

血清雌二醇及孕酮与不同中医证型 先兆流产患者预后的关系

楼毅云¹ 傅萍¹ 刘晓荣¹ 姜萍¹ 王素霞¹ 赵宏利¹ 马娟¹ 张科群² 何嘉琳¹

摘要 目的 探讨不同中医证型先兆流产(胎漏、胎动不安)患者血清雌二醇(E_2)及孕激素(P)水平与该病预后的关系。方法 对598例先兆流产患者,以化学发光酶免疫分析法连续监测先兆流产妊娠第5~13周血清 E_2 、P水平,并按中医辨证分型分为5型(肾虚型151例、脾肾两虚型151例、气血虚弱型36例、血热型235例、跌仆伤胎型25例),分析各证型血清 E_2 及P水平变化。结果 (1)自妊娠第7周起,妊娠继续组血清 E_2 水平高于同组前1周($P<0.05$),并且高于同妊娠龄妊娠失败组($P<0.05$)。(2)妊娠继续组各妊娠龄血清P水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);自妊娠第7周起,妊娠继续组血清P水平高于同妊娠龄妊娠失败组($P<0.05$)。(3)肾虚型及脾肾两虚型妊娠继续组与妊娠失败组血清 E_2 水平比较与总体妊娠继续组与妊娠失败组血清 E_2 水平比较情况基本符合。结论 (1)初步获得先兆流产妊娠第5~13周各个妊娠龄血清 E_2 及P水平。(2)妊娠第7周为妊娠是否继续的关键,较高 E_2 水平以及 E_2 水平持续稳定的增长预示其良好的妊娠结局。(3)先兆流产(胎漏、胎动不安)以肾虚为主, E_2 是其肾虚证型的重要物质基础之一。

关键词 先兆流产;雌二醇;孕酮;中医证型

Relation of Serum Estradiol and Progesterone Levels with Abortive Anticipation in Pregnant Women with Fetal Irritability and Vaginal Bleeding LOU Yi-yun, FU Ping, LIU Xiao-rong, et al *Department of Gynecology, Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310007)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the serum levels of estradiol (E_2) and progesterone (P) in patients with the auras of threatened abortion (ATA), i.e., fetal irritability and vaginal bleeding, and the relation with prognosis. **Methods** Chinese medicine syndrome of 598 pregnant women with ATA consulted in authors' hospital were differentiated into 5 types, 151 patients of Shen-deficiency type; 151 of Pi-Shen deficiency type; 36 of qi-blood insufficiency type, 235 of blood-heat type, and 25 of traumatic injured type. Their serum levels of E_2 and P at the 5th to 13th gestation week were monitored by competitive chemiluminescent enzyme immunoassay. And the outcome of pregnancy, continued or defeated, was observed. **Results** (1) From the 7th gestation week on, serum E_2 level in women with continued pregnancy (CP) increased continuously, showed a higher value than that at the previous week ($P<0.05$), and was higher than that in women with defeated pregnancy (DP) of same gestation age ($P<0.05$). (2) Serum P level was not different in CP women at various gestation age ($P>0.05$), but from the 7th week on, it was higher in CP women than in DP women of same gestation age ($P<0.05$). (3) The comparison of serum E_2 in CP versus DP of women with Shen-deficiency type or Pi-Shen deficiency type was identical to that in CP versus DP of all women enrolled. **Conclusions** Serum levels of E_2 and P in women with ATA at 5th to 13th gestation weeks were obtained. The 7th week of pregnancy is the critical period of pregnancy development, a comparative high E_2 levels and its sustained and steady elevation indicates the good-ending of pregnancy with fetal irritability and vaginal bleeding. The Chinese medicine syndrome presented in women with ATA is dominantly the Shen-deficiency type. The variation of serum E_2 is one of the important material foundation in pregnancy with fetal irritability and vaginal bleeding of Shen-deficiency type.

