

米索前列醇联合米司非酮治疗妊娠10~16周稽留流产的疗效及安全性分析

赵新春

秦皇岛经济技术开发区医院妇产科, 河北 秦皇岛 066004

摘要: **目的** 观察分析米索前列醇联合米司非酮治疗妊娠10~16周稽留流产的疗效及安全性。**方法** 选择2010年1月—2013年6月在秦皇岛经济技术开发区医院妇产科治疗的孕10~16周稽留流产患者256例和要求终止妊娠的孕10~16周患者139例,将稽留流产患者随机分为A组(给予米索前列醇)和B组(给予米索前列醇和米司非酮),每组128例;终止妊娠患者为C组(给予米索前列醇),观察3组治疗效果和不良反应情况。**结果** A、B、C3组完全流产率分别为64.06%(82/128)、87.50%(112/128)、66.19%(92/139),B组与其他两组差异有统计学意义(χ^2 值=21.450, $P < 0.05$);A组与C组比较,差异无统计学意义。B组患者平均阴道出血量为(102.56±54.32)mL,明显高于其他两组的(80.24±48.97)mL和(54.75±34.87)mL,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B、C3组患者平均排胎时间分别为(12.78±4.89)、(13.59±5.87)、(13.47±4.21)h,差异无统计学意义;A、B、C3组患者不良反应率分别为50.78%、54.69%和44.60%,差异无统计学意义,3组患者均未经特殊处理,症状自行缓解消失,无严重并发症出现。**结论** 米索前列醇联合米司非酮治疗妊娠10~16周稽留流产能提高完全流产率,排胎时间与终止妊娠患者相当,且未增加不良反应的发生率。米索前列醇联合米司非酮治疗患者阴道出血量有所增多,但在正常范围内。

关键词: 米索前列醇;米司非酮;稽留流产;安全性

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)06-0668-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.018

Analysis on efficacy and safety of misoprostol combined with mifepristone for treating missed abortion during pregnancy of 10—16 weeks

ZHAO Xin-chun

Hospital of Qinhuangdao Economic & Technological Development Zone, Qinhuangdao 066004, China

Abstract: Objective To observe and analyze the efficacy and safety of misoprostol combined with mifepristone in the treatment of missed abortion during pregnancy of 10—16 weeks. **Methods** The missed abortion patients (256 cases) during pregnancy of 10—16 weeks of and patients (139 cases) with termination of pregnancy in 10—16 weeks in obstetrics and gynecology department from January 2010 to June 2013 in Hospital of Qinhuangdao Economic & Technological Development Zone were chosen, The missed abortion patients were randomly divided into group A (given misoprostol) and group B (given misoprostol combined with mifepristone), and patients with termination of pregnancy were in group C (given misoprostol). The effects and adverse reactions in three groups of misoprostol combined with mifepristone after the treatment were observed. **Results** The complete abortion rates in group A—C were 64.06% (82/128), 87.50% (112/128), and 66.19% (92/139), with statistically significant difference ($\chi^2 = 21.450, P < 0.05$); Compared with group C, group A had no significant difference ($\chi^2 = 0.133, P > 0.05$); The average amount of vaginal bleeding in group B was (102.56 ± 54.32) mL, significantly higher than those in the other two groups (80.24 ± 48.97 and 54.75 ± 34.87 mL), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The average delivery time in three groups was 12.78 ± 4.89, 13.59 ± 5.87, and 13.47 ± 4.21 h, without significant difference ($P > 0.05$); The adverse reaction rates of three groups of patients were 50.78%, 54.69% and 44.60%, without significant difference ($\chi^2 = 2.772, P > 0.05$), Three groups of patients did not receive special treatment, the symptoms alleviated spontaneously and disappeared, and no serious complications occurred. **Conclusion** The same dose of misoprostol combined with mifepristone in treatment of missed abortion of 10—16 weeks pregnancy and termination of pregnancy has the same curative effect. The appropriate increase of mifepristone dose can improve the treatment efficacy, but do not increase the

收稿日期: 2015-06-04

作者简介: 赵新春(1966—),女,河北秦皇岛人,本科,副主任医师,研究方向为妇产科临床。E-mail: 965351030@qq.com

adverse reaction occurrence, while the vaginal bleeding volume of patients will increase.

