

HDI - Fertility

# 中药治疗先兆流产的 安全性和有效性分析

吴馨怡医师

涂雯惠医师

# CONTENT 目录

1. 先兆流产主要内容简介
2. 动物实验研究-中药对先兆流产的不良反应及安全性分析
3. RCT 分析-中药对先兆流产的有效性分析
4. Meta-分析-中药对先兆流产的不良反应及安全性分析
5. 总结

# 什么是先兆流产？

- 先兆流产是流产的前期状态。
  - 妊娠20周前
  - 少量阴道流血，阵发性下腹痛，腰痛，腰坠
  - 宫颈口未开，胎膜完整，妊娠产物未排出，子宫大小与孕周相符
- 先兆流产如果症状持续加重，最终将变成难免流产。
- 先兆流产是一种常见的并发症，约占所有临床认可的妊娠的 20%。在怀孕期间发生出血，流产的发生率可能在 20% 左右，甚至高达 30%，具体取决于严重程度和危险因素。

# 中医病名溯源

- 中医古籍中尚无“先兆流产”病名,根据临床表现将其归为“胎动不安”、“胎漏”范畴。

胎漏/胞漏



阴道少量流血, 时出时止

胎动不安/  
胎气不安



腰酸



腹痛



小腹  
坠胀

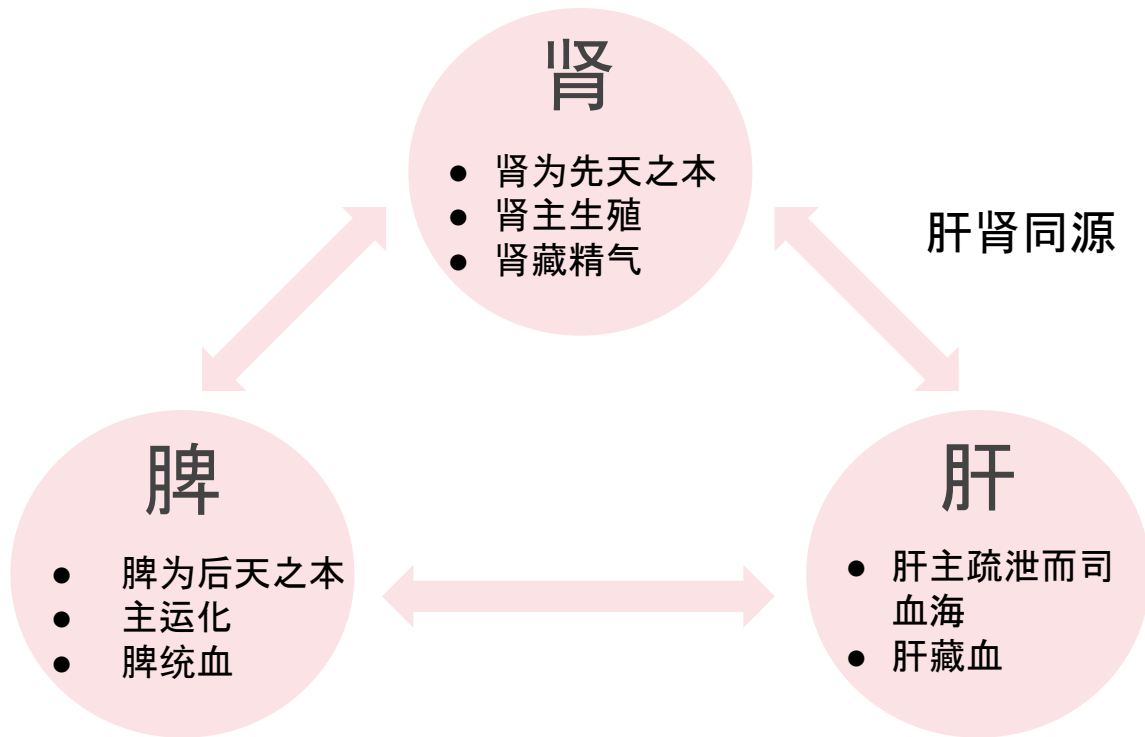


阴道少  
量流血

# 中医病名溯源

- 《脉经》中便有：“妇人妊娠下血者。假令妊娠腹中痛,为胞漏……”的记载。
- 《妇人大全良方》云：“妇人妊娠常胎动不安者,由冲任经虚,胞门、子户受胎不实故也。并有饮酒、房事过度,有所损动不安者。”
- 《诸病源候论·妇人妊娠病诸侯》指出：“漏胞者……冲任气虚,则胞内泄露。”
- 《傅青主女科》云：“夫脾胃之气虚,则胞胎无力,必有崩坠之虞。”“妊娠小腹作疼,胎动不安,如有下坠之状,人只知带脉无力也,谁知是脾肾之亏乎?夫胞胎虽系于带脉,而带脉实关于脾肾”

# 中医病因病机



# 先兆流产病因

## 免疫因素

- 母体自身损伤性免疫
- 母胎界面免疫

## 环境因素

- 接触放射性物质

## 全身性疾病

- 凝血功能异常
- 慢性疾病
- 心理因素及创伤

## 染色体异常

- 接触某些药物或化学品
- 酒精和/或药物使用

## 母体因素

- 感染因素
- 内分泌因素
  - 黄体功能不全
  - 胎盘分泌不足
  - 其他内分泌因素

## 器质性因素

- 宫内环境不良
- 子宫肌瘤
- 宫腔粘连
- 子宫内膜异位症

## 不良生化习惯

- 如过量吸烟、酗酒，吸毒

# 先兆流产的病理生理学



<20个周

阴道出血

腹痛

腰痛

胎动下坠感



# 西医如何诊断先兆流产

主要的辅助诊断方法是B超及血hCG水平的检测

## 病史+妊娠试验：

- 停经史
- 早孕反应
- 妊娠试验阳性

## 妇科检查：

- 子宫颈口未开
- 子宫体软
- 子宫大小与孕周相符

## 症状：

- 阴道少量出血
- 小腹疼痛
- 腰酸胀痛

## B超检查：

- B型超声波检查子宫大小、孕囊或胚胎(胎儿)发育与孕周相符。
- 通常需要在几天或一周后重复进行超声波检查。

## 血液检查：

- 血清绒毛膜促性腺激素(hCG)、孕酮(P)水平与孕周和超结果(孕囊大小、胚胎发育)基本相符。
- 如每48小时,血hCG水平升高不到65%,则可能提示妊娠预后不良。

## 胚胎心跳检测：

- 如仅见胎囊而迟迟不见胎儿或有胎儿而迟迟不见胎心出现,均可能提示预后不良。

# 西医治疗

## 先兆流产治疗:

- 卧床休息 Bed Rest
- 药物:
  - 黄体酮 Progesterone
  - 地屈孕酮 Dydrogesterone
  - 子宫松弛剂 Uterine relaxing agents

## 反复性流产者出现的先兆流产治疗:

- 卧床休息 Bed Rest
- 药物:
  - 黄体酮 Progesterone
  - 阿司匹林和肝素 Aspirin and Heparin
  - 人绒毛促性腺激素 hCG
  - 维他命 E Vitamins
  - 抗生素 Antibiotics
- 手术 Surgical Treatment

# 西医治疗

## 黄体酮(Progesterone)

- 黄体酮使子宫内的血管和毛细血管增厚, 从而维持胎儿的生长
- 防止其收缩, 维持妊娠方面具有生理作用
- 用药途径:
  - 口服
  - 皮下注射
  - 阴道给药
- 有研究表明口服黄体酮能降低流产的风险
- 但是关于黄体酮是否有效地预防先兆流产仍存在矛盾, 并且受到类型、给药途径、使用人群影响

## 人绒毛膜促性腺激素(hCG)注射

- 帮助增厚子宫内膜
- 在早孕期间, HCG 会刺激黄体产生黄体酮
- 刺激子宫的血管生长
- 防止宫缩

## 维生素E

- 抗氧化维生素
- 孕前和孕期充足的母体抗氧化状态可以预防和控制氧化应激

## 口服少剂量阿司匹林和肝素

- 肝素是一种有效的抗凝剂, 可防止血块形成

# 西医用药指南

## Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India (FOGSI)

### 先兆流产：

- 微粉化黄体酮：400 mg/天阴道给药，直至出血停止。
- 地屈孕酮：40 mg 负荷剂量，然后每天 20-30 mg，直至出血停止后 7 天。

### 反复流产：

- 口服地屈孕酮 10 mg 至妊娠 20 周。
- 微化黄体酮：400 毫克/天，阴道给药，直至怀孕 20 周。

## The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- 如果经扫描证实为宫内妊娠且有阴道流血且之前有过流产史，则每天两次阴道微粉化黄体酮 400 mg。
- 如果确认有胎儿心跳，继续使用黄体酮直至妊娠 16 周。

但是直今，未有对先兆流产指导用药的黄金标准。

# 中医治疗

# “基于数据挖掘现代中医药治疗早期先兆流产 用药规律及新方应用临床研究”



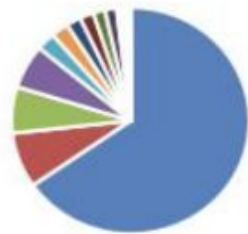
# 先兆流产用药规律

## 基于数据挖掘现代中医药治疗早期先兆流产用药规律及新方应用临床研究

表1 药物归类频次表

归类	频次	比率 (100%)
补虚药	1044	65.3
祛风湿	126	7.8
清热药	106	6.6
止血药	100	6.3
解表药	41	2.6
收涩药	38	2.4
化湿药	32	2.0
活血化瘀药	30	1.9
理气药	26	1.6
利水渗湿药	25	1.56
化痰止咳平喘药	7	0.4
平肝熄风药	7	0.4
安神药	5	0.3
消食药	5	0.3
温里药	4	0.25
开窍药	1	0.06
泻下药	1	0.06

