# 归芍寿胎方联合黄体酮、低分子肝素治疗复发性流产临床研究

郭蕊，苏丹

台州市黄岩区中医院妇产科，浙江 台州 318020

［摘要］**目的：**观察归芍寿胎方联合黄体酮、低分子肝素钙注射液治疗复发性流产的临床疗效及对妊娠结局的影响。**方法：**选取80例复发性流产患者为研究对象，随机分为对照组和试验组各40例。对照组采用黄体酮及低分子肝素钙注射液治疗，试验组在对照组基础上加用归芍寿胎方治疗。观察2组临床疗效，治疗前后中医证候积分、凝血功能［纤维蛋白原（Fib）、D－二聚体（D-D）］、性激素水平［雌二醇（$E_2$）、孕酮（P）、人绒毛膜促性腺激素β亚基（β-HCG）］及妊娠结局。**结果：**试验组总有效率为95.00%，对照组为80.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候主、次症评分及总积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组上述各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血浆Fib、D-D水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组Fib、D-D水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清$E_2$、P、β-HCG水平均较治疗前升高（$P<0.05$），且试验组$E_2$、P、β-HCG水平均高于对照组（$P<0.05$）。随访至妊娠结束，试验组足月生产率为82.50%，对照组为50.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。试验组流产率、早产率分别为5.00%、10.00%，对照组分别为20.00%、30.00%，2组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**归芍寿胎方联合黄体酮、低分子肝素钙注射液治疗复发性流产疗效确切，能有效改善中医证候、凝血功能及性激素水平，且妊娠结局更好。

［关键词］复发性流产；归芍寿胎方；孕酮；低分子肝素钙注射液；性激素；妊娠结局

［中图分类号］R714.21 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）16-0096-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.16.019

## Clinical Study on Guishao Shoutai Prescription Combined with Progesterone and Low Molecular Weight Heparin for Recurrent Spontaneous Abortion

*GUO Rui, SU Dan*

Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Huangyan District Hospital of Chinese Medicine, Taizhou Zhejiang 318020, China

**Abstract: Objective:** To observe the clinical effect of Guishao Shoutai Prescription combined with progesterone and low molecular weight heparin calcium injection for recurrent spontaneous abortion and its effect on pregnancy outcome. **Methods:** A total of 80 cases of patients with recurrent spontaneous abortion were selected as the study subjects and randomly divided into the control group and the trial group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with progesterone and low molecular weight heparin calcium injection, and the trial group was additionally treated with Guishao Shoutai Prescription based on the treatment of the control group. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, coagulation function [fibrinogen (Fib) and D-dimer (D-D)], and sex hormones levels [estrogen ($E_2$), progesterone (P) and β-human chorionic gonadotropin (β-hCG)] before

［收稿日期］2022-06-08
［修回日期］2023-06-02
［基金项目］台州市黄岩区科技计划项目（2018046）
［作者简介］郭蕊（1985-），女，主治中医师，E-mail：rainbow_yo@163.com。

and after treatment，as well as clinical effects and pregnancy outcome were observed between the two groups. **Results**：The total effective rate was 95.00% in the trial group and 80.00% in the control group，the difference being significant ($P<0.05$). After treatment，the scores of main and secondary symptoms and the total scores in TCM syndromes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above scores in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of Fib and D－D in plasma in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of Fib and D－D in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of $E_2$，P and β－HCG in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of $E_2$，P and β－HCG in the trial group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Following up until the end of pregnancy，the full－term productivity was 82.50% in the trial group，and 50.00% in the control group，the difference being significant ($P<0.05$). The abortion rate and premature delivery rate were 5.00% and 10.00% respectively in the trial group，and 20.00% and 30.00% respectively in the control group，differences being significant ($P<0.05$). **Conclusion**：Guishao Shoutai Prescription combined with progesterone and low molecular weight heparin calcium injection has a definite curative effect in treating recurrent spontaneous abortion，which can effectively improve TCM syndromes，coagulation function and sex hormones levels with better pregnancy outcome.

**Keywords**：Recurrent spontaneous abortion；Guishao Shoutai Prescription；Progesterone；Low molecular weight heparin calcium injection；Sex hormones；Pregnancy outcome

复发性流产又称习惯性流产，一般是指女性妊娠期间与同一配偶发生连续2次及以上的自然流产[1]。复发性流产多发生于妊娠20周内，与内分泌、感染、免疫、血栓等因素相关[2-4]，严重影响患者的身心健康，故进行及时有效治疗具有重要意义。根据复发性流产相关症状，中医学将其归属于屡孕屡堕、数堕胎、滑胎等范畴，辨证多以肾虚血瘀为主[5]。当归芍药散出自《金匮要略》，主要用于治疗妇人腹中诸疾痛；寿胎丸出自《医学衷中参西录》，是保胎名方；二者合用为归芍寿胎方，能够补肾固胎、活血化瘀，用于治疗早期复发性流产疗效显著[6]。本研究观察了归芍寿胎方联合常规西药治疗复发性流产的效果以及对妊娠结局的影响，结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 符合《妇产科学》[7]中复发性流产相关标准。超声检查提示宫内早孕，与同一伴侣发生连续2次及以上自然流产。

