

米非司酮配伍米索前列醇治疗病理妊娠的临床研究

连兴宇

(河南省安阳市妇幼保健院 安阳 455000)

摘要:目的:探讨米非司酮配伍米索前列醇对病理妊娠患者流产成功率及产程时间的影响。方法:按照随机对照原则将安阳市妇幼保健院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的病理妊娠患者 100 例分为对照组(50 例)与观察组(50 例)。对照组采用米非司酮+依沙吖啶羊膜腔流产,观察组采用米非司酮+米索前列醇流产。对比两组流产成功率、产程时间、出血量、流产后出血时间、月经复潮时间,随访 2 个月对比两组治疗前、治疗 2 个月时血清生化指标,并统计两组不良反应发生情况。结果:观察组流产成功率比对照组高(96.00% vs 82.00%),规律性宫缩发动时间、总产程时间、流产后出血时间及月经复潮时间比对照组短,出血量比对照组少($P<0.05$);观察组治疗 2 个月时血管内皮生长因子(VEGF)、孕酮(P)、糖类抗原 125(CA125)水平比对照组低($P<0.05$);两组不良反应发生率比较(10.00% vs 12.00%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:米非司酮配伍米索前列醇治疗病理妊娠患者能够提高流产成功率,缩短产程时间、流产后出血时间及月经复潮时间,减少出血量,改善血清生化指标,且不会增加不良反应。

关键词:病理妊娠;米非司酮;米索前列醇;流产;产程时间

中图分类号:R714.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2023.01.009

病理妊娠主要指具有并发症或严重妊娠并发症的妊娠,是一种较为常见的妇产科疾病,对患者身体具有较大危害性,需及时采取相关干预措施终止妊娠^[1]。手术是治疗病理妊娠的有效方式之一,可快速清除囊胚、清除病灶组织,但该治疗方式属有创性操作,会对患者生殖系统产生较大损伤,严重时甚至影响患者再次受孕^[2]。因此,大部分患者选择药物流产。药物流产对生殖系统影响较小,且能够有效杀死胚胎,是目前治疗早期病理妊娠的常用方法。米非司酮、依沙吖啶、米索前列醇均为现阶段临床治疗病理妊娠的常用药物,但不同流产药物的临床效果及安全性也存在一定差异,临床尚未形成统一结论^[3-4]。本研究选取病理妊娠患者作为研究对象,观察不同药物流产方案对流产成功率及产程时间的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机对照原则将安阳市妇幼保健院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的病理妊娠患者 100 例分为对照组(50 例)与观察组(50 例)。观察组年龄 21~42 岁,平均(29.76±3.64)岁;孕次 1~5 次,平均(2.03±0.62)次;孕周 8~16 周,平均(13.28±1.73)周;产次 0~4 次,平均(1.36±0.53)次;

体质量指数 19~27 kg/m²,平均(22.76±1.72) kg/m²;病理类型:病毒性乙型肝炎合并肝功能异常 16 例,重度子痫前期 19 例,妊娠期肝内胆汁瘀积综合征 11 例,其他 4 例。对照组年龄 20~41 岁,平均(29.39±3.72)岁;孕次 1~4 次,平均(2.08±0.67)次;孕周 7~16 周,平均(13.36±1.68)周;产次 0~3 次,平均(1.29±0.47)次;体质量指数 19~26 kg/m²,平均(22.53±1.67) kg/m²;病理类型:病毒性乙型肝炎合并肝功能异常 14 例,重度子痫前期 21 例,妊娠期肝内胆汁瘀积综合征 10 例,其他 5 例。两组年龄、孕次、产次、体质量指数及病理类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合病理妊娠诊断标准^[5];(2)停经时间>7 周,且经超声检查及实验室检查确诊;(3)存在明确终止妊娠指征;(4)患者及家属对本研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书;(5)依从性良好。排除标准:(1)对米非司酮、米索前列醇等试验药物过敏者;(2)合并凝血功能异常者;(3)伴有生殖系统畸形者;(4)合并急性感染性疾病者;(5)合并语言障碍或智力障碍,无法配合本研究者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 米非司酮片(国药准字 H10950202)口服,50 mg/次,每隔 12 h 服药 1 次,共服药 3 次;经腹壁羊膜腔注入乳酸依沙吖啶注射液(利凡诺,国药准字 H63020043)100 mg。

1.3.2 观察组 米非司酮使用方法同对照组;使用 0.9%氯化钠溶液冲洗阴道 36~48 h 后空腹口服米索前列醇片(国药准字 H20000668)0.6 mg,观察 3~4 h,依据患者个体情况酌情增加米索前列醇使用剂量,最大剂量不得超过 1.8 mg。两组流产失败或不完全流产的患者需行清宫手术。

