

补肾活血汤联合常规治疗对复发性流产患者的临床疗效

万彦荣^{1,2}, 任杏杏¹, 肖惠冬子¹, 卫爱武^{1,2}, 李 霄², 高境远²

(1. 河南中医药大学第一附属医院生殖医学科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨补肾活血汤联合常规治疗对复发性流产患者的临床疗效。**方法** 289 例患者随机分为对照组 (144 例) 和观察组 (145 例), 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用补肾活血汤, 于妊娠 4 周开始至妊娠 8 周。检测临床疗效、中医证候评分、凝血功能指标 (PLT、D-D、APTT)、子宫动脉血流指标 (RI、PI、S/D)、性激素 (β -HCG、P、 E_2)、不良反应发生率、妊娠成功率变化。**结果** 观察组总有效率、妊娠成功率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、D-D、子宫动脉血流指标降低 ($P < 0.05$), 性激素升高 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$)。2 组 PLT、APTT、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 补肾活血汤联合常规治疗可安全有效地改善复发性流产患者中医证候、凝血功能、子宫动脉血流情况, 并调节性激素水平, 有助于妊娠顺利进行。

关键词: 补肾活血汤; 常规治疗; 复发性流产; 中医证候评分; 凝血功能; 子宫动脉血流; 性激素

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)04-1394-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.04.056

复发性流产属于育龄女性多发的疑难疾病, 患者再次妊娠后复发的风险通常随着流产次数的增加而升高^[1-2], 其病因多样, 血栓前状态是主要因素之一。地屈孕酮联合达肝素钠是临床治疗复发性流产的重要方式之一, 可同时对患者性激素水平、凝血功能进行调节^[3]。中医认为, 复发性流产属于“数堕胎”“滑胎”范畴, 肾虚血瘀为其主要证型之一, 病机在于肾气亏虚引起的气虚血瘀, 肾为生殖之根基, 肾气充足则血行流畅, 肾气虚弱则无力推动血行, 易引起气血不调、气血瘀滞, 冲任不固, 进而影响胎儿营养, 无法安胎固元, 导致滑胎或不育, 临床治疗应以补肾活血为基本准则^[4-5]。补肾活血汤包含炒山药、山茱萸、桑寄生等, 可补肾安胎、活血化瘀^[6], 可治疗复发性流产, 但目前关于该方联合常规治疗对患者凝血功能、子宫动脉血流、血清性激素水平的影响不明确, 故本研究对此进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021 年 1 月至 2023 年 4 月收治于河南中医药大学第一附属医院的 289 例复发性流产患者, 随机数字表法分为对照组 (144 例) 和观察组 (145 例), 随访期间对照组失访 3 例, 观察组失访 4 例, 最终各纳入 141 例。其中, 对照组平均上次流产孕周 (10.10 $\pm$ 0.63) 周; 平均自然流产次数 (4.11 $\pm$ 0.25) 次; 平均年龄 (29.85 $\pm$ 1.87) 岁; 平均停经天数 (64.73 $\pm$ 3.62) d, 而观察组平均上次流产孕周 (10.15 $\pm$ 0.58) 周; 平均自然流产次数 (4.08 $\pm$

0.26) 次; 平均年龄 (29.69 $\pm$ 1.69) 岁; 平均停经天数 (65.21 $\pm$ 3.85) d。研究经医院伦理委员会批准 (批准号 2023HL-201-01)。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《实用妇产科学》^[7] 中复发性流产诊断标准、《中医病证诊断疗效标准》^[8] 中肾虚血瘀证辨证标准, 主证少腹疼痛, 屡孕屡堕, 甚者应期而堕, 腰膝酸软; 次证头晕耳鸣, 阴道流血, 夜尿频多, 面色晦暗; 舌质淡或紫暗或有瘀斑, 脉细滑、沉涩; 符合主证 1 项、次证 1 项, 结合舌脉即可确诊; (2) 伴侣生殖能力正常; (3) 生殖系统满足妊娠条件, 有过流产史, 且经治疗后妊娠成功; (4) 患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 合并内分泌系统疾病; (2) 生殖道感染或有手术史; (3) 染色体异常; (4) 甲状腺功能、免疫功能异常; (5) 先天性免疫功能缺陷; (6) 随访期间非自然流产; (7) 随访丢失。

