两组治疗前及治疗后的中医证候积分,参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]早期先兆流产的中医证候量化表,依据病情程度进行中医证候积分量化,具体包括以下7个方面。①阴道流血时间:≥10天(6分);6~9天(4分);≤5天(2分);无(0分)。②阴道流血量:持续不净需垫纸(6分);淋漓不净,量少(4分);间断,点滴(2分);无(0分)。③下腹痛:持续存在且较重(6分);持续存在且较轻(4分);间断(2分);无(0分)。④腰酸:持续存在且较重(6分);持续存在且较轻(4分);间断(2分);无(0分)。⑤头晕:频发(6分);阵发(4分);偶发(2分);无(0分)。⑥乏力:懒于行动(6分);持续存在(4分);间断(2分);无(0分)。⑦夜尿多:≥4次(6分);3次(4分);2次(2分);≤1次(0分)。

1.7.2 治疗前后激素水平的变化 记录治疗前后两组血清雌二醇(E2)、人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、孕酮(P)的数值。

1.7.3 治疗后胚胎情况评定 疗程2 w后复查彩超,若彩超提示胚胎正常,符合孕周,可继续妊娠;若

彩超提示胚胎异常,不符合孕周、胚胎停育,则停止保胎,终止妊娠。

1.7.4 疗效评定 治疗2 w后参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]判定。治愈:阴道流血停止,余症状消失,彩超提示胚胎符合孕周,宫腔无积液,证候积分减少≥95%;显效:阴道流血停止,余症状改善,彩超提示胚胎符合孕周,或宫腔积液减少≥2/3,95%>证候积分减少≥70%;有效:阴道流血停止,余症状有所改善,彩超提示胚胎符合孕周,或2/3>宫腔积液减少≥1/3,70%>证候积分减少≥30%;无效:阴道流血未停止,余症状无明显改善或加重,彩超提示胚胎异常、不符合孕周、发育不良或停育,或宫腔积液未减少,证候积分减少<30%。

1.7.5 妊娠结局 妊娠期间严密随访患者的产检及分娩情况,并详细记录两组的妊娠结局。

1.7.6 安全性指标 服药期间注意观察胃肠道症状、药物过敏等不良反应。治疗2 w后复查血常规、D-二聚体、肝肾功能。治疗期间严密观察阴道流血、下腹痛、腰酸等情况,若患者出现阴道流血量增多、下腹痛加剧,则及时复查β-HCG、P、彩超。若确定胚胎异常、发育不良,稽留流产、难免流产或自然流产,则及时停用保胎治疗。

1.8 统计学处理 所得数据应用SPSS 23.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,应用t检验。计数资料应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 则提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 两组治疗后证候积分均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	42	12.88±4.062	5.59±1.891 ¹⁾
治疗组	42	12.76±4.252	2.76±1.786 ²⁾³⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组比较,³⁾ $P<0.05$

2.2 两组治疗前后激素水平比较 治疗后,治疗组E2、P与对照组比较,无显著性差异($P>0.05$),但β-HCG高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗后胚胎情况比较 治疗后,治疗组胚胎符合孕周率高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组疗效比较 治疗后,治疗组总有效率及痊愈率高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表2 两组治疗前后激素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E2(pmol/L)	β -HCG(mIU/mL)	P(nmol/L)
对照组	42	治疗前	1039.21±213.75	28159.36±6901.45	56.91±8.26
		治疗后	2837.23±109.50 ¹⁾	65134.00±7291.81 ¹⁾	81.45±9.89 ¹⁾
治疗组	42	治疗前	1034.52±225.49	28849.04±6869.82	56.98±8.35
		治疗后	2949.09±116.01 ¹⁾	89356.35±7410.32 ¹⁾²⁾	82.65±9.64 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

表3 两组治疗后胚胎情况比较(例,%)

组别	例数	胚胎符合孕周	胚胎不符合孕周
对照组	42	30(76.19)	12(23.81)
治疗组	42	38(88.10) ¹⁾	4(11.90)