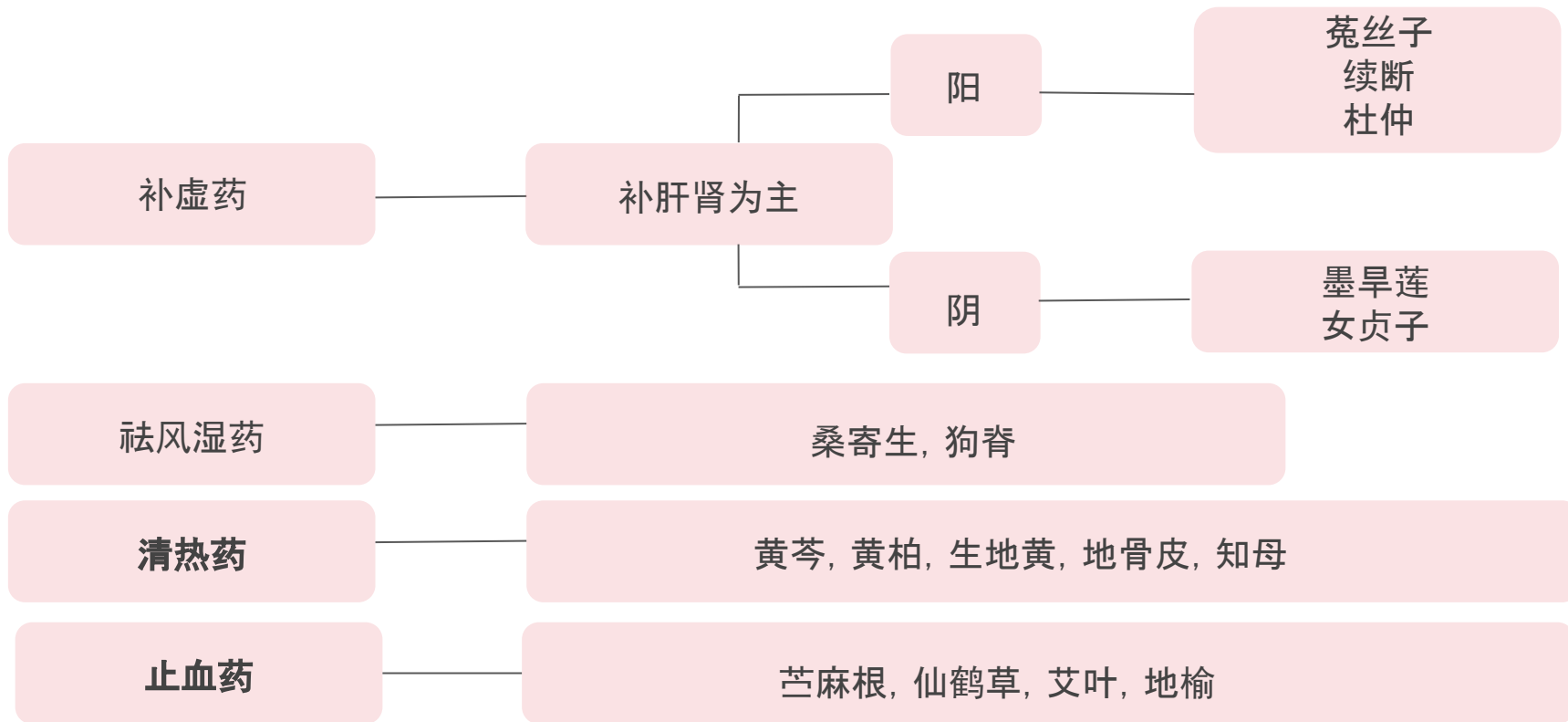
频次



- 补虚药
- 祛风湿
- 清热药
- 止血药
- 解表药
- 收涩药
- 化湿药
- 活血化瘀药
- 理气药
- 利水渗湿药
- 化痰止咳平喘药
- 平肝熄风药
- 安神药
- 消食药
- 温里药
- 开窍药
- 泻下药

# 先兆流产用药规律

基于数据挖掘现代中医药治疗早期先兆流产用药规律及新方应用临床研究





# “先兆流产的中医证治及用药规律的文献研究”

中国医药导刊

· 53 ·

2012年 第14卷 第1期 (总第99期)

## 先兆流产的中医证治及用药规律的文献研究

冯晓玲<sup>1</sup>, 代立霞<sup>2</sup>, 孙可丰<sup>1</sup>, 于燕<sup>1</sup>, 马丽萍<sup>1</sup>

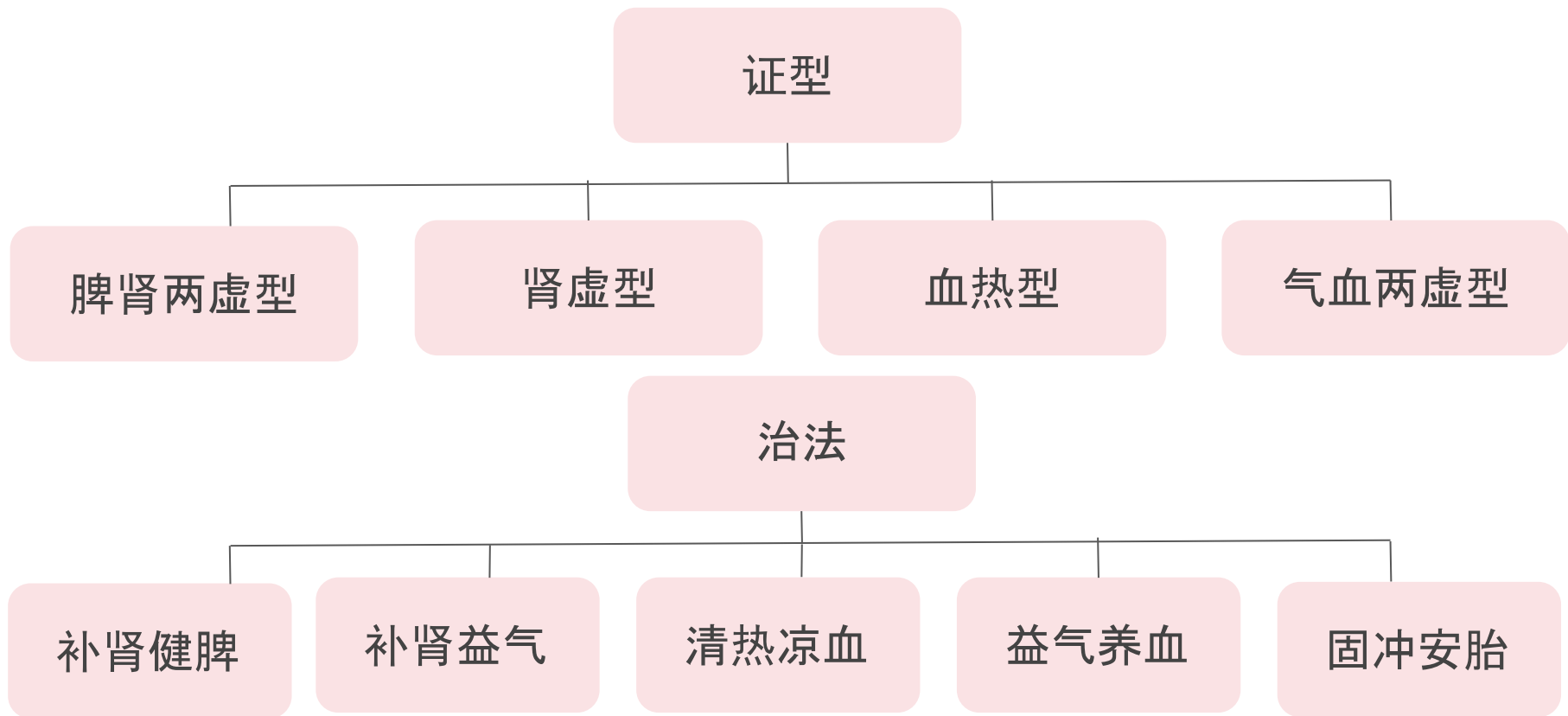
(<sup>1</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科, 哈尔滨 150040; <sup>2</sup>黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

【关键词】 先兆流产; 中医证治; 用药规律; 综述

【中图分类号】 R287; R271.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1009-0959(2012)01-0053-02

