补肾安胎方对胎动不安及子宫血流动力学、抑制素 A 的影响

唐 萍，王其美，王 昕，郭云霞
（聊城市第二人民医院产科一病区，山东临清 252600）

摘要：目的 研究补肾安胎方对胎动不安（fetal agitation，FA）及子宫血流动力学、抑制素（inhibin，INH）-A的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2021 年 11 月聊城市第二人民医院产科 FA 患者 92 例，按简单随机数表法分为观察组（n = 47）和对照组（n = 45）。对照组给予孕酮（progesterone，P），观察组在对照组基础加用补肾安胎方。对比两组临床疗效、子宫血流动力学［阻力系数（resistance coefficient，RI）、收缩期 / 舒张期比值（systolic/diastolic，S/D）、搏动指数（pulsatility index，PI）］、β- 人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）、P、雌二醇（estradiol，E_2）、INH-A 水平及妊娠结局。**结果** 观察组总有效率高于对照组（95.74% *vs* 75.55%，P < 0.05）；观察组 RI、S/D、PI、早产率低于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05）；观察组 β-HCG、P、E_2、INH-A 水平、足月妊娠均高于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05）。**结论** 补肾安胎方可有效改善 FA 患者临床症状，促进微循环，改善子宫血流动力学，帮助 INH-A 水平上升，疗效显著。

关键词：补肾安胎方；胎动不安；子宫血流动力学；抑制素 A；妊娠结局
中图分类号：R271.4；R714.21 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)12-1574-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.009

The effects of Bushen Antai recipe on fetal agitation and the influence of uterine hemodynamics and inhibin-A

TANG Ping, WANG Qimei, WANG Xin, GUO Yunxia
(*The First Ward of Obstetrics, the Second People's Hospital of Liaocheng, Linqing 252600, Shandong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the effects of Bushen Antai recipe on fetal agitation (FA) and uterine hemodynamics and inhibin (INH)-A. ***Methods*** Ninety-two patients with FA in the first ward of obstetrics, the second people's hospital of Liaocheng from January 2021 to November 2021 were selected and divided into observation group (n=47) and control group (n=45) according to simple random number table method. The control group was given progesterone (P), and the observation group was given Bushen Antai recipe on the basis of control group. Clinical efficacy, uterine hemodynamics [resistance coefficient (RI), systolic/diastolic ratio (S/D), pulsatility index (PI)], β-human chorionic gonadotropin (hCG), P, estradiol (E_2) and INH-A levels and pregnancy outcome were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group (95.74% *vs* 75.55%, P<0.05). The levels of RI, S/D, PI, preterm birth of observation group were lower than those of the control group, the differences were statistically significant (P<0.05). The levels of β-hCG, P, E_2, INH-A, full-term pregnancy of the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant (P<0.05). ***Conclusion*** Bushen Antai recipe can effectively improve the clinical symptoms of patients with FA, promote microcirculation, improve uterine hemodynamics and increase the level of INH-A, with significant effect.

Key words: Bushen Antai recipe; fetal agitation; uterine hemodynamics; inhibin-A; outcome of pregnancy

胎动不安（fetal agitation，FA）亦称为先兆流产，是妇科临床上常见的病症，主要表现为阴道异常少量出血，小腹下坠，腰酸腹痛等。研究表明，FA 可发展为“胎堕难留”“堕胎”“小产”等，这提高了反复宫腔操作的风险，引发不良妊娠结局，给孕妇身心均带来较大的影响[1]。中医药理论认为，先兆

