DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.021

寿胎丸治疗早期先兆流产研究进展

关木馨[1],王宇[2],朱梦一[1],刘洋[1],张蓓[3],吴效科[2]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150400;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150400;
3.徐州市中心医院,江苏 徐州 221009)

摘要:早期先兆流产病因复杂,发生率具有显著升高趋势,临床治疗较为复杂,若失治误治,则会加大不良妊娠的风险。寿胎丸善治孕妇胎元不固及胎萎不长,保胎优势显著,其组方味少效专,喻有"同声相应、同气相求"之理,并具肝肾阴阳兼顾、气血冲任相资之功。现代药理学研究也表明方中药物可影响妊娠结局,预防和治疗先兆流产。在保胎机理方面寿胎丸作为中药复方具有"多组分、多靶点"的作用,能增强子宫内膜容受性、调节子宫蜕膜蛋白表达、提高性激素水平、平衡炎症微环境、改善滋养细胞功能、介导水通道蛋白、调控细胞自噬、抑制氧化应激和细胞焦亡及铁死亡等,机制清晰,作用明确,证实了寿胎丸的保胎作用。在临床研究中寿胎丸既可治疗早期先兆流产又可用于先兆流产合并绒毛膜下血肿等并发症,此外,同西药联合应用,更有增效减毒,未病先防的作用。从组方探析、药理学研究、保胎机理、临床研究四方面阐述寿胎丸在早期先兆流产中的应用及研究现状,以期为保胎药物的研发以及为科学认识、传承和发展中医药提供参考和借鉴。

关键词:寿胎丸;早期先兆流产;研究进展;综述;中医药
中图分类号:R271.41 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)08-0096-05

Research Progress on Shoutai Pill(寿胎丸) in Treatment of Early Threatened Abortion

GUAN Muxin[1],WANG Yu[2],ZHU Mengyi[1],LIU Yang[1],ZHANG Bei[3],WU Xiaoke[2]
(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150400,Heilongjiang,China;
2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150400,Heilongjiang,China;
3. Xuzhou Central Hospital,Xuzhou 221009,Jiangsu,China)

Abstract:The etiology of early threatened abortion is complex,the incidence has a significant increasing trend,and the clinical treatment is more complicated. If left untreated and mistreated,the risk of adverse pregnancy will be increased. Shoutai Pill (寿胎丸) is good at treating pregnant women with embryonic development retardation,which has significant advantages in fetal protection and its effect is strong,with the truth of "same sounds resonating, same scents blending together",and has the effect of treating both Yin and Yang of liver and kidney and nourishing Qi and blood. Modern pharmacological studies have also shown that Shoutai Pill can affect pregnancy outcomes and prevent and treat threatened abortion. Shoutai Pill,as a traditional Chinese medicine compound,has "multi-component,multi-target" effect,can enhance the endometrial receptivity,regulate the uterine decidual protein expression,improve the level of sex hormone,balance the inflammatory microenvironment,improve the trophoblast cell function,mediate the water channel protein,regulate the autophagy,inhibit the oxidative stress, pyroptosis and iron death, etc. The mechanism is clear and the role is clear,which proves the effect of Shoutai Pill. In clinical research,Shoutai Pill can not only treat early threatened abortion,but also be used for complications such as threatened abortion with subchorionic hematoma. In addition,the combined application with western medicine can have the effect of increasing efficiency,attenuation and prevention before disease. This paper expounded the application and research status of Shoutai Pill in early threatened abortion from four aspects of formula analysis,pharmacology research,fetal preservation mechanism and clinical research,in order to provide reference for the research and development of fetal preservation drugs and scientific understanding,inheritance and development of traditional Chinese medicine.

Keywords:Shoutai Pill(寿胎丸);early threatened abortion;research progress;review;traditional Chinese medicine

基金项目:国家中医药管理局中医药循证能力提升项目(国中医药科技中药便函〔2023〕24号);国家中医药传承创新项目(储备库和培育库)(发改办社会〔2022〕366号);黑龙江省中医药管理局中医药科研项目(ZHY2022-124);黑龙江省"头雁"团队-中西医结合妇科特色技术创新团队项目(〔2019〕5号);徐州市临床医学创新团队A类项目(2019TD005);黑龙江省中医药学会2022—2024年度青年人才托举工程项目(2022-QNRC1-02);黑龙江中医药大学科研基金-博士创新基金项目(2019BS09)

作者简介:关木馨(1992-),女(满族),黑龙江哈尔滨人,主治医师,博士在读,研究方向:中医妇科疾病。
通讯作者:吴效科(1966-),男,江苏滨海人,教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医妇科疾病。E-mail:xiaokewu2002@vip.sina.com。