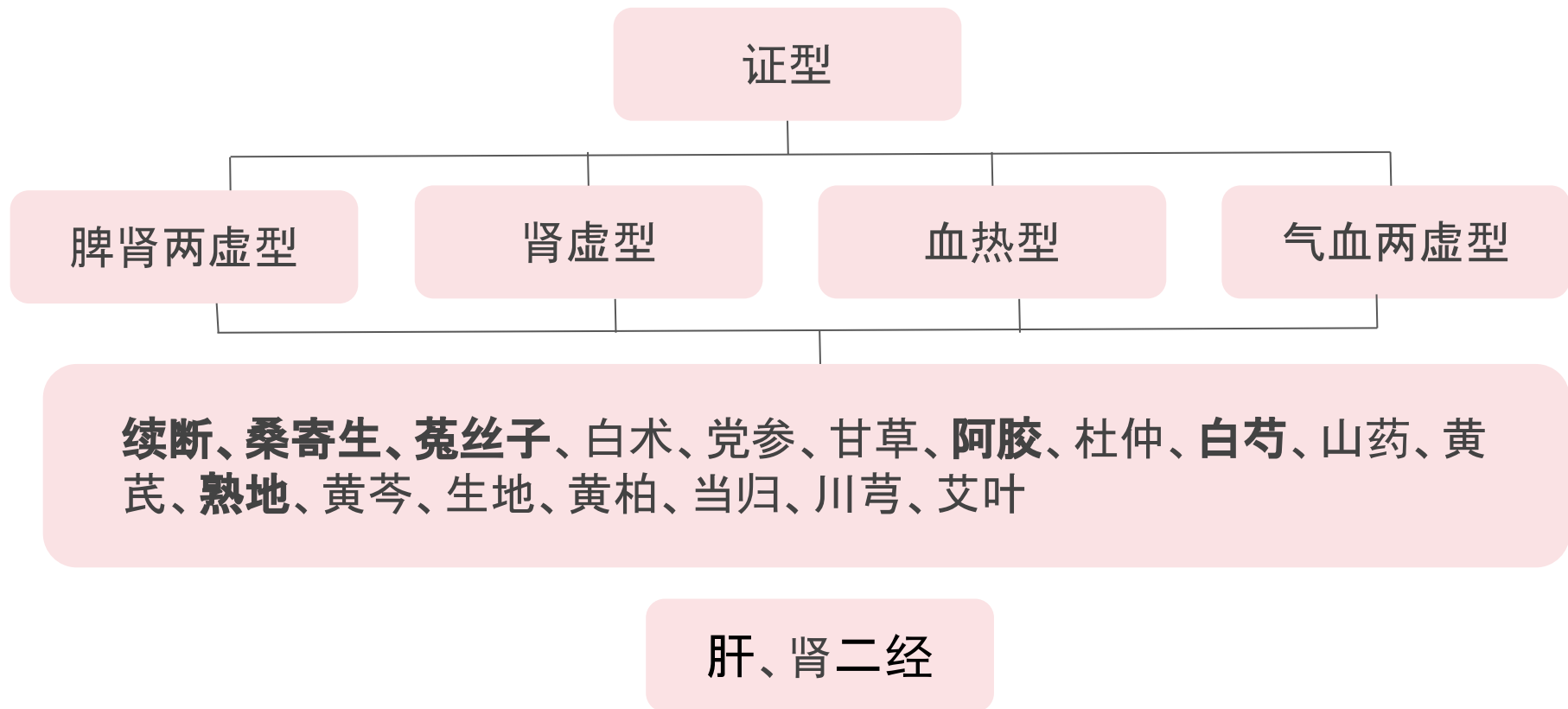
# 证型分类及治法

先兆流产的中医证治及用药规律的文献研究



# 证型分类及治法

先兆流产的中医证治及用药规律的文献研究



# 证型中高频率的用药分析

先兆流产的中医证治及用药规律的文献研究

## 续断

- 富含维生素E
- 健全卵巢黄体
- 促进子宫及胚胎发育的功能
- 抑制子宫的自发收缩性

## 桑寄生

- 棚皮素、懈皮昔、紫云英昔
- 卵巢HCG/LH受体结合力及受体数目增加

## 菟丝子

- 增强体液免疫及吞噬功能
- 促进卵巢黄体的形成

## 阿胶

- 明显的抗贫血和止血作用
- 改善血液流变性和微循环
- 增强免疫功能

## 熟地黄

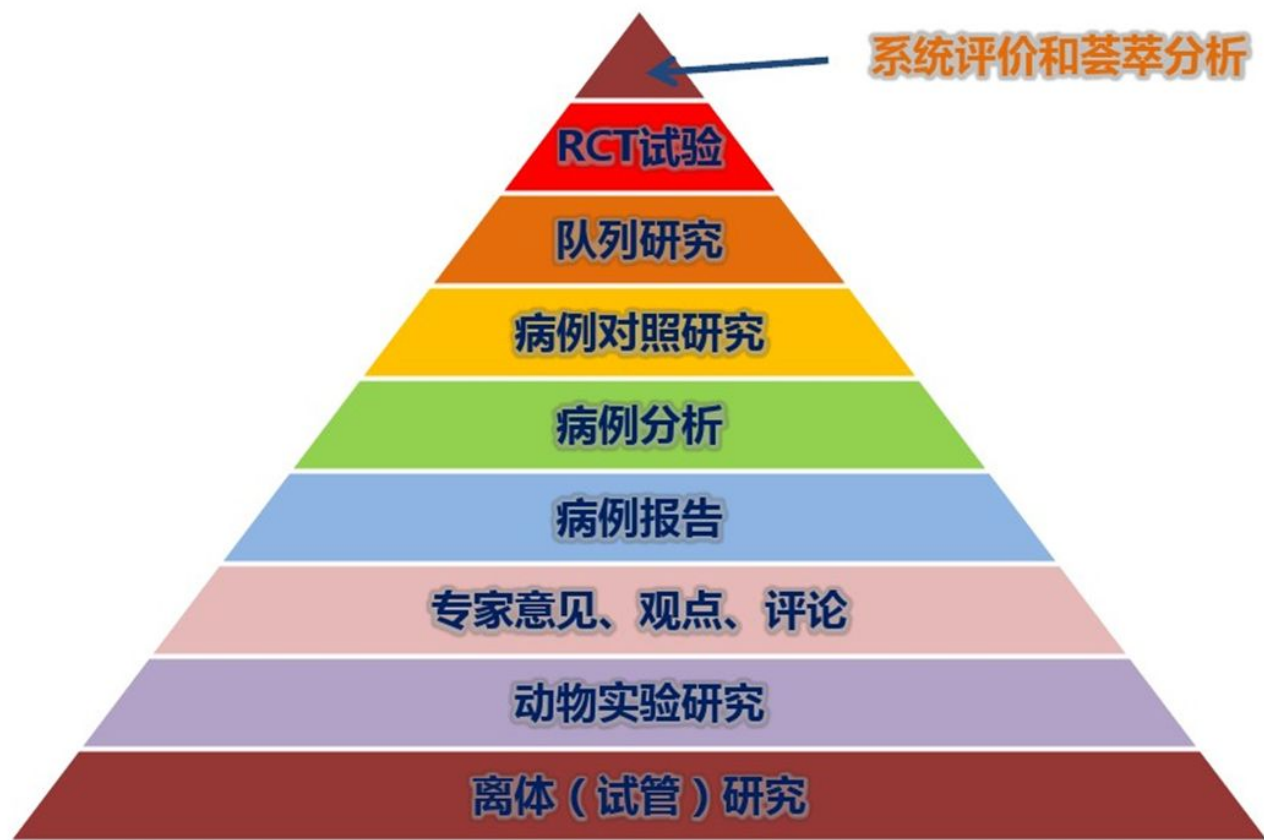
- 丰富的微量元素、氨基酸、维生素
- 调节免疫的作用

## 白芍

- 扩张动脉
- 降低全血比粘度和血浆比粘度
- 抑制血小板聚集
- 活化纤溶系统
- 抗血栓形成

# 探讨的问题

- 先兆流产的妊娠期使用中药是否安全？
- 先兆流产的妊娠期使用中药是否有效？
- 先兆流产的妊娠期联合使用中药与西药是否安全？



# 动物实验研究

# 常用于治疗先兆流产的中药对小鼠妊娠的毒副作用

Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice (WS)

human reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive biology*

## Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice

Chi Chiu Wang<sup>1,2,\*</sup>, Lu Li<sup>1,†</sup>, Ling Yin Tang<sup>1,†</sup>, and Ping Chung Leung<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, 1st Floor, Block E, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong <sup>2</sup>School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong <sup>3</sup>Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong

Maternal death after birth observed  
产妇产后死亡

Antepartum maternal mortality occurred in whole gestational period observed  
(maternal death before birth) 孕妇产前死亡率

Largehead Atractylodes (白术)  
Chinese Dodder Seed (菟丝子)  
Liquorice Root (甘草)  
White Peony Root (白芍)  
Szechuan Lovage Rhizome (川芎)  
Tangerine Peel (陈皮)

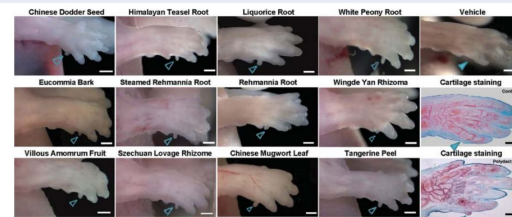
Chinese Dodder Seed (菟丝子)  
White Peony Root (白芍)  
Pilose Asiabell Root (党参)  
Wingde Yan Rhizome (山药)  
Villous Amomrum Fruit (砂仁)  
Raw Rehmannia Root (生地黄)  
Szechuan Lovage Rhizome (川芎)  
Tangerine Peel (陈皮)

Significantly increased maternal death before delivery in whole gestational period and is dose-dependent  
显著增加孕妇产前死亡率, 可能有剂量依赖性

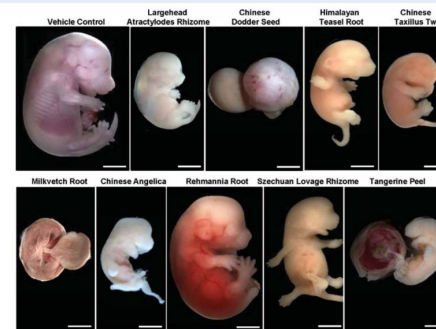
Increased Perinatal mortality  
增加围产儿死亡率

Himalayan Teasel Root (续断)  
Chinese Taxillus Twig (桑寄生)

White Peony Root (白芍)  
Raw Rehmannia Root (生地黄)  
Szechuan Lovage Rhizome (川芎)



**Figure 2** Congenital polydactyly deformities in maternal exposure to Chinese medicines during the organogenesis period E8-E15 in mice. (Left panels) Twelve Chinese medicines induced unilateral or bilateral polydactyly appendage (open arrows) at E15 are shown. Scale bar represents 1 mm. (Right upper panel) Vehicle control with normal digit (closed arrow) at E15 is shown. Scale bar represents 1 mm. (Right lower panels) Safranin O cartilage staining showed the presence of cartilage (red stains) and mucin (blue stains) in the polydactyly appendage (open arrow) in the study group, but not in the normal digits (closed arrow) in the control group. Magnification 50X.



