

地屈孕酮与黄体酮单药或联用治疗黄体功能不全型先兆流产的临床研究

范丽丽, 薛秀珍, 张镛镛, 焦 娜

河南科技大学第一附属医院产科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨地屈孕酮与黄体酮单药或联用治疗黄体功能不全型先兆流产的疗效及安全性。**方法** 收集2015年4月—2016年4月河南科技大学第一附属医院收治的黄体功能不全型先兆流产患者186例作为研究对象, 根据随机数字表法将其分为A、B、C组, 各包含患者62例。A组患者使用地屈孕酮单药进行治疗, B组患者使用黄体酮单药进行治疗, C组患者使用地屈孕酮联合黄体酮进行治疗。对3组患者治疗效果、激素水平、治疗结局以及不良反应进行观察与比较。**结果** A组治疗总有效率为72.58%, B组为66.13%, 均显著低于C组的90.32%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后3组患者孕酮(P)、雌二醇(E2)以及人绒毛膜性腺激素(hCG)均较治疗前显著升高, 且以C组升高最为显著($P < 0.05$)。A组患者治疗成功率为83.87%, B组为82.26%, 均低于C组的95.16%, 但差异无统计学意义。A组不良反应发生率为9.68%, B组为12.90%, C组为14.52%, 3组差异无统计学意义。**结论** 地屈孕酮与黄体酮联用治疗黄体功能不全型先兆流产疗效优于单药治疗, 安全性较高, 值得临床推广应用。

关键词: 黄体功能不全型先兆流产; 地屈孕酮; 黄体酮; 孕酮; 雌二醇; 人绒毛膜性腺激素

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)03-0381-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.019

Clinical effect of single use or combination of dydrogesterone and progestin in treatment of threatened abortion caused by uteal phase defect

FAN Li-li, XUE Xiu-zhen, ZHANG Yong-yong, JIAO Na

Obstetrics Department, The First Affiliated Hospital of Henan, University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of single use or combination of dydrogesterone and progestin in treatment of threatened abortion caused by uteal phase defect. **Methods** Totally 186 patients with threatened abortion caused by uteal phase defect accepted in The First Affiliated Hospital of Henan from April 2015 to April 2016 were selected and randomly divided into groups A, B, and C with 62 cases in each group. Patients in group A were given dydrogesterone, those in group B were given progestin, and those in group C were given dydrogesterone combined with progestin. Then the clinical effect, expression of hormones, treatment outcome, and adverse reaction were observed and compared. **Results** The total effective rates of groups A and B were 72.58% and 66.13%, respectively, which were obviously lower than 90.32% of group C with statistically significance ($P < 0.05$). The expression levels of P, E2, and hCG of three groups after treatment were higher than those before, those in group C were the highest among them ($P < 0.05$). The successful treatment rates of groups A, B, and C were 83.87%, 82.26%, and 95.16%, respectively, which had no great difference. **Conclusion** Combination use of dydrogesterone and progestin has better effective rate in treatment of threatened abortion caused by uteal phase defect compared to single use of these two drugs, which has good safety and worth of clinical application.

Keywords: threatened abortion caused by uteal phase defect; dydrogesterone; progestin; P; E2; hCG

先兆流产是一种较为常见的妊娠并发症, 在我国患病率呈逐年增高趋势, 而黄体功能不全是导致孕妇先兆流产的主要因素, 临床上针对其治疗主要以口服地屈孕酮或肌注黄体酮为主^[1-2]。目前, 已有

部分研究开始采用地屈孕酮联合黄体酮治疗黄体功能不全型不孕患者, 获得了良好的临床疗效, 但对于黄体功能不全型先兆流产的研究还较为少见^[3]。本研究收取了近年来于河南科技大学第一附属医院

收稿日期: 2016-10-12

作者简介: 范丽丽(1974—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。Tel: 15838838859 E-mail: fanlili_1974@medicinepaper.com.cn

就诊的黄体功能不全型先兆流产患者，分别采用地屈孕酮、黄体酮及两药联用进行治疗，对其疗效、激素水平及安全性进行考察，为临床合理用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 4 月—2016 年 4 月河南科技大学第一附属医院收治的黄体功能不全型先兆流产患者 186 例作为研究对象，纳入及排除标准为：(1) 符合《妇产科学》中关于黄体功能不全型先兆流产的诊断标准^[4]；(2) 超声检查发现大小与孕龄相符的宫内孕囊；(3) 排除合并其他系统严重疾病患者；(4) 排除有相关药物使用禁忌的患者。本研究经过河南科技大学第一附属医院医学伦理委员会批准通过，并在开展研究前与患者或其家属签署了知情同意书。采用随机数字表法将 186 例患者分为 A、B、C 组，每组包含患者 62 例。A 组中患者年龄 22~36 岁，平均年龄 (26.8±3.2) 岁，孕周 5~12 周，平均孕周 (7.2±1.9) 周，孕次 0~3 次，平均孕次 (1.2±0.3) 次；B 组中患者年龄 23~35 岁，平均年龄 (25.9±3.5) 岁，孕周 6~12 周，平均孕周 (7.1±2.1) 周，孕次 0~3 次，平均孕次 (1.3±0.2) 次；C 组中患者年龄 22~35 岁，平均年龄 (26.2±3.3) 岁，孕周 6~11 周，平均孕周 (7.3±2.1) 周，孕次 0~3 次，平均孕次 (1.2±0.4) 次。3 组患者基线资料无显著差异，组间具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗前嘱咐 3 组患者尽量保持卧床休息、减少活动，此外合理补充营养，口服叶酸及 Vit E。A 组患者采用地屈孕酮口服治疗：地屈孕酮片（商品名为达芙通，生产企业为 Abbott Biologicals B.V.，规格 10 mg，产品批号 351802）首次服用剂量为 40 mg，之后每 8 h 服用 10 mg。B 组患者采用黄体酮注射液治疗：黄体酮注射液（生产企业为上海通用药业股份有限公司；规格 1 mL:20 mg，产品批号 151205）