1.3 治疗手段 对照组给予常规治疗, 包括地屈孕酮片 (荷兰 Abbott Biologicals B. V. 公司, 国药准字 HJ20170221, 10 mg/片) 口服, 每天 2 次, 每次 10 mg; 根据凝血功能情况酌情给予达肝素钠注射液 (南京健友生化制药股份有限公司, 国药准字 H20153024, 0.2 mL/5 000 AXa IU) 皮下注射 5 000 IU, 每天 1 次, 于妊娠 4 周开始至妊娠 8 周, 并随访至患者分娩或流产。

观察组在对照组基础上加用补肾活血汤, 组方药材炒

收稿日期: 2024-11-14

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题项目 (2019JDZX2100)

作者简介: 万彦荣 (1985—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事生殖医学临床研究。Tel: 13703860412, E-mail: 13703860412@163.com

山药、山茱萸各 30 g，杜仲、菟丝子、桑寄生、续断片各 15 g，炒白术 12 g，黄芩、丹参各 10 g，腹痛者，加炒白芍 20 g、炙甘草 6 g；少腹坠胀者，加砂仁 6 g，升麻、苏梗各 10 g；阴道出血者，加荆芥炭 12 g、地榆炭 15 g，每天 1 剂，水煎取汁 400 mL，分早晚 2 次温服，于妊娠 4 周开始至妊娠 8 周，并随访至患者分娩或流产。

1.4 指标检测

1.4.1 中医证候评分 参照《中医病证诊断疗效标准》，对阴道流血、腰膝酸痛、下腹坠痛、头晕耳鸣进行评分，总分 0~6 分，分值越高，症状越严重。

1.4.2 凝血功能指标 抽取 2 组患者清晨空腹静脉血各 5 mL，采用血细胞分析仪检测外周血血小板（PLT）水平，全自动多功能凝血分析仪检测血清 D-二聚体（D-D）水平及活化部分凝血活酶时间（APTT）。

1.4.3 子宫动脉血流 采用 Prosound a7 彩色多普勒超声诊断仪检测子宫动脉脐动脉血流阻力指数（RI）、脐动脉血流搏动指数（PI）、脐动脉血流速度峰谷比（S/D）。

1.4.4 性激素水平 采用罗氏电化学发光全自动免疫分析系统检测血清人绒毛末促性腺激素（β-HCG）、孕激素（P）、雌二醇（E₂）水平。

表 1 2 组临床疗效比较 [例（%），n=141]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	58(41.13)	44(31.21)	21(14.89)	18(12.77)	123(87.23)
观察组	61(43.26)	47(33.33)	25(17.73)	8(5.67)	133(94.33) [#]

注：与对照组比较，[#]*P*<0.05。

2.2 中医证候评分 治疗后，2 组中医证候评分降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05），见表 2。

表 2 2 组中医证候评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ，n=141）

组别	时间	阴道流血	腰膝酸痛	下腹坠痛	头晕耳鸣
对照组	治疗前	5.03±0.32	4.78±0.39	5.02±0.31	3.98±0.77
观察组	治疗前	5.09±0.25	4.61±0.34	5.07±0.29	3.86±0.72
对照组	治疗后	3.10±0.57 [*]	3.17±0.52 [*]	1.87±0.61 [*]	1.97±0.41 [*]
观察组	治疗后	2.33±0.42 ^{*#}	2.06±0.47 ^{*#}	0.96±0.30 ^{*#}	0.99±0.32 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.3 凝血功能指标 治疗后，2 组血清 D-D 水平降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05）；PLT、APTT 比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 3。

