

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.037

乐孕宁口服液联合盐酸利托君对晚期先兆流产患者临床症状和血清 P、PAPP-A、HCG 的影响 *

尚会敏¹ 杨丽娟¹ 刘 然² 张 琳¹ 牛贝贝¹

(1 石家庄市妇幼保健院产五科 河北 石家庄 050000; 2 石家庄市妇幼保健院产前管理中心 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗晚期先兆流产的疗效及对临床症状和血清孕酮(P)、妊娠相关蛋白(PAPP-A)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)的影响。**方法:**研究对象选择我院 2020 年 9 月-2021 年 6 月期间收治的 80 例晚期先兆流产患者,根据信封抽签法将患者分为对照组(给予盐酸利托君治疗)和观察组(给予乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗),各为 40 例。观察并对比两组患者的疗效、血清指标、临床指标及药物不良反应。**结果:**观察组的临床总有效率明显较对照组高($P<0.05$)。观察组的阴道出血停止时间、住院时间短于对照组,妊娠延长时间长于对照组,保胎成功率高于对照组($P<0.05$)。治疗结束后,观察组的血清 P、PAPP-A、HCG 水平高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$)。**结论:**晚期先兆流产患者采用乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗效果较好,可调高血清 P、PAPP-A、HCG 水平,改善患者临床症状,且用药安全。

关键词:乐孕宁口服液;盐酸利托君;晚期;先兆流产;临床症状;孕酮;妊娠相关蛋白;人绒毛膜促性腺激素

中图分类号:R714.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)03-584-04

Effects of Leyuining Oral Liquid Combined with Ritodrine Hydrochloride on Clinical Symptoms and Serum P, PAPP-A and HCG in Patients with Late Threatened Miscarriage*

SHANG Hui-min¹, YANG Li-juan¹, LIU Ran², ZHANG Lin¹, NIU Bei-bei¹

(1 Fifth Department of Obstetrics, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2 Prenatal Control Center, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of leyuining oral liquid combined with ritodrine hydrochloride in the treatment of late threatened miscarriage and its effect on clinical symptoms and serum progesterone (P), pregnancy associated protein (PAPP-A) and human chorionic gonadotropin (HCG). **Methods:** The subjects were 80 patients with late threatened miscarriage who were treated in our hospital from September 2020 to June 2021 were selected. According to the envelope lottery method, the patients were divided into control group (ritodrine hydrochloride treatment) and observation group (leyuining oral liquid combined with ritodrine hydrochloride treatment), with 40 cases each. The efficacy, serum indexes, clinical indexes and drug adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The stopping time of vaginal bleeding and hospitalization time of the observation group were shorter than those of the control group, the extension time of pregnancy was longer than that of the control group, and the success rate of fetal protection was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum P, PAPP-A and HCG of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment of patients with late threatened miscarriage with leyunning oral liquid combined with ritodrine hydrochloride has a good effect, which can increase the levels of serum P, PAPP-A and HCG, improve the clinical symptoms, and the drug is safe.

Key words: Leyuining oral liquid; Ritodrine hydrochloride; Late; Threatened miscarriage; Clinical symptoms; Progesterone; Pregnancy associated protein; Human chorionic gonadotropin

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)03-584-04

前言

晚期先兆流产指的是怀孕 12 周~28 周之内,患者出现阴道流血,或伴有下腹痛及下腹坠胀的症状,若阴道流血量增多

或下腹痛加剧,可发展为流产^[1-3]。随着三胎政策的开放,高龄产妇的增加,加上我国生育期女性生活、工作压力的增加,导致先兆流产的发生率逐年递增^[4]。临床治疗先兆流产多应用宫缩抑制剂,盐酸利托君是 β_2 受体激动剂,可抑制子宫平滑肌收缩,

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2019472)

作者简介:尚会敏(1971-),女,在读硕士研究生,研究方向:妇产医学,E-mail: sx315868@163.com

(收稿日期:2022-04-30 接受日期:2022-05-26)