20 mg/d 肌肉注射。C 组患者使用地屈孕酮口服联合黄体酮肌肉注射治疗，方法同前。3 组患者均进行为期 2 周的治疗。

1.3 观察指标

对 3 组患者治疗效果、激素水平、治疗结局以及不良反应进行观察与比较。

1.3.1 治疗效果 参考文献报道^[5]，根据患者症状及体征进行疗效判断，具体可分为治愈（患者无明显自觉症状，阴道不规则流血停止，胎心搏动正常）、显效（患者偶有痛感，卧床休息后可无明显自觉症状，阴道不规则出血次数明显减少，胎心搏动基本正常）、有效（患者偶有同感，阴道偶有不规则出血发生）以及无效（达不到上述标准）。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.3.2 激素水平 于治疗前及治疗后抽取患者空腹静脉血，对孕酮 (P)、雌二醇 (E2) 以及人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 表达水平进行检测。

1.3.3 治疗结局 所有患者于治疗结束后 3 个月进行复查，对保胎是否成功进行检查，胎儿存活为治疗成功，反之则为治疗失败。

1.4 不良反应

观察患者治疗期间不良反应发生情况，主要包括恶心、头晕、头痛、乏力、硬结、瘙痒等。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计分析软件，本文中计数数据（治疗效果、治疗结局、不良反应）使用率表示，进行 χ^2 检验；本文中计量数据（激素水平）以 $\bar{x} \pm s$ 表示，3 组间比较使用方差分析，组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

对 3 组患者治疗结束时临床疗效进行比较，结果显示，A 组治疗总有效率为 72.58%，B 组治疗总有效率为 66.13%，均显著低于 C 组 90.32% 的治疗总有效率，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy in three groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A	62	10	18	17	17	72.58*
B	62	9	17	15	21	66.13*
C	62	15	25	16	7	90.32

与 C 组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs group C

2.2 3组激素水平比较

对3组患者治疗前后激素水平进行比较,结果显示,3组患者治疗前P、E2以及hCG均无显著差异,治疗后3组P、E2及hCG均较治疗前显著提高,且以C组提高最为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组治疗结局比较

对3组患者治疗结局进行比较,结果显示,A组患者治疗成功率为83.87%,B组为82.26%,C

组为95.16%。A、B两组治疗成功率低于C组,但差异无统计学意义。见表3。

2.4 3组不良反应比较

对3组患者治疗过程中出现的不良反应进行比较,结果显示,3组有少数患者出现轻微不良反应,经短暂休息后缓解,未对患者产生严重影响。A组不良反应发生率为9.68%,B组为12.90%,C组为14.52%,3组不良反应发生率比较差异无统计学意义。见表4。

表2 3组激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hormone levels in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	P/(ng·mL ⁻¹)	E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	hCG/(mIU·mL ⁻¹)
A	62	治疗前	51.33±16.82	298.42±97.18	2 544.63±189.65
		治疗后	69.74±17.06 ^{*#}	574.32±108.59 ^{*#}	6 482.79±350.65 ^{*#}
B	62	治疗前	52.08±17.49	302.55±102.07	2 591.70±204.10
		治疗后	67.48±16.40 ^{*#}	563.16±110.97 ^{*#}	6 202.81±339.87 ^{*#}
C	62	治疗前	52.10±16.96	296.77±95.89	2 592.84±190.66
		治疗后	75.23±21.84 [*]	623.28±115.74 [*]	8 350.41±409.22 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与C组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs group C after treatment

表3 3组治疗结局比较

Table 3 Comparison on treatment outcomes in three groups

组别	n/例	治疗成功		治疗失败	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
A	62	52	83.87	10	16.13
B	62	51	82.26	11	17.74
C	62	59	95.16	3	4.84

表4 3组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions in three groups

组别	n/例	恶心/例	头晕/例	头痛/例	乏力/例	硬结/例	瘙痒/例	总发生率/%
A	62	1	0	1	2	0	2	9.68
B	62	2	1	2	0	1	2	12.90
C	62	1	2	2	1	1	2	14.52

