doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.045

◇ 药物与临床 ◇

戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇 治疗稽留流产 54 例疗效观察

韦成厚, 李艳秋, 张婧

作者单位: 广东省计划生育专科医院妇科, 广东 广州 510600

摘要:目的 探讨戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇治疗稽留流产的临床疗效。方法 选择2017年3月至2018年7月期间在广东省计划生育专科医院收治的稽留流产病人108例,按随机数字表法将其分为观察组(54例)和对照组(54例)。观察组病人给予戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇治疗,对照组病人给予复方米非司酮和米索前列醇治疗,用药后观察10~12 d,对比两组病人临床治疗疗效。结果 观察组病人胚胎排出时间(51.55±14.87)min、药物流产出血量(82.90±16.11)mL、清宫术时间(5.74±1.85)min、药物流产不良反应发生率(1.85%)、二次清宫率(0)、术后宫颈粘连发生率(1.85%)均明显低于对照组[(69.74±17.39)min、(99.07±25.69)mL、(9.89±2.49)min、14.82%、14.82%、12.96%],组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组疗效比较,观察组病人显效率为81.48%、有效率为14.82%、总有效率为96.30%,对照组病人显效率为25.93%、有效率为51.85%、总有效率为77.78%,组间对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇治疗稽留流产临床疗效显著,且药物流产并发症发生率低,临床依从性好,有推广价值。

关键词:流产,稽留; 雌二醇; 米非司酮; 米索前列醇; 药物流产; 治疗结果

Clinical observation of estradiol valerate combined with compound mifepristone and misoprostol in the treatment of 54 cases of missed abortion

WEI Chenhou, LI Yanqiu, ZHANG Jing

Author Affiliation: Department of Gynecology, Provincial Special Hospital of Family Planning in Guangdong, Guangzhou, Guangdong 510600, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of estradiol valerate combined with compound mifepristone and misoprostol in the treatment of missed abortion. **Methods** 108 missed abortion patients admitted to Provincial Special Hospital of Family Planning in Guangdong from March 2017 to July 2018 were selected and randomly divided into the observation group (54 cases) and the control group (54 cases). Patients in the observation group were treated with estradiol valerate combined with mifepristone and misoprostol, while patients in the control group were treated with compound mifepristone and misoprostol. After medication, the patient was observed for 10-12 days, and the clinical efficacy was compared between the two groups. **Results** In the observation group, embryo expulsion time (51.55±14.87)min, vaginal blood volume (82.90±16.11)mL, uterine clearance time (5.74±1.85)min, incidence of adverse drug flow reaction (1.85%), secondary uterine clearance rate (0) and cervical adhesion rate (1.85%) were significantly lower than those [(69.74±17.39)min, (99.07±25.69)mL, (9.89±2.49)min, 14.82%, 14.82%, 12.96%] in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The apparent efficiency of the observation group was 81.48%, effective rate 14.82%, total effective rate 96.30%, which of the control group was 25.93%, effective rate 51.85%, total effective rate 77.78%. The apparent efficiency between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of estradiol valerate with compound mifepristone and misoprostol has significant clinical efficacy in the treatment of missed abortion, low incidence of complications of drug flow, good clinical compliance and valuable promotion.

Key words: Abortion, missed; Estradiol; Mifepristone; Misoprostol; Medical induction; Treatment outcome

稽留流产是指胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出者,是流产的特殊情况之一,临床处理较困难,目前对其处理方法上治疗方案未统一,从治疗效果方面来说各种方案互有所长,主要存在的问题是药物流产后阴道流血时间过长,通