**1.2 辨证标准** 符合《中医妇科学》[8]及《中药新药临床研究指导原则（试行）》[9]中肾虚血瘀证辨证标准。主症：屡孕屡堕，不少于2次，腰膝酸软，阴道出血；次症：头晕耳鸣、小腹痛、畏寒、精神不济、夜尿次数增多；舌脉：舌质紫暗或有瘀斑等。

**1.3 纳入标准** 符合复发性流产诊断及辨证标准；年龄20～40岁；超声检查显示孕周≤12周；愿意接受随访；对本研究内容知晓并配合，签署同意书。

**1.4 排除标准** 经检查夫妻双方或一方存在染色体异常者；男方精子质量异常者；子宫颈存在异常者；患有艾滋病、梅毒等疾病者。

**1.5 一般资料** 选取2019年10月—2021年9月台州市黄岩区中医院收治的80例复发性流产患者为研究对象，随机分为对照组和试验组各40例。对照组年龄22～38岁，平均（29.25±4.65）岁；流产次数2～5次，平均（3.05±0.82）次；妊娠时间1～3个月，平均（45.06±6.02）d。试验组年龄21～39岁，平均（30.10±5.01）岁；流产次数2～5次，平均（3.13±0.81）次；妊娠时间1～3个月，平均（45.69±6.13）d。2组一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予低分子肝素钙注射液（深圳赛保尔生物药业有限公司，国药准字 H20060190）5 000 IU，皮下注射，每天 1 次；黄体酮注射液（山西晋新双鹤药业有限责任公司，国药准字 H11022340）20 mg，肌肉注射，每天 1 次。

**2.2 试验组** 在对照组基础上加用归芍寿胎方治疗。处方：苎麻根 30 g，白芍、续断、桑寄生、党参各 15 g，菟丝子、炒白术、茯苓、盐杜仲各 10 g，当归 8 g，川芎、阿胶各 6 g。每天 1 剂，加水煎煮至 400 mL，于早、晚餐后各服 200 mL。

2 组均以超声检查显示宫内早孕开始治疗，至妊娠 12 周，随访至妊娠结束。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①临床疗效。②中医证候积分。参照《中医妇科学》[8]对 2 组主、次症进行评分，分别按无、轻度、中度、重度依次计 0、1、2、3 分，并计算总积分。③凝血功能。在采集患者空腹静脉血 3 mL，置含有枸橼酸钠溶液的抗凝管中，离心分离血浆，采用普朗 PUN-2048A 全自动血凝分析仪分析纤维蛋白原（Fib）、D－二聚体（D-D）水平。④性激素水平。采集患者空腹静脉血 3 mL，离心分离血清，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法（试剂盒购自艾美捷科技有限公司）测定雌二醇（$E_2$）、孕酮（P）、人绒毛膜促性腺激素 β 亚基（β-HCG）水平。⑤妊娠结局。记录 2 组足月生产率、早产率和流产率。

**3.2 统计学方法** 采用 SPSS23.0 统计学软件分析所有数据。年龄、流产次数、妊娠时间、中医证候积分、Fib、D-D、$E_2$、P、β-HCG 水平等计量资料符合正态分布者以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 $t$ 检验，治疗前后组内比较采用配对样本 $t$ 检验。总有效率、足月生产率、早产率、流产率等计数资料以百分比（%）表示，行 $\chi^2$ 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》[9]拟定。治愈：治疗后，阴道无出血现象，腰膝酸软等症状消失，超声检查显示胎儿大小正常；显效：治疗后，阴道出血、腰膝酸软等症状明显缓解，超声检查显示胎儿大小正常；有效：治疗后，阴道出血、腰膝酸软等症状有所缓解，超声检查显示胎儿大小与孕周基本相符；无效：阴道出血、腰膝酸软等症状无缓解，12 周前流产。

**4.2 2 组临床疗效比较** 见表 1。试验组总有效率为 95.00%，对照组为 80.00%，2 组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

**表 1 2 组临床疗效比较** 例（%）

| 组 别 | 例数 | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 40 | 10（25.00） | 15（37.50） | 7（17.50） | 8（20.00） | 32（80.00） |
| 试验组 | 40 | 15（37.50） | 19（47.50） | 4（10.00） | 2（5.00） | 38（95.00） |
| $\chi^2$ 值 | | | | | | 4.114 |
| $P$ 值 | | | | | | 0.043 |