Key words: misoprostol; mifepristone; missed abortion; safety

稽留流产又被称为过期流产或死胎不下, 患者常伴有腹痛、阴道流血呈暗红色及褐色特征。多数患者伴停经及早孕反应, 部分患者确诊前可能伴先兆性流产症状, 子宫体积不再增大, 并逐步减小^[1]。妊8周以后妇科检查显示胎儿无胎动、未闻胎心, 且患者子宫颈口呈封闭状态, 患者需高度怀疑为稽留流产。稽留流产主要通过药物治疗, 常用药物有米索前列醇、米司非酮, 该两种药物在终止妊娠上均具有较强疗效, 但该两种药物联合治疗稽留流产的疗效尚无定论^[2]。因此, 笔者选择2010年1月—2013年6月期间在秦皇岛经济技术开发区医院妇产科治疗的孕10~16周稽留流产患者256例和要求终止妊娠的孕10~16周患者139例进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月—2013年6月期间在秦皇岛经济技术开发区医院妇产科治疗的孕10~16周稽留流产患者256例和要求终止妊娠的孕10~16周患者139例。纳入标准: ①稽留流产患者须经B超诊断为宫内妊娠, 胚胎停止发育; ②所有患者无米索前列醇以及米司非酮禁忌症; ③入选者血尿常规、肝肾功能、凝血功能均正常; ④无子宫畸形及其他内外科合并症。排除标准: 米索前列醇以及米司非酮禁忌症患者; 长期服用前列腺素抑制剂者; 过敏体质者。

1.2 分组

将稽留流产患者256例随机分为A、B两组, 每组128例。其中A组晨起空腹口服25 mg米索前列醇片(北京紫竹药业有限公司, 规格0.2 mg×3s, 批号20091026) 0.6 mg, 3 h 1次, 根据情况, 最多用到3次。B组每次口服米司非酮(浙江仙琚制药股份有限公司, 规格10 mg×1片, 批号20091123) 50 mg, 2次/d, 连服3 d共300 mg, 口服米索前列醇片方法同A组。将要求终止妊娠的孕10~16周患者139例为C组, C组给予措施与A组相同。3组在年龄、孕周、孕次等比较无统计学差异, 具有可比性, 见表1。

1.3 疗效标准

由米索前列醇使用开始至胎儿分娩出计时。①完全流产: 口服米索前列醇后24 h内妊娠物完全排

表1 3组一般资料情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General data of three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	孕周/周	孕次/次
A	128	28.04±2.49	13.24±3.21	1.81±0.82
B	128	28.21±3.38	13.47±2.89	1.76±0.85
C	139	28.36±2.67	13.89±3.08	1.72±0.43

出, 阴道流血少, B超检查子宫腔内无残留物, 不需清宫; ②不全流产: 口服米索前列醇6 h内妊娠物部分排出, 阴道流血多, 需行清宫术; ③无效: 口服米索前列醇24 h内无妊娠物排出, 阴道无或极少流血, 需行清宫术。阴道流血量计算采用称量法, 使用统一型号卫生巾, 再按血液比重除以1.05得出毫升数。

1.4 统计学处理

应用采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用t检验或F检验, 计数资料比较使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 三组患者疗效情况

3组完全流产率分别为64.06% (82/128)、87.50% (112/128)、66.19% (92/139), A组与B组比较, 差异有统计学意义(χ^2 值=21.450, $P < 0.05$); A组与C组比较, 差异无统计学意义。

表2 三组患者疗效情况比较

Table 2 Comparison on efficacy of three groups

组别	例数	完全流产/例 (%)	不全流产/例 (%)	无效/例 (%)
A	128	82 (64.06)	42 (32.81)	4 (3.12)
B	128	112 (87.50*)	15 (11.72)	1 (0.78)
C	139	92 (66.19)	45 (32.37)	2 (1.44)