常多数病例需要二次清宫术以及术后并发宫腔/宫颈粘连至近远期少/闭经甚至继发不孕等后遗症^[1-2]。本研究回顾性分析采用戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇联合用药方案治疗稽留流产病人的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年3月至2018年7月期间在广东省计划生育专科医院计生门诊收治的稽留流产病人108例,通过随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组54例。研究病例纳入标准^[3-4]:①所有确诊病例均为妊娠9~16周;②彩超检查宫腔内可见孕囊无胎心管搏动;③妇检宫颈口未开,子宫较停经周数小;④有下腹隐痛;⑤阴道少许流血。其中,①、②、③是必须项,④、⑤是参考项。所有病人自愿参与本研究且均签署知情同意书,本研究已经广东省计划生育专科医院伦理委员会批准[论审研字(2018)(14)号]。两组病人年龄、停经时间、孕次、产次、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组稽留流产病人一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	停经时间/周	孕次/次	产次/次	体质指数/(kg/m ²)
对照组	54	26.20±5.90	10.97±1.55	2.81±0.92	0.75±0.66	24.45±3.28
观察组	54	26.14±5.17	10.99±1.53	2.79±0.99	0.78±0.65	24.27±3.58
<i>t</i> 值		0.056	0.067	0.109	0.238	0.272
<i>P</i> 值		0.955	0.946	0.914	0.812	0.786

1.2 治疗方法 观察组病人采用戊酸雌二醇(DELPHARM Lille S.A.S.,生产批号364A)4毫克/次,3次/天×3 d,第2、3天加服复方米非司酮(浙江仙琚制药有限公司,生产批号170703)1片/次(每片含30 mg米非司酮和5 mg双炔失碳酯),1次/天,第4天给予米索前列醇(浙江仙琚制药有限公司生产,生产批号171004)口服0.6 mg;对照组病人采用复方米非司酮(浙江仙琚制药有限公司,生产批号170703)1片/次(每片含30 mg米非司酮和5 mg双炔失碳酯),1次/天×2 d,第3天给予米索前列醇(浙江仙琚制药有限公司生产,生产批号171004)0.6 mg口服。两组病人用药后观察2~6 h,药物流产不全及药物流产后孕囊完全未排出者,立即行清宫术,清宫术后第10~12天嘱回院复诊检查子宫复旧及子宫颈粘连情况,复查B超如仍发现宫腔内有胚胎组织残留,则需及时作二次清宫术处理。

1.3 疗效观察

1.3.1 临床治疗效果 按胚胎排出情况分为三级:①显效,即药物流产成功,服用米索前列醇后6 h内孕囊完全排出,阴道有少量出血,宫口未见组织嵌顿,彩超提示宫腔内孕囊完全排出;②有效,即药物流产不全,服用米索6 h内孕囊部分排出,阴道有较多出血,宫口开放,可见组织嵌顿,彩超提示仍有部分孕囊组织残留宫腔内;③无效,即药物流产失败,

服用米索6 h内孕囊完全未排出,阴道仅有少许出血,宫口开放或闭合,彩超提示宫腔内仍见孕囊。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3.2 其他观测指标 胚胎排出时间:指服用米索前列醇后胚胎排出所需时间。药物流产出血量:指服用米索前列醇后6 h药物流产过程中阴道出血量。清宫术时间:指第一次清宫术所需的时间。二次清宫率:指在服用米索前列醇6 h后清宫术处理,清宫术完成后的第10~12天再次复查B超仍有残留,则需作二次清宫术的病例数占比率。不良反应:指病人药物流产及清宫术中术后出现人流综合征等不适反应,如面色苍白,头晕,眼花,气短,恶心,呕吐,胸闷,严重时出现心律失常,低血压休克等。术后宫颈粘连:指药物流产后复诊宫颈粘连发生情况。

1.4 统计学方法 用SPSS 22.0统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本*t*检验。计数资料以例数及百分率表示,采用四格表 χ^2 检验(常规资料,常规或校正 χ^2 检验)或秩和检验(等级资料), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人临床治疗效果比较 观察组与对照组临床治疗效果组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组稽留流产病人临床治疗效果比较