1.4 观察指标 (1)流产成功率:参照 2017 年修订的《临床诊疗指南与技术操作规范计划生育分册》^[6]评估两组流产效果,用药 72 h 内妊娠产物完全排出视为完全流产,用药 72 h 内妊娠产物未完全排出视为不完全流产,用药 72 h 内妊娠产物未排出视为流产失败。流产成功=完全流产+不完全流产。(2)产程时间、出血量:记录两组规律性宫缩发动时间、总产程时间、出血量。(3)流产后出血时间、月经复潮时间:记录两组流产后出血时间及月经复潮时间。(4)血清生化指标:采集两组治疗前、治疗结束 2 个月时空腹静脉血 3 ml,以 3 500 r/min 的转速离心 10 min,收集血清,采用酶联免疫吸附检测(ELISA)法检测血管内皮生长因子(VEGF)、孕酮(P)、糖类抗原 125(CA125)水平。(5)不良反应发生情况,统计两组不良反应发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件分析数据。计量资料(产程时间、出血量、流产后出血时间、月经复潮时间,血清 VEGF、P、CA125 水平等)以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;流产成功率、不良反应发生率等计数资料用%表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 4 两组治疗前、治疗 2 个月时血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	VEGF (ng/L)		P (mmol/L)		CA125 (kU/L)	
		治疗前	治疗 2 个月时	治疗前	治疗 2 个月时	治疗前	治疗 2 个月时
观察组	50	118.63± 22.36	68.59± 9.64*	22.51± 4.19	11.67± 3.32*	45.62± 6.47	29.72± 4.28*
对照组	50	120.05± 21.83	78.92± 10.58*	23.12± 3.86	14.76± 3.63*	46.22± 6.84	34.13± 4.13*
t		0.321	5.103	0.757	4.442	0.451	5.243
P		0.749	0.000	0.451	0.000	0.653	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 两组流产成功率比较 观察组流产成功率比对照组高(96.00% vs 82.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组流产成功率比较[例(%)]					
组别	n	完全流产	不完全流产	流产失败	流产成功
观察组	50	43 (86.00)	5 (10.00)	2 (4.00)	48 (96.00)
对照组	50	29 (58.00)	12 (24.00)	9 (18.00)	41 (82.00)
χ^2					5.005
P					0.025

2.2 两组产程时间、出血量比较 观察组规律性宫缩发动时间、总产程时间较对照组短,出血量较对照组少($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组产程时间、出血量比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	产程时间(h)		出血量(ml)
		规律性宫缩发动时间	总产程时间	
观察组	50	25.39± 4.32	12.14± 2.23	138.56± 33.62
对照组	50	30.58± 5.21	15.82± 3.06	161.79± 42.18
t		5.422	6.872	3.045
P		0.000	0.000	0.003

2.3 两组流产后出血时间、月经复潮时间比较 观察组流产后出血时间、月经复潮时间比对照组短($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组流产后出血时间、月经复潮时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)			
组别	n	流产后出血时间	月经复潮时间
观察组	50	11.13± 2.04	34.18± 6.39
对照组	50	12.94± 3.16	39.85± 7.24
t		3.403	4.152
P		0.001	0.000

2.4 两组血清生化指标比较 两组治疗前 VEGF、P、CA125 水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗 2 个月时 VEGF、P、CA125 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应比较(10.00% vs 12.00%),差异无统计学意义($P>$

0.05)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	恶心	眩晕	乏力	腹泻	合计
观察组	50	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0.00)	5(10.00)
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
χ^2						0.102
P						0.749

3 讨论

病理妊娠患者与一般人群相比，早孕反应较为严重，甚至出现严重脱水情况，生命安全受到较大威胁^[7]。近年来，产科检查措施逐渐完善，病理妊娠检出率也呈上升趋势。故尽早明确诊断，并实施有效的治疗措施，对改善患者预后具有重要临床意义。