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$

表4 两组疗效比较(例,%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	22(52.38)	6(14.29)	2(4.76)	12(28.57)	30(71.43)
治疗组	42	32(76.19) ¹⁾	5(11.91)	1(2.38)	4(9.52)	38(90.48) ²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$

2.5 两组妊娠结局比较

治疗后,治疗组足月产率高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组妊娠结局比较(例,%)

组别	例数	足月产	早产	流产	新生儿畸形	低体重儿
对照组	42	28(66.67)	2(4.76)	12(23.81)	0	2(4.76)
治疗组	42	37(88.10) ¹⁾	1(2.38)	4(11.90) ¹⁾	0	1(2.38)

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$

3 讨论

妊娠合并子宫肌瘤出现先兆流产、不良妊娠结局等的发生率高于无合并子宫肌瘤者⁹⁻¹¹⁾。西医常予孕激素治疗此类先兆流产,因单纯孕激素治疗不能达到满意的疗效,故临床上常加用中药保胎治疗,以提高保胎的成功率¹⁰⁾。

依据本病临床表现,当属于中医“胎动不安合并癥瘕”范畴。母体素体禀赋不足,肾精不足,或曾堕胎损伤肾气,肾气亏虚,冲任不固,再孕后胎元失去濡养、固摄;加之母体宿有癥疾,瘀血固存,孕后瘀血阻滞冲任、胞宫,胎元失养;“不荣则通”或“不通则通”而发腹痛;瘀血内阻,阴血下漏,故见阴道流血;肾虚骨髓、脑髓失养,故腰酸、头晕;膀胱失约,故尿频;肾气虚,中阳不振,故乏力。

妊娠早期合并子宫肌瘤可由于卵巢黄体功能不

足、子宫容受性不足,且随着妊娠周数的增加,子宫肌瘤可随之增大,可出现子宫不规则收缩,导致先兆流产。本研究将当归芍药散和寿胎丸联合应用,以治疗先兆流产合并子宫肌瘤。方中使用大剂量白芍以酸甘化阴、缓急止痛;当归、川芎合用以养血活血、行气止痛、化瘀消癥;茯苓、炒白术、泽泻健脾益气利湿;桑寄生、续断、菟丝子补肾益精、固冲安胎;侧柏叶止血;甘草益气健脾,调和诸药,与大剂量白芍相配,取其芍药甘草汤之意,加强缓急止痛之效。全方合用有补肾益气、养血化瘀、健脾利湿、固冲安胎之功。当归芍药散为《金匮要略》中的经方,有养血活血止痛之功。现代研究发现,当归芍药散可抑制细胞内钙库释放,对缩宫素等引起的子宫平滑肌收缩有明显抑制作用,可松弛子宫平滑肌,从而起到保胎的作用¹²⁾。夏桂成教授认为癥瘕碍胎时,不应着重于攻邪,而应着重于安胎,辨证论治,对症下药,防止酿生他变¹³⁾。寿胎丸为《医学衷中参西录》中之验方,已广泛应用于临床保胎,治疗效果颇佳。现代研究表明,寿胎丸通过多成分、多通路、多靶标作用于先兆流产¹⁴⁾,能够平衡患者体内Th1/Th2细胞因子的水平,下调VEGF的表达,改善母胎免疫生殖-内分泌功能¹⁵⁾,从而起到保胎的作用。

本研究表明:两组治疗后证候积分均较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗组证候积分下降优于对照组($P < 0.05$)。在经过2 w的治疗后,治疗组的 β -HCG水平高于对照组($P < 0.05$),胚胎正常比率高于对照组($P < 0.05$),且其临床治愈率及总有效率高于对照组($P < 0.05$),足月产比率高于对照组($P < 0.05$)。说明两组治疗均有效,但当归芍药散合寿胎丸加减配合地屈孕酮口服治疗早期先兆流产合并子宫肌瘤,比单纯应用地屈孕酮口服治疗更有优势,不仅可以提高其 β -HCG水平及胚胎正常比率,而且还能改善患者的证候,提高患者的临床治愈率及总有效率,提高患者的足月产比率,改善妊娠结局。目前当归芍药散合寿胎丸加减口服治疗早期先兆流产合并子宫肌瘤虽然短期内有

(下转第66页)