

益母草注射液联合米非司酮配合清宫术治疗胚胎停止发育的疗效观察

张远丽, 陈小兰, 张霞

重庆市高新区人民医院 妇产科, 重庆 400039

摘要: **目的** 探究益母草注射液联合米非司酮配合清宫术治疗胚胎停止发育的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2017年8月重庆市高新区人民医院收治的胚胎停止发育患者150例, 随机分为米非司酮组、益母草组与联合组, 每组各50例。米非司酮组患者术前连续2 d 空腹口服米非司酮片, 100 mg/次, 1次/d, 并于术中和术后注射缩宫素注射液。益母草组在术中孕囊吸出后给予益母草注射液2 mL和一定量缩宫素注射液, 术后连续给予益母草注射液3 d, 1 mL/d, 同时给予缩宫素注射液。联合组患者同时给予米非司酮片和益母草注射液及缩宫素注射液, 用法用量同米非司酮组和益母草组。观察3组患者临床疗效, 同时比较治疗前后3组患者手术相关指标、绒毛膜促性腺激素(HCG)转阴情况和月经恢复时间。**结果** 治疗后, 联合组成功率100.00%, 显著高于益母草组的88.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 益母草组失血量和阴道流血时间显著少于米非司酮组($P < 0.05$), 联合组在手术时间、术中缩宫素用量、失血量及阴道流血时间上均明显少于米非司酮组和益母草组, 与单用两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2周内, 联合组HCG转阴率显著高于米非司酮组和益母草组($P < 0.05$)。**结论** 米非司酮联合益母草注射液配合清宫术治疗胚胎停止发育疗效显著, 可缩短手术时间, 提高清宫成功率, 促进月经恢复。

关键词: 益母草注射液; 米非司酮片; 缩宫素注射液; 清宫术; 胚胎停止发育; 临床疗效; 绒毛膜促性腺激素

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2316-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.035

Clinical observation of Yimucao Injection combined with mifepristone and curettage in treatment of embryos stop developing

ZHANG Yuan-li, CHEN Xiao-lan, ZHANG Xia

Department of Gynaecology and Obstetrics, the People's Hospital of Chongqing Gaoxin District, Chongqing 400039, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Yimucao Injection combined with mifepristone and curettage in treatment of embryos stop developing. **Methods** Patients (150 cases) with embryos stop developing in the People's Hospital of Chongqing Gaoxin District from September 2015 to August 2017 were randomly divided into mifepristone group, Yimucao group and combined group, and each group had 50 cases. Patients in the mifepristone group were preoperatively *po* administered with Mifepristone Tablets for 2 d, 100 mg/time, once daily, and were intraoperatively and postoperatively *iv* administered with Oxytocin Injection. Patients in the Yimucao group were *iv* administered with Yimucao Injection 2 mL and certain amount Oxytocin Injection after the sucking of the gestation sac, and continuously given Yimucao Injection for 3 d after the surgery, 1 mL/d, at the same time they were given Oxytocin Injection. Patients in the combined group were given Mifepristone Tablets and Yimucao Injection, the usage and dosage were the same with the other groups. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the surgery-related indexes, the HCG negative rate and menstrual recovery time in three groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the success rate in the combined group was 100.00%, which was significantly higher than 88.00% in the Yimucao group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the volume of blood loss and vaginal bleeding time in the Yimucao group was significantly less than that in the mifepristone group ($P < 0.05$), and the duration of surgery, dosage of oxytocin during the surgery, volume of blood loss and vaginal bleeding time in the combined group after treatment was significantly less than that in the mifepristone group and Yimucao group, the difference is statistically significant compared with the other two groups ($P < 0.05$). Within 2 weeks of treatment, HCG negative rate in the combined group was significantly higher than that in the mifepristone group and Yimucao group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yimucao Injection combined with mifepristone and curettage in treatment of embryos stop developing has obvious

收稿日期: 2017-12-25

作者简介: 张远丽(1983—), 主治医师, 本科, 主要从事妇产科临床工作。E-mail: zhangyuanli19834@163.com

curative effect, can shorten the operation time, improve the uterine clearance success rate and promote the recovery of menstruation.

