

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.023

## 新生化片联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的效果和对血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平的影响

郭丽平,陈秋莲,陈琳

江西省新余市人民医院产科,江西新余 338000

**摘要:**目的 探讨新生化片联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的效果和对血清缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。方法 按照随机数字表法将 2021 年 7 月至 2022 年 8 月该院收治的稽留流产患者 80 例分为两组,各 40 例。对照组采用米非司酮片联合米索前列醇片治疗,在此基础上观察组加用新生化片。比较两组完全流产率、临床症状及血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平。结果 观察组的完全流产效果优于对照组( $Z=2.062, P<0.05$ )。观察组完全流产患者的胚胎排出时间、阴道出血消失时间、腹痛消失时间、月经恢复时间短于对照组( $P<0.05$ ),阴道出血量较对照组少( $P<0.05$ )。用药 7 d 后,两组完全流产患者的血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平降低( $P<0.05$ ),且观察组血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平低于对照组( $P<0.05$ )。结论 新生化片联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产,可提高患者完全流产率,改善患者临床症状,调节血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平。

**关键词:**稽留流产; 新生化片; 米非司酮; 米索前列醇; 血管内皮生长因子

中图分类号:R714.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)24-3685-04

### Efficacy of Xinshenghua tablets combined with mifepristone and misoprostol in treating missed abortion and their effect on serum HIF-1 $\alpha$ and VEGF levels

GUO Liping, CHEN Qiulian, CHEN Lin

Department of Obstetrics, Xinyu Municipal People's Hospital, Xinyu, Jiangxi 338000, China

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of Xinshenghua tablets combined with mifepristone and misoprostol in the treatment of missed abortion and their effects on serum hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. **Methods** Eighty patients with missed miscarriage admitted to the hospital from July 2021 to August 2022 were divided into two groups using a random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with mifepristone tablets combined with misoprostol tablets, while the observation group was added with Xinshenghua tablets on this basis. The complete abortion rate, clinical symptoms and serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels were compared between the two groups. **Results** The complete abortion effect rate in the observation group was better than that in the control group with statistical difference( $Z=2.062, P<0.05$ ). The times of embryo discharge, vaginal bleeding disappearance, abdominal pain disappearance and menstrual recovery in the observation group were shorter than that in the control group ( $P<0.05$ ), the vaginal bleeding volume was less than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After 7 d medication, the serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels in the patients with complete miscarriage of the two groups were lower than those before medication ( $P<0.05$ ), moreover the serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of Xinshenghua tablets with mifepristone and misoprostol can increase the rate of complete miscarriage in patients, improve clinical symptoms, and regulate serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels.

**Key words:** missed abortion; Xinshenghua tablets; mifepristone; misoprostol; vascular endothelial growth factor

稽留流产是因胚胎死亡后滞留宫腔未及时排出所致,导致患者出现腹痛、阴道流血等症状,如不尽早治疗,可诱发凝血功能障碍及导致不孕<sup>[1]</sup>。目前,米非司酮与米索前列醇是治疗稽留流产的常用药物,可

促进子宫收缩,加快胚胎排出体外,减轻患者病症<sup>[2]</sup>。但部分患者稽留时间较长,采用上述药物治疗后仍会流产失败或流产不完全,需寻求其他药物以增加疗效,提高完全流产率。中医认为,该疾病属于“胎死不下”,患者多气血虚弱,血虚使产道失于濡润,故胎死腹中久不产下,治疗需以活血化瘀为主<sup>[3]</sup>。新生化片有活血、化瘀、止痛效果,是治疗阴道流血、产后恶露不尽等疾病的常用药物。临床研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )在胎盘的生长发育及妊娠维持过程中有不可忽视的作用<sup>[4]</sup>。但有关稽留流产患者经新生化片治疗前后的 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 变化的报道不多。本研究将新生化片联合米非司酮及米索前列醇应用于稽留流产治疗中,并进一步分析其临床效果及对血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将 2021 年 7 月至 2022 年 8 月该院收治的稽留流产患者 80 例分为观察组和对照组,各 40 例。观察组孕周 12~16 周,平均(14.10 $\pm$ 1.12)周;年龄 21~32 岁,平均(28.26 $\pm$ 1.14)岁。对照组孕周 12~16 周,平均(14.10 $\pm$ 1.11)周;年龄 24~32 岁,平均(28.34 $\pm$ 1.17)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。所有患者均签署知情同意书。稽留流产诊断标准:(1)西医诊断符合《妇产科学》(第 9 版)<sup>[5]</sup>中的相关标准;(2)中医诊断符合《中医妇科学》<sup>[6]</sup>中胎死不下的瘀血阻滞证标准,即胎动停止,胎死胞中不下,舌紫黯,脉沉涩。纳入标准:(1)符合中西医诊断标准;(2)孕周 $\geq$ 12 周;(3)未使用任何保胎药物;(4)可耐受本研究所用药物。排除标准:(1)就诊前已使用同类药物者;(2)异位妊娠者;(3)有宫内节育器者;(4)合并生殖道疾病或生殖道畸形者;(5)合并精神疾病者。