3 讨论

先兆流产是指妇女妊娠13周以前出现以阴道少量流血、伴或不伴小腹疼痛或腰酸胀痛,妇科检查示宫颈口未开,胎膜完整,无妊娠物排出等为主要临床表现的疾病^[6]。黄体功能不全是一种常见的导致先兆流产的因素,其作用机制是由于黄体功能不全引起卵巢排卵后孕激素分泌不充分,导致子宫内膜无法及时转换、受精卵着床受阻,引起流产。

有研究报道显示,若未对先兆流产患者进行及时有效的治疗,可能导致其发展为完全或不完全流产,对妊娠妇女产生严重的影响^[7]。对于黄体功能不全型先兆流产患者而言,常见的治疗方法为孕激素药物治疗,该类药物可有效提高患者黄体功能,对患者免疫环境进行调节,在先兆流产患者中疗效较好。

地屈孕酮是一种天然的孕激素,与内源性孕激素具有十分相似的结构,可与孕激素受体强有力的

结合并改善子宫内膜容受性, 刺激淋巴细胞增殖, 维持子宫机能, 增加受精卵的种植成功率并维持妊娠。除此以外, 地屈孕酮还具有放松平滑肌的作用, 可同时作用于血管平滑肌以及子宫平滑肌, 在改善胎盘血液循环的同时抑制子宫收缩^[8]。黄体酮是一种卵巢黄体分泌的孕激素, 与孕酮具有相同的作用, 可抑制子宫收缩^[9]。目前黄体酮常见的使用方法包括口服、肌注以及阴道给药, 其中肌注黄体酮可维持良好的血药浓度, 吸收率和持久力均较好, 因此成为黄体酮最为有效的使用方式^[10]。孙佳等^[11]对地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产的疗效进行了研究, 结果显示, 两组患者在治疗效果及对激素影响方面差异不显著, 但地屈孕酮组不良反应较少, 因此更适宜在临床开展应用。

本研究对两种药物单药使用比较的同时, 将两种药物联合使用。因为有报道显示, 两种药物虽然都为孕激素类药物, 但两者具有不同的作用机制, 这为联合用药提供了可能。本研究结果显示, 联合用药组具有最好的治疗效果, 治疗后激素水平均显著高于治疗前, 且以 C 组升高最为明显。该结果提示, 3 种治疗方案均可直接补充孕酮, 而两药联用补充效果明显高于单药。而在治疗结局方面, 3 组患者差异不显著, 提示单药亦可改善患者治疗结局, 但两药联用则更为保险。不良反应方面, 本研究中 3 组不良反应均无显著差异, 与孙佳等结果不符, 但与张华等结果类似^[12]。关于不良反应国内外研究结果尚未统一, 笔者认为可能是与患者本身的免疫水平有一定关系, 此方面仍需进一步研究。但从本次结果来看, 联合用药不会显著提高患者不良反应风险, 安全性较高。

综上所述, 地屈孕酮与黄体酮联用治疗黄体功能不全型先兆流产疗效优于单药治疗, 安全性较高,

值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈延斌, 吕 祺. 黄体功能不全先兆流产的治疗及血清孕酮对预后的价值 [J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(6): 1231-1233.
- [2] 张春莲. 不同治疗方法治疗先兆流产的疗效分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(7): 126-127.
- [3] 李阳阳, 郝莉娜, 常 燕, 等. 地屈孕酮联合黄体酮对黄体功能不足所致不孕患者的妊娠情况的影响 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(05): 109-111, 112.
- [4] 张丽丽. 黄体酮胶囊治疗早期先兆流产 63 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(05): 114-115.
- [5] 欧阳彦兰, 贾利红. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮片治疗对早期先兆流产患者血液流变学及子宫胎盘灌注状态的影响 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(08): 19-22.
- [6] 曾庆华. 中西医结合疗法在先兆流产及习惯性流产患者中的应用研究 [J]. 中西医结合研究, 2016, 8(02): 60-62.
- [7] 秦腊香. 超声诊断早孕胎膜后积血在先兆流产中的应用价值 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(13): 133-135.
- [8] 李 莉. 小剂量阿司匹林联合肝素与地屈孕酮片治疗复发性流产的效果 [J]. 中国医药, 2015, 10(11): 1660-1662.
- [9] 郭红燕. 中药联合黄体酮对于早孕黄体功能不全患者的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(08): 89-90.
- [10] 那仁花. 口服黄体酮、维生素 E 与肌注黄体酮治疗黄体功能不全所致先兆流产的疗效观察 [J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(05): 35-36.
- [11] 孙 佳, 高卫真. 地屈孕酮与黄体酮治疗黄体功能不全型先兆流产的临床效果观察 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(28): 4833-4835.
- [12] 张 华, 张红英, 袁宁霞, 等. 探讨黄体酮对孕妇黄体功能不全所致的先兆流产的治疗效果 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(04): 425-426.