组别	例数	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照组	54	14(25.93)	28(51.85)	12(22.22)	77.78
观察组	54	44(81.48)	8(14.82)	2(3.70)	96.30
<i>U</i> _c (χ^2)值			32.271		(8.207)
<i>P</i> 值			0.000		0.004

2.2 两组病人胚胎排出情况比较 观察组病人胚胎排出时间、药物流产出血量、清宫术时间均明显低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组病人药物流产并发症发生情况比较 观察组病人药物流产及清宫术中术后不良反应发生率、二次清宫率、术后宫颈粘连发生率均低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。亦见表3。

3 讨论

3.1 药物流产在治疗稽留流产中的临床意义 目前对于稽留流产的处理方法,临床上多采用以下二种方法^[5-6]:一是行直接人工流产术,二是先给予米非司酮联合米索前列醇药物流产后再视胚胎排出情况和阴道流血情况行清宫术刮出宫腔内残留的胚胎组织物。由于稽留流产的胚胎组织在宫内死

表3 两组稽留流产病人胚胎排出情况以及术中术后并发症发生情况比较

组别	例数	胚胎排出时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	药物流产出血 量/(mL, $\bar{x} \pm s$)	清宫术时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	不良反应/ 例(%)	二次清宫术/ 例(%)	术后宫颈粘连/ 例(%)
对照组	54	69.74±17.39	99.07±25.69	9.89±2.49	8(14.82)	8(14.82)	7(12.96)
观察组	54	51.55±14.87	82.90±16.11	5.74±1.85	1(1.85)	0	1(1.85)
$t(\chi^2)$ 值		5.842	3.919	9.831	(5.939)	(6.615)	(4.860)
P值		0.000	0.000	0.000	0.015	0.010	0.027

亡多日,且存在不同程度的胚胎组织机化与子宫壁紧密粘连不易剥离,所以经常出现药物流产后持续多日阴道流血,宫腔内胚胎组织物残留,术后近/远期宫腔/宫颈粘连、子宫内膜炎、月经不调甚至闭经等主要并发症,是导致当今育龄妇女继发不孕发生率上升的主要原因^[7-8]。因此,在治疗稽留流产时,寻求促进药物流产过程中胚胎组织更彻底地从宫腔壁剥离以及减少药物流产出血的最佳治疗方案,就有着特别重要的临床意义^[9]。

3.2 复方米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的作用机制 复方米非司酮片是由米非司酮(30 mg)和双炔失碳酯(5 mg)组成的复方制剂。米非司酮是抗孕激素受体水平的药物,能与蜕膜和绒毛膜内孕酮受体结合,对孕酮的生理活性予以拮抗,从而调节绒毛蜕膜水肿、出血以及坏死情况^[10]。双炔失碳酯是一种具有抗着床作用的避孕药,并无孕激素活性,小剂量与孕激素有协同作用,大剂量则有抗孕激素活性,双炔失碳酯和米非司酮配伍制成复方制剂使其抗孕激素作用加强,能加速胎盘绒毛滋养层细胞的坏死和凋亡^[11-12]。米索前列醇具有前列腺素样的药理作用,能够使子宫平滑肌产生较强的收缩作用,同时可使宫颈纤维组织软化,胶原纤维降解,从而达到软化宫颈,增加妊娠子宫自发收缩的幅度和频率,促进胚胎组织剥脱排出^[13-14]。

3.3 戊酸雌二醇配伍复方米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的协同效应 戊酸雌二醇片是一种属于雌激素类药物,口服后在肝脏代谢脱戊酸生成微粒化的17 β -雌二醇,同人体自身产生的天然雌激素具有完全相同的化学结构,产生同样的雌激素作用^[15-16]。因稽留流产病理生理学发生的改变是机体处在低雌激素状态下,因此,通过外源性适量补充雌激素能够使子宫对前列腺素及缩宫素的敏感性增加,使米非司酮及米索前列醇协同抗孕酮效果提升,致使子宫平滑肌的收缩能力增强,促进宫颈的软化,加速了胚囊及蜕膜的剥脱及排出^[17-18],同时,适量补充外源性雌激素可以使子宫内膜雌孕激素受体表达提高,从而促进子宫内膜的增生和修复,明显缩短了药物流产后阴道流血时间^[19]。