KEYWORDS threatened abortion; estradiol; progesterone; Chinese medicine syndrome type

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.Y2091111);浙江省中医药管理局课题(No.2007GA029);杭州市科技局课题(No.20080333Q8)

作者单位:1.浙江中医药大学附属广兴医院中医妇科(杭州 310007);2.温州医学院附属慈溪医院

通讯作者:傅萍, Tel: 0571-85827791, E-mail: fuping0515@gmail.com

先兆流产属中医胎漏、胎动不安等范畴。临床上先兆流产的治疗在结合运用中医药治疗的同时,孕激素(progesterone, P)及绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)等指标在早期妊娠先兆流产的临床观察及经验性治疗中占重要地位,对早期妊娠先兆流产,几乎均结合P及HCG制剂保胎。研究发现雌二醇(Estradiol, E₂)在妊娠的发生与维持早期妊娠过程中起重要作用, E₂水平的高低与先兆流产有一定的相关性。但目前尚鲜有针对先兆流产患者血清E₂含量测定的研究,亦未有胎漏、胎动不安中医证型与血清E₂水平的相关报道。本次研究连续监测598例先兆流产患者妊娠第5~13周各个妊娠龄血清E₂及P水平,旨在从中医辨证分型的角度探讨妊娠第5~13周血清E₂及P水平与先兆流产预后的关系。

资料与方法

1 病例选择 选择2006年12月~2007年11月就诊于浙江中医药大学附属广兴医院中医妇科的先兆流产患者598例。先兆流产诊断标准参照《中华妇产科学》^[1]有关章节内容拟定。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》的“早期先兆流产”章节(2002年版)^[2]、《中医妇科学》^[3]等的有关内容拟定,结合临床实际分为肾虚型、脾肾两虚型、气血虚弱型、血热型、跌仆伤胎型5个证型。符合上述西医诊断标准及中医辨证标准、年龄20~45岁者纳入研究,患者知情同意。排除病例:不符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者;合并有子宫畸形、卵巢肿瘤或生殖道畸形者;合并有心、肝、肾和造血系统等严重患者;运用促排卵药物及辅助生殖技术受孕者;无法合作者,如合并有神经、精神疾患,或不愿合作者。

2 一般资料 598例各证型基本情况(表1)年龄20~45岁,平均(30.05±3.75)岁,经 χ^2 检验,各证型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。血热型所占比例最高,脾肾两虚型与肾虚型次之,跌仆伤胎型最少。既往流产(包括药物流产、人工流产及难免流产)最多为6次,平均(1.12±1.15)次,各证型间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入病例中妊娠继续组516例(86.3%),妊娠失败组82例(13.7%),各证型间妊娠继续率差异有统计学意义($P<0.05$):血热型妊娠继续率最高,其后依次为气血虚弱型、脾肾两虚型、肾虚型、跌仆伤胎型。

3 方法

3.1 观察指标测定 纳入病例于上午6:30~8:00间,在应用孕激素和HCG治疗前,抽取空腹静脉血2.5

表1 各证型基本情况

中医分型	例数(%)	妊娠继续组	妊娠失败组	平均流产次数 (次, $\bar{x} \pm s$)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		例数(%)	例数		
血热	235(39.3)	221(94.0)	14	1.21±1.27	30.05±3.79
脾肾两虚	151(25.3)	129(85.4)	22	1.11±1.09	30.05±3.60
肾虚	151(25.3)	115(76.2)	36	0.95±0.97	29.80±3.55
气血虚弱	36(6.0)	33(91.7)	3	0.82±1.16	31.09±4.88
跌仆伤胎	25(4.2)	18(72.0)	7	1.47±1.02	30.00±3.59
合计	598	516(86.3)	82	1.12±1.15	30.05±3.75

mL。超速离心清除脂血样本后,提取血清,标号后放入-20℃冰柜冻存。所有血清标本一次性解冻,集中检测以避免批间误差。孕妇血清E₂值及P值测定均采用固相、竞争法化学发光酶免疫分析,应用IMMULITE 2000化学发光酶免疫分析仪及其配套试剂(美国EURO/DPC有限公司生产)经行测定分析。所有测定均于浙江中医药大学附属广兴医院放免室完成, E₂值检测范围E₂≤2 000 ng/L, P水平检测范围: P≤127 nmol/L, E₂、P测定值批内、批间变异系数(CV)均小于10%。

3.2 样本量估算 由于缺少可供参照的先兆流产患者妊娠早期各个妊娠龄血清E₂值及P值测定的文献样本,本次研究采用最大样本量方法进行样本量估计^[4],95%置信度下,相对误差为10%时,所需的最大样本量为385例。

3.3 统计学方法 应用SPSS16.0软件包进行统计分析,计量资料经方差齐性检验后采用 q 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