表 3 2 组凝血功能比较（ $\bar{x}\pm s$ ，n=141）

组别	时间	PLT(×10 ⁹)/(1·L ⁻¹)	D-D/(μg·L ⁻¹)	APTT/s
对照组	治疗前	188.63±27.39	372.71±33.02	35.78±5.48
观察组	治疗前	189.37±29.05	370.84±30.17	36.11±5.77
对照组	治疗后	186.41±24.36	147.39±24.16 [*]	36.34±6.51
观察组	治疗后	184.69±20.16	116.71±19.30 ^{*#}	36.88±7.11

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.4 子宫动脉血流 治疗后，2 组 RI、PI、S/D 降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05），见表 4。对照组，女，26 岁，治疗后子宫动脉血流 RI 为 0.61，PI 为 2.48，S/D

1.4.5 不良反应发生率及妊娠成功率 治疗期间，记录 2 组胃肠道反应、恶心头晕等不良反应发生情况，计算其发生率。随访期间，统计 2 组足月产、早产儿（存活、死亡）、流产例数，妊娠成功率=〔（足月产例数+早产儿存活例数）/总例数〕×100%。

1.5 疗效评价 参照《中医病证诊断疗效标准》，（1）痊愈，肾虚血瘀相关症状消失或基本消失，中医证候评分降低≥95%，胎儿足月分娩；（2）显效，肾虚血瘀相关症状明显改善，中医证候评分降低≥70%，B 超检查胚胎发育与停经月份相符；（3）有效，肾虚血瘀相关症状有所好转，中医证候评分降低≥30%；（4）无效，未达到上述标准。总有效率=〔（痊愈例数+显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组（*P*<0.05），见表 1。

为 2.58，见图 1A~1B；观察组，女，28 岁，治疗后子宫动脉血流 RI 为 0.57，PI 为 1.37，S/D 为 2.31，见图 1C~1D。

表 4 2 组子宫动脉血流比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=141$)

组别	时间	RI/($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	PI/($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	S/D
对照组	治疗前	0.83±0.16	4.03±1.24	4.53±0.35
观察组	治疗前	0.84±0.21	4.10±1.41	4.49±0.31
对照组	治疗后	0.68±0.22 [*]	3.06±0.89 [*]	3.21±0.18 [*]
观察组	治疗后	0.57±0.17 ^{*#}	0.97±0.24 ^{*#}	2.81±0.16 ^{*#}

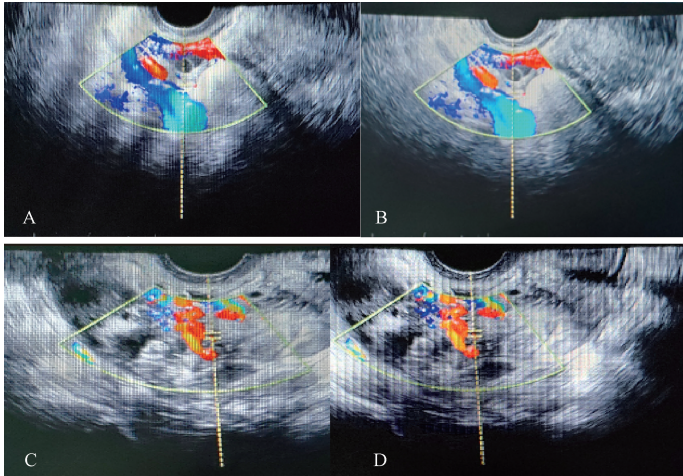


图 1 2 组子宫彩色多普勒超声图

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.5 性激素水平 治疗后，2 组血清 β -HCG、P、E2 水平 升高 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表 5。

表 5 2 组血清性激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=141$)