**Figure 1** Fetal resorption in maternal exposure to Chinese medicines during the organogenesis period E8-E15 in mice. Ten Chinese medicines induced late fetal resorption at E15 are shown. Scale bar represents 1 mm.



# 白术的潜在生殖毒性，用于先兆流产的最常用中药

Potential reproductive toxicity of LAR, the most commonly used Chinese medicine for threatened miscarriage (LS)

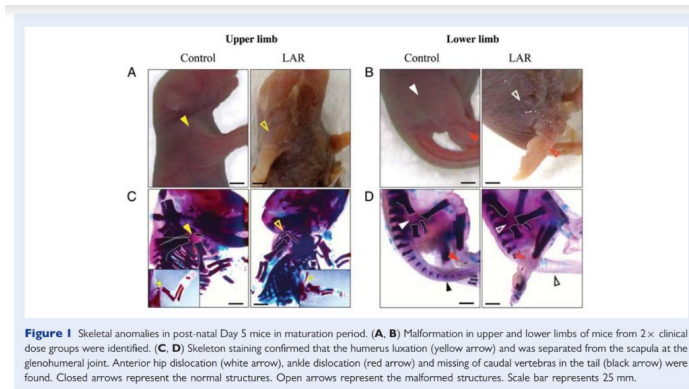
human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Early pregnancy*

## Potential reproductive toxicity of Largehead Atractylodes Rhizome, the most commonly used Chinese medicine for threatened miscarriage

L. Li<sup>1,†</sup>, L.Y. Tang<sup>1,†</sup>, Gene C.W. Man<sup>1</sup>, Benson H.Y. Yeung<sup>2</sup>, Clara B.S. Lau<sup>3</sup>, P.C. Leung<sup>3</sup>, and C.C. Wang<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong <sup>2</sup>Department of Orthopaedics and Traumatology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong <sup>3</sup>Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong



- 白术对小鼠和兔子均具有潜在的生殖、发育和骨骼毒性。在大鼠中未观察到白术的显著影响。
- 小鼠和兔子孕期给予母体服用白术的临床观察：
  - 早期给予白术显著降低胎儿生长参数并显著增加小鼠着床后的失败率。
  - 晚期给予白术显著增加小鼠的妊娠持续时间以及产前和产后死亡率。在较高临床剂量组中记录到约2%先天性骨骼畸形。
  - 给予兔子高剂量的白术可观察到胎儿吸收、胎儿水肿和短耳畸形的发生率较高。

# 孕期中药的安全性—两项动物研究实验数据的再评价及临床经验

Safety aspects of Chinese herbal medicine in pregnancy—Re-evaluation of experimental data of two animal studies and the clinical experience



**Safety aspects of Chinese herbal medicine in pregnancy—Re-evaluation of experimental data of two animal studies and the clinical experience**



Axel Wiebrecht<sup>a,\*</sup>, Wilhelm Gaus<sup>b</sup>, Simon Becker<sup>a</sup>,  
Josef Hummelsberger<sup>a</sup>, Kirsten Kuhlmann<sup>a</sup>

**实验动物研究结果是否可推广于临床应用仍待商榷。**

## 常用治疗先兆流产中药对小鼠妊娠的毒副作用(WS):

- 首先,大鼠是为测试生殖毒性的首选动物物种。
- 所采用剂量不在相当于人类临床剂量的范围内。
- 不存在剂量反应关系。
- 在研究的17种药物中,人体研究中没有迹象表明人类流产率增加。亦未观察到胎儿生长迟缓。
- 对于新生儿健康和产后发育,只有少数药物在人体研究中有足够的安全数据。至于致畸性,人类数据中只有少量病例。

## 白术的潜在生殖毒性,用于先兆流产的最常用中药(LS):

- 有关先天性畸形的结果在统计学上不显著,并且是基于小病例数。不显著且基于如此少量病例的结果无法建立致畸性的因果关系。

# RCT 分析

中药对先兆流产的有效性分析

# PAPER #1

## 补肾健脾联合西药治疗妊娠早期脾肾两虚型先兆流产的疗效观察

### 脾肾两虚型妊娠早期 先兆流产诊断标准

<b>主症:</b> 阴道出血 色淡质稀 小腹坠痛 腰膝酸软 精神不佳 倦怠乏力	<b>次症:</b> 头晕 耳鸣 面色少华	<b>舌脉象:</b> 舌苔白而薄 舌质暗淡 脉搏细沉无力
--	--------------------------------	--

- 20 ~ 35 岁孕龄期妇女
- 单胎妊娠, 无不良妊娠史
- 孕周: 4 周 < 孕周 < 10 周

n=50

随机

n=50

### 治疗组

**年龄:** 22 ~ 35 岁  
平均年龄( 27. 03 ± 2. 45) 岁

**孕周:** 5 ~ 10 周  
平均孕周( 7. 01 ± 2. 66) 周

### 对照组

**年龄:** 21 ~ 35 岁  
平均年龄( 26. 96 ± 2. 39) 岁

**孕周:** 5 ~ 10 周  
平均孕周( 7. 03 ± 2. 78) 周

# 补肾健脾联合西医治疗妊娠早期脾肾两虚型先兆流产的疗效观察

两组均治疗5日

## 治疗组

口服黄体酮胶囊(每日2次,每次100mg)

维生素E软胶囊(每日1次,每次100mg)



## 补肾健脾方:

桑寄生12g	川断12g	菟丝子12g
山药12g	砂仁3g	白术9g
白芍12g	陈皮12g	炙黄芪9g
炙甘草6g		

出血不止者:茜草炭9g,艾叶炭9g

## 对照组

口服黄体酮胶囊(每日2次,每次100mg)

维生素E软胶囊(每日1次,每次100mg)

NICE/FOGSI 剂量:阴道微粉化黄体酮每日  
400mg 至阴道出血停止

# 治疗结果

表1 两组患者临床疗效比较 [例( %)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率
观察组	50	14( 28.00)	28( 56.00)	6( 12.00)	2( 4.00)	48( 96.00)
对照组	50	10( 20.00)	20( 40.00)	11( 22.00)	9( 18.00)	41( 82.00)
$\chi^2$ 值	-	1.754	5.128	3.544	10.010	10.010
P 值	-	0.246	0.033	0.089	0.003	0.003

观察组临床总有效率显著优于对照组, (  $P < 0.05$  ).

临床疗效: 依据《中药新药临床研究指导原则( 试行) 》中相关规定进行拟定, 采用尼莫地平法, 疗效指数(  $R$  ) = ( 治疗前积分 - 治疗后积分 ) / 治疗前积分  $\times 100\%$  。

1. **痊愈:** 治疗时间 $\leq 5$  d, 患者临床表征消失不再复发, 阴道B超显示子宫大小、胚囊、胚芽、胎心均于孕周相符, 证候积分减少 $\geq 95\%$ , 12周复查胎儿发育正常。
2. **显效:** 治疗时间 $\leq 7$  d, 患者临床表征明显改善, 阴道B超显示子宫大小、胚囊、胚芽、胎心均于孕周基本一致,  $70\% \leq$  证候积分  $< 95\%$ , 12周复查胎儿发育正常。
3. **有效:** 治疗时间 $\leq 10$  d, 患者临床表征好转, 阴道B超显示子宫大小、胚囊、胚芽、胎心与停经周数一致,  $30\% \leq$  证候积分  $< 70\%$ , 12周复查胎儿发育正常。
4. **无效:** 治疗时间  $> 10$  d, 症状无缓解或有加重趋势, 阴道B超显示胚胎发育不良或胎死腹中。

# 治疗结果

在论文里未提及中医证候积分的具体情况

表2 两组患者中医证后疗效比较 [例( % )]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率
观察组	50	15( 30.00)	19( 38.00)	10( 20.00)	6( 12.00)	44( 88.00)
对照组	50	10( 20.00)	10( 20.00)	18( 36.00)	12( 24.00)	38( 76.00)
$\chi^2$ 值	-	2.667	7.868	6.349	4.878	4.878
<i>P</i> 值	-	0.141	0.008	0.018	0.042	0.042

**痊愈:** 证候积分减少 $\geq 95\%$   
**显效:**  $70\% \leq$ 证候积分  $< 95\%$   
**有效:**  $30\% \leq$ 证候积分  $< 70\%$   
**无效:** 证候积分减少  $< 30\%$

观察组临床总有效率、中医证候疗效均显著优于对照组, ( $P < 0.05$ )。

表3 两组患者中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	50	12.61 $\pm$ 1.03	3.11 $\pm$ 0.94
对照组	50	12.77 $\pm$ 0.97	6.04 $\pm$ 0.63
<i>t</i> 值	-	0.800	18.309
<i>P</i> 值	-	0.426	$< 0.001$