延长妊娠时间,在治疗晚期先兆流产中常用^[5]。但也有部分患者经盐酸利托君治疗后效果一般,达不到预期的治疗效果^[6]。乐孕宁口服液具有补肾安胎、健脾养血的功效,常用于脾肾两虚所致的先兆流产^[7]。本研究对我院收治的晚期先兆流产患者予以乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选择我院 2020 年 9 月-2021 年 6 月期间收治的晚期先兆流产患者 80 例,研究方案已通过我院伦理学委员会批准同意。患者年龄范围 24~39 岁,平均年龄(31.43±2.68)岁;体质量指数为 22~34 kg/m²,平均(27.01±1.52)kg/m²;孕周范围为 20~28 周,平均(24.11±1.63)周;初产妇 49 例,经产妇 31 例。本研究已通过医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)晚期先兆流产的诊断标准参考《中华妇产科学》^[8],子宫增大与妊娠周数相符合,可见阴道内少量血液,宫颈口未开;(2)胎膜完整,单胎妊娠;(3)子宫收缩间隙在 10 min 以上,持续时间不超过 30 s;(4)均已签署知情同意书。排除标准:(1)既往有自然流产者;(2)患者为异位妊娠;(3)合并其他严重妊娠期并发症者;(4)严重心脏、肺脏疾病者;(5)患者服用过激素类、保胎类药物;(6)伴有精神障碍患者,不能配合治疗者;(7)对本次研究用药存在过敏症者。

1.2 分组及治疗方法

根据信封抽签法将患者分为对照组(给予盐酸利托君治疗)和观察组(给予乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗),对照组中 40 例,体质量指数范围 23~34 kg/m²,平均(26.94±1.43)kg/m²;年龄范围 24~38 岁,平均年龄(31.29±2.67)岁;孕周范围 20~28 周,平均(24.09±1.37)周;初产妇 25 例,经产妇 15 例。观察组中 40 例,体质量指数范围 22~34 kg/m²,平均(27.08±1.38)kg/m²;年龄范围 26~39 岁,平均年龄(31.56±3.18)岁;孕周范围 21~28 周,平均(24.13±1.49)周;初产妇 24 例,经产妇 16 例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。所有患者均补充叶酸,并告知其卧床休息、禁止性生活,随后对照组接受盐酸利托君注射液(国药准字 H20093498,济南药业集团有限公司,生产批号:20200716、20201223,规格:

5 mL:50 mg)治疗,100 mg 盐酸利托君加入 5%的葡萄糖溶液 500 mL 中进行稀释,静脉滴注,起始速度 5 滴/min,每 10 分钟增加 5 滴,最大速度 35 滴/min。控制宫缩后患者再持续滴注 12 h,停药前 30 min 口服盐酸利托君片(国药准字 H20094049,海南卓泰制药有限公司,生产批号:20200615、20201112,规格:20 mg),第 1 d 每隔 2 h 1 片,第 2 天每隔 4 h 1 片,第 3 天开始每隔 6 h 1 片,每日总量不超过 120 mg。观察组则在对照组的基础上结合乐孕宁口服液(陕西关爱制药有限公司,国药准字 Z20043697,生产批号:20200518、20201008,规格:每支装 10 mL)治疗,10 mL/次,3 次/d。两组均治疗 14 d。用药期间忌食鱼腥类食物。

1.3 疗效判定标准

参考《中华妇产科学》^[8]中的相关疗效标准,观察所有患者的临床总有效率。显效:血孕酮(P)及人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平显著上升,B 超示胚胎发育正常或良好,孕妇阴道出血及腹痛症状消失。有效:B 超检查见胎心,孕妇阴道出血及腹痛症状明显好转,P、HCG 水平升高,但不明显。无效:B 超检查未发现胎心,孕妇阴道出血及腹痛不消失或加重,P、HCG 水平不升高或下降。总有效率=显效率+有效率。