早期先兆流产是指妊娠12周前,孕妇阴道少量流血,伴有小腹坠痛、腰腹酸痛等临床表现,但无妊娠物排出的病症[1]。先兆流产是自然流产的早期征兆,近年来,受社会环境的影响,女性社会角色发生明显转变,妊娠年龄普遍推迟,先兆流产的发生率具有显著升高的趋势,约占全部妊娠女性的12%~25%,若失治误治,则会加大不良妊娠的风险,影响胎儿生长发育,流产甚至复发性流产、继发不孕等后果,同时也会影响孕妇的身心健康[2-4]。早期先兆流产的病因有诸多方面,涉及胚胎因素(染色体异常)、母体因素(内分泌异常、生殖器官异常、全身性疾病、强烈应激、不良习惯)、免疫功能异常(Th网络失衡)等多个领域,并受心理、社会环境等共同影响[5]。中医学将先兆流产归为"胎漏""漏胞""胎动不安""血下动胎"等范畴,对其病因病机的认识可分为"其母有疾以动胎"和"胎有不牢以疾母"两方面,孕妇任、冲脉虚,触冒冷热,起居、饮食失宜,劳力过度,气血不足,血热、血瘀、外伤,均可导致胎元不固而引起流产[6]。寿胎丸由清末民初名医张锡纯所创,记载于《医学衷中参西录》,具有补肾安胎、滋阴养血的功效,对肾虚滑胎、胎动不安、胎位不长、妊娠下血有很好的治疗效果,可提高性激素水平,改善早期先兆流产的临床症状[1]。

1 寿胎丸的组方探析

1.1 同声相应、同气相求 方中重用菟丝子为君药,味甘性平、滋而不腻、温而不燥,具有补肾精、壮胎元的功效,所谓"同声相应、同气相求","菟丝子"蔓延于草木之上""善吸他物之气以自养",其依附于草木之理,似胎儿寄生于母体之理,促使胎儿能更好地汲取母体中的养分,促进胎儿生长发育,以达到安胎的作用[7]。

1.2 肝肾并补、阴阳兼顾 桑寄生苦平、川续断苦辛,微温,均归肝肾二经,两者合用为臣药可补肝肾、养精血、强筋骨、安胎元。桑上寄生,断之可续,桑寄生无根寄生于桑树上吸收桑树的营养,续断之形于枝节断裂的地方筋丝相连,二者之形喻比二者之用,可维护胎儿在母腹中的稳定性。

1.3 气血充沛、冲任相资 阿胶为方中佐使药,"血肉有情之品",《汤液本草》云:"甘,辛,平。"是补血、止血的圣药,不论何经,悉其所任,功善妊娠下血、安胎,气足血旺、气帅血行,则肾精充沛,冲任有养,胎安胎固。

寿胎丸原方:菟丝子四两(炒炖)、桑寄生二两、川续断二两、真阿胶二两。张锡纯所创此方之意在胎元,"诚以保胎所用之药,当注重于胎,以变化胎之性情气质,使之善吸其母之气以自养,自无流产之虞",其认为流产与否,不尽关于妊妇身体强弱,实兼视所受之胎善吸其母之气化否也。故此,在寿胎丸中重用菟丝子,"最善治流产之药,乃菟丝子也",涩精固脱、温而不燥,同桑寄生、川续断配伍,煦化肾阳、滋养阴精,并佐以阿胶补血护阴,既防热药耗阴,又有止血特长,方中君臣佐使配伍得当,味少效专,无峻烈之品,轻重有度,共奏养血滋阴、补肾安胎之功。

2 寿胎丸的药理学研究

2.1 菟丝子 药理学研究发现菟丝子中的活性成分可以促进卵巢颗粒细胞增殖、抑制凋亡和自噬失衡,增强卵巢人绒毛膜促性腺激素/促黄体生成素(human chorionic gonadotropin/Luteinizing Hormone,HCG/LH)受体数目与功能,上调雌、孕激素水平,并通过调控丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase,MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositol 3-kinase /Akt signaling pathway,P13K/AKT)、Notch等信号通路,干预蜕膜基质细胞、人绒毛膜外滋养细胞和早期滋养细胞的增殖、分化、浸润、迁移,参与胚胎着床、促进血管新成、平衡母胎免疫、调控子宫内膜容受性及母胎界面血流,防止流产[8-9]。张堃等[10]研究发现菟丝子总酮(Total Ketones of Dodder Seed,TFCC)具有改善先兆流产大鼠子宫结构损伤、胎盘功能障碍的作用,可影响其妊娠结局,预防和治疗先兆流产。