观察组患者的中医证候积分明显低于对照组, ( $P < 0.05$ )。

# 治疗结果

表 4 两组患者血清性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血清 P 水平( ng/mL)			血清 HCG 水平( U/mL)		
		治疗前	治疗后 1 周	妊娠 12 周	治疗前	治疗后 1 周	妊娠 12 周
观察组	50	27.53 ± 9.01	29.95 ± 7.05	32.53 ± 8.13	6 159.90 ± 1 455.62	68 233.45 ± 11 065.33	120177.52 ± 10600.53
对照组	50	26.67 ± 8.01	27.03 ± 7.55	29.62 ± 4.44	5 827.45 ± 1 733.99	50 246.89 ± 10 582.56	112198.55 ± 11060.77
t 值	-	0.504	1.999	2.221	1.038	8.307	3.683
P 值	-	0.615	0.048	0.029	0.302	<0.001	<0.001

续表 4

组别	例数	血清 E <sub>2</sub> 水平( pg/mL)		
		治疗前	治疗后 1 周	妊娠 12 周
观察组	50	350.27 ± 190.33	520.65 ± 146.33	750.32 ± 23.56
对照组	50	355.78 ± 201.99	451.35 ± 130.99	733.69 ± 33.98
t 值	-	0.140	2.495	2.844
P 值	-	0.889	0.014	0.005

对比观察组和对照组妊娠12周的血清P水平, 血清HCG水平, 血清E2水平相差不是很显著, 因此P值<0.05的数据是可疑的。

7-9孕周: 低雌二醇和黄体酮或单独雌二醇可预测早孕流产;  
5-6孕周: 低血清HCG或黄体酮和雌二醇可预测先兆流产



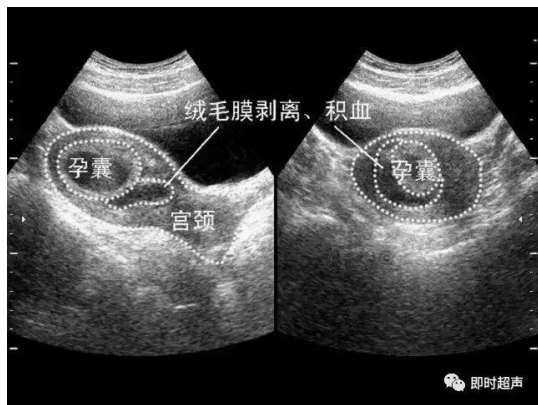
# 治疗结果

表 5 两组患者子宫附件囊周积液比较 [例( % )]

组别	例数	痊愈	有效	无效
观察组	50	36( 72.00)	11( 22.00)	3( 6.00)
对照组	50	21( 42.00)	14( 28.00)	15( 30.00)
$\chi^2$ 值	-	18.360	0.960	19.512
P 值	-	<0.001	0.414	<0.001

**痊愈:** 宫内囊周积液消失;  
**有效:** 宫内囊周积液明显减少  
**无效:** 宫内囊周积液无变化或增多

观察组患者囊周积液治愈率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。



**囊周积液**可说明子宫有些剥离，囊周有出血情况。

孕囊着床过程中有可能会造成底蜕膜与包蜕膜之间一些细微小血管出血，形成积液（积血），亦说明孕囊在子宫中种植不稳，可能造成先兆流产。

# 治疗结果

表 6 两组患者妊娠结局比较 [例( % )]

组别	例数	足月分娩	自然流产	引产	胎停
观察组	50	44 (88.00)	3 (6.00)	2 (4.00)	1 (-2.00)
对照组	50	36 (72.00)	7 (14.00)	4 (8.00)	3 (6.00)
$\chi^2$ 值	-	8.000	5.944	1.418	2.083
P 值	-	0.007	0.025	0.373	0.279

Results					
	自然流产	未自然流产			Row Totals
观察组	3 (5.00) [0.80]	47 (45.00) [0.09]			50
对照组	7 (5.00) [0.80]	43 (45.00) [0.09]			50
Column Totals	10	90			100 (Grand Total)

The chi-square statistic is 1.7778. The p-value is .182422. The result is *not* significant at  $p < .05$ .

根据卡方检验，自然流产的 $P > 0.05$ ，并不是数据所提供的0.025。因此观察组与对照组自然流产无显著对比。

Results					
	足月分娩	未足月分娩			Row Totals
观察组	44 (40.00) [0.40]	6 (10.00) [1.60]			50
对照组	36 (40.00) [0.40]	14 (10.00) [1.60]			50
Column Totals	80	20			100 (Grand Total)

The chi-square statistic is 4. The p-value is .0455. The result is significant at  $p < .05$ .

根据卡方检验，足月分娩的P值应该是0.0455 ( $P < 0.05$ )，但不是数据所提供的0.007。

观察组足月分娩、母婴平安者显著多于对照组 ( $P < 0.05$ )。

# 小结

## 补肾健脾联合西医治疗妊娠早期脾肾两虚型先兆流产的疗效观察

- 本研究使用补肾健脾治法联合西药治疗脾肾两虚型先兆流产。
- 观察组较对照组明显改善临床疗效、中医证候，提示补肾健脾方联合用药可改善先兆流产症状。
- 囊周积液治愈率高于对照组提示补肾健脾方与西药联合治疗对胚胎发育具有积极作用。
- 妊娠结局比较:所提供的卡方检验有所差距, 但  $p$  值仍  $<0.05$ , 观察组足月分娩率高于对照组。这表示补肾健脾方与西药联合治疗对良好妊娠结局可有帮助, 但本研究没有持续追踪产后胎儿情况, 我们无法说明联合用药的长期结果指标和安全性。

### 缺点:

- 本研究没有提及药物不良反应及安全性。
- 研究方法和报道方法有些许缺陷。
  - 本研究没有双盲试验, 计算统计数据有些不正确, 可存在偏倚风险, 影响研究准确性和可靠性。
- 没有明确报告正式的样本量计算, 纳入样本量有限, 这可影响研究准确性和可靠性。
- 研究中使用黄体酮的剂量与标准计量有所差距, 这是否会影响研究结果的可靠性?
- 治疗时间为5天, 对于短时间的治疗是否对短期疗效(改善先兆流产症状)及长期疗效(妊娠结局)是一个准确判断有待进一步探讨。

## PAPER #2

# 寿胎丸加味中西医结合治疗胎漏/胎动不安(气血虚弱证)的临床观察

### 西医诊断标准

#### 病史:

- 妊娠 28周前出现少量阴道流血, 常为暗红或血性白带, 伴有阵发性小腹疼痛或腰酸腹胀

#### 妊娠试验:

- 血/尿妊娠试验阳性

#### 妇科检查:

- 子宫颈口未开, 子宫体软, 大小与孕周相符, 胎膜未破, 无妊娠物排除

#### 超声波检查:

- B型超声波检查子宫大小, 孕囊或胚胎(胎儿)发育与孕周相符

#### 其他:

- 血清绒毛膜促性腺激素, 孕酮与孕周和B超结果基本相符

### 气血虚弱证

#### 中医诊断标准

#### 主症:

阴道少量下血  
腰酸痛  
小腹坠痛或隐痛

#### 次症:

面色苍白  
眼睑口唇淡白  
神疲乏力  
呼吸气短  
食欲不振  
纳谷少馨  
肢微体软  
肌肉消瘦

#### 舌脉象:

舌淡嫩  
脉细弱无力

主症及舌脉, 另具备次证1项或以上即可

### 纳入标准

- 20 ~ 42 岁孕龄期妇女
- 符合中西医诊断及证型标准的患者



# 治疗结果

## 3) 中医证候评定标准

- ①痊愈：治疗后各症状消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ ；
- ②显效：治疗后各症状明显减轻，证候积分减少 $\geq 70\%$ ， $< 95\%$ ；
- ③有效：治疗后各症状有所减轻，证候积分减少 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ ；
- ④无效：治疗后各症状无减轻或有加重，证候积分减少 $< 30\%$ 。

表 2 两组患者中医证候的疗效对比结果分析

组别	例数	疗效				有效率(%)
		痊愈(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)	
治疗组	36	59.38	27.11	8.13	5.39	94.62
对照组	36	38.07	17.14	28.53	16.14	83.74

治疗后与对照组比较，治疗组有效率有显著性的差异 ( $P < 0.05$ )。

①痊愈：治疗后5d内阴道流血停止，小腹疼痛及腰酸胀痛等症消失，B超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符，证候积分减少 $\geq 95\%$ ，孕12周时胎儿发育正常；

②显效：治疗后7d内阴道流血停止，小腹疼痛及腰酸胀痛等症明显减轻，B超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符，证候积分减少 $\geq 70\%$ ， $< 95\%$ ，孕12周时胎儿发育正常；

③有效：治疗后10d内阴道流血停止，小腹疼痛及腰酸胀痛等症有所减轻，B超检查子宫大小、胚胎发育与孕周相符，证候积分减少 $\geq 30\%$ 、 $< 70\%$ ；

④ 无效：治疗后阴道流血超过10d以上，小腹疼痛及腰酸胀痛等症无减轻或有加重，B超检查子宫大小与孕周基本相符或小于孕周，胚胎发育不良或停止发育，甚至流产，

- 疗效评价标准：将“孕12周胎儿发育正常”列入其中疗效标准评价，但两组均有10-12周孕周的病例，因此对这项准则列入标准中有些不妥。

无效的疗效评定定义：这个评定是否妥当？

- 疗效评定标准包括阴道出血 $> 10$ 天未止或腹部及腰部不适感增加或胎儿发育不良或流产。
- 这个标准不明确，因为它未区分活产及死胎妊娠结局。

# 治疗结果

表3 治疗组患者治疗前后的血清 $\beta$ -HCG水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

孕周	治疗组例数	治疗前 (IU/L)	治疗后 (IU/L)
<8周	25	1522.3 $\pm$ 514.6	2525.2 $\pm$ 540.2
8-9周	6	3937.3 $\pm$ 955.5	19993.4 $\pm$ 819.5
10-12周	5	13490.4 $\pm$ 7345.6	88667.6 $\pm$ 9769.3