收稿日期：2021-11-28；修回日期：2022-02-12
作者简介：唐萍，副主任医师，研究方向：围产医学。

流产主要是由血瘀、气瘀、血热等引起。有研究表明，抑制素（inhibin，INH）-A 来自胎盘滋养层细胞，可调节胚胎的种植和分化，对 FA 具有一定的诊断价值。

以往临床上多采用西医治疗 FA，其中孕酮（progesterone，P）制剂为孕激素类药物，虽可在一定程度上改善患者症状，但疗效欠佳且不良反应发生率较高，在治疗 FA 中具有一定局限性[2]。随着人们生活水平的改善及生活习惯的变化、二胎政策实施、饮食安全问题及外界刺激性因素增多，FA 发生愈发普遍，早产或晚期 FA 的发生率仍较高。因此，FA 的有效治疗越来越重要。中医治疗亦是 FA 的研究热点，已有多种中医方案在该疾病中体现出治疗优势。补肾保胎助孕汤是临床上常用的中成汤药，具有滋阴补肾、安胎养血之效，在 FA 的治疗中具有一定效果[3]。中医认为，FA 可归属为中医学“胎漏”的范畴，导致患者冲任损伤，胎元不固，临床以益气养血、补肾健脾、固冲安胎为治疗契机[4]。本研究旨在探讨补肾安胎方对胎动不安及子宫血流动力学、INH-A 的影响，为临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2021 年 1 月至 2021 年 11 月聊城市第二人民医院产科 FA 患者 92 例，样本量根据总有效率，计算公式：$n = P_1 \times (1 - P_1) + P_2 \times (1 - P_2) / (P_2 - P_1)^2 \times (\mu_\alpha + \mu_\beta)^2$，取 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.10$，$\delta = 0.76$，$\delta = 0.50$，则 $\mu_\alpha = 1.64$，$\mu_\beta = 1.28$，$n = 80$，每组至少 40 例，实际入组 92 例，预实验有效率 95.74%，对照组 75.56%[5]。本次研究经本院伦理委员会批准及家属知情同意［(2021) 伦审第 (12) 号］。

纳入标准：①中西医确诊 FA。②出现规律性子宫收缩。③单胎妊娠。④未接受过免疫抑制药物治疗。⑤尿妊娠试验阳性。⑥配合研究者。排除标准：①严重阴道出血者。②宫外孕者。③对本研究药物过敏。④无保胎计划者。⑤患心、肝、肺、肾等脏器严重疾病着。⑥患消化道疾病者。⑦患恶性肿瘤疾病者。⑧凝血功能障碍。⑨患精神疾病者。

西医诊断标准，即均符合《中华妇产科学》[6]中相关诊断标准。症状：阴道少量出血、小腹疼痛或酸胀痛；病史：有停经史和早孕反应；辅助检查：β-人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）升高；妇科检查：子宫增大与孕周相符，子宫颈口未开、子宫体软。中医诊断标准，即均符合《中药新药临床研究指导原则》[7]中相关诊断标准：①阴道少量流血。②腰部酸痛、腹痛、小腹下坠。③舌质红苔薄，脉滑或淡黯苔薄。④夜尿频多。

1.2 方法

给予对照组左炔诺 P 肠溶胶囊（50 mg/ 粒，20191125，浙江仙琚制药股份有限公司），一日 2 次，每次 2 粒。观察组在对照组治疗基础上，加用补肾安胎方（我院中成药合成方剂，配方：苏梗 5 g、白芍 8 g、桑寄生 12 g、生地黄 12 g、黄芩 15 g、阿胶 12 g、砂仁 10 g、熟地黄 13 g、山药 10 g、菟丝子 8 g、沙参 15 g）治疗，水煎取 200 ml，早晚服用，一日 1 次。所有患者疗程均为 2 周。

1.3 疗效观察

1.3.1 主要观察指标

临床疗效。参照《中药新药临床研究指导原则》[7]评估患者治疗效果。治疗后 5 d 内阴道无出血现象，临床症状完全消失为显效；治疗后 9 d 内阴道无出血现象，临床症状明显减轻为有效；未达到以上标准为无效。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

β-hCG、P、雌二醇（estradiol，E_2）、抑制素（inhibin，INH）-A、血流动力学指标［阻力系数（resistance coefficient，RI）、收缩期 / 舒张期比值（systolic/diastolic，S/D）、搏动指数（pulsatility index，PI）］、妊娠结局。

分别于治疗前后采集晨空腹静脉血，离心分离血清后收集上清液，等待检测，采用全自动生化法（试剂盒来自南京博奥生物检测公司）检测 β-hCG、P 水平；采用化学发光法（西门子 ADVIA Centaur XP 全

自动化学发光分析仪）检测 E_2 水平；采用酶联免疫吸附法检测 INH-A 水平（西门子 Immulite 2000 XPi 全自动化学发光免疫分析仪）。分别于治疗前后采用彩色超声诊断系统（IU-22，日本松下公司）检测并计算 RI、S/D 及 PI，频率设置为 5.0 ～ 6.5 MHz。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18.0 统计软件分析计算数据，符合正态分布，计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，采用 t 检验，不符合正态分布采用中位数（四分位数间距）表示，采用非参数检验比较，组内比较使用配对样本 t 检验，不同时间点比较使用重复测量设计分析，计数资料以 $n(\%)$ 表示，用 χ^2 检验比较，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组年龄 23 ～ 35 岁，平均（29.56±3.65）岁，孕次（2.16±0.39）次；对照组年龄 24 ～ 35 岁，平均（29.07±3.37）岁，孕次（2.28±0.31）次。两组在年龄、孕次、流产史及孕龄等方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组显效 32 例（68.09%），有效 13 例（27.66%），无效 2 例（4.26%），总有效 45 例（95.74%）；对照组显效 24 例（53.33%），有效 10 例（22.22%），无效 11 例（24.44%），总有效 34 例（75.56%）。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=12.532$，$P<0.05$）。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	流产史/n(%)		
	人工流产	自然流产	无流产
观察组（n=47）	5(10.63)	7(14.89)	35(74.47)
对照组（n=45）	9(20.00)	10(22.22)	26(57.78)
χ^2值		2.958	
P值		0.228	

