

依沙吡啶联合米非司酮和米索前列醇治疗中期妊娠引产的疗效观察

王 敏, 薛惠英

安阳市人民医院 妇产科, 河南 安阳 455000

摘 要: **目的** 探讨乳酸依沙吡啶注射液联合米非司酮片和米索前列醇片治疗中期妊娠引产的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 9 月—2017 年 3 月安阳市人民医院妇产科收治的中期妊娠引产患者 132 例为研究对象, 将所有患者分为依沙吡啶组 (A 组, 44 例)、米非司酮联合米索前列醇组 (B 组, 41 例) 和依沙吡啶联合米非司酮和米索前列醇组 (C 组, 47 例)。A 组腹部注射位点采用腰穿针行羊膜腔穿刺, 注入乳酸依沙吡啶注射液 100 mg。B 组口服米非司酮片, 50 mg/次, 2 次/d, 连续 3 d, 第 4 天阴道后穹窿放置米索前列醇片 0.4 mg。C 组口服米非司酮片 100 mg/次, 1 h 后采用腰穿针行羊膜腔穿刺, 注入乳酸依沙吡啶注射液 100 mg, 12 h 后阴道后穹窿放置米索前列醇片 0.4 mg。观察各组患者的引产效果, 比较术中及术后情况。**结果** 3 组引产成功率比较差异无统计学意义。A、B、C 组清宫率分别为 36.36%、29.27%、12.77%, C 组清宫率明显低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。C 组用药至宫缩时间、引产时间、产后 2 h 出血量、产后出血天数、胎盘残留率显著低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。C 组 1 级疼痛程度明显高于 A、B 组, 3、4 级疼痛程度明显低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者复潮时间、经期持续时间相当, 没有统计学差异。**结论** 乳酸依沙吡啶注射液联合米非司酮片和米索前列醇片治疗中期妊娠引产具有较好的临床效果, 可降低清宫率和胎盘残留率, 缩短用药至宫缩时间、引产时间, 减少出血量和出血天数, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 乳酸依沙吡啶注射液; 米非司酮片; 米索前列醇片; 中期妊娠引产; 引产成功率; 清宫率; 用药至宫缩时间; 产程; 术后阴道流血量; 疼痛程度; 月经恢复情况

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0325-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.026

Clinical observation of ethacridine combined with mifepristone and misoprostol in treatment of midterm pregnancy induced labor

WANG Min, XUE Hui-ying

Department of Obstetrics and Gynecology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of Ethacridine Lactate Injection combined with Mifepristone Tablets and Misoprostol Tablets in treatment of midterm pregnancy induced labor. **Methods** Patients (132 cases) with midterm pregnancy induced labor in Anyang People's Hospital from September 2013 to March 2017 were divided into ethacridine group (A group, 44 cases), mifepristone combined with misoprostol group (B group, 41 cases), and ethacridine combined with mifepristone and misoprostol group (C group, 47 cases). Patients in A group were lumbar puncture needle underwent amniocentesis in abdominal injection site, and be injected Ethacridine Lactate Injection 100 mg. Patients in B group were *po* administered with Mifepristone Tablets, 50 mg/ time, twice daily, and continuously treated for 3 d. At 4th day, Misoprostol Tablets 0.4 mg were placed on the posterior fornix vagina. Patients in C group were *po* administered with Mifepristone Tablets 100 mg/ time, then injected Ethacridine Lactate Injection 100 mg, and placed with Misoprostol Tablets 0.4 mg on the posterior fornix vagina after 12 h. After treatment, labor induction were evaluated, and intraoperative and postoperative conditions in three groups were compared. **Results** There were no significant differences in success rate of induced labor among three groups. The curettage rates in A, B, and C groups were 36.36%, 29.27% and 12.77%, respectively, and the curettage rates in C group were significantly lower than that in A and B groups, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). The time of drug use to uterine contraction, time of induced labor, 2 h postpartum hemorrhage, the number of bleeding days, and placental residual rate in C group were significantly lower than those in A and B groups,