2.2 桑寄生 桑寄生中含有多种化学成分,如黄酮类、姜黄素类、萜类、酚酸类、甾醇类和苯丙素等,可发挥类激素的功效,调节内分泌功能及母胎免疫,促使封闭抗体增加,其主要有效物质黄酮醇类成分槲皮素,可抑制单核细胞趋化因子(Monocyte Chemotactic Protein 1,MCP-1)的生成,进而阻止巨噬细胞向子宫内膜迁移,下调单核细胞分化抗原CD14(Cluster of differentiation 14,CD14)表达,减少肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α,TNF-a)分泌,以达到对抗细菌脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)诱导流产的作用[11-13]。

2.3 续断 续断具有和维生素E相似的功效,可抗维生素E缺乏症及不育症,增强黄体激素分泌,促使人体生理机能活化和受精作用完成,改善不孕症患者基础体温,预防早产和流产[13]。还有学者发现,川续断中成分川续断浸膏、挥发油、续断皂苷Ⅲ(Dioscorea alkaloid Ⅲ,DA303)、总生物碱,皆可显著抑制妊娠小鼠或大鼠子宫的自发收缩频率和强度,松弛子宫平滑肌,抗催产素及其致痉,其中总生物碱还对大鼠摘除卵巢后导致的流产有抵抗作用[14-16]。

2.4 阿胶 阿胶中主要含有蛋白质及其降解物、脂肪酸、微量元素、糖类和挥发性物质,广泛用于补血活血、抗氧化、抗疲劳、抗衰老、保护肺损伤,并在临床上可用于治疗多种妇科疾病[17]。此外,阿胶抑制卵巢颗粒细胞凋亡,改善卵巢功能,诱导排卵,促进子宫内膜生长,增加子宫内膜厚度,改善子宫动脉血供,增强子宫内膜容受性,利于胚胎着床[18]。

3 寿胎丸的保胎机理

3.1 增强子宫内膜容受性 建立子宫内膜容受性对胎盘形成、胚胎生长发育发挥重要作用,寿胎丸作为中药复方具有"多组分、多靶点"的作用,可整体调控、增强子宫内膜容受性,促进早期胚胎着床,干预治疗先兆流产[19]。周玉玲等[20]研究阐明寿胎丸及寿胎丸加减方可提高子宫内膜容受性相关指标白血病抑制因子、同源框基因A10蛋白表达,促进着床,增强血管通透性,维持妊娠状态。

3.2 影响子宫蜕膜组织蛋白表达 寿胎丸具有调节小鼠子宫内膜蜕膜化的作用,通过子宫内膜组蛋白修饰,促进小鼠蜕膜组织泌乳素mRNA(Prolactin mRNA,PRLmRNA)和蛋白的表达,增加血清中PRL含量,上调组蛋白H4乙酰化(Histone H4 acetylation,H4ac)、组蛋白H3第27位赖氨酸乙酰化(Histone H3 lysine 27 acetylation,H3K27ac)蛋白表达,降低组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(Histone H3 lysine 27 trimethylation,H3K27me3)蛋白表达,促进子宫内膜蜕膜化,据文献报道子宫内膜蜕膜化的发生发展有助于胚泡植入、胎盘形成、维持妊娠、降低胚胎丢失率[21-22]。有氧糖酵解和高乳酸环境可促进蜕膜化,寿胎丸可抑制Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein,Bax)、半胱天冬酶-3(Caspase-3)蛋白及mRNA的表达并通过对小鼠蜕膜组织己糖激酶2(Hexokinase 2,HK2)、丙酮酸激酶M2型(Pyruvate Kinase M2,PKM2)、乳酸脱氢酶A(Lactate Dehydrogenase A,LDHA)、B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell lymphoma 2,Bcl-2)蛋白及mRNA表达的促进作用,增加己糖激酶(Hexokinase,HK)、丙酮酸激酶(Pyruvate Kinase,

PK)、乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase,LDH)活性,调节有氧糖酵解水平,提高乳酸(Lactic,LA)含量,在胚胎周围形成高乳酸微环境,减少蜕膜组织凋亡,防止妊娠丢失[23-24]。孕早期,叉头框转录因子 3(forkhead box O3,FOXO3)和孕激素受体(progesterone receptor,PR)参与和促进子宫内膜蜕膜化,有研究表明减味寿胎丸可上调子宫蜕膜组织中靶基因 FOXO3,促进下游 PR 蛋白表达,维持和保护妊娠状态[25-26]。