2.3 两组子宫血流动力学比较

治疗前，两组 PI、RI、S/D 差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 PI、RI、S/D 较治疗前均降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组 β-hCG、P、E_2 水平比较

治疗前，两组 β-hCG、P、E_2 差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 β-hCG、P、E_2 水平较治疗前均升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.5 两组 INH-A 水平比较

治疗前，两组 INH-A 水平差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 INH-A 水平较治疗前均升高，观察组高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

2.6 两组妊娠结局比较

观察组足月妊娠 34 例（72.34%），早产 8 例（17.02%），流产 5 例（10.64%）；对照组足月妊娠 20 例（44.44%），早产 16 例（35.56%），流产 9 例

表 2 两组子宫血流动力比较

Table 2 Comparison of uterine blood flow dynamics between the two groups

组别	PI		RI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	3.21±2.08	2.56±0.39*	0.92±0.35	0.79±0.10*	4.37±0.51	2.26±0.62*
对照组（n=45）	3.26±2.10	2.60±0.41*	0.95±0.37	0.90±0.23*	4.39±0.53	3.37±1.05*
t值	0.115	0.480	0.400	2.997	0.184	6.206
P值	0.909	0.633	0.690	0.004	0.854	0.000

注：较治疗前，*$P<0.05$

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$

表 3 两组 β-hCG、P、E_2 水平比较

Table 3 Comparison of levels of β-hCG, P and E_2 between the two groups

组别	β-hCG/U·ml^{-1}		P/ng·ml^{-1}		E_2/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	3 918.57±1 028.72	8 201.64±1 685.39*	25.09±3.28	37.58±6.39*	1 203.34±124.72	2 856.62±375.89*
对照组（n=45）	3 919.63±1 027.85	6 597.32±1 387.27*	26.07±3.51	31.86±6.27*	1 202.97±125.68	2 160.73±327.50*
t值	0.005	4.973	1.384	4.332	0.014	9.450
P值	0.996	0.000	0.170	0.000	0.989	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05

表 4 两组 INH-A 水平比较（单位：pg/ml）

Table 4 Comparison of levels of INH-A between the two groups (unit: pg/ml)

组别	INH-A	
	治疗前	治疗后
观察组（n=47）	337.06±27.50	526.98±45.72*
对照组（n=45）	336.78±26.58	451.03±29.57*
t值	0.050	9.415
P值	0.961	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05

(20.00%)。比较两组妊娠结局，差异有统计学意义（χ^2 = 7.399，P < 0.05）。

2.7 不良反应比较

观察组出现恶心呕吐 2 例，头痛 2 例，总发生率为 8.51%(4/47)；对照组出现恶心呕吐 3 例，心悸、心慌 3 例，头痛 3 例，总发生率为 20.00%(9/45)，比较两组不良反应发生率，差异无统计学意义（χ^2 = 2.501，P = 0.114）。

3 讨论

FA 是妊娠期的常见病症，若孕妇在孕晚期未得到及时、有效的治疗，孕妇及胎儿的生命健康可受到严重威胁。研究表明，自身免疫紊乱、氧化应激性障碍、生殖道系统畸形等因素均可引发 FA，且可反复发生，导致不良妊娠结局 [8]。FA 是一个动态变化的过程，若胚胎发育正常，加以正确的辅助治疗，可保障正常的妊娠、分娩 [9]。如何有效预防 FA，目前已成为产科临床一大热点。

目前，临床上治疗 FA 的方案较多，多使用孕激素及适当宫缩抑制剂等。P 可激发子宫内膜发生形态学改变，是一种孕妇卵巢黄体分泌的孕激素，是孕期必须的激素。若 P 分泌不足，可导致 FA[10]。P 胶囊主要用于补充母体 P 不足，用于预防和治疗 P 分泌不足而引起的 FA，可作为保胎药物。

肾为先天、胎元稳固之本，肾气盛衰可对肾 - 天癸 - 冲任 - 胞宫生殖轴产生直接影响，以维系胎孕；肾为冲任之本，肾可作用冲任二脉，使胎元健固；肾为一身元气之根，可促进血液生成，气旺可载胎，血充可养胎，肾可通过胞宫发挥封藏功能，稳固胞宫中胎元，肾精充盛，才能保其功能旺盛，为胎儿提供营养 [11-12]。在临床安胎中，当以补肾益精为先，脾肾关系密切，脾为后天之本，气血生化之源，脾气主升，中气足够，方能使胎儿不致陨堕，促养血进正常发育 [13]。