收稿日期: 2017-10-10

作者简介: 王 敏 (1981—), 女, 河南安阳人, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤及妇科微创手术。Tel: 15836388863 E-mail: mm0322@163.com

and there was difference among three groups ($P < 0.05$). The grade 1 of pain degree in C group was significantly higher than those in A and B groups, but the grade 3 and 4 of pain degree in C group was significantly lower than those in A and B groups, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ethacridine Lactate Injection combined with Mifepristone Tablets and Misoprostol Tablets has clinical curative effect in treatment of midterm pregnancy induced labor, can decrease the curettage rate and placental residual rate, shorten the time of drug use to uterine contraction and time of induced labor, reduce the amount of appearance and the number of bleeding days, which has a certain clinical application value.

Key words: Ethacridine Lactate Injection; Mifepristone Tablets; Misoprostol Tablets; midterm pregnancy induced labor; success rate of induced labor; curettage rate; time of drug use to uterine contraction; time of induced labor; 2 h postpartum hemorrhage; the number of bleeding days; placental residual rate

中期妊娠引产是指在妊娠 13~27 周,妊娠女性采用人工方式终止妊娠。目前国外临床上普遍认可的引产方案包括米非司酮联合米索前列醇和刮宫术,但是依沙吡啶由于其引产成功率高且价格低廉,在我国也属于最常用的引产方案之一^[1]。由于依沙吡啶引产时间长、胎盘胎膜残留率较高、产后出血量大,使得单独用药治疗受限^[2]。米非司酮配伍米索前列醇既可以降解宫颈胶原,增加子宫肌层的活动性,也可以促进宫缩,尽量短时间内完成引产,减轻了患者的痛苦和术后并发症的发生率^[3-4]。因此本研究通过探讨 2013—2017 年在安阳市人民医院进行中期妊娠引产手术的患者采取不同引产方案的效果及安全性,为临床上合理推广乳酸依沙吡啶注射液联合米非司酮片和米索前列醇片的引产方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 9 月—2017 年 3 月安阳市人民医院妇产科收治的中期妊娠引产患者 132 例为研究对象,经 B 超检查,所有患者均属于妊娠中期。年龄 22~39 岁,平均 (30.46 ± 3.83) 岁,孕周 13~27 周,47 例患者为初产妇,85 例患者为经产妇且为疤痕妊娠患者。

纳入标准:妊娠 13~27 周,确定有引产指征;自愿同意终止妊娠;具有完整的临床资料;经 B 超证实均为宫内单胎妊娠;各项常规检查正常;患者签订知情同意书。

排除标准:不符合上述纳入标准的孕妇;既往有内分泌系统、免疫系统、血液系统等重大疾病的患者;宫颈功能异常的患者;对依沙吡啶、米非司酮、米索前列醇有禁忌症的患者;既往有肝、肾、心血管等慢性疾病的患者;依从性差的患者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者分为依沙吡啶组(A组,44例)、

米非司酮联合米索前列醇组(B组,41例)和依沙吡啶联合米非司酮和米索前列醇组(C组,47例)。A组年龄 22~37 岁,平均 (30.96 ± 4.09) 岁,平均孕周 (20.84 ± 3.26) 周,其中 17 例患者为初产妇,27 例患者为疤痕子宫。B组年龄 22~39 岁,平均 (30.47 ± 3.67) 岁,平均孕周 (21.15 ± 2.51) 周,其中 14 例患者为初产妇,27 例患者为疤痕子宫。C组年龄 22~38 岁,平均 (31.32 ± 3.01) 岁,平均孕周 (20.18 ± 3.22) 周,其中 16 例患者为初产妇,31 例患者为疤痕子宫。3 组患者的基本临床资料无统计学差异,具有可比性。