米非司酮是一种临床常用催经止孕、抗早孕药物，对孕酮受体具有极高亲和力，可有效替代体内孕酮，竞争性结合内源性孕酮受体，增加患者体内雌激素 / 孕激素比值，抑制孕酮合成靶器官，干扰孕酮产生，进而阻断孕酮持续供给妊娠。同时，该药可抑制子宫内膜产生，加速绒毛组织坏死、蜕变，增强子宫平滑肌组织对前列腺素的敏感性，促使胚胎终止发育^[8-9]。此外，米非司酮还具有抑制黄体生成、促进宫颈成熟、扩张宫颈等多种作用，对病理妊娠具有良好治疗效果^[10]。但单纯使用米非司酮不完全流产风险较高，需联合其他药物以提高完全流产成功率。利凡诺是临床常用流产药物，能够促进前列腺素分泌，增加体内前列腺素含量，破坏妊娠子宫局部雌激素 / 孕激素平衡，促进蜕膜细胞坏死，诱导宫缩^[11]。米索前列醇是前列腺素 E1 衍生物，具有抑制胶原纤维合成、降低宫颈胶原合成酶活性的作用，能够软化宫颈，并促进宫颈扩张，同时可收缩妊娠期平滑肌^[12-13]。本研究分别将米非司酮 + 利凡诺羊膜腔流产、米非司酮 + 米索前列醇流产应用于病理妊娠患者，结果显示，观察组出血量比对照组少，规律性宫缩发动时间、总产程时间、流产后出血时间、月经复潮时间比对照组短，流产成功率比对照组高 ($P<0.05$)，表明米非司酮 + 米索前列醇流产在病理妊娠中应用效果更好。临床实践发现，利凡诺存在一定不足之处，用药后可引起子宫体部收缩过强，而宫缩启动缓慢、力度不足，易增加出血量，且胎盘胎膜残留率较高，流产后手术清

宫率较高，同时对于瘢痕子宫患者可能增加子宫破裂风险，降低流产成功率^[14]。米非司酮联合米索前列醇能够使宫颈软化扩张与子宫收缩相互协调，使得子宫收缩与宫颈扩张呈现出规律性，减小宫颈扩张时阻力，缩短产程时间，降低出血量，提高流产成功率^[15]。

VEGF 在新血管生成中起到重要作用，妊娠期时该水平明显升高，有助于滋养细胞生存及胚胎着床；P 可反映滋养细胞功能，其水平升高则表明胚胎发育活跃；CA125 被认为是卵巢癌标记物，其与滋养细胞也存在密切联系，大多数病理妊娠患者蜕膜细胞受损，出现病变坏死，会增加 CA125 分泌^[16-17]。本研究观察上述 3 项指标发现，观察组治疗 2 个月时 VEGF、P、CA125 水平比对照组低 ($P<0.05$)，提示米非司酮 + 米索前列醇治疗能够有效抑制病理妊娠患者胚胎发育。分析其原因在于，米非司酮与米索前列醇分别通过不同作用机制抑制滋养细胞生长，促进病理妊娠患者胚胎坏死、脱落，从而降低 VEGF、P、CA125 水平^[18]。本研究中部分患者发生恶心、眩晕、乏力等不良反应，可能与激素水平改变有关，未对流产效果产生影响。两组不良反应发生率比较无显著性差异 ($P>0.05$)，可见米非司酮配伍米索前列醇具有良好用药安全性，容易被患者接受。但本研究存在收集样本不多、来源单一等局限性，研究结果可能存在一定偏倚，今后临床将开展大规模、多中心研究加以验证。

综上所述，米非司酮配伍米索前列醇治疗病理妊娠患者能够提高流产成功率，缩短产程时间、流产后出血时间及月经复潮时间，减少出血量，改善血清生化指标，且不会增加不良反应，优势较为明显。

参考文献

[1]Mehmood M.Letter by mehmood regarding article, "Cardiac remodeling during pregnancy with metabolic syndrome: prologue of pathological remodeling"[J].Circulation,2021,144(4):e68.
[2]杨欢.宫腔镜联合 B 超对异位妊娠的诊断及行无痛人流手术患者的安全性研究[J].中国妇幼保健,2019,34(12):2813-2815.
[3]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.
[4]王焕萍,武海英,王莉.米非司酮、利凡诺联合双腔气囊导尿管在中孕瘢痕子宫胎盘前置状态的引产探讨[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(3):307-308. (下转第 42 页)

受损角膜上皮自我修复能力增强,提高 SIt。此外,研究组 NEI-VFQ-25 评分与对照组比较,前者更高。究其原因,人工泪液滴眼与按摩均具有操作简便、安全性高等优势,能够提高患者治疗依从性,有效缓解临床症状,提高患者视觉质量,两种方式联用能够从根本上促进眼部功能改善,防止病情复发,从而促进生活质量的提高^[5]。综上所述,在视疲劳相关干眼症患者治疗过程中,联合应用按摩与人工泪液滴眼,有助于提高临床治疗效果,促进临床症状缓解,对改善 SIt、提升患者生活质量具有重要作用,值得推广。

参考文献

[1]吴紫雯,张磊,李沐岩,等.二仙汤雾化联合人工泪液治疗肝肾阴虚型干眼症的疗效观察[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3620-3623.
[2]刘芳.普拉洛芬联合人工泪液对干眼症患者的临床效果及对炎症因子的影响[J].贵州医药,2020,44(2):247-248.
[3]许春柳,陈冲达,陆新安.中药熏蒸联合睑板腺按摩治疗干眼症的疗效分析[J].中国中医药科技,2019,26(1):146-147.
[4]亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,56(10):741-747.
[5]中华医学会眼科学分会眼视光学组.视疲劳诊疗专家共识(2014年)[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2014,16(7):385-387.