补肾安胎方中，苏梗具有止痛、安胎的作用；白芍能养血柔肝，敛阴止汗，养血止痛；桑寄生可养血安胎，补益肝肾；生地黄可清热凉血，养阴生津；黄芩能止血安胎，帮助抑制血小板聚集，缓解血栓；阿胶归于肺、肝、肾三经，入肝补血，养血止血；砂仁能温脾、理气安胎；熟地黄可养血补血，滋阴补肾；山药益气养阴，补脾肺肾；菟丝子可补肾益精、固胎；沙参可益气健脾。诸药合用，共奏健脾补肾、养血益气、固冲安胎之效，可有效改善子宫内膜微环境，调节气血盈亏，维持胚囊着床后的妊娠状态 [14-15]。

结合上述观点，本研究给予观察组 P 联合补肾

安胎方治疗。接受联合补肾安胎方治疗的患者临床症状、子宫血流动力学、β-hCG、P、E_2及妊娠结局均显著优于接受单独西医治疗者。说明中西医结合治疗可降低子宫血流灌注阻力，改善子宫气血运行，提高一定疗效，促进正常妊娠。且在本研究治疗期间，观察组未出现严重不良反应，说明两药联合使用安全性较高。

研究表明，INH-A 具备多种生物学作用，可刺激释放促肾上腺皮质激素和促生长素，促进早期胚胎形成和性腺发育[16]。妊娠期时，INH-A 由胎盘组织合成和分泌，在胎盘生理功能及胎儿生长发育过程中至关重要。在本研究中，两组患者 INH-A 水平均较低，分析原因可能是胎盘组织发生异常，内分泌功能出现紊乱。采用联合补肾安胎方治疗的患者 INH-A 水平显著高于单独采用西医治疗的患者，说明中西医结合治疗可促进一定胚胎正常生长发育。

4 结论

综上所述，补肾安胎方可有效改善 FA 患者的临床症状，促进微循环，改善子宫血流动力学，促进 INH-A 水平上升，效果显著。

参考文献：

[1] 马计美, 王圣洁, 吴正芳. 固肾安胎汤联合黄体酮治疗肾虚型胎漏、胎动不安的临床研究[J]. 世界临床药物, 2018, 39(7): 480-483.

[2] Gustafsson H, Doyle C, Gilchrist M, *et al*. Maternal abuse history and reduced fetal heart rate variability: abuse-related sleep disturbance is a mediato[J]. Dev Psychopathol, 2017, 29(3): 1023-1034.

[3] 陈莎, 谢京红, 周文清, 等. 补肾助孕法孕前调理治疗复发性流产的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1397-1400.

[4] 徐文俊. 中西医结合治疗胎动不安的最新研究进展[J]. 光明中医, 2018, 33(23): 3608-3610.

[5] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[6] 曹泽毅. 《中华妇产科学》[J]. 中国临床医生, 2014, 42(5): 95.

[7] 郑筱萸. 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: 85-86.

[8] 郭艳. 中医补肾安胎法治疗胎动不安(先兆流产)疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(32): 6-7.

[9] Lee WL, Yeh CC, Wang PH. Risk to increase fetal agitation: deficiency of some essential trace elements and exposure of toxic heavy metals[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(8): 607-608.

[10] 邓丽娟. 补肾保胎助孕汤治疗肾虚型胎漏和胎动不安的临床效果观察[J]. 中外医学研究, 2019, 17(1): 18-19.

[11] Tian CM, CHEN B. Effects of Gushen Antai pills combined with progestin on serum β-HCG, P, E_2 and CA_{125} in patients with fetal agitation[J]. China J Chinese Materia Medica, 2016, 41(2): 321-325.

[12] 谢莉婷, 朱广文, 冯佳佳. 中医药治疗胎动不安的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(3): 30-31.

[13] 柳娜. 寿胎丸加减方治疗胎漏、胎动不安40例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(15): 140-141.

[14] 王东梅, 王宪, 李伟莉, 等. 胎动不安中医诊疗指南临床应用评价研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1320-1322.

[15] 骆春. 化瘀止血、补肾健脾法治疗胎漏和胎动不安体会[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 163-165.

[16] 王韫琪, 向丽娟, 李兆萍. 益肾固冲汤联合保胎贴穴位贴敷治疗肾气虚证胎动不安(先兆流产)患者的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2843-2846.

(编辑：虞 瑛)