A组腹部注射位点采用腰穿针行羊膜腔穿刺,注入乳酸依沙吡啶注射液(广西汇丰药业有限公司生产,规格 2 mL:50 mg,产品批号 20130501、20140810、20151026、20161212) 100 mg。B组口服米非司酮片(华润紫竹药业有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 43092602、43120310、43140506、43151119、43160601),50 mg/次,2 次/d,连续 3 d,第 4 天阴道后穹窿放置米索前列醇片(华润紫竹药业有限公司生产,规格 0.2 mg/片,产品批号 130501、141010、151228、160429) 0.4 mg,宫口扩张不佳,可继续口服米索前列醇片,0.2 mg/次,1 次/8 h,口服 3 次(6 h 后阴道再次放米索前列醇片 0.2 mg/次,一天最多放 3 次)。C组口服米非司酮片 100 mg/次,1 h 后采用腰穿针行羊膜腔穿刺,注入乳酸依沙吡啶注射液 100 mg,12 h 后阴道后穹窿放置米索前列醇片 0.4 mg。

术后使用药物预防感染和促进胎盘排出,若胎盘排出不彻底,须接受刮宫术。引产过程中,若发生宫缩过度,需立即注射盐酸哌替啶注射液或宫缩抑制剂。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

完全引产:妊娠产物完全排出,14 d 内阴道流血自行停止,月经恢复正常。不完全引产:胎儿完

整排出, 胎盘和胎膜有残留, 阴道流血时间超过 14 d, 经 B 超诊断, 需进行清宫术。引产失败: 一定时间内胎儿和胎盘未排除视为引产失败。若引产失败, 则需要选择其他引产方案。若引产后胎盘排出不完整或出血量过大, 经使用宫缩剂无效后, 需采取刮宫术。

引产成功率 = (完全引产 + 不完全引产) / 引产例数

清宫率 = 刮宫术患者 / 引产例数

1.4 观察指标

密切观察患者的宫缩情况和异常表现。记录用药至宫缩发动时间、用药至胎儿娩出时间、胎盘和胎膜娩出情况、是否残留胎盘或胎膜、术后阴道出血情况、阴道流血时间、月经恢复时间(复潮时间、经期持续时间)情况。

采用 Mulleetr 法评估患者引产过程中的疼痛程度。0 级: 无疼痛; 1 级: 轻度疼痛, 易承受; 2 级: 中度疼痛, 可承受; 3 级: 重度疼痛, 难以承受; 4 级: 极度疼痛, 不能承受^[6]。

1.5 不良反应观察

观察治疗期间患者恶心呕吐、宫缩过度、食欲减退、乏力、大出血等不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

本资料采用 SPSS 17.0 统计学软件, 建立资料统计表及数据库, 进行数据的录入、审核及统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间比较采用单因素方差

分析, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 引产效果比较

3 组引产成功率比较差异无统计学意义。A、B、C 组清宫率分别为 36.36%、29.27%、12.77%, C 组清宫率明显低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 术中及术后情况比较

C 组用药至宫缩时间、引产时间、产后 2 h 出血量、产后出血天数、胎盘残留率显著低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 腹痛情况比较

C 组 1 级疼痛程度明显高于 A、B 组, 3、4 级疼痛程度明显低于 A、B 组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 月经恢复情况比较

3 组患者复潮时间、经期持续时间相当, 没有统计学差异, 见表 4。

2.5 不良反应观察

A 组引产后出现恶心呕吐 1 例, 食欲减退 1 例, 乏力 1 例; B 组出现恶心呕吐 2 例, 宫缩过度 5 例; C 组出现恶心呕吐 4 例, 食欲减退 1 例, 并有 1 例患者引产后阴道出血量过多, 静脉滴注缩宫素注射

表 1 3 组引产效果比较

Table 1 Comparison on labor induction among three groups

组别	n/例	完全引产/例	不完全引产/例	引产失败/例	清宫术/例	引产成功率/%	清宫率/%
A	44	28	12	4	16	90.91	36.36
B	41	29	10	2	12	95.12	29.27
C	47	41	5	1	6	97.87	12.77 ^{*#}

与 A 组比较: $*P < 0.05$; 与 B 组比较: $^{\#}P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs A group; $^{\#}P < 0.05$ vs B group