3.3 改善滋养细胞功能 滋养层细胞对维持妊娠具有重要作用,在妊娠早期,胚胎植入过程中,胚胎滋养层细胞发生上皮间质转化(Epithelial - Mesenchymal Transition, EMT),由上皮表型转化为间质表型,具有迁移性及侵袭力,可深入浸润到母体子宫蜕膜和血管中,对胎儿的发育以及胎盘的形成发挥重要作用,有学者认为寿胎丸能激活滋养细胞中 β - 连环蛋白(β - catenin)信号分子,促进 EMT,EMT 被诱导后,上皮细胞中上皮钙黏素上皮钙黏素(E - cadherin)表达下降,细胞间黏附性降低,而间质细胞波形蛋白 Vimentin 表达显著上调,改善滋养层细胞迁移侵袭力,丰富间质血管,促进胚胎植入,降低模型小鼠胚胎丢失率,利于胚胎在宫腔内着床[27-28]。孕早期,在细胞滋养细胞和合体滋养细胞上有受体 Notch - 1、Notch - 4 和配体 Jagged - 1 的表达,寿胎丸含药血清对 Notch/Jagged 信号通路相关基因有正向调控作用,进而促进滋养细胞增殖和活化、促进螺旋动脉重铸,维持妊娠[29]。自然流产的发生与滋养细胞 N6 - 甲基腺嘌呤(N6 - methyladenosine,m6A)甲基化修饰缺陷相关,纤维连接蛋白(fibronectin,FN1)作为 m6A 差异修饰的靶点之一,可以介导滋养细胞黏附、迁移、分化,抑制凋亡,而减味寿胎丸可调控滋养细胞中 FN1 的 m6A 甲基化修饰,以达到治疗自然流产的目的[30]。还有研究通过收集自然流产及人工流产者的绒毛组织构建滋养细胞自然流产疾病细胞模型,其结果发现 100 μg/mL 减味寿胎丸对高模型细胞妊娠特异性 β1 糖蛋白 (Pregnancy - Specific Glycoprotein 1, PSG1)及 TGF - β/Smad 通路蛋白表达上调作用更明显,侵袭及迁移能力改善更显著[31]。此外,有学者在体外滋养细胞中构建慢病毒过表达 miR - 126 - 3p 滋养细胞稳转株,加入减味寿胎丸干预后,其滋养细胞的侵袭迁移能力也得到提高[32]。

3.4 调控细胞自噬 细胞自噬参与内环境稳定,与妊娠关系密切,妊娠早期适度的细胞自噬具有维持妊娠的作用,相反如果自噬异常(过度或不足)会引发流产,自噬相关蛋白 ATG12 是自噬体形成及调节的关键分子,与多种蛋白相互作用,其表达变化可影响自噬体形成及功能[33]。付笑笑等[34]体外研究表示寿胎丸含药血清可以靶向调节 miR - 374c - 5p/ATG12 信号轴以减轻滋养细胞自噬以保胎。并且细胞自噬还受 JAK/STAT 通路调节,STAT 家族中 p - STAT3 在子宫内膜蜕膜细胞内表达及活化可能对胚胎植入起到关键作用,有研究发现寿胎丸可调控这一信号通路激活自噬,提高 p - JAK1、p - STAT3 蛋白及 mRNA 表达,降低小鼠胚胎丢失率[35]。

3.5 促进性激素分泌 寿胎丸可以加强垂体 - 卵巢促黄体功能,发挥性激素样作用,促进子宫发育。陈阳等[36]对妊娠 SD 大鼠羟基脲和米非司酮建立肾虚 - 黄体功能不全性流产动物模型,其结果表明寿胎丸能有效降低流产率,其保胎机制可能与促进大鼠卵巢组织中 Erk1/2 蛋白磷酸化,增强其活性,上调黄体颗粒细胞 Kisspeptin - 10 的表达,以提高大鼠血清孕酮水平,改善黄体结构和功能有关。

3.6 平衡免疫机制 胎儿可被视为是母体的半同种异体移植物,免疫耐受与平衡对妊娠成功具有重要作用。人蜕膜组织中含有多种 T 细胞亚型,初始 $CD4^+$ T 淋巴细胞受抗原刺激分化为辅助性 T 细胞(Th 细胞),Th 细胞前体细胞在转化因子 β(TGF - β)单独诱导下分化为调节性 T 细胞(Treg),Th1 和 Th17 细胞对机体造成免疫损伤,产生毒性作用,引起胚胎丢失,Th2 和 Treg 细胞,可维持母体与胚胎之间的免疫耐受,维持妊娠,研究发现寿胎丸可使 Treg/Th17 细胞平衡及 Th1/Th2 平衡向 Treg 与 Th2 细胞方向偏移[37-38]。此外,李艳青等[39]在研究中也阐述了寿胎丸可平衡 Th1/Th2 细胞因子,又另在实验中发现血管生成因子 VEGF 对受精、胎盘血管形成以及胎儿生长发育之间的密切联系,VEGF 表达下调可作为最终发挥安胎作用的指示剂。