Key words: Mifepristone Tablets; Yimucao Injection; Oxytocin Injection; curettage; embryos stop developing; clinical efficacy; HCG

胚胎停止发育即胚胎因各种因素而死亡,主要表现为B超检查显示无胎芽,监测不到胎心搏动,是妊娠期常见疾病。导致胚胎停止发育因素复杂,如内分泌失调、母体免疫系统疾病、子宫环境异常、染色体异常、生殖道感染等^[1]。清宫术是治疗胚胎停止发育的有效手段,但也存在一定不足之处,例如手术难度大,术后极易出现大出血及感染,部分患者甚至由于清宫不彻底,需再次行清宫手术。米非司酮具有软化与扩张宫颈作用,是妇科手术的常用辅助药物。益母草注射液主要成分为益母草总生物碱,主要用于治疗产后出血。米非司酮配合清宫术终止妊娠的效果是值得肯定的,但仍存在术后流血时间较长问题,且术后感染控制不理想^[2]。益母草注射液具有止血作用,但临床中有关益母草注射液联合米非司酮配合清宫术治疗胚胎停止发育的研究较少,因此,本研究将两种药物联合用于胚胎停止发育的治疗,取得满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年9月—2017年8月重庆市高新区人民医院收治的胚胎停止发育患者150例作为研究对象,年龄21~38岁,平均年龄 (27.12 ± 2.69) 岁;初产妇95例,经产妇55例;孕周6~14周,平均孕周 (9.58 ± 1.27) 周。

纳入标准:符合胚胎停止发育诊断标准^[3],且经B超及妇科相关检查确诊;尿常规及血常规检查显示正常;患者均无精神性疾病,意识清醒,依从性良好;孕周 ≤ 12 周;患者均知晓本研究详情,自愿参与并签订知情同意书。

排除标准:合并心、肾、肝等脏器疾病;合并心脑血管疾病;经药敏试验测试,显示存在益母草注射液或米非司酮使用禁忌症。

1.2 药物

米非司酮片由湖北葛店人福药业有限责任公司生产,规格10 mg/片,产品批号150707;益母草注射液由成都第一制药有限公司生产,规格1 mL/支,产品批号150821。

1.3 分组及治疗方法

随机将150例患者分为米非司酮组、益母草组和联合组,每组各50例。其中米非司酮组年龄23~

35岁,平均年龄 (26.98 ± 2.73) 岁;初产妇30例,经产妇20例;孕周6~12周,平均孕周 (9.42 ± 1.21) 周。益母草组年龄22~36岁,平均年龄 (27.35 ± 2.64) 岁;初产妇33例,经产妇17例;孕周7~12周,平均孕周 (9.66 ± 1.08) 周。联合组年龄21~38岁,平均年龄 (27.06 ± 2.88) 岁;初产妇32例,经产妇18例;孕周7~14周,平均孕周 (9.51 ± 1.34) 周。3组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予清宫术治疗,且手术由同一医生执行。米非司酮组患者术前连续2 d空腹口服米非司酮片,100 mg/次,1次/d,并于术中和术后注射缩宫素。益母草组在术中孕囊吸出后给予益母草注射液2 mL和一定量缩宫素注射液,术后连续给予益母草注射液3 d,1 mL/d,同时给予缩宫素注射液。联合组患者同时给予米非司酮片和益母草注射液及缩宫素注射液,用法用量同米非司酮组和益母草组。术后3组患者均口服抗生素3~5 d,禁盆浴2周,禁性生活1个月。

1.4 疗效评价标准

参照《妇产科学》^[3]进行评定。清宫成功:阴道无流血现象,一周后经B超检查复诊,显示子宫恢复正常,宫腔内无残留组织;清宫失败:B超检查显示有残留物,阴道持续流血,具备再次行清宫治疗指征。

成功率=清宫成功例数/总例数

1.5 观察指标

记录3组患者手术时间、缩宫素用量、失血量、阴道流血时间。其中失血量为术中和术后2 h失血总量,计算方法为术前和术后2次称重产包、纱布等重量,前后所得差值 $\times 1.05$ 换算成毫升数,即为本次手术失血量。阴道流血时间为手术结束后阴道流血停止时间。随访3组患者2周内绒毛膜促性腺激素(HCG)转阴情况和月经恢复时间:尿液检查检测不到HCG即为转阴,术后第1次月经时间即为月经恢复时间。

1.6 不良反应

观察3组不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、血压、心率等。

1.7 统计学分析

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。清

宫成功率、不良反应发生率、HCG 转阴率等计数资料以%描述,校正 χ^2 检验。手术时间、缩宫素用量、失血量、阴道流血时间、月经恢复时间等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

治疗后,联合组清宫成功50例,成功率100%,益母草组成功44例,成功率为88.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 3组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy among three groups