表 2 3 组术中及术后情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on intraoperative and postoperative conditions among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	用药至宫缩时间/h	引产时间/h	产后 2 h 出血量/mL	产后出血天数/d	胎盘残留	
						n/例	占比/%
A	44	42.49 $\pm$ 8.84	16.22 $\pm$ 6.07	106.73 $\pm$ 77.35	12.49 $\pm$ 5.61	12	27.27
B	41	34.62 $\pm$ 7.57	15.13 $\pm$ 6.49	130.54 $\pm$ 69.21	11.77 $\pm$ 6.43	10	23.39
C	47	17.44 $\pm$ 3.99 ^{*#}	6.53 $\pm$ 4.28 ^{*#}	87.39 $\pm$ 42.18 ^{*#}	9.64 $\pm$ 3.25 ^{*#}	5 ^{*#}	10.64 ^{*#}

与 A 组比较: $*P < 0.05$; 与 B 组比较: $^{\#}P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs A group; $^{\#}P < 0.05$ vs B group

表3 3组疼痛程度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on pain degree among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	0级疼痛		1级疼痛		2级疼痛		3级疼痛		4级疼痛	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
A	44	0	0.00	11	25.00	15	34.09	13	29.55	5	11.36
B	41	0	0.00	10	24.39	14	34.15	10	24.39	7	17.07
C	47	2	4.26	22	46.81 ^{*#}	18	38.30	4	9.76 ^{*#}	1	2.13 ^{*#}

与A组比较: $*P < 0.05$; 与B组比较: $^{\#}P < 0.05$ $*P < 0.05$ vs A group; $^{\#}P < 0.05$ vs B group表4 3组月经恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on menstruation recovery among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	复潮时间/d	经期持续时间/d
A	44	37.28 $\pm$ 6.55	6.19 $\pm$ 0.99
B	41	36.42 $\pm$ 5.19	6.16 $\pm$ 1.24
C	47	35.17 $\pm$ 6.23	6.03 $\pm$ 1.17

液。对于恶心呕吐严重的患者肌肉注射甲氧氯普胺注射液缓解。

3 讨论

中期妊娠引产虽然不是自然生理过程,但在作用原理上与分娩过程基本类似,也需要依靠子宫收缩和宫颈口扩张来完成^[7],因此,无论采取哪种引产方案,都需要充分调动以上生理因素。在我国,羊膜腔注射依沙吖啶不仅操作简单,价格低廉,而且成功率较高,一直是临床上传统的引产方案^[2]。羊膜腔内注射依沙吖啶用于引产具有较好的临床疗效,并且并发症少^[8]。但是由于中期妊娠女性仍然保持着较高的孕激素水平,子宫平滑肌对缩宫素并不敏感^[9],所以依沙吖啶易造成子宫平滑肌强直性收缩或宫缩不协调,从而导致引产过程较长、术后阴道出血流量较大,且疼痛感明显,因此,在其他国家或者地区适用范围并不普遍^[10]。本研究结果也显示,虽然依沙吖啶组患者引产成功率可高达90.91%,与其他两组相比,没有统计学差异;但不完全引产率和清宫率较高,与依沙吖啶联合米非司酮和米索前列醇组患者比较,具有统计学差异。而且用药至宫缩时间明显长于其他2组,但是术后阴道出血量较B组少;疼痛程度分级也较其他2组高。

目前,国际上普遍认可的引产方案是米非司酮配伍米索前列醇,而且很多文献和研究都已经报道过其有效性和安全性^[11]。米非司酮可以拮抗孕酮受

体,抑制宫颈胶原合成和促使其降解的同时,也可以促进子宫平滑肌的活动性,促进宫缩^[12];再配伍米索前列醇,可以维持规律性宫缩,减少子宫螺旋动脉的血流量,加快宫缩^[13]。但是,由于米索前列醇对子宫的兴奋作用较强,易造成宫缩过强^[14]。本研究结果显示,米非司酮联合米索前列醇的引产成功率较高,可达到95.12%;但是与依沙吖啶组患者类似,不完全引产率和清宫率也较高,与依沙吖啶联合米非司酮和米索前列醇组患者比较,有统计学差异。另外,有5例患者因宫缩过度宫颈条件差,需静脉注射地西洋注射液。