表4 对照组患者治疗前后的血清 $\beta$ -HCG水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

孕周	对照组例数	治疗前 (IU/L)	治疗后 (IU/L)
<8周	20	1503.6 $\pm$ 602.1	2218.5 $\pm$ 443.9
8-9周	10	4053.1 $\pm$ 914.8	19387.3 $\pm$ 672.2
10-12周	6	12903.8 $\pm$ 6529.1	85983.2 $\pm$ 9496.1

治疗组与对照组在治疗血 $\beta$ -HCG无显著性差异( $P>0.05$ )。提示了使用中药并没有增加 $\beta$ -HCG水平。

两组治疗前后血清 $\beta$ -HCG水平有显著性的差异。

# 治疗结果

表5 治疗组患者治疗前后的血清P水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

孕周	治疗组例数	治疗前 (nmol/L)	治疗后 (nmol/L)
<8周	25	67.7±13.8	85.7±22.6
8-9周	6	79.8±16.1	98.4±17.1
10-12周	5	113.1±35.3	139.3±29.6

表6 对照组患者治疗前后的血清P水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

孕周	治疗组例数	治疗前 (nmol/L)	治疗后 (nmol/L)
<8周	20	66.7±15.3	72.4±17.7
8-9周	10	78.5±13.9	86.4±13.5
10-12周	6	111.9±15.1	121.6±13.3

治疗组与对照组治疗后的血清P水平均增加。

治疗组与对照组在治疗后血清P水平无显著性差异 ( $P>0.05$ )。提示使用中药并未显著提高血清P水平。



# 治疗结果

## 七 安全性观测

治疗前后两组患者未发现对本药有过敏反应者。提示寿胎丸加味良好的安全性。

# 小结

## 寿胎丸加味中西医结合治疗胎漏/胎动不安(气血虚弱证)的临床观察

- 本研究以“益气养血,健脾补肾安胎“为大法,在寿胎丸基础上随症加减治疗气血虚弱证的胎漏、胎动不安。
- 治疗组治疗后证候疗效明显优于对照组,提示在**常规西医治疗基础上,寿胎丸加味可改善先兆流产症状。**
- 安全性评价:未在治疗期间出现过敏及药物不良反应,提示了寿胎丸加味的安全性。

### 缺点:

- 研究方法和报道方法有些许缺陷:本研究没有双盲试验,治疗前资料只收集有关年龄分布情况,未收集其他影响因素如孕周、病程、妊娠史、流产史,因此可存在偏倚风险,影响研究准确性和可靠性。
- 疗效评价标准:标准有待商量是否妥当。
- 临床病例收集样本数量少,这可影响研究准确性和可靠性。
- 研究未对于妊娠结局如分娩率、新生儿存活率,以及产后胎儿畸形率等进行分析追踪。

# 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

## 肾虚血瘀型妊娠早期 先兆流产诊断标准

### 主症:

阴道少量淋漓出血、或夹有血块、色黯红；  
小腹疼痛、腹部下坠；伴或不伴不同程度的腰背酸痛

### 次症:

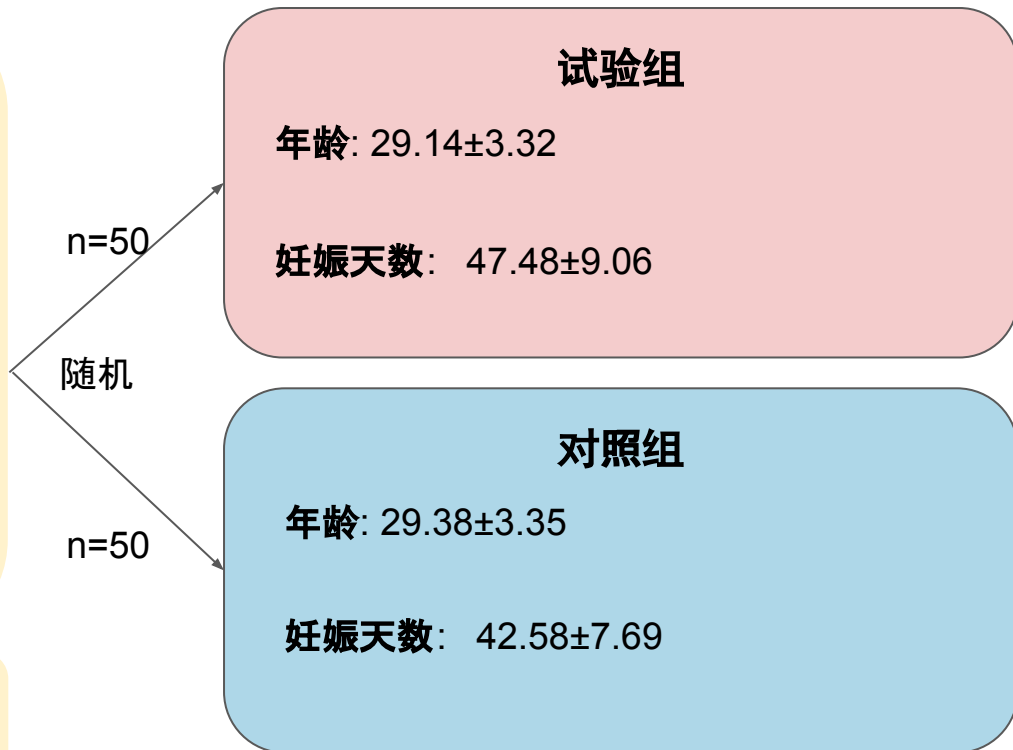
头晕耳鸣、夜尿频多、双膝酸软、面唇、甲床紫黯  
既往存在、数次自然流 产史或人工流 产史

### 舌脉象:

舌质淡黯或紫黯或有瘀点、瘀斑 或  
舌质淡，苔白或黄；  
脉沉细略滑或沉弦尺弱

\*上述主症阴道流血和舌脉为必备项,另应具备 1-2 项主症和(或)1-2项次症

- 20 ~ 40 岁育龄期妇女
- 孕周: 孕 周 < 10 周
- 既往有数次自然流 产或人工流 产史



\*t 检验,试验组与对照组比较  $P > 0.05$ , 两组患者治疗前一般资料间无显著差异,具有可比性。

# 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

## 一般治疗

- 嘱患者卧床休息
- 避免剧烈运动
- 禁房事
- 避风寒
- 慎起居
- 避免过于劳累
- 保证摄入均衡足量的营养物质
- 重视患者的心理状态,必要时予以心理疏导

14 日为一疗程

## 治疗组:

**黄体酮胶囊口服** (50mg\*10 粒\*2 版/盒,用法:每次 2 粒,每日 2 次,早晚饭后服用)

**HCG 针剂肌肉注射** (2000u,肌肉注射,隔日一次)

**补肾活血安胎方** 中药汤剂口服(熟地黄 30g、续断 20g、桑寄生 20g、菟丝子 15g、**当归 10g、川芎 10g**、黄芪 30g、白术 10g、苎麻根 10g)

每袋 200ml,早晚各一袋,温服。

## 对照组:

**黄体酮胶囊口服** (50mg\*10 粒\*2 版/盒,用法:每次 2 粒,每日 2 次,早晚饭后服用)

**HCG 针剂肌肉注射** (2000u,肌肉注射,隔日一次)

**偏肾阴虚**:女贞子 15g、墨旱莲15g、生地 30g

**偏阳虚**:补骨脂 10g、巴戟天 10g、鹿角霜 10g

**脾虚**:山药 15g、砂仁 6g。

# 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

表 2 两组患者流产次数情况比较 (%)

流产次数 组别	0 次	1 次	2 次	3 次及以上
试验组	15/50 30%	15/50 30%	12/50 24%	8/50 16%
对照组	15/50 30%	15/50 30%	14/50 28%	6/50 12%

表 3 两组患者治疗前阴道出血天数比较

组别	例数 ( 个 )	< 5 天	6-9 天	> 10 天
试验组	50	42	5	3
对照组	50	40	3	7

\*t 检验,试验组与对照组比较  
P>0.05, 两组患者治疗前无  
显著差异,具有可比性。

# 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

表 4 两组患者治疗前中医证候积分比较

组别	例数 ( 个 )	中医证候积分
试验组	50	11.76±3.59
对照组	50	11.58±4.10

表 5 两组患者治疗前病情程度比较

组别	例数 ( 个 )	轻度	中度	重度
试验组	50	28 ( 56% )	20 ( 40% )	2 ( 4% )
对照组	50	26 ( 52% )	16(32%)	6(12%)

\*t 检验,试验组与对照组比较  $P>0.05$ , 两组患者治疗前一般资料间无显著差异,具有可比性。

# 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

表 6 两组患者治疗前血清  $\beta$ -HCG、P、 $E_2$  比较

组别	例数 (个)	$\beta$ -HCG ( mIU/mL )	P ( ng/mL )	$E_2$ ( ng/L )
试验组	50	28108.34±14112.68	27.69±5.13	283.49±106.19
对照组	50	29288.00±14503.35	29.54±5.04	279.06±103.17

表 7 两组患者治疗前子宫动脉血流阻力值比较

组别	例数 (个)	RI
试验组	50	0.82±0.06
对照组	50	0.83±0.08

\*t 检验,试验组与对照组比较  $P>0.05$ , 两组患者治疗前一般资料间无显著差异,具有可比性。

# 治疗结果

表 9 两组患者治疗前后血清  $\beta$ -HCG、 $E_2$  水平比较

组别		$\beta$ -HCG ( mIU/mL )	$E_2$ ( ng/L )
试验组	治疗前	28108.34±14112.68	283.49±106.19
	治疗后	125708.34±10433.69	574.20±263.832
对照组	治疗前	29288.00±14503.35	279.06±103.17
	治疗后	105288.00±11323.86	545.31±237.168