结果

1 妊娠继续组与妊娠失败组妊娠第5~13周血清E₂及P水平比较(表2) 妊娠继续组第5~13周血清E₂水平随妊娠龄的增加而增加,两者呈正相关($r=0.641$, $R^2=0.411$, $P<0.05$),各妊娠龄血清E₂水平均值与前1周比较自第7周起差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠失败组第5~11周血清E₂水平随妊娠龄的增加有所波动,现有资料尚不能说明其与妊娠龄的相关性($r=0.040$, $R^2=0.016$, $P>0.05$),各妊娠龄血清E₂水平均值比较差异均无统计学意义($P>0.05$);妊娠失败组血清E₂水平低于同妊娠龄妊娠继续组,自妊娠第7周起两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

妊娠继续组第5~13周血清P水平随妊娠龄的增加稍有增加,虽与妊娠龄呈正相关($r=0.096$, $R^2=0.009$, $P<0.05$),但各妊娠龄血清P水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠失败组妊娠第5~11周血清P水平随妊娠龄的增加呈下降趋势,现有资料尚不能说明其与妊娠龄的相关性($r=-0.124$, $R^2=0.015$, $P>0.05$),各妊娠龄血清P水平均值比较差异无统计学意义

($P>0.05$)，但妊娠失败组妊娠第7~11周血清P水平低于同妊娠龄妊娠继续组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 妊娠继续组与妊娠失败组妊娠第5~13周血清E₂及P水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	妊娠龄	E ₂ (ng/L)	P (nmol/L)	
妊娠继续	516	第5周	360.11 ± 414.99	82.66 ± 32.60	
	516	第6周	418.79 ± 373.11	78.45 ± 29.70	
	516	第7周	645.05 ± 453.08* Δ	88.16 ± 30.74 Δ	
	516	第8周	916.99 ± 492.61* Δ	86.35 ± 28.00 Δ	
	516	第9周	1160.01 ± 523.69* Δ	90.58 ± 24.78 Δ	
	516	第10周	1339.69 ± 500.61* Δ	94.91 ± 23.59 Δ	
	516	第11周	1420.44 ± 448.29* Δ	98.55 ± 24.16 Δ	
	516	第12周	1521.10 ± 468.21*	98.78 ± 23.60	
	516	第13周	1676.44 ± 461.16*	102.09 ± 23.86	
	妊娠失败	82	第5周	331.60 ± 338.61	81.72 ± 30.48
		77	第6周	350.42 ± 331.36	73.98 ± 31.66
		71	第7周	347.30 ± 388.04	64.77 ± 31.67
		62	第8周	416.40 ± 426.39	67.88 ± 29.49
36		第9周	458.87 ± 397.91	69.51 ± 29.44	
28		第10周	350.98 ± 375.01	68.09 ± 39.27	
6		第11周	273.60 ± 124.13	56.19 ± 27.56	

注：与本组前1周均值比较，* $P<0.05$ ；与同妊娠龄妊娠失败组比较， $\Delta P<0.05$

2 中医各证型妊娠继续组与妊娠失败组妊娠第5~13周血清E₂及P水平比较 各证型妊娠继续组第5~13周血清E₂水平随妊娠龄的增加总体均呈上升趋势。

肾虚型及脾肾两虚型妊娠继续组与妊娠失败组第5~13周血清E₂比较情况与总体血清E₂比较情况(表2)基本符合；气血虚弱型及跌仆伤胎型样本量较小，各妊娠龄血清E₂水平均值较前1周比较差异基本无统计学意义($P>0.05$)，妊娠失败组血清E₂水平妊娠第5~10周随妊娠龄的增加有所波动，但与妊娠继续组相应妊娠龄的血清E₂水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)；血热型第7~10周及第12周各妊娠龄血清E₂水平均值与前1周比较差异有统计学意义($P<0.05$)，妊娠失败组血清E₂水平妊娠第5~10周随妊娠龄的增加有所波动，各妊娠龄血清E₂水平均值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，妊娠第9、10周妊娠失败组血清E₂水平较妊娠继续者低，差异有统计学意义($P<0.05$ ，表3)。