组别	时间	β -HCG/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$)	P/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	E ₂ /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照组	治疗前	4 216.16±254.38	12.51±1.28	107.69±3.18
观察组	治疗前	4 218.77±249.17	12.89±1.41	108.24±4.87
对照组	治疗后	61 270.94±316.33 [*]	35.78±3.02 [*]	307.93±41.56 [*]
观察组	治疗后	82 284.95±347.51 [*]	44.84±4.49 [*]	450.15±63.52 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生率、妊娠成功率 治疗期间，观察组出现不良反应 7 例，其中胃肠道反应 4 例、恶心头晕 3 例，发生率为 4.96%；对照组出现不良反应 4 例，其中恶心头

晕 2 例、胃肠道反应 2 例，发生率为 2.84%，2 组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。随访期间，观察组妊娠成功率高于对照组 ($P<0.05$)，见表 6。

表 6 2 组妊娠成功率比较 [例 (%), $n=141$]

组别	足月产	早产儿存活	早产儿死亡	流产	妊娠成功
对照组	57(40.43)	49(34.75)	2(1.42)	33(23.40)	106(75.18)
观察组	62(43.97)	59(41.84)	5(3.55)	15(10.64)	121(85.82) [#]

注：与对照组比较，[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

临床研究发现，大部分复发性流产患者存在血栓形成倾向，影响胎盘血流灌注，进而引起流产^[9-10]。地屈孕酮可促进子宫内膜进入完全的分秘相，改善子宫内膜容受性，而达肝素钠能改善患者机体凝血状态，调节滋养细胞活力，两者联合可改善血栓前状态，但在维持妊娠方面效果不佳^[11-12]，需要联合其他方法。

中医认为，复发性流产属于本虚标实之证，肾虚为本，血瘀为标，肾虚则运血无力，瘀血内阻于胞宫，不能封子宫之藏，屡孕屡堕，肾气愈虚；血瘀则冲任二脉气血不通，新血化生受阻，精气缺损，胎元失养，不能系胎，则胎易堕^[13-14]。补肾活血汤中，炒山药益气养阴、补脾肺肾、固

精止带；山茱萸补益肝肾、收敛固涩；桑寄生补肝肾、安胎；菟丝子补肾固精、固冲任而安胎，与桑寄生配伍，可增强安胎功效；续断片补益肝肾、通利血脉，与山药配伍可增强壮阳益阴、固精止遗的作用；杜仲具有补肝肾、安胎功效，与桑寄生配伍，可增强补肝肾的作用；炒白术补气健脾、安胎；丹参活血调经、祛瘀止痛；黄芩止血安胎，在此基础上，对于腹痛者，加炒白芍、炙甘草柔肝止痛、益气补中；对于少腹坠胀者，加苏梗、升麻、砂仁理气宽中、活血安胎；对于阴道出血者，加地榆炭、荆芥炭收敛止血，诸药合用，共奏补肾活血安胎功效，可有效改善复发性流产患者临床症状和中医证候^[15-16]。

机体凝血功能异常引起胎盘血流灌注不足，是导致复

发性流产发生的重要原因之一，还可对患者子宫内分泌产生影响，导致性激素水平异常而影响妊娠结局^[17]。本研究结果显示，治疗后观察组血清 D-D 水平及 RI、PI、S/D 低于对照组，血清 β -HCG、P、E2 水平高于对照组，同时随访期间妊娠成功率更高。现代药理研究显示，菟丝子可有效促进雌激素受体和促黄体激素受体的表达，增加相关内分泌系统促黄体功能，进而改善患者性激素水平，同时其与山茱萸可抑制血小板聚集，改善机体凝血功能及子宫动脉血流情况；桑寄生、丹参可促进血管扩张，降低子宫动脉血流阻力，因此补肾活血汤可有效改善患者妊娠结局^[18-20]。此外，补肾活血汤治疗复发性流产安全性良好，其原因可能在于方中药材均药性温和，针对相关病因病机进行治疗，因此不会引起严重不良反应的发生。

综上所述，补肾活血汤联合常规治疗可安全有效地改善患者中医证候、凝血功能、子宫动脉血流情况，调节性激素水平，有助于妊娠顺利进行。

参考文献：

[1] Zhou M Q, Gao Y, Wu S J, *et al.* Ubiquitin-specific protease 7 prevents recurrent spontaneous abortion by targeting enhancer of zeste homolog 2 to regulate trophoblast proliferation, apoptosis, migration, and invasion through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Biol Reprod*, 2023, 109(2): 204-214.