组别	n/例	清宫成功/例	成功率/%
米非司酮	50	46	92.00
益母草	50	44	88.00
联合	50	50	100.00*

与益母草组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs yimucao group

表2 3组手术相关指标比较

Table 2 Comparison on surgery-related indexes among three groups

组别	n/例	手术时间/min	缩宫素用量/U	失血量/mL	阴道流血时间/d
米非司酮	50	6.17 $\pm$ 1.84	35.47 $\pm$ 8.86	112.64 $\pm$ 22.87	7.63 $\pm$ 1.46
益母草	50	6.05 $\pm$ 1.66	31.88 $\pm$ 9.73	100.84 $\pm$ 20.73*	6.78 $\pm$ 1.92*
联合	50	4.62 $\pm$ 1.54* [▲]	25.62 $\pm$ 6.76* [▲]	80.84 $\pm$ 18.65* [▲]	5.86 $\pm$ 1.37* [▲]

与米非司酮组比较: * $P < 0.05$; 与益母草组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs mifepristone group; [▲] $P < 0.05$ vs yimucao group

表3 3组 HCG 转阴率和月经恢复时间比较

Table 3 Comparison on HCG negative rate and menstrual recovery time among three groups

组别	n/例	HCG 转阴/例	HCG 转阴率/%	月经恢复时间/d
米非司酮	50	23	46.00	34.05 $\pm$ 3.67
益母草	50	25	50.00	32.96 $\pm$ 3.48
联合	50	37* [▲]	74.00* [▲]	31.64 $\pm$ 7.89

与米非司酮组比较: * $P < 0.05$; 与益母草组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs mifepristone group; [▲] $P < 0.05$ vs yimucao group

14.00%; 联合组发生血压升高2例,面部潮红3例,发热2例,心率加快1例,共发生8例,发生率为16.00%,且以上不良反应均未影响治疗,3组患者不良反应发生率相比差异无统计学意义。

3 讨论

胚胎停止发育是指妊娠早期因各种原因所致发育停止,属流产或死胎范畴,B超检查显示胎芽或胎儿形态不整,无胎心搏动。造成胚胎停止发育的原因较多,染色体异常是造成女性流产的最常见男

2.2 3组患者手术相关指标比较

治疗后,益母草组失血量和阴道流血时间少于米非司酮组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合组在手术时间、术中缩宫素用量、失血量及阴道流血时间上均明显少于米非司酮组和益母草组,与两组分别比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 3组患者 HCG 转阴情况和月经恢复时间比较

治疗2周内,联合组HCG转阴率显著高于米非司酮组和益母草组,与两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),但3组月经恢复时间比较差异无统计学意义,见表3。

2.4 3组患者不良反应比较

治疗期间,米非司酮组发生恶心呕吐、腹痛各1例,血压升高3例,发热5例,共发生10例,发生率为20.00%;益母草组发生血压升高2例,面部潮红2例,心率加快3例,共发生7例,发生率为

方因素,染色体承载人类个体遗传密码,染色体畸变可导致胚胎发育异常或终止^[1]。女性内分泌失调时导致胚胎停止发育的另一重要因素,如黄体功能不良,以致子宫内膜发育迟缓和黄体期短,从而导致早期妊娠流产。此外,生殖道感染、免疫因素、子宫异常、环境等因素也可导致胚胎停止发育。胚胎停止发育处理不及时,死亡胎儿及胎盘组织在宫腔内稽留过久,可导致母体凝血功能障碍及弥散性血管内凝血发生。胚胎停止发育后终止妊娠方法包

括药物流产与手术流产,其中人工手术流产因为成功率及安全性较高,临床比较常见。清宫术是早期人工流产常用方法,效果值得肯定,但手术可破坏子宫肌壁完整性,产后出血控制难度大,若出现大出血可对产妇身体造成极大危害^[4]。

米司非酮为新型孕酮拮抗剂,口服后可被机体迅速吸收,加强子宫压力,增加宫内压作用。该药物在体内可与孕酮受体竞争性结合,与孕酮受体的亲和力相比黄体酮强5倍,具有抗孕酮作用,其主要靶器官为蜕膜及其血管系统,可有效阻断孕酮安宫作用,破坏子宫内膜蜕膜化,促使蜕膜组织坏死,绒毛继发受损,促进胚胎与宫壁分离^[5]。同时米司非酮可刺激内膜间质细胞,抑制胎膜组织产生前列腺素F,减少宫颈胶原合成,加强其分解,从而软化宫颈,加强子宫平滑肌收缩,促使坏死细胞组织子宫腔内排出,与清宫术联合,有利于提高一次清宫成功率^[6-7]。赵新春^[8]研究针对过期流产患者(即胎儿死亡或胚胎停止发育2个月未排出体外)采用米司非酮配合清宫术,使宫颈扩张有效率显著提升,术中出血量及术后阴道流血量明显减少。益母草是治疗妇科疾病的常用药物,最初记载于《神农本草经》,该药物味辛苦,性凉,具有调经活血、利水消肿、祛瘀生新功效,且具有“血脉圣药”、“经产良方”的美称。益母草主要成分水苏碱可作用于子宫平滑肌H₁和 α 受体,从而兴奋子宫平滑肌,促进全子宫体肌肉收缩,进而促使残留组织排出体外^[9-10]。同时,水苏碱促进残留组织排出时,会压迫肌层血管,关闭子宫螺旋血管,从而发挥压迫止血功能^[11]。益母草注射液肌内注射起效快,2~3 min即可发挥收缩效果,半衰期长达6~8 h,对血压影响较小。此外益母草注射液可通过收缩表层血管止血,并能够改善内膜基底层供血,以达到祛瘀生新、修复子宫内膜损伤、止血等功效^[12-13]。益母草注射液术中与缩宫素质量能发挥协同作用,促进子宫收缩,减少缩宫素使用剂量,降低不良反应发生率^[14]。术后,益母草注射液与缩宫素联用增强止血效果,减少缩宫素使用量,促进HCG转阴。

