

· 临床研究 ·

# 米索前列醇不同给药途径对稽留流产的疗效分析

朱慧, 华桦, 曹曦霞

南京医科大学附属南京妇幼保健院生殖健康科, 江苏 南京 210004

**摘要:** **目的** 观察和对比对稽留流产采用舌下含服、阴道给药及口服三种途径给予米索前列醇终止妊娠的临床疗效。**方法** 对南京市妇幼保健院 2012 年 1 月至 2015 年 1 月 429 例孕 $\leq 12$  周稽留流产选择药物治疗的患者按照随机对照原则分为米索前列醇 600  $\mu\text{g}$  口服组、米索前列醇 600  $\mu\text{g}$  阴道给药组以及米索前列醇 600  $\mu\text{g}$  舌下含服组。所有患者先给予米非司酮预 25 mg bid 预处理, 之后按不同组别给予米索前列醇。观察比较 3 组的完全流产率、副反应以及患者满意度。**结果** 舌下含服组、阴道组、口服米索前列醇组流产成功率分别为 83.92%、76.92%、62.94%, 3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。口服组、阴道给药组以及舌下含服组妊娠产物排出平均时间分别为 15.34 h、9.53 h、9.00 h, 舌下含服组排出时间最短, 口服组排出时间最长。在严重腹痛副反应方面舌下含服组发生率高于阴道组, 阴道组高于口服组, 3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。阴道出血量和恶心、呕吐的发生率 3 组比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。**结论** 稽留流产早期使用米非司酮配伍舌下含服米索前列醇, 服药时间短, 成功率高, 副反应小, 患者满意度高。

**关键词:** 稽留流产; 米索前列醇; 口服; 舌下含服; 阴道给药; 米非司酮

**中图分类号:** R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1381-03

稽留流产又称过期流产, 指胚胎或胎儿已经死亡滞留在宫腔内未能及时自然排出者。稽留流产大部分发生在孕 13 周前, 目前其发生率占早期妊娠的 10% ~ 20%<sup>[1]</sup>。我国稽留流产的发生率约为 13.4%<sup>[2]</sup>。因超声的广泛使用, 目前稽留流产可在很早期被发现<sup>[3]</sup>。稽留流产是临床上较难处理的一种流产类型。稽留流产一般使用刮宫术或钳刮术治疗非常有效, 但常伴有较多并发症, 如感染、子宫穿孔、宫颈粘连、宫腔粘连及继发性不孕等<sup>[4]</sup>。无痛手术的应用虽然减轻了患者的痛苦, 但费用较昂贵。目前已有研究证明米非司酮以及米索前列醇应用于稽留流产患者可以避免手术, 且使用方便, 价格便宜<sup>[5]</sup>。不同米索前列醇的给药方式哪种效果最好, 目前却鲜有研究。本研究采用随机对照的方法分别给予米索前列醇舌下含服、口服以及阴道给药三种方式, 并对其效果进行评价, 以期对稽留流产的治疗提供完善的方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 1 月至 2015 年 1 月我院收治孕 $\leq 12$  周稽留流产选择药物治疗患者 429 例。所有患者均签署知情同意书。稽留流产诊断标准为: (1) 阴道超声提示孕囊直径  $> 2$  cm, 但无胚芽或卵黄

囊; (2) 头臀长 (CRL)  $\geq 6$  mm, 无胎心, 或 1 周后复查 B 超没有变化; (3) 卵黄囊  $< 2$  cm, 1 周后复查 B 超未生长。排除标准: 选择手术治疗者; 有内外科合并症; 血尿常规、肝肾功能、凝血 4 项、心电图异常; 子宫畸形; 有米非司酮、米索前列醇药物禁忌证等。

**1.2 用药方法** 所有患者第 1 天及第 2 天均口服米非司酮 25 mg, bid, 服药前、后 2 h 禁食, 第 3 天研究者根据电脑随机发放的顺序将所有药物治疗患者随机分为 3 组, 每组 143 例。口服组患者第 3 日清晨来院给予口服米索前列醇 600  $\mu\text{g}$ ; 舌下含服组患者第 3 日清晨来院给予舌下含服米索前列醇 600  $\mu\text{g}$ , 服药后 20 min 内禁食禁水, 直至药物溶化吸收; 阴道给药组来院给予阴道米索前列醇 600  $\mu\text{g}$ 。

**1.3 疗效标准** (1) 药物治疗成功: 给予米索前列醇 24 h 后复查 B 超子宫内膜  $< 15$  cm, 阴道流血少, 认为药物治疗成功; 如第一次 B 超提示不完全流产, 则加用 400  $\mu\text{g}$  米索前列醇, 1 周后复查 B 超, 如 B 超子宫内膜  $< 15$  cm, 则认为药物治疗有效。同时在家记录腹痛、阴道流血情况。(2) 药物治疗失败: 用药过程中患者如不愿意继续, 则给予清宫术, 认为药物治疗失败; 1 周后复查 B 超子宫内膜  $> 15$  cm 认为药物治疗失败, 予以清宫术; 应用米索前列醇 24 h 内, 阴道无或极少流血, B 超提示胎儿及妊娠物未排出, 给予清宫术, 认为药物治疗失败。