各证型妊娠继续组第5~13周血清P水平与总体血清P水平变化(表2)基本符合，随妊娠龄的增加有波动，差异无统计学意义($P>0.05$)；妊娠失败组第5~11周血清P水平随妊娠龄的增加亦有波动，但差异无统计学意义($P>0.05$)；除肾虚型妊娠第7周(升高)脾肾两虚型妊娠第8~11周(升高)血热型妊娠第5周(降低)跌仆伤胎型妊娠第6周(降低)、8周(升高)外各证型妊娠继续组与妊娠失败组相应妊娠龄的血清P水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 血热型妊娠第5~13周血清E₂及P水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	妊娠龄	E ₂ (ng/L)	P (nmol/L)	
妊娠继续	221	第5周	380.10 ± 495.45	82.06 ± 33.91 Δ	
	221	第6周	385.44 ± 370.48	81.36 ± 29.37	
	221	第7周	602.35 ± 446.60*	82.12 ± 28.39	
	221	第8周	869.99 ± 490.17*	87.05 ± 25.53	
	221	第9周	1091.63 ± 499.90* Δ	90.06 ± 24.11	
	221	第10周	1271.16 ± 487.48* Δ	95.99 ± 22.67	
	221	第11周	1368.24 ± 425.65	99.06 ± 22.09	
	221	第12周	1481.16 ± 465.15*	98.88 ± 23.02	
	221	第13周	1634.24 ± 431.06	99.92 ± 26.56	
	妊娠失败	14	第5周	690.75 ± 681.02	112.03 ± 25.58
		13	第6周	430.14 ± 465.74	88.10 ± 29.36
		11	第7周	569.69 ± 469.38	84.20 ± 36.41
		6	第8周	635.46 ± 442.70	83.71 ± 31.64
5		第9周	606.36 ± 282.93	79.87 ± 28.03	
4		第10周	432.50 ± 194.71	94.86 ± 32.39	

注：与本组前1周均值比较，* $P<0.05$ ；与同妊娠龄妊娠失败组比较， $\Delta P<0.05$

讨 论

正常妊娠得以维持的重要因素便是各种激素的相互配合。妊娠黄体分泌的雌激素、孕激素在维持正常妊娠方面起着重要作用。孕酮抑制母体对胎儿抗原的免疫反应，抑制母体对滋养细胞的排斥反应，对子宫肌层起明显的镇静作用^[1]。近年来在人类辅助生殖技术如试管婴儿胚胎移植术(IVF-ET)的过程中，研究发现受孕成功者黄体期E₂、P水平明显高于未成功者，而黄体期E₂支持治疗者，移植成功率和妊娠成功率均有提高^[5]。对于不能够用HCG作为黄体支持治疗的患者，用E₂黄体支持治疗比单纯用P黄体支持治疗妊娠率、移植率均有显著提高^[6]。可见，在早期妊娠维持过程中，E₂、P均起重要作用。

本研究显示妊娠继续组妊娠第5~13周血清E₂水平均数随妊娠龄的增加而增加，血清E₂水平均值自妊娠第7周起上升，差异有统计学意义($P<0.05$)，这与妊娠第6~8周胎盘功能建立后E₂分泌开始增加有关。而妊娠失败组妊娠第5~11周血清E₂水平均数随妊娠龄的增加有所波动，各妊娠龄均值比较差异无统计学意义($P>0.05$)，且均低于同妊娠龄妊娠继续组，自妊娠第7周起差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明血清E₂随妊娠龄的增加而发生的变化趋势对预测先兆流产的妊娠结局有一定的价值。

妊娠继续组第5~13周血清P水平随妊娠龄的增加稍有增加，各妊娠龄血清P水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)；妊娠第7~11周妊娠失败组血清P水平低于同妊娠龄妊娠继续组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，提示妊娠继续者具有较高血清P水平。辨证分型后，各证型妊娠继续组血清P水平与同妊娠龄妊

娠失败组比较,除个别时段外,差异基本无统计学意义($P>0.05$),由于血清P水平变化的不稳定性,提示血清P水平及其变化趋势对于预测先兆流产的妊娠结局价值不大。

本研究中妊娠继续组血清 E_2 、P水平均自妊娠第7周高于同妊娠龄妊娠失败组($P<0.05$),而妊娠继续组血清 E_2 水平更是自妊娠第7周高于同组前1周($P<0.05$),考虑妊娠第7周为孕胚发育的关键时期。此时期是胚胎中枢神经系统、心血管系统、泌尿系统等的发育时期,为中枢神经系统和心血管系统形成的关键阶段,因此对各种外来因子相当敏感,最易发生出生缺陷。而本研究测得的血清 E_2 水平随妊娠龄变化正与胚胎发育的关键时期与相一致,这种吻合并非巧合,有待更深入的研究。