与A组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group

2.2 三组患者阴道出血量比较

B组患者平均阴道出血量为(102.56±54.32) mL, 明显高于其他两组的(80.24±48.97) mL和(54.75±34.87) mL, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.3 三组患者排胎时间比较

A、B、C3组患者平均排胎时间分别为(12.78±4.89)、(13.59±5.87)、(13.47±4.21) h, 差异无

表3 三组患者阴道出血量比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on vaginal bleeding volume in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	阴道出血量/mL
A	128	80.24±48.97*
B	128	102.56±54.32
C	139	54.75±34.87*

与B组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs B group

统计学意义, 见表4。

2.4 不良反应情况

A、B、C 3组患者不良反应率分别为 50.78%、

54.69%和 44.60%, 差异无统计学意义; 对 3 组不良反应分布情况进行比较, 差异无统计学意义。3 组患者均未经特殊处理, 症状自行缓解消失, 无严重并发症出现, 见表 5。

表4 三组患者排胎时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on delivery time in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	排胎时间/h
A	128	12.78±4.89
B	128	13.59±5.87
C	139	13.47±4.21

表5 3组患者不良反应情况 (n)

Table 5 Adverse reactions in three groups of patients

组别	例数/例	不良反应/例					不良反应发生率/%
		恶心	呕吐	腹泻	发热	合计	
A	128	24	18	17	6	65	50.78
B	128	27	20	19	4	70	54.69
C	139	21	17	22	2	62	44.60

3 讨论

临床尚未明确稽留流产的发病机制, 但分析与以下因素有关: (1) 产妇精神压力, 包括紧张、恐惧、焦虑、忧郁等; (2) 产妇不良生活习惯, 包括酗酒、过量饮用咖啡、大量吸烟、吸毒等; (3) 产妇伴生殖器官解剖结构异常、子宫肿瘤, 以及巨细胞病毒感染等症^[3]; (4) 产妇伴严重糖尿病、甲状腺功能衰退、黄体功能不足等内分泌异常症状; (5) 母婴免疫功能异常, 胚胎因各种因素影响而被母体免疫系统排斥; (6) 遗传基因缺陷, 包括夫妻血型不合, 双方染色体变异等; (7) 环境因素, 产妇长期接触砷、铅、甲醛、苯氧化乙烯等化学物质, 或长期接触放射性物质也将诱发病^[4]。

稽留流产治疗方法有药物治疗、手术治疗等几类, 其中手术治疗以清宫术、负压吸宫术等, 该类手术在清除子宫内妊娠物, 终止妊娠上具有显著疗效^[5]。但是该类手术均为侵入操作, 加之患者妊娠物长期稽留与子宫存在机化及粘连情况, 手术介入难度大, 患者术中易出现大出血、子宫穿孔、宫颈损伤、感染等并发症, 手术风险极大。传统稽留流产治疗药物多选用炔雌醇, 并于用药 4~5 d 后行清宫术, 该药物作用机制为: 通过提高产妇雌激素水平, 提高子宫对宫缩素的敏感度, 降低清宫术损伤