**1.2 方法** 对照组采用米非司酮联合米索前列醇治疗:患者空腹口服米非司酮片(华润紫竹药业,批准文号:国药准字 H10950003,规格:25 毫克/片)200 mg,间隔 48 h 后口服米索前列醇片(华润紫竹药业,批准文号:国药准字 H20000668,规格 0.2 毫克/片)

0.6 mg。

观察组在对照组基础上加用新生化片(湖南德康制药,批准文号:国药准字 Z20050479,规格:0.85 克/片),4 片/次,3 次/天,连续治疗 7 d。

**1.3 观察指标** (1)比较两组完全流产率。①治疗 24 h 无胚胎排出,B 超显示宫腔内孕囊无变化,为流产失败;②治疗 24 h 有胚胎排出,但 B 超显示宫腔内有残留物,为不完全流产;③治疗 24 h 胚胎组织完整排出,B 超提示宫腔内无胚胎残留,为完全流程<sup>[7]</sup>。(2)比较两组完全流产患者的胚胎排出时间、阴道出血量、腹痛消失、阴道出血消失、月经恢复时间。(3)比较两组血清 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平。用药前、用药 7 d,抽取两组完全流产患者的空腹肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取血清,以酶联免疫吸附试验检测患者的 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验;呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组完全流产率比较** 观察组完全流产的效果优于对照组,差异有统计学意义( $Z=2.062, P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者完全流产率比较[n(%)]

组别	n	流产失败	不完全流产	完全流产
观察组	40	0(0.00)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	40	3(7.50)	5(12.50)	32(80.00)
Z			2.062	
P			0.039	

**2.2 两组完全流产患者的临床症状比较** 观察组完全流产患者的胚胎排出时间、阴道出血消失时间、腹痛消失时间、月经恢复时间比对照组短,阴道出血量比对照组少,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组完全流产患者的临床症状比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	胚胎排出时间(h)	阴道出血量(mL)	阴道出血消失时间(d)	腹痛消失时间(d)	月经恢复时间(d)
观察组	38	8.39 $\pm$ 0.84	68.98 $\pm$ 6.85	4.65 $\pm$ 0.47	4.05 $\pm$ 0.41	30.25 $\pm$ 3.03
对照组	32	12.15 $\pm$ 1.22	95.03 $\pm$ 9.51	6.81 $\pm$ 0.68	6.23 $\pm$ 0.62	37.88 $\pm$ 3.79
t		-15.204	-13.288	-15.648	-17.594	-9.360
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平比较 用药 7 d 后, 两组完全流产患者的血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平

均降低( $P < 0.05$ ), 且观察组血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组血清 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HIF-1 $\alpha$ (ng/L)		VEGF(pg/mL)	
		用药前	用药 7 d	用药前	用药 7 d
观察组	38	307.15 $\pm$ 30.72	201.53 $\pm$ 20.14*	431.15 $\pm$ 43.12	302.25 $\pm$ 30.22*
对照组	32	308.68 $\pm$ 30.81	243.92 $\pm$ 24.38*	430.98 $\pm$ 43.08	361.12 $\pm$ 35.59*
t		-0.207	-7.968	-0.016	-7.486
P		0.836	<0.001	0.987	<0.001

