

· 案例分析 ·

活血化瘀杀胚治疗失败后患者 HCG 不降反升 2 例报道*

阮安晨¹, 谭琼芳², 罗莹¹, 刘玲^{2△}(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药高等专科学校
附属第一医院中医妇科, 湖南株洲 412000)

[摘要] 活血化瘀杀胚是异位妊娠常用的治疗方法, 治疗期间需常规监测患者人绒毛膜促性腺激素(HCG)变化。该文报道了 2 例宫内未见妊娠囊患者在接受活血化瘀杀胚治疗失败后 HCG 不降反而异常上升, 改行手术治疗, 术后均恢复良好, HCG 下降有效, B 超显示包块大小、形态及内部回声等较前均显著改善, 5~7 d 后治愈出院。表明, 活血化瘀杀胚可能导致 HCG 暂时升高, 但及时、适当调整治疗方案可有效控制病情, 临床上常需综合评估, 进一步探究其机制及优化治疗方案。

[关键词] 活血化瘀杀胚; 人绒毛膜促性腺激素; 中医药; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.061

中图法分类号:R714.22

文章编号:1009-5519(2025)01-0272-03

文献标识码:B

临床中很多妊娠相关疾病会用到活血化瘀杀胚治疗, 如异位妊娠、人工流产不全、药物流产不全、葡萄胎术后等。常用的活血化瘀杀胚方剂有异位妊娠 I 号、异位妊娠 II 号方、生化汤、脱花煎等, 另有许多医生的自拟方药, 如活血消杀胚方等^[1]。有研究表明, 中药能有效降低血清中 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)值, 促进流产^[2]。

本科对于复发性流产患者再次妊娠时持续监测 HCG, 若早孕时 HCG 上升不良, 此时是宫内早孕还是异位妊娠尚不明确, 为避免在观察过程中发展为稽留流产或异位妊娠, 我们在充分告知患者病情后尝试使用活血化瘀杀胚治疗, 如成功促使生化妊娠可避免行手术治疗。本文报道了 2 例患者妊娠期间或保胎治疗后 HCG 上升不良, 在放弃妊娠活血化瘀杀胚治疗后 HCG 却持续上升, 这种不寻常的发展趋势引发我们的深思。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者, 女, 33 岁, 于 2023 年 10 月 11 日因“停经 44 d, 阴道流血 4 d”入院。入院症状见少量阴道流血, 色褐, 无血块, 偶腰酸胀。查血 β -HCG: 451.06 mIU/mL, 孕酮(P): 12.20 ng/mL, 雌二醇(E2): 95 pg/mL; 阴道 B 超: 内膜厚 14 mm, 双附件未见明显异常声像, 盆腔内可见范围约 39 mm×19 mm 液性暗区, 宫内未见妊娠囊。因患者不孕多年, 有强烈的生育愿望, 虽当时宫内早孕或异位妊娠情况不明, 但同意承担治疗风险, 签字要求保胎治疗, 遂予地屈孕酮片、雌二醇地屈孕酮片、依诺肝素钠注射液等安

胎治疗。10 月 13 日复查血 β -HCG: 553.75 mIU/mL, P: 25.90 ng/mL, E2: 673.00 pg/mL。HCG 上升不良, 48 h 仅上升 100 IU/mL。复查 B 超: 右侧卵巢旁混合回声包块(15 mm×11 mm), 考虑异位妊娠。随即更改治疗方案, 停用保胎药物, 予活血化瘀杀胚治疗, 方药: 赤芍 15g, 天花粉 15g, 甘草 6g, 莪术 10g, 乳香 10g, 当归 15g, 三棱 10g, 桃仁 15g, 没药 10g, 牡丹皮 10g, 丹参 20g。5 剂, 水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次温服(初步设定为 5~7 d 为一疗程, 但根据患者的具体病情及超声检查结果等可对治疗周期进行调整)。第 7 天复查血 β -HCG: 1 930.53 mIU/mL, HCG 上升明显。