1.4 观察指标

(1)观察并记录所有患者症状消失后妊娠延长时间、住院时间、保胎成功率、阴道流血停止时间。(2)治疗前、治疗结束后取患者静脉血 5 mL,采用全自动电化学发光分析仪-罗氏 cobase411 检测妊娠相关蛋白(PAPP-A)、P、HCG 水平。(3)观察患者不良反应(如皮疹、恶心呕吐、心悸)发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析实验结果。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验分析。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析。 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组的临床总有效率明显较对照组高($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=40)	8(20.00)	19(47.50)	13(32.50)	27(67.50)
Observation group(n=40)	14(35.00)	22(55.00)	4(10.00)	36(90.00)
χ^2				6.050
P				0.014

2.2 临床指标对比

与对照组相比,观察组的阴道出血停止时间、住院时间明显缩短,妊娠延长时间更长,保胎成功率更高($P<0.05$),详见表 2。

2.3 血清 P、PAPP-A、HCG 水平对比

治疗前,两组血清 P、PAPP-A、HCG 水平对比无差异

($P>0.05$),治疗结束后,两组血清 PAPP-A、P、HCG 水平较治疗前升高,且观察组的改善程度优于对照组($P<0.05$),详见表 3。

2.4 两组不良反应发生率对比

对照组出现 1 例心悸,1 例皮疹,不良反应发生率 5%(2/40);观察组出现 2 例恶心呕吐、2 例皮疹,不良反应发生率 10%(4/40)。出现不良反应症状后均行停药处理,后自行恢复。

两组不良反应发生率组间对比无统计学差异($\chi^2=0.721$, $P=0.396$)。

表 2 两组临床指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of clinical indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Stopping time of vaginal bleeding(d)	Hospitalization time(d)	Success rate of fetal protection	Extension time of pregnancy(d)
Control group(n=40)	3.96± 0.63	7.78± 0.65	29(72.50)	35.69± 4.18
Observation group(n=40)	3.05± 0.76	5.82± 0.52	37(92.50)	44.96± 5.27
χ^2/t	5.830	14.892	5.541	-8.716
P	0.000	0.000	0.019	0.000

表 3 两组血清 PAPP-A、P、HCG 水平对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of the levels of serum PAPP-A, P and HCG between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PAPP-A(ng/mL)	P(ng/mL)	HCG(IU/mL)
Control group	40	10.36± 1.48	8.16± 1.37	12691.27± 391.03
Before treatment		16.83± 2.81	14.91± 2.36	16767.14± 280.36
After treatment		-12.884	-15.644	-53.576
t		0.000	0.000	0.000
P				
Observation group	40			
Before treatment		10.79± 1.85	8.22± 1.19	12727.24± 375.28
After treatment		21.48± 2.43*	19.67± 2.67*	20842.19± 436.23*
t		-22.137	-24.773	-89.190
P		0.000	0.000	0.000

Note: inter group comparison, * $P<0.05$.

3 讨论

流产是妇科患者的常见疾病, 导致其发病的原因较多, 主要有遗传因素、孕妇自身发生内分泌紊乱、黄体功能不全等, 而晚期先兆流产发生的最主要原因则为黄体功能不全^[9-11], 因此, 针对此类患者的治疗, 主要在于尽可能的提高患者体内的 P、HCG 水平。盐酸利托君可激活子宫平滑肌上的 β_2 受体来激活腺苷酸环化酶, 从而降低细胞内钙离子浓度, 抑制肌肉、平滑肌的收缩, 从而达到延长妊娠期的目的^[12-14]。但也有研究指出^[15], 盐酸利托君在松弛子宫平滑肌上的 β_2 受体的同时, 也会激活其他部位的 β_2 受体, 易导致心悸、胸闷等不良反应发生风险的增加。