3.7 调节水通道蛋白 水通道蛋白(AQPs),又名水孔蛋白,可高效介导水转运,是维持细胞水液代谢的重要通道,AQP 广泛分布于人体各组织器官,在胎盘、子宫、附件中都有表达,并参与能量代谢、卵泡运输、胚胎着床、妊娠分娩,对维持妊娠产生重要作用[40]。中医“肾主水”的微观物质基础可能与 AQP 存在一定关系,且“肾主水”与“肾主生殖”之间存在相关性。刘玲等[41-42]研究认为寿胎丸的安胎机制可能与其调节 AQP 的表达密切相关,补肾中药寿胎丸通过 AQP1、2、5、8 介导蜕膜细胞液体转运,促进母胎间血液及营养物质交换,有助于母体对胚胎供血供氧,改善生长发育内环境,促进胚胎发育达到安胎作用。

3.8 抑制氧化应激和细胞焦亡 细胞焦亡是一种依赖 Gasdermin(GSDM)蛋白家族的细胞程序性死亡,在妊娠期参与免疫防御、胎盘形成、分娩启动等,高表达 GSDMD 介导的滋养细胞焦亡会引起早孕滋养细胞功能异常,导致流产,此外有文献报道复发性流产与氧化应激也关系密切[43-44]。乔宗惠等[45-46]构建体外细胞实验采用脂多糖 LPS(100 $\mu g \cdot L^{-1}$)诱导人绒毛外滋养细胞(HTR - 8/SVneo)损伤建立细胞模型,经寿胎丸干预后,细胞内活性氧、丙二醛的表达降低,超氧化物歧化酶活性增加,改善氧化应激状态;并抑制 NLRP3 炎症小体(NLR Family Pyrin Domain Containing 3,NLRP3)、Caspase - 1 活性,使 GSDMD 不能被切割、释放活性结构域,进而减少细胞内炎症因子 IL - 18、IL - 1β 的生成,改善细胞炎症反应,抑制细胞焦亡;同时还运用 Clark 法复制 RSA 模型,也印证了寿胎丸具有抑制子宫蜕膜细胞焦亡以达到保胎的作用。还有学者发现寿胎丸也可通过靶向调控 miR - 29c - 3p/Caspase - 8/GSDME 信号通路,减轻滋养细胞焦亡,保护妊娠[47]。申思楠等[48]研究表示寿胎丸还可激活核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2 - related factor 2,Nrf2)这一信号通路来抑制细胞凋亡,上调 Nrf2、血红素加氧酶 - 1(Heme Oxygenase - 1,HO - 1)、NADPH 醌氧化还原酶 1[NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1,NQO1]表达,降低 Caspase - 3、Bcl - 2 表达,进而减轻氧化应激引起的细胞损伤以安胎。

3.9 减轻脂质过氧化及铁死亡 研究显示,铁死亡与胎盘损伤、妊娠丢失有关,其相关基因在绒毛滋养细胞、合体滋养细胞、蜕膜细胞中都有高表达,可破坏母胎界面平衡,引起早产、子痫前期、妊娠期糖尿病等不良妊娠并发症[49-51]。铁死亡以谷胱甘肽依赖的抗氧化机制失败,导致铁依赖的自由基生成和脂质过氧化过度累积为特征,赖裕玲等[52]研究表示减味寿胎丸具有促进流产大鼠蜕膜组织中谷胱甘肽生成、减轻脂质过氧化、减少铁沉积的作用,进而抑制铁死亡,实验中减味寿胎丸组大鼠谷胱甘肽(Glutathione,GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase,GPX)水平及 GPX4、胱氨酸/谷氨酸转运体

(Solute Carrier Family 7 Member 11,SLC7A11)蛋白表达升高,丙二醛(Malondialdehyde,MDA)水平、Fe ~ (Ⅱ + Ⅲ)含量、转铁蛋白受体(Transferrin Receptor 1,1TFR1)蛋白表达降低。

综上,体内外研究均表明寿胎丸治疗先兆流产机制明确,笔者认为其机制体现了中医"治病与安胎并举"的理论。寿胎丸既可通过增强子宫内膜容受性、调节子宫蜕膜蛋白表达、提高性激素水平、平衡炎症微环境,来减轻早期先兆流产症状,达到"治病"的目的,又可通过改善滋养细胞功能、介导水通道蛋白、调控细胞自噬、抑制氧化应激和细胞焦亡及铁死亡,以促进胎盘发育及营养交换,有助胚胎供血供氧,为胎儿提供良好的生长发育内环境,达到"安胎"的效用。上述研究显示,寿胎丸在充分排除对患者及胎儿危害的前提下,有望成为治疗先兆流产的有效药物。