**4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较** 见表 2。治疗前，2 组中医主、次症积分及总积分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2 组中医主、次症积分及总积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组中医主、次症积分及总积分均低于对照组（$P<0.05$）。

**表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x} \pm s$）** 分

| 组 别 | 时 间 | 例数 | 主症 | 次症 | 总积分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 6.21 ± 1.23 | 7.21 ± 1.45 | 13.42 ± 2.68 |
| | 治疗后 | 40 | 2.56 ± 0.54① | 2.77 ± 0.53① | 5.33 ± 1.07① |
| 试验组 | 治疗前 | 40 | 6.35 ± 1.21 | 7.10 ± 1.42 | 13.45 ± 2.63 |
| | 治疗后 | 40 | 1.52 ± 0.36①② | 1.53 ± 0.39①② | 3.05 ± 0.75①② |

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

**4.4 2 组治疗前后凝血功能比较** 见表 3。治疗前，2 组 Fib、D-D 水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2 组 Fib、D-D 水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组 Fib、D-D 水平均低于对照组（$P<0.05$）。

**表 3 2 组治疗前后凝血功能比较（$\bar{x} \pm s$）**

| 组 别 | 时 间 | 例数 | Fib（g/L） | D-D（μg/L） |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 4.23 ± 0.46 | 336.98 ± 32.58 |
| | 治疗后 | 40 | 3.16 ± 0.41① | 223.13 ± 30.84① |
| 试验组 | 治疗前 | 40 | 4.16 ± 0.45 | 340.15 ± 33.94 |
| | 治疗后 | 40 | 2.31 ± 0.36①② | 151.28 ± 28.37①② |

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

**4.5 2 组治疗前后性激素水平比较** 见表 4。治疗前，2 组 $E_2$、P、β-HCG 水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2 组上述 3 项性激素水平

均较治疗前升高（$P<0.05$），且试验组3项指标均高于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后性激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 时间 | 例数 | $E_2$(ng/L) | P(μg/L) | β-HCG(IU/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 368.97±43.28 | 32.89±4.21 | 10 635.68±409.87 |
| | 治疗后 | 40 | 572.36±50.04① | 49.64±4.86① | 100 212.39±5 389.66① |
| 试验组 | 治疗前 | 40 | 372.84±42.91 | 32.42±4.30 | 10 511.68±412.91 |
| | 治疗后 | 40 | 622.39±51.20①② | 58.36±5.03①② | 121 347.43±6 895.21①② |

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

**4.6　2组妊娠结局比较**　见表5。随访至妊娠结束，试验组足月生产率为82.50%，对照组为50.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。试验组流产率、早产率分别为5.00%、12.50%，对照组分别为20.00%、30.00%，2组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表5　2组妊娠结局比较　例(%)

| 组别 | 例数 | 足月生产 | 流产 | 早产 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 40 | 20(50.00) | 8(20.00) | 12(30.00) |
| 试验组 | 40 | 32(82.50) | 2(5.00) | 4(10.00) |
| $\chi^2$值 | | 7.192 | 4.114 | 5.000 |
| $P$值 | | 0.005 | 0.043 | 0.025 |

## 5　讨论

复发性流产是不孕症中较为难治的一种，临床主要症状表现为停经后阴道出血、小腹疼痛等。研究表明，育龄期妇女复发性流产发生率为2%～5%[2]，且自然流产次数越多，再次妊娠自然流产的概率也越高[10]，临床多采用保胎措施以改善妊娠结局。针对复发性流产目前的治疗方法有抑制免疫反应、孕前主动免疫治疗以及抗凝等，如应用阿司匹林、泼尼松、肝素等，同时在怀孕后给予人绒毛膜促性腺激素(HCG)或P等进行保胎治疗，以提高保胎成功率。随着中医药治疗本病研究的不断深入，临床采用中药治疗复发性流产备受关注，如田野等[5]认为补肾活血安胎中药在复发性流产治疗中有良好疗效，可使气血充盛，血脉畅通，胎有所载，有所养。