3.4 本研究结果的临床价值 研究表明,两组病

人药物流产整个过程中在胚胎排出情况及并发症发生率比较方面,观察组病人胚胎排出时间、药物流产出血量、清宫术时间、药物流产不良反应发生率、二次清宫率、术后宫颈粘连发生率均明显低于对照组($P < 0.05$)。而两组病人在临床治疗效果比较方面,观察组病人总有效率(96.30%)明显高于对照组(77.78%)($P < 0.05$)。由此说明,采用本研究观察组用药方案治疗稽留流产,从药理学水平上来说能更加发挥配伍药物间的相互协同作用使药物效能最大化,取得更佳临床疗效。

总之,戊酸雌二醇配伍复方米非司酮和米索前列醇治疗稽留流产用药方案疗效显著,且术中术后并发症发生率低,临床依从性好,有推广价值。

参考文献

- [1] SCHREIBER CA, CREININ MD, ATRIO J, et al. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2161-2170.
- [2] 李霞, 达英-35、芬吗通对过期流产子宫内膜修复的作用[J]. *安徽医药*, 2016, 20(1): 179-180.
- [3] 王新力, 龚英英, 朱艳. 戊酸雌二醇联合常规药物治疗稽留流产的临床疗效[J]. *医学综述*, 2018, 24(21): 4338-4341.
- [4] 冯颖, 李兴中. 探讨米非司酮配伍米索前列醇不同途径给药用于稽留流产的临床效果[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(15): 124-125.
- [5] VERMA ML, SINGH U, SINGH N, et al. Efficacy of concurrent administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20(1): 43-47.
- [6] 陈萌, 李红英. 稽留流产中联用米非司酮配伍米索前列醇含服与阴道给药的临床评估 [J]. *中外女性健康研究*, 2018, 12(23): 32-33.
- [7] 叶结媛, 马学标, 杨秀云, 等. 戊酸雌二醇配伍复方米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的临床效果评价[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(12): 72-74.
- [8] REEVES MF, MONMANEY JA, CREININ MD. Predictors of uterine evacuation following early medical abortion with mifepristone and misoprostol [J]. *Contraception*, 2016, 93(2): 119-125.
- [9] 刘铭兰. 戊酸雌二醇配伍米非司酮和米索前列醇在稽留流产中应用的效果观察[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(1): 70, 72.
- [10] ZHAO R, WU Y, ZHAO F, et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: a case control study in Chinese women [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9388. DOI: 10.1097/MD.0000000000009388.
- [11] PLATAIS I, TSERETELI T, GREBENNIKOVA G, et al. Prospec-

- tive study of home use of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10 weeks of pregnancy in Kazakhstan [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2016, 134(3):268-271.
- [12] 钟琴, 牟燕琳, 李涛. 戊酸雌二醇片与米非司酮、米索前列醇联合治疗稽留流产的临床分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(4):37-39.
- [13] 陈丽春, 彭巧婕, 檀丽, 等. 补佳乐联合米非司酮米索前列醇用于稽留流产的临床效果及不良反应发生率评价 [J/CD]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2018, 5(16):14-15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8803.2018.16.008.
- [14] 赵玲娥, 杜进龙, 陈麒翔, 等. 米索前列醇配伍戊酸雌二醇在宫腔镜术前的应用研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(1):107-110.
- [15] 张元兰. 戊酸雌二醇联合米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的疗效及安全性 [J]. *中外医疗*, 2018, 37(29):97-99.
- [16] JIN B, WANG W, BAI W, et al. The effects of estradiol valerate and remifemin on liver lipid metabolism [J]. *Acta Histochem*, 2017, 119(6):610-619.
- [17] 黎柳明. 人工流产后口服戊酸雌二醇与屈螺酮炔雌醇片修复子宫内膜的效果对比研究 [J]. *广西医学*, 2016, 38(8):1159-1161.
- [18] 王蓓颖, 李晓翠, 王海云. 复方米非司酮片联合米索前列醇片治疗终止 10~16 周妊娠及稽留流产的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(6):499-501, 517.
- [19] 黄建, 冯春宇. 戊酸雌二醇片配伍米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的效果分析 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(19):178-179. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2018.19.136.