及出血^[6]。该种药物联合手术方法虽具有明显疗效, 但需求较长的住院时间, 且服药后需行手术介入, 患者相关手术危险依然存在^[7]。米司非酮是孕酮受体竞争性拮抗剂的一种, 药物作用人体后可与抗体相互结合, 并促使绒毛组织及蜕膜组织变性坏死, 本品还可促进产妇机体释放前列腺素, 促进黄体溶解, 加速宫颈成熟^[8]。米索前列醇则是前列腺素 E 类似物的一种, 介导子宫平滑肌收缩, 与米司非酮共同作用时, 产妇宫颈结缔组织内的胶原纤维可逐步溶解, 产妇宫颈将成熟扩张, 保证妊娠物顺利排出^[9]。联合用药后, 患者蜕膜组织萎缩情况将进一步增强, 机化的妊娠物将与子宫壁逐步分离, 提高了妊娠物在宫缩状态下的排出率^[10]。本次研究中发现 A、B、C 3 组完全流产率分别为 64.06%、87.50%、66.19%, 可以发现 B 组用药方案患者终止妊娠, 排出妊娠物上疗效高于 A、C 组患者, 提示米索前列醇联合米司非酮, 稽留流产治疗疗效更为明显。本研究还发现不同剂量米司非酮+米索前列醇用药后患者平均排胎时间无明显差异。此外, 3 组患者不良反应率也无明显差异。但对比 3 组患者平均阴道出血量发现, B 组患者平均阴道出血量为 102.56±54.32 mL, 明显高于其他两组的 80.24±48.97 mL 和 54.75±34.87 mL, 提示提高米司非酮剂量将增加患

者阴道出血量。

综上所述,米索前列醇联合米非司酮治疗妊娠10~16周稽留流产能提高患者完全流产率,排胎时间与终止相同孕周正常妊娠疗效相当,且不增加患者不良反应。患者阴道出血量将增高,但出血量在正常范围内。

参考文献

- [1] 周素红. 米非司酮配伍米索前列醇与苯甲酸雌二醇在稽留流产清宫术前应用的临床效果比较 [J]. 生殖与避孕, 2013, 33(11): 786-788.
- [2] 刘敏. 米非司酮配伍米索前列醇行无痛清宫术治疗稽留流产临床分析 [J]. 河北医药, 2013, 35(1): 37-38.
- [3] Sioutas A, Sandström A, Fiala C. Effect of bacterial vaginosis on the pharmacokinetics of misoprostol in early pregnancy [J]. *Human reprod*, 2012, 27(2): 252-259.
- [4] 马淑云, 魏琳. 三种不同方法治疗稽留流产的疗效分析 [J]. 河北医学, 2013, 19(5): 644-646.
- [5] 陈培芳. 复方米非司酮配伍米索前列醇联合清宫术治疗稽留流产临床观察 [J]. 甘肃医药, 2012, 31(12):

916-918.

- [6] 刘青青, 叶宁荷, 陈艳, 等. 复方米非司酮用于稽留流产的疗效观察 [J]. 生殖与避孕, 2011, 31(3): 214-215.
- [7] Vijaya Bharathi D, Jagadeesh B, Hotha K K. Development and validation of highly sensitive method for determination of misoprostol free acid in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry: application to a clinical pharmacokinetic study [J]. *J Chrom B, Anal Tech Biomed Life Sci*, 2011, 879(26): 192-198.
- [8] 马淑云. 戊酸雌二醇配伍米非司酮加米索前列醇治疗稽留流产的临床观察 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(12): 262-263.
- [9] 张旭梅, 顾珏, 柳露. 不同剂量米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产的疗效比较 [J]. 中日友好医院学报, 2011, 1(5): 282-284.
- [10] 魏华莉. 米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产临床分析 [J]. 河北医学, 2011, 17(7): 933-935.

(上接第 651 页)

制,其他分量对不确定评定影响较小。因此,在实际操作中,应将不确定度较大的分量逐步分析,找出影响因素和解决办法,为方法学建立提供科学指导,使测定结果更加准确可靠。

参考文献

- [1] 陈广通, 杨敏, 果德安. 人参皂苷 Re 在大鼠体内的代谢研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1540-1543.
- [2] 国家质量技术监督局. 测量不确定度评定与表示 [S]. JJF1059. 1-2012.

- [3] 吴婷, 张军, 居文政, 等. HPLC-MS-MS 法测定人血浆中多潘立酮浓度的不确定度分析 [J]. 中国药事, 2012, 26(5): 459-477.
- [4] Gassner A L, Schappler J, Feinberg M, Rudaz, *et al.* Derivation of uncertainty functions from validation studies in biological fluids: Application to the analysis of caffeine and its major metabolites in human plasma samples [J]. *J Chromat A*, 2014, 1353: 121-130.