1.2 病例 2 患者, 女, 33 岁, 因不孕多年在本科门诊调经助孕治疗, 排卵后予地屈孕酮片、叶酸口服, 2024 年 1 月 30 日自测尿妊娠阳性。当日查血 β -HCG: 43.3 mIU/mL, P: 26.1 ng/mL, E2: 126 pg/mL, 继续予地屈孕酮行黄体支持和叶酸口服。2 月 1 日复查血 β -HCG: 44.88 mIU/mL; 阴道 B 超: 内膜厚 13.4 mm, 回声欠均匀, 与肌层分界清, 双附件未见明显异常声像, 宫内未见妊娠囊。 β -HCG 48 h 持平, 谈话告知后患者选择放弃妊娠, 遂予以中药活血化瘀促使月经来潮。方药: 肉桂 3g, 当归 15g, 赤芍 12g, 川芎 10g, 天花粉 20g, 旋覆花 10g, 红花 10g, 牛膝 10g, 丹参 15g, 盐车前子 10g, 桃仁 15g, 紫草 10g, 五灵脂 10g, 泽兰 15g。5 剂, 水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次温服。2 月 7 日复查血 β -HCG: 246.79 mIU/mL; B 超示: 左侧卵巢旁混合回声包块(20 mm×11

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81804140); 湖南省中医药管理局重点项目(A2023052); 湖南省中医药管理局一般项目(B2021090)。

△ 通信作者, E-mail: 12350157@qq.com。

mm): 异位妊娠待排。遂继续予活血化瘀杀胚治疗, 方药同前。2 月 11 日复查血 β -HCG: 358.65 mIU/mL, 呈持续上升趋势。

1.3 治疗 异位妊娠保守治疗失败的 2 例患者治疗前无明显异位妊娠破裂及休克症状, 给予保守治疗后 7 d 后因复测血 β -HCG 值下降低于 20%^[3], 且保守治疗过程中出现进行性加重的下腹痛, B 超提示异位妊娠待排, 与患者谈话后均签字要求改行手术治疗。术后均恢复良好, β -HCG 下降有效, B 超显示包块大小、形态及内部回声等较前均显著改善, 5~7 d 后治愈出院。

2 讨论

近年来, 受人工流产、妇科疾病等因素的影响, 异位妊娠的发生率逐渐增加^[4], 且呈现年轻化趋势, 严重威胁着育龄妇女的生命健康。异位妊娠归属“癥瘕、血瘀”等范畴, 多因瘀阻冲任、孕卵不能正常着床于子宫正常位置所致, 瘀血阻滞时间过长, 可聚集形成包块, 因此, 临床治疗以活血祛瘀、消癥散结为主^[5]。而活血化瘀杀胚作为传统的中医药治疗方法, 不仅保留了生育能力, 还改善了患者心理状态, 已被广泛应用于异位妊娠的保守治疗中^[6-7]。有研究发现, 活血化瘀杀胚法不但可有效改善异位妊娠所形成的病灶平均大小及其形态, 其变化率达 -48.6%, 还可缓解腹痛与阴道出血。此外, 治疗后患者血清 β -HCG 水平的平均值明显呈下降趋势, 变化率达到了 -70.9%, 而血清 β -HCG 水平的降低证实了该法可有效抑制胚胎的活性, 推动病灶的消散与吸收^[8]。

2.1 活血化瘀杀胚治疗后为何 β -HCG 不降反升 考虑与现代人的生活作息、饮食结构、疾病等导致血液高凝状态相关。现代人存在很多不良生活因素, 如长期坐卧缺乏运动、吸烟、饮酒、熬夜、劳累、受寒、不健康饮食、避孕药的使用等会导致血液高凝状态^[9]。这些不良因素增加了血栓风险, 导致脑卒中、心肌梗死等, 进而危害到人体的生育能力。另有磷脂综合征, 风湿免疫性疾病等引起血液高凝状态, 进而引起生育障碍。血液高凝状态, 胚胎缺血缺氧, 故 β -HCG 上升不良; 而在活血化瘀杀胚治疗后, 方药中大量的活血化瘀药物改善了血液循环, 促进了胚胎的血氧供应, 故 β -HCG 反而上升。中医上讲, 疾病发生时邪正双方对峙僵持不下、疾病缠绵不愈, 正虚则无法驱邪外出, 邪气久而不愈伏于胞脉, 郁而化热, 形成慢性盆腔炎症。如慢性输卵管炎主要是由急性输卵管炎或其他盆腔内炎症病情迁延而成。伏邪藏于胞脉, 率先累及胞宫, 无形之邪潜于胞脉里有形之血中, 伏而不发, 久郁化火, 耗伤气血津液, 进而阻滞胞脉气血运行, 因果反复, 可导致不孕发生^[10]。因此, 炎症的存在