米非司酮与益母草注射液在促进胚胎参与组织排出、增强子宫收缩、预防术后大出血等方面的疗效已得到临床证实,但临床中有关米非司酮与益母草注射液联合辅助清宫术的研究较少。本研究对胚胎停止发育患者进行清宫术治疗时分别采用米非司酮、益母草注射液辅助及两者联合治疗,结果显示

益母草组失血量及阴道流血时间显著少于米非司酮组,联合组手术时间、术中缩宫素用量、失血量及阴道流血时间均明显少于米非司酮组和益母草组;联合组一次清宫成功率显著高于益母草组。表明米非司酮与益母草注射液具有促进子宫收缩,减少手术时间与缩宫素使用量,同时两者联合止血作用增强,益母草注射液起效时间缓慢,但缩宫止血药效持久,与米非司酮可实现互补,使效果进一步增强,因此失血量减少,阴道流血时间较短,一次清宫成功率较高。联合组2周内HCG转阴率高于米非司酮组与益母草组,3组月经恢复时间相比差异无统计学意义。表明米非司酮和益母草注射液可提高HCG转阴率,促进月经恢复。本研究结果也显示,联合治疗组不良反应发生率与米非司酮组与益母草组相比无明显差异。表明益母草具有较高安全性,与临床研究相一致^[15]。

综上所述,对胚胎停止发育患者给予清宫术时应用益母草注射液联合米非司酮进行辅助治疗,临床疗效确切,手术时间短,出血量少,且缩宫素使用量少,一次清宫成功率高,同时能够降低并发症发生率,促进HCG转阴,加快月经恢复正常,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 刘丽娜,张丽颖. 胚胎停育高危因素和并发症的探索[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(2): 214-217.
- [2] 李剑英. 米非司酮联合米索前列醇与米索前列醇在清宫术中的疗效比较[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(1): 65-67.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 64-69.
- [4] Azumaguchi A, Henmi H, Ohnishi H, *et al.* Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(3): 523-529.
- [5] 黄玲. 米非司酮在妇科疾病治疗中的研究进展[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 156-159.
- [6] Tendler R, Bornstein J, Kais M, *et al.* Early versus late misoprostol administration after mifepristone for medical abortion[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(5): 1051-1054.
- [7] 马静, 窦桂珍. 米非司酮联合米索前列醇配合清宫术终止8~12周妊娠的临床疗效[J]. 中国医药导报, 2014, 11(18): 107-110.
- [8] 赵新春. 过期流产清宫术中应用米非司酮联合米索前列醇与米索前列醇比较[J]. 现代仪器与医疗, 2015,

- 21(4): 111-112.
- [9] 曾林森, 俞晓莲, 俞婷婷, 等. 益母草注射液联合缩宫素预防自然分娩产妇产后出血的 Meta 分析 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(10): 826-832.
- [10] 黄丽娟. 剖宫产术中益母草注射液联合缩宫素预防产后出血的临床观察 [J]. 河北医学, 2015, 21(4): 647-649.
- [11] 张 雪, 宋玉琴, 杨雨婷, 等. 益母草活血化瘀化学成分与药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 214-217.
- [12] 何成军, 彭 成, 戴 鸥, 等. 益母草注射液化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3048-3052.
- [13] 张 琴, 曹珊珊. 缩宫素联合益母草注射液对经阴道分娩和剖宫产产后出血的治疗效果 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 446-448.
- [14] 何 云, 史登玉. 益母草注射液对人工流产患者子宫血流及宫缩强度的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 157-158.
- [15] 杜舞英. 益母草注射液联合缩宫素预防剖宫产产后出血的临床疗效及安全性分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(5): 321-323, 327.