注: 与同组用药前比较, \*  $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

稽留流产的发生与染色体异常、内分泌异常、过多接触有害物质等有关。目前, 临床治疗该疾病以清宫手术、药物流产为主, 其中清宫手术虽能彻底清除胚胎组织, 但术中可能会对患者的宫腔和宫颈组织造成损伤, 导致患者不孕, 危险性较高<sup>[8]</sup>。因此, 对于多数有生育要求的稽留流产患者, 多选择药物流产。米索前列醇及米非司酮为临床常用药, 其中米索前列醇可提高子宫张力及宫内压, 有利于胚胎排出, 而米非司酮可诱导子宫收缩, 促进胚胎尽快排出<sup>[9-10]</sup>。上述两种药物联用可有效减轻稽留流产患者的症状, 促进胚胎排出, 但部分患者病情较严重, 单用西药治疗效果不理想, 需寻求更有效的治疗方案。

中医认为, 该疾病的病机为气血亏虚, 孕后因故伤胎, 胞脉受损, 殒胎阻滞胞中, 致使胞脉瘀阻, 需以活血化瘀法促进殒胎排出<sup>[11]</sup>。新生化片有活血化瘀、止痛效果, 对多种妇科疾病具有显著疗效。由此推测, 在米非司酮、米索前列醇联合治疗稽留流产的基础上加用新生化片可能会有更好的效果。本研究结果显示, 观察组的完全流产效果优于对照组, 各临床症状消失时间早于对照组, 阴道出血量较少, 说明上述 3 种药物联合应用利于提高稽留流产患者的完全流产率, 减轻患者的临床症状。分析其原因在于, 新生化片中, 当归可补气活血, 川芎可活血行气, 桃仁、红花可活血化瘀、止痛; 炙甘草可益气滋阴; 干姜可温中散寒; 益母草可调经活血, 诸药合用, 可发挥活血化瘀、止痛的作用<sup>[12]</sup>。现代药理学研究表明, 当归可兴奋子宫, 促进血液循环, 且有一定的镇痛效果<sup>[13]</sup>; 桃仁、红花可抑制血小板聚集, 阻碍血栓形成, 改善局部微循环, 促进宫腔内残余组织及瘀血排出<sup>[14]</sup>; 益母草可促进子宫收缩, 加快胚胎排出, 缩短患者症状消失时间<sup>[15]</sup>。因此, 新生化片可加快稽留流产患者的临床症状消失, 提高完全流产率。

胚胎组织的发育及生长提供养分, 其水平降低会导致胚胎新生血管受阻, 诱导孕囊坏死; HIF-1 $\alpha$  可维持胚胎的氧供, 其水平较低会造成胚胎组织缺氧、缺血、坏死<sup>[16]</sup>。故监测机体 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平对于评估其妊娠维持状态具有重要意义。本研究结果显示, 观察组用药 7 d 后血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平较对照组低, 说明在米非司酮及米索前列醇治疗基础上加用新生化片可改善稽留流产患者的 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平。这与新生化片可促进稽留流产患者的子宫收缩, 加快其胚胎组织排出有关。

综上所述, 新生化片联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产, 可提高患者完全流产率, 改善患者临床症状, 调节血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平。

### 参考文献

- [1] 姜瑞花, 贾梅, 杨久梅, 等. 益气补肾活血方联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的临床研究[J]. 河北医药, 2019, 41(2): 230-232.
- [2] 韦成厚, 李艳秋, 张婧. 戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇治疗稽留流产 54 例疗效观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 600-603.
- [3] 陈兰. 益母生化汤配合药物流产治疗稽留流产临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 40-42.
- [4] 石紫云, 张颖, 折开娥, 等. HIF-1 $\alpha$ /VEGF 在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其与微血管密度的关系[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(7): 1230-1235.
- [5] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 70-74.
- [6] 王云凯, 王富春. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 207-208.
- [7] 程利南, 车焱. 现代计划生育学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2014: 260-265.
- [8] 刘颖蔚, 赵纯全, 赵玲, 等. 宫腔镜下清宫术联合雌孕激素预防稽留流产患者术后宫腔粘连的临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(2): 220-223.

