

## 依沙吡啶联合米非司酮治疗中期妊娠引产的临床研究

魏晓存, 许雅娟, 王梦琦

郑州大学第三附属医院 产科, 河南 郑州 450052

**摘要:** 目的 探讨依沙吡啶联合米非司酮在中期妊娠引产治疗中的临床疗效。方法 选取郑州大学第三附属医院2015年1月—2019年6月产科220例中期妊娠引产患者为研究对象。根据治疗方法将患者分为对照组(80例)和观察组(140例)。对照组先口服米非司酮片, 50 mg/次, 2次/d, 连续服用2 d后将米索前列醇片置于阴道穹窿处, 妊娠24周以内400 μg/次, 3 h重复, 但不超过1.8 mg; 妊娠24周以上200 μg/次, 6 h可重复, 每日给药不超过4次。观察组患者口服米非司酮片(用法同对照组)后1 h采用7号穿刺针于下腹正中、宫底下两三横指下方腹中线上进行羊膜腔穿刺, 注入100 mg乳酸依沙吡啶注射液。比较两组患者的引产效果、手术情况、疼痛程度、月经恢复以及不良反应发生情况。结果 治疗后, 观察组患者引产成功率与清宫率分别为98.57%与19.29%, 对照组患者引产成功率与清宫率分别为85.00%与35.00%, 两组比较存在统计学差异( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 观察组患者的产后2 h出血量、用药至规律宫缩时间、规律宫缩至胎儿娩出时间、产后出血时间及胎盘残留率更少( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者1分疼痛的比率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者月经复潮时间及经期持续时间比较无统计学差异。治疗期间, 观察组和对照组不良反应发生率分别为8.57%、17.50%, 两组比较无统计学差异。结论 依沙吡啶联合米非司酮可有效提高引产效果, 引产时间短, 产后恢复快, 安全性高, 在中期妊娠引产患者中具有较高的应用价值。

**关键词:** 依沙吡啶; 米非司酮; 米索前列醇; 中期妊娠引产; 引产成功率; 不良反应

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0916-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.022

## Clinical study of ethacridine combined with mifepristone in treatment of midtrimester induction of labor

WEI Xiaocun, XU Yajuan, WANG Mengqi

Department of Obstetrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of ethacridine combined with mifepristone in treatment of midtrimester induction of labor. **Methods** Patients (220 cases) with midtrimester induction of labor in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to June 2019 were divided into control group ( $n=80$ ) and observation group ( $n=140$ ) according to the treatment method. Patients in the control group was *po* administered with Mifepristone Tablets, 50 mg/time, twice daily. After continuous administration of Mifepristone Tablets for 2 days, Misoprostol Tablets were placed on the vaginal fornix. Patients within 24 weeks of pregnancy were treated for 400 μg/time, 3 hours of repetition, but not more than 1.8 mg, Patients more than 24 weeks of pregnancy were 200 μg/time for 6 hours of repetition, no more than four times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Mifepristone Tablets (the same as the control group). After 1 hour of oral administration, amniocentesis was performed with no. 7 needle in the middle of the lower abdomen and the abdominal midline below the two or three fingers of the uterus, and injected with 100 mg Ethacridine Lactate Injection. The induced labor effect, operation condition, pain severity, menstrual recovery, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the success rate of induced labor and the rate of curettage were 98.57% and 19.29% in the observation group, and 85.00% and 35.00% in the control group, respectively, there was statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, patients in the observation group had less bleeding volume in 2 h after delivery, the time from administration to regular uterine contraction, time from regular uterine contraction to fetal delivery, time of postpartum hemorrhage, and placenta residual rate ( $P < 0.05$ ). After

收稿日期: 2020-01-14

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201403110)

第一作者: 魏晓存(1981—),女,河南许昌人,硕士,主治医师,研究方向为妇产科常见病多发病。E-mail: wxcl8236905799@163.com

treatment, the rate of 1 point pain in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the menstruation time and duration of menarche between two groups. During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 8.57% and 17.50% respectively, there was no statistical difference between two groups. **Conclusion** Ethacridine combined with mifepristone can effectively improve the effect of induced labor, with short induced labor time, rapid recovery after childbirth, high safety, and high application value in the patients with midtrimester induction of labor.