先兆流产属中医胎漏、胎动不安等范畴,本研究根据中医辨证标准,结合临床实际拟定肾虚型、脾肾两虚型、气血虚弱型、血热型、跌仆伤胎型5个证型。经 χ^2 检验,各证型分布差异有统计学意义($P<0.05$),血热型所占比例最高,脾肾两虚型与肾虚型次之,跌仆伤胎型最少。其中以肾虚症状为主(肾虚型及脾肾两虚型)有302例,(占50.6%),与文献报道以肾虚为主一致。

妇人受妊,本于肾气之旺。中医肾实质研究证实肾虚的病理生理基础含有下丘脑-垂体-性腺轴功能的减退,相关研究表明性激素的改变和肾虚本质有密切联系,血清性激素含量的不同水平可反映肾虚证的不同程度,并可作为“肾虚”证的现代科学指标。研究显示肾虚证者 E_2 显著降低($P<0.05$)^[7]。本研究所得先兆流产患者血清 E_2 与文献[1]正常妊娠妇女比较明显下降,提示先兆流产患者存在肾虚的本质因素,从“肾藏精”的角度,印证了“肾主生殖”在胎漏、胎动不安中的本质地位。

本研究中肾虚为主的证型血清 E_2 比较情况与总体妊娠继续组与妊娠失败组血清 E_2 比较情况基本符合。妊娠第6-7周为胚胎发育的关键时期,此时的 E_2 水平低下预示着胚胎发育的不良结局,这与中医的“肾主藏精,主生殖”的理论不谋而合,从一方面揭示了胎漏、胎动不安肾虚的物质基础之一是 E_2 的存在及表达。而血热型妊娠失败组的 E_2 水平至妊娠第9周方发生显著性变化,考虑血热型为虚实夹杂之证,未如先后天虚损者病甚,故胎损易济,胎动易安。气血虚弱型及跌仆伤胎型两型妊娠第5-13周血清 E_2 变化不明显,目前生活水平提高,起居饮食改善,这两型患者日趋减少,故这两型妊娠继续组与妊娠失败组血清 E_2 、P水平比较情况未能较好地反映总体层面上妊娠继续组与妊娠失败组血清 E_2 、P水平比较情况,今后拟加强该方面研究,探索其中更深层

次的规律。

本研究初步获得先兆流产各个不同中医证型妊娠第5-13周各个妊娠龄血清 E_2 、P水平,特别是首次测定了胎漏、胎动不安不同中医证型各孕龄血清 E_2 的水平。

本研究发现自妊娠第7周胚胎发育关键时期起,妊娠继续者血清 E_2 水平持续增长,并且妊娠继续者血清 E_2 水平高于同妊娠龄妊娠失败者,提示较高的 E_2 水平以及血清 E_2 水平持续稳定的增长预示着先兆流产患者良好的妊娠结局。而血清P水平及其变化趋势对于预测先兆流产的妊娠结局价值不大。本研究进一步注意到,妊娠第7周是妊娠继续与妊娠失败血清 E_2 水平发展趋势的分水岭,更是区分妊娠能否继续的关键时刻,这个时间点观察先兆流产妊娠发展趋势上的临床意义值得更进一步深入挖掘。

参 考 文 献

- [1] 曹泽毅主编. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 21-359.
Cao ZY, editor. Chinese obstetrics and gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999: 21-359.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-256.
Zeng XY, editor. Guiding principles of clinical research on new drugs of Chinese medicines[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 253-256.
- [3] 张玉珍主编. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 208-213.
Zhang YZ, editor. Chinese medicine gynecology[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2002: 208-213.
- [4] 陈杰, 徐红. 抽样调查中样本量的设计和计算[J]. 武汉职业技术学院学报, 2006, 4(1): 118-120.
Chen J, Xu H. Designing and calculating of quantities in sample investigation[J]. J Wuhan Institute Technol, 2006, 4(1): 118-120.
- [5] Albrecht ED, Aberdeen GW, Pepe GJ. The role of estrogen in the maintenance of primate pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 182(2): 432-438.
- [6] Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, et al. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles[J]. Fertil Steril, 2005, 83(5): 1372-1376.
- [7] 吴水生, 邱山东, 林求诚. 中老年女性性激素水平与不同肾虚证型关系的研究[J]. 福建中医药, 2000, 31(1): 3-4.
Wu SS, Qiu SD, Lin QC. Study on the correlation between sex hormone and Shen deficiency with different syndrome type in the middle and old aged women[J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2000, 31(1): 3-4.

(收稿: 2009-09-21 修回: 2010-03-16)