对比试验组与对照组治疗后的血清  $\beta$ -HCG、 $E_2$  具有显著差异性, 均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示了中药对  $\beta$ -HCG,  $E_2$  水平有正向作用。

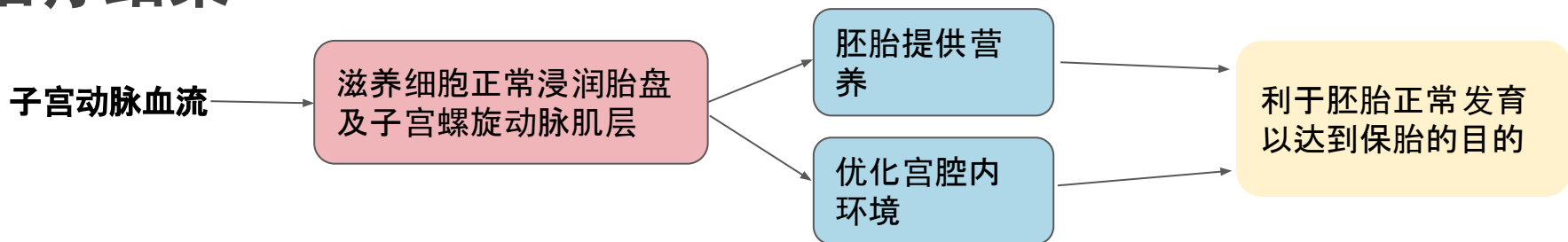
表 10 两组患者治疗前后血清 P 水平比较

组别	例数 ( 个 )	治疗前 ( ng/mL )	治疗后 ( ng/L )
试验组	50	27.69±5.13	31.87±4.82
对照组	50	29.54±5.04	30.10±4.54

治疗后两组患者的血清 P 比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。提示了使用中药未能显著提高血清 P 水平。



# 治疗结果



**子宫动脉血流阻力值** (Resistance Index, RI): 反映胎儿脑血管阻力情况, 正常值 $\leq 0.8$

可预测:

- 1) 胎儿宫内窘迫 (孕妇、胎儿或胎盘的各种高危因素引起的胎儿在 宫内缺氧和酸中毒) 的可能
- 2) 高危孕期中胎儿的健康

# 治疗结果

表 11 两组患者治疗前后子宫动脉血流阻力值比较

组别	例数 (个)	治疗前	治疗后
试验组	50	0.82±0.06	0.73±0.05
对照组	50	0.83±0.08	0.81±0.04

试验组与对照组治疗前后子宫动脉血流阻力值指数等方面的差异非常显著, 均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

两组患者治疗后子宫动脉血流阻力值均有下降, 但试验组下降较显著。

# 治疗结果

表 8 两组患者治疗前后中医证候积分及积分差值比较

组别	例数 (个)	治疗前积分	治疗后积分	差值
试验组	50	11.76±3.59	2.34±4.86	9.43±4.28
对照组	50	11.58±4.10	4.96±6.69	6.61±4.47

治疗后与治疗前两组患者的中医证候积分差值的差异非常显著 ( $P < 0.05$ )。

## 证候疗效评定标准

疗效积分(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分\*100%(参照尼莫地平法)

**治愈:**用药后,症状和体征明显改善(疗效积分 $\geq 95\%$ );

**显效:**用药后,症状和体征明显减轻( $95\% >$ 疗效积分 $\geq 70\%$ );

**有效:**用药后,症状和体征有所减轻( $70\% >$ 疗效积分 $\geq 30\%$ );

**无效:**用药后,症状和体征无改善或有加重。(疗效积分 $< 30\%$ )

## ① 主要症状

症状	积分		
	1分	2分	3分
阴道出血量	$\leq 5$ 天	6~9天	$\geq 10$ 天
阴道出血色泽	淡紫,质薄	淡暗,质清稀	淡暗,如黑豆汁
阴道出血时间	时有时无,点滴而下	淋漓难尽,量少	持续不净,需用卫生巾
腹部下坠	偶尔出现	时有时无	持续存在
腰膝酸软	时有时无	持续存在	不欲行走

## ② 次要症状

症状	积分		
	1分	2分	3分
头晕耳鸣	偶尔出现	时有时无	频繁出现
夜尿频多	夜尿2次	夜尿3次	夜尿4次或以上
堕胎史	$\leq 1$ 次	2次	$\geq 3$ 次
舌象异常	舌质淡黯或黯紫,或有瘀点、瘀斑;舌质淡;苔白或黄。均记作+。		
脉象异常	脉沉细略滑;脉沉弦尺弱。均记作+。		

# 治疗结果

表 12 两组患者总体疗效情况比较

组别	例数	疗效 (n)				有效率
		痊愈	显效	有效	无效	
试验组	50	13	28	7	2	96%
对照组	50	6	20	17	7	86%

两组患者总有效率间存在差异, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 综合疗效评定标准

**痊愈:** 疗后 5 天内阴道出血停止, 小腹坠痛及腰酸胀痛等症状消失。彩超检查子宫大小, 胚胎发育与孕周相符, 基础体温保持黄体期水平。证候积分值减少  $\geq 95\%$ 。孕 12 周时胎儿发育正常。

**显效:** 治疗 7 天内阴道出血停止, 小腹坠胀及腰酸胀痛等症状明显减轻。彩超检查子宫大小, 胚胎发育与孕周相符, 基础体温保持黄体期水平。95% > 证候积分值减少  $\geq 70\%$ 。孕 12 周时胎儿发育正常。

**有效:** 治疗 10 天内阴道出血停止, 小腹坠胀及腰酸胀痛等症状有所减轻。彩超检查子宫大小、胚胎发育与孕周基本相符, 基础体温保持黄体期水平或有所波动。70% > 证候积分值减少  $\geq 30\%$ 。

**无效:** 治疗后阴道出血超过 10 天未止, 小腹坠胀及腰酸胀痛等症状无减轻或有加重。彩超检查子宫大小与孕周基本相符或小于孕周。胚胎发育不良或停止发育, 甚至流产。基础体温波动较大或下降。证候积分值减少  $< 30\%$ 。

无效的疗效评定定义: 这个评定是否妥当?

- 疗效评定标准包括阴道出血 > 10 天未止、腹部及腰部不适感增加、胎儿发育不良或流产。
- 这个标准不明确, 因为它未区分活产及死胎妊娠结局。

# 治疗结果

## (三) 安全性评价

两组患者治疗期间血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能及心电图检测均无明显异常，部分患者出现恶心呕吐等妊娠反应。所有患者均未在治疗期间出现过敏及药物不良反应。后期随访妊娠后期彩超未见严重胎儿畸形。

# 小结

## 补肾活血安胎方联合西药治疗肾虚血瘀型早期先兆流产的临床观察

- 补肾活血安胎方在补肾药基础下使用**当归(10g)**, **川芎(10g)**活血药, 治疗肾虚血瘀型胎漏、胎动不安。
- 补肾活血安胎方联合黄体酮及 HCG 治疗早期先兆流产的治愈率高于对照组, 有效降低证候积分, 改善患者的中医症候, 缓解患者不适症状, 提示**补肾活血法联合西药可有效改善肾虚血瘀证先兆流产的症状**。
- 补肾活血安胎方联合黄体酮及 HCG 在提高 $\beta$ -HCG, E2水平, 降低子宫动脉血流阻力方面优于对照组, 提示**补肾活血法可有有正向作用**。
- 安全性评价: 虽然部分患者出现恶心呕吐等妊娠反应, 但未在治疗期间出现过敏及药物不良反应。

### 缺点:

- 研究方法和报道方法有些许缺陷: 本研究没有双盲试验, 可存在偏倚风险, 影响研究准确性和可靠性。
- 临床病例收集样本在数量、地域分布、样本的代表性等方面存在局限性, 这可影响研究准确性和可靠性。
- 研究未对于妊娠结局如分娩率、新生儿存活率, 以及产后胎儿畸形率等进行分析追踪。

# 是否可以使用活血药？

- 西医在孕期使用低剂量阿司匹林和/肝素，主要用于易栓症、预防或推迟子痫前期、预防死产、胎儿生长受限、反复性流产等情况，这篇研究让我们探讨一下我们中医使用活血药是否有效及安全。
- 中药学中将活血化瘀类中药作用程度可分为：
  - **破血药**：破血药的作用较强，代表如**桃仁、红花、三棱**等。
  - **活血药**：活血药的作用较弱，临床常用如**当归、川芎、赤芍、丹参**等。
  - 使用破血祛瘀药是妊娠期应禁用或者慎用，活血药较为平和，但药物剂量的选择也需谨慎。
- 有研究报道活血化瘀类中药可明显增加血流量，改善血液高凝状态，降低血液粘稠度，亦与提高巨噬细胞的免疫功能)。
- 上分享研究是根据肾虚血瘀型早期先兆流产的证型中在大量补肾健脾药物下合理选用活血化瘀药物。
  - 使用补肾活血法的安全性：虽然部分患者出现恶心呕吐等妊娠反应，但未出现严重副作用。
- 根据病情**合理选用活血化瘀药物**的同时，药物的选择、使用剂量和使用时间也是关键。
- 这只是初步探讨，需要进一步分析探讨活血药在妊娠期的使用有效性和安全。