[2] Elsalam S A, Mansor A E, Sarhan M H, *et al.* Evaluation of apoptosis, proliferation, and adhesion molecule expression in trophoblastic tissue of women with recurrent spontaneous abortion and infected with *Toxoplasma gondii*[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(2): 124-133.

[3] 周仲元, 陈鸽子, 胡玥暘. 低分子肝素与黄体酮联合叶酸治疗复发性流产对患者淋巴细胞亚群、性激素及再妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2051-2055.

[4] 马 飞, 罗颂平, 郜 洁, 等. 安子调冲汤联合低分子肝素钙治疗肾虚血瘀型复发性流产合并抗磷脂综合征的临床效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 88-92; 109.

[5] 屈小会, 马 萌, 张 利, 等. 补肾养血安胎汤治疗复发性流产的临床研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(1): 129-132.

[6] 冯晓玲, 吴 怡, 刁广娟, 等. 补肾活血方对不明原因复发性流产患者外周血中 GM-CSF、CCL20 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1786-1789.

[7] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 142-144.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:

南京大学出版社, 1994: 89-91.

[9] Yu N, Chen X Y, Du M Y, *et al.* Long non-coding RNA ZEB2-AS1 augments activity of trophoblast cells and prevents the development of recurrent spontaneous abortion in mice through EZH2-Mediated CST3 inhibition[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(3): 963-974.

[10] Liang Q, Tong L, Xiang L, *et al.* Correlations of the expression of $\gamma\delta$ T cells and their co-stimulatory molecules TIGIT, PD-1, ICOS and BTLA with PR and PIBF in the peripheral blood and decidual tissues of women with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(1): 55-65.

[11] 夏如意, 李艳青, 宋艳丽. 寿胎丸加味联合黄体酮及低分子肝素治疗复发性流产的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(4): 796-800.

[12] 边有鑫, 张 艳, 王文东. 低分子肝素治疗复发性流产效果及患者外周血 Th1/Th2 各型细胞因子及子宫动脉血流阻力变化[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(2): 286-290.

[13] 甘镛喆. 补肾安胎汤对复发性流产患者的疗效、子宫内膜容受性和妊娠结局的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(7): 149-152.

[14] 钱艳清, 孙 云. 安胎汤联合环孢素 A 对不明复发性流产免疫平衡及保胎率的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 219-222.

[15] 冯晓玲, 李 强, 李嘉玮, 等. 补肾活血方对不明原因复发性流产患者分泌晚期血清中 IL-11、IL-11R 的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 6-11.

[16] 李 晖, 褚玉霞, 孙 红. 加味褚氏安胎方联合常规治疗对肾虚血瘀型血栓前状态致复发性流产患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3170-3174.

[17] 周 浩, 张翠枝, 李爱萍. 滋肾和血育胎汤治疗复发性流产的临床疗效及对子宫动脉异常的改善作用研究[J]. 中医药信息, 2021, 38(5): 73-76.

[18] 常 卓, 李 娜, 张 杨, 等. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者血清和蜕膜中环氧化酶 2 及前列腺素 E2 的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1158-1163; 1168.

[19] 韩永梅, 吕宣宣. 补肾活血方对抗磷脂抗体阳性复发性流产患者外周血 microRNA-423-5p 表达的影响及疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 48-53.

[20] 杨 洁, 毕亚菊, 梁志超. 穴位贴敷联合补肾活血法对 ACA 阳性复发性流产患者内分泌调节、细胞免疫学及 β -HCG、ACA、CA125 水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 174-177.