(收稿日期:2018-10-24, 修回日期:2019-02-23)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.046

◇ 药物与临床 ◇

米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的疗效及对血清学指标的影响

柯莉, 方登富, 潘飞豹, 赵磊

作者单位: 遂宁市中心医院神经内科, 四川 遂宁 629000

摘要: **目的** 研究米托蒽醌联合糖皮质激素治疗复发缓解型多发性硬化(MS)的疗效及对血清学指标的影响。**方法** 选择 2016 年 3 月至 2018 年 1 月期间遂宁市中心医院收治的复发缓解型 MS(RRMS)病人 54 例, 采用随机数字表法分为接受米托蒽醌联合糖皮质激素治疗的观察组、接受糖皮质激素治疗的对照组, 各 27 例。对照组给予甲泼尼龙起始剂量 1 000 mg/d 静滴, 每 3 天减半量, 12 d 后改为甲泼尼龙 60 毫克/次、口服、1 次/天, 服用 1 周后逐步减量、每 5~7 天减量 8 mg, 减为 4 mg/d 后维持; 观察组病人给予米托蒽醌联合糖皮质激素治疗, 糖皮质激素甲泼尼龙给药方法同对照组, 同时给予米托蒽醌 12 mg/m² 加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液、静滴, 每 3 个月 1 次。治疗前及治疗后 6 个月, 采用神经功能状况评分(EDSS)评价神经功能, 采用头颅 MRI 判断病灶数目, 采用试剂盒测定血清基质金属蛋白酶 9(MMP9)、组织金属蛋白酶抑制剂 1(TIMP1)的含量。**结果** 治疗后 6 个月, 两组的 EDSS 评分、MRI 增强病灶数目、血清 MMP9 含量均明显降低, 血清 TIMP1 含量明显升高, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组病人的 EDSS 评分、头颅 MRI 病灶数目及血清 MMP9 含量均明显低于对照组 [(3.25±0.52) 分比 (4.18±0.68) 分; (2.36±0.41) 个比 (3.29±0.57) 个; (18.95±2.52) ng/mL 比 (23.31±3.89) ng/mL], 血清 TIMP1 含量均明显高于对照组 [(5.89±0.78) ng/mL 比 (5.27±0.79) ng/mL], 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间不良反应白细胞减少、肝功能异常、恶心呕吐、感染的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗 MS 能够改善神经功能、减少病灶数目、调节 MMP9/TIMP1 且具有较好的安全性。

关键词: 多发性硬化, 复发缓解性; 甲泼尼龙; 金属蛋白酶 1 组织抑制剂; 米托蒽醌; 基质金属蛋白酶 9

Effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone on relapsed and relieved multiple sclerosis and its influence on serological parameters

KE Li, FANG Dengfu, PAN Feibao, ZHAO Lei

Author Affiliation: Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: Objective To study the efficacy of mitoxantrone combined with glucocorticoid on relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and its influence on serological parameters. **Methods** Fifty-four patients with relapsing-remitting MS (RRMS) in Suining Central Hospital during March 2016 to January 2018 were randomly divided into observation group treated with mitoxantrone combined with glucocorticoid and control group treated with glucocorticoid, with 27 cases in each group. The control group was given an