**Key words:** ethacridine; mifepristone; misoprostol; midtrimester induction of labor; success rate of labor induction; adverse reactions

中期妊娠引产是指孕妇在妊娠(13~27)周+6周时常因胎儿畸形、严重妊娠合并症、死胎等因素通过人工方式终止妊娠<sup>[1]</sup>。引产方式常有药物引产及清宫术。米非司酮是一种抗孕激素的甾体药物,通过与孕激素竞争受体,进而引起蜕膜变性、内源性前列腺素释放,进一步促进宫缩和软化宫颈,并使子宫肌处于兴奋状态,提高对前列腺素的敏感性,而米索前列醇对孕期子宫肌有兴奋作用,抑制宫颈胶原合成,起扩张和软化宫颈作用,以往临床中常将其联合使用以终止妊娠,促进短时间内胎儿娩出,减轻患者的痛苦。对于胎盘胎膜有残留者再行清宫术以提高引产成功率<sup>[2]</sup>。依沙吖啶可引起子宫内膜蜕膜组织坏死而产生内源性前列腺素引起子宫收缩,对子宫肌也有兴奋作用,价格低廉,引产成功率高,单独应用具有一定局限性,但有研究显示,其与常规引产方案联合应用有助于提高引产效果<sup>[3]</sup>。本研究选取郑州大学第三附属医院2015年1月—2019年6月产科收治的220例中期妊娠引产患者为研究对象,探讨依沙吖啶联合米非司酮与米索前列醇在中期妊娠引产治疗中的应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取郑州大学第三附属医院2015年1月—2019年6月产科220例中期妊娠引产患者为研究对象。患者年龄22~39岁,平均年龄(29.31±2.34)岁;孕周(14~27)周+6周,平均(20.25±2.42)周;体质量49~71 kg,平均(61.63±3.42)kg;初产妇82例,经产妇118例。

### 1.2 纳入及排除标准

(1)纳入标准:所有患者均伴有引产指征,孕周(14~27)周+6周,影像学显示宫内单胎妊娠,患者自愿签署终止妊娠知情同意书。(2)排除标准:伴有宫颈功能异常、内分泌系统疾病、凝血功能障碍、全身免疫系统疾病、严重的器官功能障碍、相关药物过敏史、清宫禁忌症、治疗依从性差及无法配合完成本次研究者。

### 1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法将患者分为对照组(80例)和观察组(140例)。其中对照组年龄23~38岁,平均年龄(29.24±2.33)岁;孕周14~27周,平均(20.31±2.46)周;体质量50~71 kg,平均(62.31±3.44)kg;初产妇34例,经产妇46例。观察组年龄22~39岁,平均年龄(29.35±2.72)岁;孕周(14~27)+6周,平均(20.26±2.55)周;体质量49~70 kg,平均(62.18±3.39)kg;初产妇68例,经产妇72例。两组患者在一般临床资料方面差异无统计学意义。

对照组先口服米非司酮片(上海新华制药有限公司,国药准字H20000629,规格25 mg/片,批号20141103、20160214、20171025、20180811),50 mg/次,2次/d,连续服用2 d后将米索前列醇片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20084598,规格:0.2 mg/片,批号20141211、20160308、20171122、20180913)置于阴道穹窿处,妊娠24周以内400 μg/次,3 h重复,但不超过1.8 mg;妊娠24周以上200 μg/次,6 h可重复,每日给药不超过4次。观察组患者口服米非司酮片(用法同对照组)后1 h采用7号穿刺针于下腹正中、宫底下两三横指下方腹中线上进行羊膜腔穿刺,注入100 mg乳酸依沙吖啶注射液(江苏迪赛诺制药有限公司,国药准字H32024696,规格2 mL:50 mg;批号20141211、20160308、20171122、20180913)。当患者出现宫缩时进入产房实施分娩,对于胎盘未娩出者应及时行清宫术,对于宫缩过频者必要时需注射宫缩抑制剂。用药期间无病例脱落。

### 1.4 评价标准

**1.4.1 引产效果评价标准**<sup>[4]</sup> 参考《妇产科学》(第8版)中的内容,完全流产:胎儿及胎盘自然排出无需清宫;引产后3 d复查未见残留,血清β-人绒毛膜促性腺激素进行性下降,15 d左右恢复正常。不全流产:仅有胎儿排出或部分胎盘排出需行钳刮术或清宫术,病检可见绒毛组织。此两种情况属于流产成功。失败:给药后48 h未见胎儿及胎盘排出;胎儿

及胎盘排出前,由于出血多、不良反应重以及不能耐受阵痛需使用钳刮术及清宫术终止妊娠;因大量出血、心衰以及其他严重并发症需通过手术终止妊娠者。

引产成功率=(完全流产+不全流产)/总例数

**1.4.2 疼痛程度** 采用 Mullectr 法进行术后疼痛程度评价,患者无痛感为0分;轻度疼痛记1分;能忍受疼痛记2分;重度疼痛难以忍受记3分;极度疼痛几乎不能忍受记4分<sup>[5]</sup>。

### 1.5 观察指标

比较两组患者的引产成功率、清宫率、产后2 h 出血量、用药至规律宫缩时间、规律宫缩至胎儿娩出时间、产后出血时间、胎盘残留率、月经恢复情况以及产后出血、恶心呕吐等不良反应发生情况。