本研究结果显示,依沙吖啶联合米非司酮和米索前列醇有较高的引产率,可达97.87%,且清宫率低于其他2组,具有统计学差异。且用药至宫缩时间、引产时长、产后2h出血量、出血天数、胎盘残留率均优于其他2组。另外,米非司酮和米索前列醇弥补了依沙吖啶扩张宫颈较弱的缺点,加速了用药至宫缩时间和引产时间^[15],因此对患者造成的疼痛程度也较轻,解决了患者因采用其他2种引产方案所需要的等待宫缩的漫长过程以及造成的巨大的心理负担。依沙吖啶也可以弥补米非司酮和米索前列醇造成引产不完全的缺陷,降低了清宫率和术后感染的几率。另外,可能是由于依沙吖啶干扰了体内激素水平^[16],或其他有待进一步探讨的原因,依沙吖啶组患者术后阴道出血量较米非司酮联合米索前列醇组患者少,3药联用组术后阴道出血量最少,与其他2组比较,差异具有统计学意义。3组患者月经恢复情况基本一致。

综上所述,乳酸依沙吖啶注射液联合米非司酮片和米索前列醇片治疗中期妊娠引产具有较好的临床效果,可降低清宫率和胎盘残留率,缩短用药至宫缩时间、引产时间,减少出现量和出血天数,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李 佳. 米非司酮联合利凡诺在中期妊娠期引产中的应用价值分析 [J]. 当代医学, 2017, 23(8): 49-51.
- [2] 刘 冬, 阮 洁, 黄 薇. 依沙吡啶用于瘢痕子宫中期引产的安全性研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(2): 104-107.
- [3] 李隆敏, 高婉丽, 陈淑平, 等. 米非司酮配伍米索前列醇用于晚期妊娠引产的效果观察 [J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(11): 681-684.
- [4] 赵新春. 米索前列醇联合米非司酮治疗妊娠 10~16 周稽留流产的疗效及安全性分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 668-671.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 2595-2601.
- [6] 陈金星, 魏 青, 夏 云, 等. 自控硬膜外分娩镇痛对产程和分娩方式的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(12): 811-813, 852.
- [7] 马玉燕. 中期妊娠引产的适应证及方法选择 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(5): 259-260.
- [8] 刘长新. 依沙吡啶羊膜腔内穿刺用于瘢痕子宫妊娠 17~27 周引产的临床观察 [J]. 北京医学, 2009, 31(5): 299-300.
- [9] Peng P, Liu X Y, Li L. Clinical analyses of 66 cases of mid-trimester pregnancy termination in women with prior cesarean [J]. *J Chin Med J*, 2015, 128(4): 450-454.
- [10] Kanat-Pektas M. Response to "The first-line approach for cesarean scar pregnancy: The most adopted being not the best" [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(5): 764-765.
- [11] 王丽珍. 用米非司酮联合米索前列醇对中期妊娠的女性进行引产的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(3): 110-111.
- [12] Davenport M, Delgado G, Harrison M P, *et al.* Embryo survival after mifepristone: A systematic review of the literature [J]. *Issues Law Med*, 2017, 32(1): 3-18.
- [13] Wu H L, Marwah S, Wang P, *et al.* Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Sci Rep*. 2017, 7(1): 1664.
- [14] Sharma N, Das R, Ahanthem S S. Misoprostol induced convulsion-a rare side effect of misoprostol [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): QD01-QD02.
- [15] 龚玲英, 江松涛. 利凡诺配伍米非司酮、米索前列醇终止中期妊娠引产的临床观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(5): 550-551.
- [16] Chen C, Lin F, Wang X, *et al.* Mifepristone combined with ethacridine lactate for the second-trimester pregnancy termination in women with placenta previa and/or prior cesarean deliveries [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(1): 119-124.