(上接第 32 页)

[5]谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,2018.70.
[6]中华医学会计划生育学分会.临床诊疗指南与技术操作规范计划生育分册[M].北京:人民卫生出版社,2017.96-109.
[7]Szczyk M,Kikut J,Komornik N,et al.Molecular sciences the role of arachidonic and linoleic acid derivatives in pathological pregnancies and the human reproduction process [J].Int J Mol Sci,2020,21(24):9628.
[8]方芳,冯妍军,刘春兰.米非司酮配伍米索前列醇终止早期妊娠的研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):335-336.
[9]舒敏.序贯应用米非司酮及米索前列醇终止瘢痕子宫早期妊娠的临床效果观察[J].中国药物与临床,2021,21(5):793-795.
[10]孙波娜,孙富艳.米非司酮配伍米索前列醇不同方案行早孕药物流产的疗效[J].中国性科学,2019,28(3):106-109.
[11]任红伟,王艳,张玉香,等.间苯三酚联合米非司酮及利凡诺用于瘢痕子宫中期引产的临床疗效[J].中国医药导报,2020,17(3):98-101.
[12]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):230-232,236.

[6]王家良,马宏杰,郑燕林,等.针刺联合人工泪液辅治干眼症伴视疲劳临床观察[J].实用中医药杂志,2021,37(10):1674-1677.
[7]史薇,王小元,张涛,等.0.3%玻璃酸钠滴眼液对轻中度干眼症患者的疗效及 BUT、SIt、球结膜充血程度的影响[J].河北医药,2021,43(5):757-759.
[8]庄靖玲,王伟鹏,严汉银.玻璃酸钠滴眼液联合睑板腺按摩对睑板腺功能障碍性干眼症患者的治疗效果[J].川北医学院学报,2021,36(11):1488-1492.
[9]王舟盛,李斌斌.人工泪液结合中药雾化熏眼治疗干眼症的临床应用研究[J].沈阳药科大学学报,2021,38(S2):66-67.
[10]赵丽,胡小凤,许邦丽.中药熏蒸联合人工泪液治疗干眼症的临床观察及对患者视觉相关生命质量的影响[J].世界中医药,2019,14(4):903-906.
[11]梅花,林思婷,张蓓华,等.穴位按摩联合中药封包对视疲劳相关干眼症患者的效果研究[J].解放军护理杂志,2021,38(12):30-32,37.
[12]黄文婕,陈玄之,陈荟邨,等.睑板腺按摩联合人工泪液在干眼症治疗中的有效性分析[J].中国实用医药,2019,14(30):57-58.
[13]钱曦明,周媛婷.睑板腺热敷按摩配合人工泪液点眼治疗睑板腺功能障碍型干眼症的效果分析[J].国际医药卫生导报,2020,26(21):3336-3338.
[14]侯爱萍.睑板腺按摩与眼表雾化治疗 MGD 型干眼症的效果分析[J].山东医学高等专科学校学报,2018,40(3):214-216.
[15]王珍.中药熏蒸联合穴位按摩对干眼症患者睑板腺功能恢复及不适感的影响[J].临床医学,2021,41(10):123-125.

(收稿日期: 2022-10-14)

[13]Schmidt EO,Katz A,Stein RA.Mifepristone: a safe method of medical abortion and self-managed medical abortion in the post-roe era[J].Am J Ther,2022,29(5):e534-e543.
[14]邢薇薇,李雪静,杨晓妮,等.羊膜腔外注射依沙丫啶与利凡诺联合米非司酮在初产妇中孕引产中的应用价值分析[J].中华保健医学杂志,2020,22(1):83-85.
[15]程树花,胡文伟.序贯应用米非司酮及米索前列醇终止瘢痕子宫早期妊娠的临床观察[J].中国药物与临床,2021,21(16):2848-2850.
[16]Pei J,Li Y,Min Z,et al.MiR-590-3p and its targets VEGF, PlGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction [J].Ir J med sci,2022,191(3):1251-1257.
[17]Zhang Y,Xu Y,Wang Y,et al.Comparison of the predictive value of progesterone - related indicators for pregnancy outcomes of women undergoing the short-acting GnRH agonist long protocol: a retrospective study[J].J Ovarian Res,2021,14(1):14.
[18]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-1α、VEGF 影响[J].中国计划生育学杂志,2019,27(5):616-619,623.

(收稿日期: 2022-11-14)