中药保胎历史悠久, 疗效确切, 乐孕宁口服液主要成分是白术、白芍、杜仲、补骨脂、黄芪、丹参、大枣、山药等, 通常用于先兆流产和反复的习惯性流产等情况^[16]。本研究中部分晚期先兆流产患者经乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗后, 阴道出血停止时间、住院时间明显缩短, 妊娠延长更久, 保胎成功率、临床总有效率明显升高。乐孕宁口服液中的白术、丹参、山药、黄芪可健脾益气, 白芍、补骨脂可养血补血, 杜仲、大枣可安胎气、抑制宫缩, 从而缓解患者临床症状, 有效延长妊娠时间^[17]。

PAPP-A 是由蜕膜和胎盘产生的大分子糖蛋白, 参与着妊娠维持、胎儿发育等多个生理过程^[18-20]。研究亦表明^[21], PAPP-A

可帮助胎儿和胎盘的的生长及妊娠的维持; 妊娠期间 PAPP-A 会大量释放到母血循环中, 且随着妊娠时间增加而明显增高。P 是卵巢分泌的具有生物活性的主要孕激素, 具有促进胎儿正常生长与发育、保护子宫内膜等多种生理活性^[22-24]。HCG 是由 α 和 β 二聚体的糖蛋白组成的一种糖蛋白, 可促进黄体生长, 帮助成熟女性的受精卵移动到子宫腔内着床并形成胚胎, 促进胚胎生长发育^[25-27]。PAPP-A、P、HCG 均具有较高特异性, 与妊娠密切相关^[28-30]。本次研究结果中, 两组患者治疗结束后血清 P、PAPP-A、HCG 水平升高, 且观察组高于对照组, 说明乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗可改善血清 PAPP-A、P、HCG 水平, 有效维持胚胎的生长发育, 可能是因为乐孕宁口服液可弥补患者血气不足的情况, 改善盆腔、子宫、胎盘的血液循环, 加强早孕时子宫底蜕膜与绒毛联系; 同时乐孕宁口服液还可对子宫、胎盘功能起到良好的调整效果, 从而调节血清 PAPP-A、P、HCG 水平^[17]。研究结果也显示, 虽然观察组不良反应发生率略高于对照组, 但两组组间无差异, 表明乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗安全性较好, 以往也有研究证实^[7], 乐孕宁口服液药性平和, 标本兼治, 在安胎的同时也具有养胎作用。

综上所述, 晚期先兆流产采用乐孕宁口服液联合盐酸利托君治疗, 可改善患者临床症状, 同时还可调节血清 P、PAPP-A、HCG 水平, 整体疗效良好。

参考文献(References)