(下转第 3692 页)

VEGF 可以诱导血管新生, 提高血管通透性, 为

者<sup>[13]</sup>。抑制 miR-423-5p 表达能通过激活 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,减轻缺氧/复氧引起的心肌细胞凋亡和线粒体功能障碍,保护心肌细胞,并通过激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路抑制心肌细胞凋亡,缓解心力衰竭的恶性进展<sup>[14]</sup>。本研究显示,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液能降低 miR-423-5P mRNA 水平,有助于保护心肌,延缓心力衰竭的进展,这可能是两种药物联合发挥抗心力衰竭效果的一个分子水平作用机制。同时本研究还发现,两组不良反应发生率相似,提示两种药物联合安全、可靠。

综上所述,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心力衰竭,能有效改善患者心功能,保护心肌细胞,缓解内皮功能障碍,安全、可靠,其疗效机制可能与下调 miR-423-5P mRNA 水平有关。

## 参考文献

[1] NERSESIAN G, HENNIG F, MÜLLER M, et al. Temporary mechanical circulatory support for refractory heart failure: the German Heart Center Berlin experience[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8(1): 76-83.

[2] 彭艳玲, 王冉冉, 黄洁, 等. 左西孟旦治疗慢性心力衰竭的疗效分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2018, 13(6): 533-535.

[3] 张德龙, 殷莉, 姜芳, 等. 丹参川芎嗪注射液联合单硝酸异山梨酯对冠心病不稳定型心绞痛血脂水平及疗效的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1451-1454.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.

[5] 朱宏旭, 宋丽萍, 耿学峰. 左西孟旦联合多巴胺对顽固性心力衰竭患者心功能及心肌损伤的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(13): 1404-1407.

[6] 赵春丽, 张先位, 韦永强, 等. 丹参川芎嗪注射液联合左卡尼汀治疗缺血性心肌病心力衰竭患者的疗效观察[J]. *广西医学*, 2019, 41(14): 1787-1791.

[7] COMÍN-COLET J, MANITO N, SEGOVIA-CUBERO J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(7): 1128-1136.

[8] 杨倩, 吕莉莉, 孙蓉. 基于网络药理学的丹参川芎嗪注射液作用机制分析[J]. *中草药*, 2018, 49(11): 2606-2613.

[9] WANG Y, MA X. Relationship between changes of electrocardiogram indexes in chronic heart failure with arrhythmia and serum PⅢ NP and BNP[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 591-596.

[10] 王锁柱, 陈炜, 陆非平, 等. 尿 BNP 联合血 H-FABP 及 Nexilin 水平检测在评估重症心衰患者预后心功能改善情况中的价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7): 1088-1092.

[11] 李敏, 李虎, 王逵, 等. 硝普钠联合硝酸甘油治疗急性心力衰竭的疗效及对血浆 Ang II, NO, ET-1, Cys-C 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(3): 330-333.

[12] JÄNTTI T, SEGERSVÄRD H, TOLPPANEN H, et al. Circulating levels of microRNA 423-5p are associated with 90 day mortality in cardiogenic shock[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(1): 98-102.

[13] 刘小燕, 陈文江, 王江. miRNA-423-5p 与心力衰竭发病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(15): 36-38.

[14] 周咏梅, 舒燕, 唐艺加, 等. microRNA-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(2): 20-25.

(收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-10-30)

(上接第 3687 页)

[9] DEVALL A, CHU J, BEESON L, et al. Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the MifeMiso RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(68): 1-114.

[10] CHU J J, DEVALL A J, BEESON L E, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10253): 770-778.

[11] 郑春梅. 化瘀生新汤联合米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的效果评价[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(9): 2096-2098.

[12] 余红娥. 桂枝茯苓胶囊联合新生化片对药物流产患者完

全流产率的影响[J]. *江西医药*, 2022, 57(4): 380-383.

[13] 刘方舟, 杨阳, 李萌, 等. 基于网络药理学研究胎产当归挥发油类成分多维药理的作用机制[J]. *世界中医药*, 2022, 17(16): 2258-2262.

[14] 夏雨, 赵昱东, 邝高艳, 等. 基于网络药理学研究桃仁-红花的药效活性成分及其治疗葡萄胎的分子机制研究[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(9): 165-172.

[15] 谢晓芳, 陈俊仁, 李刚敏, 等. 益母草对子宫的药理作用研究进展[J]. *世界中医药*, 2020, 15(9): 1263-1266.

[16] 顾爱玲, 王小红, 繆玲. 新生化颗粒联合米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产效果及对血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(5): 616-623.

(收稿日期: 2023-05-23 修回日期: 2023-11-08)