4 寿胎丸的临床研究

寿胎丸在早期先兆流产中的临床研究,查贵华等[53]将 66 例肾虚型早期先兆流产患者,按随机数字表法分为两组各 33 例,均用黄体酮治疗,其中试验组加用寿胎丸加减治疗,结果:试验组临床总有效率为 93.94%,对照组 75.76%,且性激素(E2、β - hCG、P 激素升高)、足月妊娠率均高于对照组,中医证候积分、流产率低于对照组。妊娠早期超声检查中常见绒毛膜下血肿(Subchorionic Hematoma,SCH)患者,中医学中没有 SCH 的概念,依其症状可将 SCH 归属于中医"胎漏""胎动不安"等范畴,王晓静等[54]通过回顾观察 2019 年 1 月—2020 年 1 月治疗的早期绒毛膜下血肿先兆流产患者 65 例,将其分为试验组(寿胎丸 + 常规西药,41 例)和对照组(常规西药,24 例),结果显示两组的临床疗效分别为 97.56%、87.5%,且与对照组相比试验组可显著缩小血肿面积及阴道出血时间,减轻腹痛症状,改善早期绒毛膜下血肿先兆流产患者的妊娠结局。还有学者观察了 146 例肾虚血瘀型先兆流产合并宫腔积血患者,随机对 70 例行地屈孕酮口服及黄体酮肌注治疗,另 76 例在此基础上加用寿胎丸治疗,后者累积有效率优于前者,并随访胎儿颈项透明层胎儿颈项透明层(Nuchal translucency,NT)结果差异无统计学意义,说明加用寿胎丸治疗并未引起胎儿畸形率升高[55]。

在中医临证个案中,门成福教授认为"胎漏""胎动不安"之病理为虚实错综相兼,治疗当攻补共施、寒热并用,基于"间者并行"和"寒热温凉,反从其病"之意,在寿胎丸原方基础上,加炒白术、黄芩炭、砂仁、麦冬、陈皮诸药,即加味寿胎丸,临证以本方加减化裁治疗先兆流产辨证为肾虚不固、虚热扰胎型患者 1 例,坚持服药 3 个月,随访后得知患者顺产一男婴,母子平安[56]。匡继林教授辨治胎动不安,认为肾虚为其常见病机,"肾以载胎""女子之肾脉系于胎,是母之真气,子之所赖也",治当补肾健脾、益气安胎,临证以寿胎丸加味治疗先兆流产患者 1 例,4 剂后血止,半月余腹痛腰酸症状消失,偶有恶心呕吐,B 超:宫内孕(10 + 周,单活胎),胎心搏动 142 次/min,规律[57]。韩延华教授辨治先兆流产合并子宫内血肿认为其病因病机在于肾气不固、瘀血内阻于冲任胞宫、胎元失养所致,治当以补肾安胎为主,活血祛瘀为辅,临证运用寿胎丸化裁而来的韩氏滋肾汤治疗先兆流产合并子宫内血肿患者 1 例,积血大小 77.7 mm × 35.7 mm × 70.3 mm、56.6 mm × 14 mm × 38.9 mm,加减服药 1 周后,积血面积减小 30.6 mm × 13.8 mm、47.3 mm × 13.1 mm,2 周后 28.5 mm × 10.2 mm、22.6 mm × 9.9 mm,四诊时复查超声宫腔内积血消失,且阴道出血及腰腹痛的临床症状消失,右脉滑而有力[58]。

综上,寿胎丸可用于治疗妊娠早期先兆流产及先兆流产合并绒毛膜下血肿等并发症,无论是单用寿胎丸加减治疗,还是联合地屈孕酮、黄体酮等西药,只要方证相符,均能达到满意疗效,可安全有效地维持妊娠,提高性激素水平,促进胚胎发育,减轻临床症状,且能减少黄体酮的用量及不良反应和并发症的发生。

5 总结

综上,分别从组方意义、药理学、保胎机理及临床研究等方面阐述了寿胎丸具有维持妊娠,治疗早期先兆流产的作用,无论是联合用药还是单独加减化裁,均收到显著效果。但目前研究仍存在不足之处,本方的临床研究较少,样本量小,且大多为和西药联合治疗,中西医结合治疗广受接受且临床疗效显著,但中药与西药在何种情况下需联合干预以及药量的随症加减都需继续探索。本文笔者从以上四方面探究寿胎丸在早期先兆流产中的作用,以期本方能为保胎药物的研发以及为科学认识、传承和发展中医药提供参考和借鉴。