中医学认为，复发性流产患者往往伴有肾气不足、气血两虚、冲任不固的现象。《素问·奇病论》曰："胞络者系于肾。"《素问·上古天真论》曰："二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子。"表明胞宫、妊娠均与肾联系密切。《素问·六节藏象论》曰："肾者，主蛰，封藏之本，精之处也。"肾为先天之本，主生殖、藏精，肾气不足则冲任不固，胎失所系，屡孕屡堕。气血不畅，胞宫出现瘀血，瘀血阻滞，冲任不通，受孕后精血无法下注于胎儿，从旁而下，母体出现妊娠下血，胎无所养，造成滑胎。故治疗肾虚血瘀型复发性流产应以补肾固胎、活血化瘀为主要治法[5]，以实现保胎、改善妊娠结局。有研究发现，寿胎丸联合安胎扶元饮治疗肾虚血瘀型复发性流产，疗效确切[11]。归芍寿胎方是在寿胎丸组方基础上加减所得，治疗复发性流产收到较好疗效，方中当归为补血圣药，补血活血化瘀；川芎活血行气，气滞血瘀，能破除宫内瘀血；白芍养血调经、专行血海；菟丝子补肾益精、固胎止泄；阿胶补血固肾，止血安胎；续断、桑寄生、盐杜仲补益肝肾、调理冲任、固肾安胎；苎麻根能安胎止血；党参、茯苓、白术可健脾利湿、益气安胎。全方取当归芍药散活血化瘀、寿胎丸补肾安胎之长，活血化瘀的同时益气养血，补益肾气，消散瘀血，使气血下注于胞宫，胎儿得到滋养，进而起到补肾安胎的效果。肖遥等[12]研究发现，在治疗复发性流产研究中，当归芍药散有芍药苷、芍药内酯苷、川芎萘呋内酯等30个相关靶点对本病治疗有效。现代药理学研究表明，寿胎丸能够增加子宫内膜厚度，改善子宫内膜血流状态和容受性[13]。本研究结果显示，治疗后试验组总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，表明归芍寿胎方能提高临床疗效，有效改善患者临床症状。

肾虚血瘀型复发性流产患者往往伴随着血液的高凝状态，对妊娠极为不利。D-D是纤维蛋白的降解产物，与Fib一起常用于检测抗体的凝血功能，以判定患者机体的凝血状态。本研究结果显示，治疗后试验组Fib、D-D水平均低于对照组，提示归芍寿胎方在补肾安胎的同时能有效改善患者的高凝血状态，以保证胎儿血氧充足。P、$E_2$、β-HCG可用于早期评估宫内孕、异位妊娠、先兆流产、难免流产等妊娠情况，根据其相应水平判断胎儿发育是否正常。本研究结果显示，治疗后试验组血清P、$E_2$、β-HCG水平高于对照组，表明归芍寿胎方能够明显提高患者相关性激素水平，以维持子宫内环境的稳定，保证胎儿的正常发育。治疗后，试验组患者足

月生产率高于对照组，流产率、早产率低于对照组，证实常规西药联合归芍寿胎方治疗能够提高胎儿生产率，改善妊娠结局。

综上所述，采用归芍寿胎方治疗复发性流产疗效确切，能有效改善中医证候、凝血功能及性激素水平，妊娠结局更好，值得临床推广应用。

## [参考文献]

[1] XU Z Y，ZHANG Y，LIU W，et al. Polymorphisms of F2，PROC，PROZ，and F13A1 genes are associated with recurrent spontaneous abortion in Chinese Han women[J]. Clin Appl Thromb/Hem，2018，24(6)：894-900.

[2] RAHNAMA R，RAFIEE M，FOULADI S，et al. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion：a case control study[J]. BMC Res Notes，2019，12(1)：790.

[3] KARIM S，HASAN S J，ROUZI A，et al. Genomic answers for recurrent spontaneous abortion in Saudi Arabia：an arraycomparative genomic hybridization approach[J]. Reprod Bio，2017，17(2)：133-143.

[4] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2020，36(11)：1082-1090.

[5] 田野，楼毅云，傅祝婧. 浅析补肾活血安胎中药调治复发性流产[J]. 浙江中医杂志，2022，57(2)：116-117.

[6] 贺燕，郭华林，高帅. 归芍寿胎方联合西药对早期复发性流产凝血功能及孕酮的影响[J]. 中医研究，2021，34(12)：20-23.

[7] 谢幸，苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：47-51.

[8] 刘敏如. 中医妇科学[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2007：38-43.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：253-258.

[10] 李佶，陈应超. 复发性流产的中西医结合诊治思考[J]. 中国中西医结合杂志，2019，39(5)：525-528.

[11] 冯艳奇. 寿胎丸联合安胎扶元饮对肾虚血瘀型不明原因复发性流产患者的临床疗效[J]. 中成药，2019，41(12)：2908-2913.

[12] 肖遥，李云君. 基于网络药理学探讨当归芍药散治疗复发性流产的作用机制[J]. 湖南中医杂志，2020，36(9)：158-164.

[13] ZHAO L，XU Y，DUO X，et al. A probe into effect of Shoutai pill on endometrial receptivity[J]. Exp Ther Med. 2018，15(4)：3765-3768.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)