可能也是影响药物疗效的原因之一。活血化瘀杀胚治疗后 β -HCG 的上升与肝素、阿司匹林的保胎作用有相似之处。

2.2 肝素、阿司匹林的抗凝和安胎作用 目前, 肝素和阿司匹林已经广泛用于安胎治疗, 很多生殖中心也将其应用于胚胎移植前后促进胚胎着床^[11]。对于易栓症患者, 这一治疗可以显著改善妊娠结局^[12]。易栓症又称为血栓前状态, 是指有血栓栓塞倾向的疾病, 多因凝血因子、纤溶蛋白等有先天性缺陷或获得性危险因素而存在。处在妊娠期的患者血液凝集性较高, 会加快促进子宫胎盘微血栓形成, 对孕期母婴物质交换产生不利影响, 最终可能导致流产。因此, 患者在孕期应反复监测凝血、弥散性血管内凝血、血液流变学等指标, 若上述指标(尤其是纤维蛋白降解产物、D-二聚体等)均提示患者处于妊娠期血液高凝状态, 应尽早进行干预。其中, 低分子肝素通过降低血液黏稠度, 改善血管阻力, 进而增加胎盘血流灌注, 其抗凝活性和安全性均优于肝素^[13]。针对存在易栓症高风险因素的妊娠期患者, 联合应用小剂量阿司匹林与低分子肝素可降低血液高凝状态、改善子宫胎盘微循环, 促进胎盘及胚胎生长发育, 对改善妊娠结局具有积极意义^[14]。

2.3 活血化瘀药物的抗凝药效 活血化瘀药物在改善微循环上与肝素和阿司匹林有相似的作用, 推测这是 β -HCG 上升的主要原因; 同时临床上也仅有少部分患者治疗后出现 β -HCG 上升, 推测这部分患者可能存在血液高凝状态, 如本文中 2 例患者完善凝血检查时均提示 D-二聚体偏高。现代药理学研究发现, 活血化瘀类中药(如三七、丹参、红花、桃仁等)可有效抑制血小板的聚集、黏附, 降低血管壁内膜的通透性, 扩张血管以增加血流量, 进而改善微循环, 促进病理变化恢复^[15]。而低分子肝素系抗凝血酶 III 依赖性抗血栓形成药, 不仅能有效改善血液的高凝状态, 预防血栓形成; 而且其出血可能性较低, 出血时间亦不会增加。显然, 活血化瘀药与低分子肝素在功能上和作用机制上有相同的部分, 同时也有协同作用的部分。有研究表明, 活血化瘀药和肝素在临床上联合应用的疗效与单独应用低分子肝素相比确实有明显差异^[16]。

2.4 保胎治疗中可适当使用活血化瘀药物 《素问·六元正纪大论》首次提出: “有故无殒, 亦无殒也”, 后世医家基于此理论, 大胆开创活血化瘀药在妊娠疾病中的应用范围。《金匱·妇人妊娠篇》中, 就用桂枝、桃仁、附子等温经破血之药来治疗冲任虚寒、瘀血阻滞证。而在现今临床中, 复发性流产患者明显增多, 患者极度焦虑, 对于活血化瘀药物的使用心存质疑; 许多医家恐活血化瘀药物破血动胎, 亦不敢使用,

唯恐保胎失败发生医患纠纷。事实上,所有临床治疗均应遵循辨证论治的基本原则,如有血瘀症候,则应当配伍活血化瘀药,如当归、桃仁、丹参、赤芍等^[17]。本科保胎中心常使用丹参、三七、白及、当归、赤芍、益母草等药物,使用前均与患者充分沟通,大部分患者能接受其使用且保胎效果良好。当然方药中不是以活血化瘀为主方,而是在补肾、益气、健脾、清热安胎等治疗中适当配伍几味活血药物,达到攻补兼施之效。

2.5 杀胚药物剂量的思考 中药“堕胎”的记载散在于各大医学古籍中。明代李时珍曾在《本草纲目》中对当时所知的“下死胎”药物进行筛选,共 34 种(现代临床常用的杀胚药有天花粉、紫草、蜈蚣、穿心莲、牛膝等)。《景岳全书》中所载的“下胎方”即用天花粉进行杀胚治疗,方中天花粉用至四两(相当于 200 g),谓之“下死胎俱效”。