参考文献

[1] 丁瑰玲, 曾佩. 寿胎丸加减内服联合保胎膏外敷治疗早期先兆流产临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(1): 129 - 132.
[2] 戴凌虹,孙云,颜晓钏. 补肾固胎方联合黄体酮注射液治疗肾虚型早期先兆流产疗效及对妊娠激素水平和 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):221 - 224.
[3] 王君君, 何广云, 刘欣荣, 等. 中西医联合治疗早期先兆流产的临床效果[J]. 中国医药科学, 2023, 13(15): 103 - 106, 157.
[4] 方昉, 徐晓栋, 廖慧慧. 中医妇科经典专著中中药治疗先兆流产用药规律的数据挖掘[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(7): 1832 - 1838.
[5] 苏莉, 杜小利, 李娜, 等. 先兆流产病因学研究进展[J]. 山西中医, 2018, 34(4): 57 - 59.
[6] 庄淑涵, 周萱, 田之魁, 等. 从《诸病源候论》阐释先兆流产的病因病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1354 - 1355.
[7] 刘子平, 尹巧芝, 张天娥, 等. 寿胎丸临床应用及实验研究进展[J]. 河北中医, 2020, 42(5): 784 - 788.
[8] 黄明珠,王景龙,崔晓萍,等. 菟丝子的药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报,2023,42(5):101 - 104.
[9] 孟永丽, 李晖. 菟丝子活性成分预防复发性流产作用机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(1): 73 - 77.
[10] 张堃, 吕向坤, 焦艾丽, 等. 菟丝子总黄酮对先兆流产大鼠妊娠结局及 Th1/Th2 平衡的作用机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(4): 24 - 28.
[11] 陆希, 林翠英, 张维琦, 等. 桑寄生族植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 209 - 221.
[12] 杨明. 保胎中药用药规律及保胎方药对作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
[13] 董川川, 陈亚琼. 单味中药保胎的研究现状[J]. 光明中医, 2013, 28(2): 403 - 405.
[14] 龚小健, 吴知行, 陈真, 等. 川续断对离体子宫的作用[J]. 中国药科大学学报, 1995, 26(2): 115 - 119.
[15] 龚小健, 吴知行, 陈真, 等. 川续断 DA303 对大鼠子宫的作用[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(1): 48 - 51.
[16] 龚晓健, 季晖, 王青, 等. 川续断总生物碱对妊娠大鼠子宫的抗致痉及抗流产作用[J]. 中国药科大学学报, 1998, 29(6): 459 - 461.
[17] 杨帅, 鲁婷婷, 周祖英, 等. 阿胶化学成分和药理作用及质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 806 - 816.
[18] 杨琳, 张朝绅. 中药阿胶临床应用分析及药理作用[J]. 中国实