- [1] Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(4): 794-802
- [2] Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(2): 167-176
- [3] Zhao H, He W, Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156(3): 383-393
- [4] 钟韵. 孕24~28周晚期先兆流产的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(5): 422-425, 434
- [5] 孙美英, 杨传莉, 郭学勤. 地屈孕酮联合盐酸利托君对妊娠晚期先兆流产患者血清HCG、PAPP-A水平的影响分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(20): 2212-2215
- [6] 李燕. 盐酸利托君用于晚期先兆流产保胎治疗的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(10): 97-98
- [7] 李焰青, 韩会利. 乐孕宁口服液中中药药理研究[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(6): 478-479
- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 351-361
- [9] Qin XY, Shen HH, Zhou WJ, et al. Insight of Autophagy in Spontaneous Miscarriage[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1150-1170
- [10] 王红利, 龚小育, 张倩, 等. 滋肾育胎丸对早期先兆流产患者血清孕酮、 β -HCG水平及血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 954-957
- [11] Petriglia G, Palaia I, Musella A, et al. Threatened abortion and late-pregnancy complications: a case-control study and review of literature[J]. Minerva Ginecol, 2015, 67(6): 491-497
- [12] 杜就旧, 韩毓, 赵海燕, 等. 盐酸利托君联合黄体酮对高龄二胎先兆流产患者血清HCG、孕酮水平及妊娠结局的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(7): 1096-1098
- [13] 尚聪敏. 盐酸利托君联合地屈孕酮对先兆流产患者血清 β -人绒毛膜促性腺激素、孕酮及雌二醇水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(18): 122-124, 128
- [14] 林娟, 关红琼, 叶春燕, 等. 盐酸利托君联合硝苯地平对先兆流产患者Th17和Treg细胞的影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(6): 79-82
- [15] 孙文辉, 王鹏. 盐酸利托君[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(3): 255-256
- [16] 李友云, 张丽, 王永超. 乐孕宁口服液联合低分子肝素钠治疗复发性流产的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 806-809
- [17] 陈洁. 乐孕宁口服液治疗先兆流产52例[J]. 陕西中医, 2006, 27(6): 670-671
- [18] Hadizadeh-Talasaz Z, Taghipour A, Mousavi-Vahed SH, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to fetal loss: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Reprod Biomed, 2020, 18(6): 395-406
- [19] 强春香. 联合检测VEGF以及PAPP-A在鉴别诊断先兆流产和异位妊娠中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8): 1393-1395
- [20] Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, et al. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(2): 228-239
- [21] 严东琴, 谭琴, 林晓岚. PAPP-A联合HCG在先兆流产患者中的检测水平及与妊娠不良结局的相关性[J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 186-188, 193
- [22] Martínez MC, Rodríguez-Varela C, Demur EL. New concepts and difficulties with progesterone supplementation in the luteal phase[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2021, 33(3): 196-201
- [23] Heydarifard Z, Zadheidar S, Yavarian J, et al. Potential role of viral infections in miscarriage and insights into the underlying molecular mechanisms[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2022, 62(2): 54-67
- [24] Szekeres-Bartho J, Csabai T, Gorgey E. Biologia futura: embryo-maternal communication via progesterone-induced blocking factor (PIBF) positive embryo-derived extracellular vesicles. Their role in maternal immunomodulation [J]. Biol Futur, 2021, 72(1): 69-74
- [25] d'Hauterive SP, Close R, Griselet V, et al. Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1380
- [26] Ryniec J, Esfandiari N. Early Serum hCG in IVF: Are We Trending in the Right Direction?[J]. Reprod Sci, 2021, 28(7): 1827-1838
- [27] Gao M, Jiang X, Li B, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer can improve in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Fertil Steril, 2019, 112(1): 89-97.e1
- [28] 陈佳, 郭静, 韩悦, 等. 联合检测妊娠早中期孕妇血清PAPP-A、PLGF及子宫动脉血流参数预测子痫前期的临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(2): 60-64
- [29] 陈国强, 朱圣娇, 桂瑞丰, 等. 血清HCG、E2、P、CA125水平对早期异位妊娠与先兆流产诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1051-1054
- [30] 贾泰亮, 郭晓波. 血清PAPP-A、 β -hCG与妊娠期糖尿病及不良妊娠结局关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6): 1263-1265, 1269
- (上接第470页)
- [24] 吴佳璇, 游志坚, 王璇, 等. 椎管内麻醉复合镇痛治疗在合并腰椎间盘突出症手术患者中的应用[J]. 广东医学, 2018, 39(13): 115-118
- [25] 叶辉, 任秋生, 朱峰, 等. 不同麻醉下经皮椎间孔镜髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(10): 68-72
- [26] 刘涛, 戚洪亮, 王成, 等. 罗哌卡因用于硬膜外麻醉在经皮椎间孔镜手术中的浓度效应[J]. 颈腰痛杂志, 2018, 39(4): 458-460
- [27] 赵晓明, 刘亮, 袁启令, 等. 椎间孔镜与椎间盘镜治疗腰椎间盘突出症后复发率及翻修率比较的Meta分析[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(12): 1-8
- [28] 李东, 常志泳, 蔡平, 等. 经皮椎间孔镜与椎间盘镜髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(9): 31-34
- [29] Lu H, Yao Y, Shi L. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for Recurrent Lumbar Disc Herniation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Indian J Orthop, 2022, 56(6): 983-995
- [30] Cheng YP, Cheng XK, Wu H. A comparative study of percutaneous endoscopic interlaminar discectomy and transforaminal discectomy for L5-S1 calcified lumbar disc herniation [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 244