现代药理学认为天花粉可使胎盘绒毛滋养叶细胞变性坏死,因此具有杀胚之效,适用于异位妊娠的保守治疗。此外,通过观察天花粉用量与血 HCG 值的变化,研究发现方剂中应用天花粉 50 g 是安全且有效的^[18]。不同于天花粉,紫草凉血止血而杀胚,最初见于《神农本草经》,其通过破坏绒毛生长使血清 β -HCG 水平降低,抑制妊娠黄体发育,从而协助终止妊娠或辅助药物流产^[19]。临床研究证明,在低水平血 β -HCG 的异位妊娠治疗中重用紫草 100 g 可获得良好的效果。此外,紫草配合米非司酮等进行药物流产在临床上也被广泛应用^[20]。而中药药典中天花粉用量为 10~15 g,紫草用量为 5~10 g,目前临床用药一般在此安全范围内,剂量偏小,考虑也是杀胚作用欠佳、 β -HCG 下降不良的原因之一。探索各种杀胚药物的安全有效范围,也是临床迫切需要进行的工作之一。

参考文献

[1] 王迪,李岩,于晓菲.李岩教授关于保守治疗异位妊娠的经验总结[J].中医临床研究,2021,13(3):10-11.

[2] 李琳锋.米非司酮联合活血化瘀杀胚消癥方对胎元阻络型异位妊娠保守治疗的临床研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2020.

[3] 龚卫玲,彭锦燕.腹腔镜手术与开腹手术治疗宫外孕临床效果对比分析[J].中国现代药物应用,2017,11(11):61-63.

[4] SHEHAJ I, MOHAMMAD F, MÜLLER V. A case report and literature review on laparoscopic management of

an early ectopic pregnancy on bladder peritoneum[J]. Ultrasound Obstet Gyne, 2020, 56(S1): 321.

- [5] 韩艳明,王燕满,王瑞华,等.甲氨蝶呤联合中药预防异位妊娠保守手术术后持续性异位妊娠的临床疗效及对 INH-A、VEGF 水平的影响[J/CD].国际感染病学(电子版),2020,9(2):33-34.
- [6] 袁烁,王宣尹,张家旗,等.基于 JAK/STAT 通路研究化痰消癥颗粒治疗异位妊娠的网络药理学分析及实验验证[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(9):3011-3023.
- [7] 周真真,蒋敏,吕竞芳,等.杜惠兰教授治疗异位妊娠验案举隅[J].河北中医药学报,2024,39(2):50-53.
- [8] 饶玉坚.超声在异位妊娠患者活血化瘀汤治疗中的指导价值研究[J].黑龙江中医药,2023,52(6):374-377.
- [9] 程娥芬,陈艳珍.抗凝治疗对妊娠期易栓症患者凝血相关指标及血栓弹力图的影响[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(5):545-546.
- [10] 罗鑫雨,黄叶芳.基于“血中伏热”探讨女子不孕诊治新思路[J].四川中医,2024,42(3):45-48.
- [11] 刘克锋,张莹莹,杨丽,等.低分子肝素联合黄体酮治疗胚胎移植患者反复种植失败的有效性和安全性的 meta 分析[J].中国药房,2020,31(23):2895-2901.
- [12] 张庆华.小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压的疗效及其血液高凝状态的影响[J].中国实用医药,2024,19(8):103-106.
- [13] 高雅雯.低分子肝素联合地屈孕酮对复发性流产患者妊娠结局及凝血功能的影响[J].黑龙江医药,2023,36(6):1357-1359.
- [14] 易思捷,金夏,魏婧媛.丹参酮 II A 联合低分子肝素和阿司匹林治疗早孕子宫动脉血流阻力偏高复发性流产的临床效果[J].中国妇幼保健,2024,39(5):846-850.
- [15] 陈希西,韩嵩,樊根豪,等.活血化瘀类中药现代药理学研究进展[J].天津中医药,2023,40(2):250-257.
- [16] 樊炜静,胡啸明,黄仁燕,等.活血化瘀类中药注射剂联合低分子肝素防治术后深静脉血栓形成疗效和安全性的系统评价再评价[J].中国中医急症,2020,29(8):1356-1360.
- [17] 刘文,陈浩.浅析活血化瘀药在妊娠期的运用[J].现代临床医学,2020,46(2):122-125.
- [18] 徐晓梅.中医药治疗异位妊娠的研究概况[J].中国民族民间医药,2020,29(15):59-61.
- [19] 徐晓梅.中药终止妊娠的历史沿革[J].中国民族民间医药,2020,29(23):60-63.
- [20] 何小金,郑苏娟.复方紫草汤联合米非司酮治疗异位妊娠的效果[J].中外医学研究,2023,21(35):158-161.

(收稿日期:2024-06-16 修回日期:2024-10-25)