用医药, 2020, 15(24): 192 - 194.
[19] 杨泳诗, 徐珉. 寿胎丸治疗先兆流产的效应机制的网络药理学研究[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(13): 1019 - 1027.
[20] 周玉玲, 张宇, 牛若冰, 等. 寿胎丸促进子宫内膜上皮细胞糖酵解改善复发性流产小鼠子宫内膜容受性的研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(7): 1563 - 1566.
[21] 靳梓琪, 任守杨, 王天一, 等. 寿胎丸调控组蛋白修饰对复发性流产小鼠子宫内膜蜕膜化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(1): 104 - 109.
[22] KAJIHARA T, BROSENS J J, ISHIHARA O. The role of FOXO1 in the decidual transformation of the endometrium and early pregnancy[J]. Med Mol Morphol, 2013, 46(2): 61 - 68.
[23] MA L N, HUANG X B, MUYAYALO K P, et al. Lactic acid: a novel signaling molecule in early pregnancy? [J]. Front Immunol, 2020, 11: 279.
[24] 王淑慧, 张丽, 郝延芝, 等. 寿胎丸对复发性流产小鼠蜕膜组织有氧糖酵解抑制的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(1): 56 - 62.
[25] 周月希, 余庆英, 罗颂平, 等. 减味寿胎丸对自然流产模型小鼠子宫蜕膜组织中 FOXO3 及 PR 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(4): 335 - 340.
[26] 余庆英, 黄娴, 张慧敏, 等. 减味寿胎丸对流产大鼠母胎界面 FOXO3、PR 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5390 - 5394.
[27] 邹文, 杨菁. 绒毛外滋养细胞侵袭异常与相关妊娠早期疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(1): 28 - 33.
[28] 唐思玲, 梁潇, 李荣霞, 等. 寿胎丸对复发性流产小鼠胚胎滋养细胞上皮间质转化的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(8): 1139 - 1149.
[29] 秦明春, 贺兰, 蒙妍妃, 等. 寿胎丸含药血清对人早孕滋养细胞 Notch/Jagged 信号通路相关基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2637 - 2639.
[30] 曾丽华, 周月希, 赖裕玲, 等. 基于 m ~ 6A 甲基化修饰探讨减味寿胎丸对自然流产滋养细胞黏附功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2501 - 2506.
[31] 周月希, 杜鑫, 吕孝丽, 等. 减味寿胎丸介导妊娠特异性糖蛋白 1 治疗自然流产的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1844 - 1848.
[32] 余庆英, 黄娴, 钟艳兰, 等. 减味寿胎丸抑制 miR - 126 - 3p 上调滋养细胞中 FOXO3 表达的药效机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7066 - 7069.
[33] 肖文霞, 王会芝. 细胞自噬与妊娠[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(2): 141 - 144.
[34] 付笑笑, 褚楚, 黑国真, 等. 寿胎丸靶向 miR - 374c - 5p/ATG12 信号轴减轻滋养细胞自噬治疗原因不明复发性自然流产[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 358 - 364.
[35] 牟珍妮, 申思楠, 唐丽, 等. 基于 JAK1/STAT3 通路的寿胎丸对复发性流产小鼠细胞自噬的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(6): 87 - 93.
[36] 陈阳, 李丹阳, 李晓鹏, 等. 寿胎丸对肾虚 - 黄体功能不全性流产大鼠 Kisspeptin - 10 的影响[J]. 中药材, 2017, 40(2): 452 - 456.
[37] 张莹轩, 赖裕玲, 罗颂平, 等. 减味寿胎丸对流产模型大鼠 Treg/Th17 细胞平衡的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(13): 1271 - 1275.
[38] 施后渊, 钟丽君, 张婷. 寿胎丸对不明原因复发性流产患者外周血 Th1/Th2 细胞的影响[J]. 云南医药, 2022, 43(5): 54 - 57.
[39] 李艳青, 赵方, 吉萌萌, 等. 加味寿胎丸治疗先兆流产的疗效及对生殖免疫 - 内分泌功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2971 - 2973.
[40] 华莹, 钱益宇, 蓝叶慧, 等. 正常妊娠过程中水通道蛋白的表达及意义[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 14 - 17.
[41] 刘玲, 邵良, 张伶俐, 等. 寿胎丸对复发性流产大鼠蜕膜细胞水通道蛋白 1、2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3608 - 3611.
[42] 刘玲, 邵良, 张伶俐, 等. 寿胎丸对复发性流产大鼠蜕膜细胞 AQP 5、8 的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1317 - 1319.
[43] 黄慧群, 陆浩天, 纪冬梅. 线粒体异常与复发性流产[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(6): 490 - 494.
[44] 张小蕾, 邓东锐. 细胞焦亡和炎性小体在妊娠相关疾病中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(10): 795 - 797.
[45] 乔宗惠, 申思楠, 邓敦, 等. 寿胎丸对脂多糖诱导的人绒毛外滋养细胞氧化应激及焦亡的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 17 - 24.
[46] 乔宗惠, 申思楠, 邓敦, 等. 寿胎丸通过调控 Caspase - 1/GSDMD 通路发挥干预复发性流产的作用[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2122 - 2125.
[47] 许珂, 张振, 魏然, 等. 寿胎丸抑制滋养细胞 miR - 29c - 3p/Caspase - 8/GSDME 焦亡信号轴治疗 URSA 的作用与机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4): 750 - 758.
[48] 申思楠, 牟珍妮, 唐丽, 等. 寿胎丸通过调控 Nrf2 信号通路减轻人绒毛膜滋养层细胞的氧化损伤治疗复发性流产[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 44 - 51.
[49] BAI R X, TANG Z Y. Long non - coding RNA H19 regulates Bcl - 2, Ba_x and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in spontaneous abortion[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 41.
[50] NG S W, NORWITZ S G, NORWITZ E R. The impact of iron overload and ferroptosis on reproductive disorders in humans: implications for preeclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3283.
[51] HAN D D, JIANG L L, GU X L, et al. SIRT3 deficiency is resistant to autophagy - dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 8839 - 8851.
[52] 赖裕玲, 张莹轩, 曾丽华, 等. 减味寿胎丸对流产模型大鼠子宫蜕膜脂质过氧化及铁死亡蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(21): 1917 - 1922, 1929.
[53] 查贵华, 丁惠兰. 寿胎丸加减联合黄体酮治疗早期先兆流产肾虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(8): 1589 - 1591.
[54] 王晓静. 寿胎丸配合常规西药治疗孕早期绒毛膜下血肿先兆流产临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(15): 2548 - 2550.
[55] 余佩琳, 王俊玲, 李亚, 等. 寿胎丸加味方治疗先兆流产合并宫腔积血的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 155 - 158.
[56] 孙海媛, 贾成祥, 门成福. 门成福运用加味寿胎丸治疗先兆流产的临床经验[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(6): 1 - 3.
[57] 朱双全, 匡继林. 匡继林辨治胎动不安经验[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(3): 34 - 35.
[58] 韩延华, 康针珍, 耿甜甜, 等. 韩氏妇科诊治先兆流产合并子宫内血肿经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(2): 297 - 299.