### 1.6 统计学方法

数据检验采用 SPSS 19.0 软件包,以  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料,以百分数表示计数资料,组间比较行 *t* 检验及  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组引产效果比较

治疗后,观察组引产成功率与清宫率分别为98.57%与19.29%,对照组引产成功率与清宫率分别为85.00%与35.00%,两组比较存在统计学差异( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组手术情况比较

与对照组相比,观察组产后2 h 出血量、用药至规律宫缩时间、规律宫缩至胎儿娩出时间、产后出血时间及胎盘残留率更少( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组患者疼痛程度比较

治疗后,观察组患者1分疼痛的比率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组月经恢复情况比较

两组患者月经复潮时间及经期持续时间比较无统计学差异,见表4。

### 2.5 不良反应发生情况

引产期间,观察组患者发生恶心呕吐8例,食欲减退2例,有2例引产后阴道出血过多静滴缩宫素后缓解,不良反应发生率为8.57%;对照组出现恶心

表1 两组引产效果比较

Table 1 Comparison of induced labor effect between two groups

组别	n/例	完全引产/例	不全引产/例	失败/例	引产成功率/%	清宫率	
						n/例	占比/%
对照	80	55	13	12	85.00	28	35.00
观察	140	125	13	2	98.57*	27	19.29*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组手术情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the operation between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	产后2 h 出血量/mL	用药至规律宫缩时间/d	规律宫缩至胎儿娩出时间/h	产后出血时间/d	胎盘残留	
						n/例	占比/%
对照	80	125.18±53.24	4.12±1.12	5.03±1.21	11.67±6.32	33	41.25
观察	140	85.31±32.15*	2.11±1.05*	2.56±0.35*	9.31±3.14*	28	20.00*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组患者疼痛程度比较

Table 3 Comparison on pain severity between two groups

组别	n/例	0分		1分		2分		3分		4分	
		n/例	比率/%	n/例	比率/%	n/例	比率/%	n/例	比率/%	n/例	比率/%
对照	80	4	5.00	24	30.0	33	41.25	12	15.00	7	8.75
观察	140	6	4.29	66*	47.14*	55	39.29	10	7.14	3	2.14

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表4 两组月经恢复情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of menstrual recovery between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	复潮时间/d	经期持续时间/d
对照	80	35.34±4.55	6.15±1.23
观察	140	34.52±5.32	6.11±1.21

呕吐4例,宫缩过度10例,不良反应发生率为17.50%,两组比较无统计学差异。

### 3 讨论

中期妊娠引产指妊娠(14~27)+6周因母儿情况不适宜继续妊娠或计划生育要求而采用人工措施终止妊娠的方法,如胎儿畸形、严重的妊娠合并症、死胎等。中期妊娠尤其孕周较小者引产困难,随着孕周的增大,子宫的敏感性增加,引产相对容易。引产过程类似于正常分娩,也需要靠子宫收缩及宫颈口扩张来完成,因此在引产过程中充分调动以上因素是引产方案中的关键环节<sup>[6]</sup>。传统的引产方案为依沙吡啶羊膜腔注射,引产成功率高,且操作简单,成本低廉,并发症少<sup>[7]</sup>。但妊娠中期宫颈发育不成熟,宫颈管扩张性较差,加之孕妇孕激素水平较高,子宫处于稳定状态,引产时易出现引产时间延长、宫颈裂伤、引产后出血量增加等风险,且给患者带来极大的痛苦<sup>[8]</sup>。

米非司酮联合应用米索前列醇是目前国际上普遍认可的引产方案,其有效性及安全性也已被诸多研究报道。米非司酮是一种抗孕激素的甾体药物,通过与孕激素竞争受体,进而引起蜕膜变性、内源性前列腺素释放,进一步促进宫缩和软化宫颈,并使子宫肌处于兴奋状态提高对前列腺素的敏感性诱发宫缩<sup>[9-10]</sup>。米索前列醇主要通过兴奋子宫肌,抑制宫颈胶原蛋白酶作用而抑制胶原纤维的合成,软化宫颈纤维组织,促进宫颈成熟,但使用不当则可能会因为宫缩过强而增加子宫破裂的风险,与米非司酮联合应用可协同性地调动宫缩及宫颈扩张,加速胎儿娩出<sup>[11-13]</sup>。依沙吡啶注入羊膜腔后可产生内源性前列腺素,显著升高羊水内前列腺素水平,使底蜕膜变性坏死,从而促进宫缩,价格低廉,引产成功率高,但其引起的宫缩并非自发性,易产生不协调性甚至强直宫缩,导致引产时间长、痛疼剧烈,与米非司酮联合应用效果更好<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明,观察组患者引产成功率与清宫率分别为98.57%与19.29%,对照组患者引产成功率与清宫率分别为85.00%与35.00%,提示依沙吡啶联合米非司酮扩张宫颈及促进宫缩效果更好,