# Meta-分析

中药对先兆流产的不良反应及安全性分析



# 中药治疗先兆流产不良反应的系统评价和荟萃分析

Adverse outcomes of Chinese Medicines used for threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis

Human Reproduction Update, Vol.18, No.5 pp. 504-524, 2012  
Advanced Access publication on June 2, 2012 doi:10.1093/humupd/dms025

human  
reproduction  
update

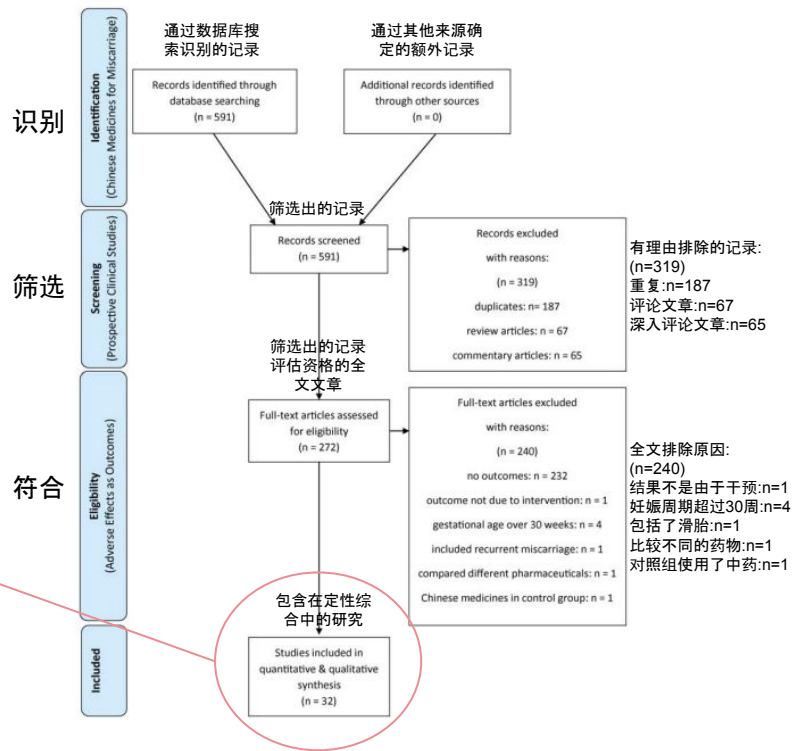
## Adverse outcomes of Chinese medicines used for threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis

Lu Li<sup>1</sup>, Li Xia Dou<sup>2,3</sup>, James P. Neilson<sup>3</sup>, Ping Chung Leung<sup>4</sup>  
and Chi Chiu Wang<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, 1st Floor, Block E, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong <sup>2</sup>School of Public Health, Peking University, Beijing, China <sup>3</sup>Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK <sup>4</sup>Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong

不良结果:

- (1) 中药的毒性、干预的失败和并发症
- (2) 不良妊娠结局
- (3) 不良围产期结局



# 文献分析--不良反应

## Adverse outcomes of Chinese Medicines used for threatened miscarriage:a systematic review and meta-analysis

### *Adverse effects and toxicity of Chinese medicines*

In most studies, adverse effects and toxicity of the Chinese medicines as one of the short-term outcome measures were not studied (Table 1). Only 2 RCT studies with 130 participants (Zhang et al., 2005; Teng and Wu, 2008) reported adverse effects and toxicity of combined Chinese and Western medicines or Chinese medicines alone, but not Western medicines alone. No adverse effects were reported under combined medicines, but minor adverse effects were observed in ~2–8% of women with Chinese medicine alone treatment. The effects included dry mouth, constipation and insomnia. No adverse effects and toxicity were identified in the quasi-RCT in either intervention (Song and Zhu, 2007). The controlled trials did not report adverse effects and toxicity after interventions (Gong and Chen, 1993; Zhou, 2006). No meta-analysis was performed.

Two case series reported no adverse effect and toxicity after Chinese medicines treatment (Wu and Ji, 1994; Gu et al., 2008). Only one case series identified 0.9–3.9% of some gastrointestinal effects, including nausea, dry mouth, anorexia and constipation (Chen et al., 2001).

多数研究未将中药的不良反应和毒性作为短期结果指标之一。

只有 2 项涉及 130 名受试者的 RCT 研究报告了中西药联合用药或单独使用中药的不良反应和毒性。

- 但未报告单独使用西药。
- 联合用药未报告不良反应。
- 但在 2-8% 的单独使用中药治疗的女性中观察到轻微不良反应 (口干、便秘和失眠)。

两个病例系列报道中药治疗后没有不良反应和毒性。

- 只有一个病例系列确定了 0.9-3.9% 的一些胃肠道反应, 包括恶心、口干、厌食和便秘。

# 文献分析--不良反应

Adverse outcomes of Chinese Medicines used for threatened miscarriage:a systematic review and meta-analysis

This review identified the adverse maternal and perinatal outcome of Chinese medicines for threatened miscarriage. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) was recorded in a study with incidence of 2.1%. Prematurity and associated neonatal mortality were recorded in several studies with an incidence ranging from 0.7 to 6.4%. It is well known that threatened miscarriage is associated with the risk of suboptimal pregnancy outcome (van Oppenraaij *et al.*, 2009; Saraswat *et al.*, 2010). Women with threatened miscarriage have a significantly higher incidence of antepartum haemorrhage (overall 1.2%). They are also more likely to experience PPRM (overall 1.9%), preterm delivery (overall 11.0%) and to have babies with an intrauterine growth restriction (overall 8.3%). First-trimester bleeding is also associated with significantly higher rates of perinatal mortality (overall 1.8%) and low and/or very low birthweight babies (overall 11.0%, odd ratios > 2.0). In comparison, after treatment of threatened miscarriage with Chinese medicines, no antepartum haemorrhage, intrauterine growth restriction or low birthweights were recorded and the prematurity rate was relatively lower, but the PPRM rate was slightly higher. The neonatal death rate due to prematurity with respect to first trimester bleeding is ~2.6–8.5% (Williams *et al.*, 1991), which is comparable to our current review. These results suggest that Chinese medicines treatment for threatened miscarriage may not be associated with an increased risk of preterm delivery and neonatal mortality.

**不良妊娠和围产期结局方面没有发现显著异常：**

-1项报道指出胎膜早破导致早产的发病率为2.1%。几项研究报道也列出早产和新生儿死亡率的发病率为0.7至6.4%但这个风险是在其余报道中的早产和新生儿死亡率范围内。

**提示中药对早产和新生儿死亡率无增加风险。**

# 文献分析--不良反应

Adverse outcomes of Chinese Medicines used for threatened miscarriage:a systematic review and meta-analysis

On the other hand, malformations were reported in 0.9% of babies whose mothers had taken Chinese medicines for threatened miscarriage. Unfortunately, the details of the malformations were not specified. Although at least half of threatened miscarriages are associated with chromosomal anomalies of the conceptus, the risk of birth defects does not appear to be increased significantly. The overall incidence rates of congenital anomalies in women with and without vaginal bleeding in first trimester are 3.2 and 2.7%, respectively (Saraswat *et al.*, 2010). The results suggest that Chinese medicines for threatened miscarriage may not be associated with increased risk of congenital malformation.

提示中药可能无增加胎儿先天性畸形风险的可能。

# 文献分析--不良反应

Adverse outcomes of Chinese Medicines used for threatened miscarriage:a systematic review and meta-analysis

- 荟萃分析表明：
  - 干预失败率:与单纯西药相比,单纯中药干预失败率无显著差异。
  - 中药联合组的干预失败率显著低于西药对照组。
  - 在不良反应和毒性,或不良妊娠和围产期结局方面没有发现显著差异。
- 研究在设计、干预措施和结果测量方面差异很大,也由于缺乏安慰剂对照试验,因此我们不能为中药治疗先兆流产的安全性和有效性作结论。需要进行更多科学和临床研究来评估中药可能存在的风险。

# 总结

# 探讨的问题

- 先兆流产的妊娠期使用中药是否安全？
- 先兆流产的妊娠期使用中药是否有效？
- 先兆流产的妊娠期联合使用中药与西药是否安全？

# 总结

- 根据数据挖掘, 补益肝肾, 健脾益气, 清热凉血, 固冲安胎是中医治疗先兆流产的常用思路。
- 菟丝子, 续断, 桑寄生, 阿胶, 熟地黄, 当归, 川芎, 黄芪, 白术, 苎麻根, 杜仲, 枸杞子, 山药, 党参在先兆流产使用频率最高。
- **中药的有效性**: RCT研究中单用中药或联合用药可见改善先兆流产的症状(短期结局疗效), 但多数没有完整追踪长期结局疗效(妊娠结局, 产后胎儿情况), 因此无法断定长期安全性和疗效。
- RCT 中治疗时间短, 对于短时间的治疗是否能明显改善观察指标或影响妊娠结局有待进一步探讨。
- 文献中药物的治疗时间不同, 对照组中(西药)使用的规格不用, 加上多数文献质量差, 有发表偏倚, 研究方法和报道方法存在缺陷(设计、干预措施和结果测量方面差异大、数据计算有问题), 还需要更大样本高质量的研究来断定疗效。
- **妊娠期使用中药/联合西药的安全性**: RCT研究及荟萃分析中未见明显中药或联合用药的毒性及不良反应, 可提示中药使用的安全性。但许多文献未报道中药短期和长期的不良反应和使用安全性, 因此还需要更大样本高质量的研究。
- **使用活血药的安全性**: 初步判断根据病情合理选用活血化瘀药物未见明显不良反应, 可改善先兆流产的症状。需要进一步分析探讨活血药在妊娠期的使用有效性和安全性。



Q & A



谢谢！