有助于提高引产成功率,降低清宫率,减轻患者的痛苦。与对照组相比,观察组患者的产后2h出血量、用药至规律宫缩时间、规律宫缩至胎儿娩出时间及产后出血时间及胎盘残留率更少;提示依沙吡啶联合米非司酮可有效缩短引产时间,减少出血,降低胎盘残留,有效保证引产效果。结果还表明,观察组患者1分疼痛的比率显著高于对照组。究其原因,依沙吡啶联合米非司酮可协同性的促进宫缩及宫颈扩张,加速胎儿娩出,在一定程度上减轻了患者的痛苦<sup>[14-15]</sup>。此外,两组患者月经恢复情况及不良反应发生率比较无统计学差异。总之,依沙吡啶通过引起内源性前列腺素的产生可刺激子宫收缩,而米非司酮通过与孕激素竞争受体,进而达到促进宫缩和软化宫颈的目的,两者联合应用可有效保证妊娠中期引产的安全性及有效性,引产效果更好。

综上所述,依沙吡啶联合米非司酮可有效提高引产效果,引产时间短,术后恢复快,安全性高,在中期妊娠引产患者中具有较高的应用价值。

### 参考文献

- [1] 陶云芳. 中期妊娠引产患者的心理护理 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2012, 26(6): 536-537.
- [2] 梅立群. 剖宫产术后1年内中期妊娠应用米非司酮联合米索前列醇药物引产的效果 [J]. 河北医学, 2016, 22(3): 453-456.
- [3] 胡人芳, 陈红, 李小飞. 利凡诺及利凡诺联合米非司酮在妊娠中期引产中的临床疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(4): 49-51.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 47-62.
- [5] 谢楚华, 徐俊. 无痛分娩的效果评价及护理 [J]. 医药前沿, 2011, 1(14): 83-84.
- [6] 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.
- [7] 李林萍. 米非司酮配伍米索前列醇、依沙吡啶终止中期妊娠416例临床研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(s1): 105-106.
- [8] 陈静, 元慧景. 中期妊娠引产后出血的相关因素和护理对策 [J]. 中国临床研究, 2013, 26(9): 983-985.

(下转第972页)

- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号) [EB/OL]. (2018-06-01)[2019-11-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/228247.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿)意见 [EB/OL]. (2019-03-27)[2019-11-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>.
- [5] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-16) [2019-10-28]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [6] 刘艳, 章军, 杨林勇, 等. 经典名方物质基准研制策略及关键问题分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 1-9.
- [7] 张倩, 韩星星, 毛春芹, 等. 中药复方制剂开发的机遇与挑战: 古代经典名方研究开发的问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4300-4308.
- [8] 周菲, 林美斯, 王琳, 等. 经典名方百合地黄汤物质基准制备及过程质量控制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3824-3832.
- [9] 国家药典委员会. 关于征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2016-08-05) [2019-11-28]. <http://www.chp.org.cn/view/ff808081559d1ea301565ac24962560d?a=XWJX>.
- [10] 国家中医药管理局. 卫生部国家中医药管理局关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中医药发〔2009〕3号) [EB/OL]. (2009-03-27)[2019-11-28]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-25/6577.html>.
- [11] 李睿, 翟华强, 田伟兰, 等. 基于煎药机参数分析的中药煎煮规范化思考 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(9): 826-832.
- [12] 王丽, 麻秀萍. 不同功效中药吸水性对密闭煎药机加水量的影响 [J]. 西部中医药, 2014, 27(5): 19-21.
- [13] 中共中央 国务院. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26)[2019-11-28]. [http://www.xinhuanet.com/politics/2019-10/26/c\\_1125156368.htm](http://www.xinhuanet.com/politics/2019-10/26/c_1125156368.htm).

(上接第919页)

- [9] 尚俊梅. 米非司酮在妇产科的临床应用 [J]. 养生保健指南, 2017, 5: 24.
- [10] 刘晓霞, 白云, 林晓娟. 米非司酮分别配伍依沙吡啶、米索前列醇在瘢痕子宫中期妊娠引产中的临床效果比较 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(10): 55-58.
- [11] 简宇凤. 米非司酮配伍米索前列醇终止早孕的观察及护理 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(19): 314-315.
- [12] 保莲华, 袁冲仙, 金丽. 米索前列醇在妇产科中的应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(6): 74-75.
- [13] 刘顺华, 刘佳晔. 米非司酮联合米索前列醇与羊膜腔外注射依沙吡啶在特殊妊娠中期引产中的疗效比较 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 868-871.
- [14] 俞斌. 米非司酮联合依沙吡啶用于中期妊娠引产的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(6): 1024-1025.
- [15] 王敏, 薛惠英. 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 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 325-329.