**1.4 满意度调查** 调查内容包括药物使用方便程度、药物费用承受程度、腹痛程度能否忍受、胃肠道反

应能否忍受、对阴道出血量能否接受、药流过程中压力感受、随访过程是否繁复、对流产效果是否满意、下次是否仍然选择此种流产方式、是否愿意推荐他人使用此种流产方式,每项 10 分,90 分以上为完全满意,50~90 分为不完全满意,低于 50 分为完全不满意。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计学软件处理数据。计数资料比较采用行×列表 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料分析 患者年龄 18~45 岁。429 例中,215 例(50.12%)为首次怀孕;232 例(54.08%)无人工流产及自然流产史;197 例(45.92%)患者之前有过 1~2 次剖宫产;3 组患者年龄、停经天数、孕产次比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 3 组患者的流产效果比较 药物治疗的成功率在 3 组中均很高。舌下含服组成功率最高,达到 83.92%,另 13 例(9.09%)因为 24 h 后 B 超提示胎儿未排出予以手术,10 例(6.99%)因为 1 周后子宫内膜  $> 15$  cm 予以清宫术。阴道组成功率位列第二达 76.92%,另 17 例(11.89%)因为 24 h 后 B 超提示胎儿未排出予以手术,16 例(11.19%)因为 1 周后子宫内膜  $> 15$  cm 予以清宫术。口服米索前列醇组成功率为 62.94%,另 24 例(16.78%)因为 24 h 后 B 超提示胎儿未排出予以手术,29 例(20.28%)因为 1 周后子宫内膜  $> 15$  cm 予以清宫术。3 组成功率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。口服组、阴道用药组以及舌下含服组妊娠产物排出平均时间分别为 15.34、9.53、9.00 h,舌下含服组排出时间最短,口服给药组排出时间最长。

2.3 3 组患者常见临床副作用比较 严重腹痛发生率舌下含服组高于阴道组,阴道组高于口服组,3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但其中大部分对疼痛均能耐受,仅有 1 例觉得疼痛难忍。恶心、呕吐的胃肠道反应,舌下含服组发生率最高,口服组其次,阴道给药组最低。但严重的胃肠道反应 3 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 3 组患者满意度比较 429 例患者对药物流产满意度高,3 组中没有非常反感药物流产行为的患者。其中舌下含服组满意率最高,口服组其次,阴道给药组满意度最后,3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。考虑舌下含服米索前列醇完全流产率高,时间短且用药方便。阴道给药组使用相对于口服和舌下含服组方便度低,因此满意度也较低。见表 4。

表 1 3 组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	停经时间(d)	怀孕次数	生产次数
口服组	143	29.4±3.6	60.2±4.8	0.76±0.56	0.90±0.43
舌下含服组	143	28.7±3.8	60.4±4.7	0.78±0.58	0.85±0.48
阴道给药组	143	29.3±3.3	60.3±4.3	0.84±0.54	0.87±0.49

表 2 3 组患者流产成功率比较 例(%)

组别	例数	药流成功	药流不成功
口服组	143	90(62.94)	53(37.06)
舌下含服组	143	120(83.92)	23(16.08)
阴道给药组	143	110(76.92)	33(23.08)
$\chi^2$ 值		17.219	
<i>P</i> 值		$< 0.01$	

表 3 3 组患者常见临床副作用比较 [ $n = 143$ , 例(%)]

指标	口服组	舌下含服组	阴道给药组
阴道流血			
多于月经量	48(33.57)	60(41.96)	56(39.16)
少于月经量	95(66.43)	83(58.04)	87(60.83)
腹痛			
严重	61(42.66)	88(61.54)* $\Delta$	76(53.15)*
轻微	82(57.34)	55(38.46)	67(46.85)
恶心	52(36.36)	100(69.93)	38(26.57)
恶心 $\geq 5$ 次	18(12.59)	13(9.09)	10(6.99)
恶心 $< 5$ 次	34(23.77)	87(60.84)	28(19.58)
呕吐	30(20.98)	48(33.57)	16(11.18)
呕吐 $> 5$ 次	10(6.99)	26(18.18)	8(5.59)
呕吐 $\leq 5$ 次	20(13.99)	22(15.39)	8(5.59)

注:与口服组比较,\* $P < 0.05$ ;与阴道给药组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 4 3 组患者满意度比较 例(%)

组别	例数	完全满意	不完全满意	完全不满意
口服组	143	88(61.54)	55(38.46)	0
舌下含服组	143	116(81.12)	27(18.88)	0
阴道给药组	143	92(64.34)	51(35.66)	0
<i>P</i> 值		$< 0.05$		

## 3 讨论

米非司酮为孕激素受体拮抗剂,它与孕激素受体结合的能力是孕激素的 5 倍<sup>[6]</sup>。米非司酮通过竞争子宫内膜孕酮受体而阻断孕酮的作用,使蜕膜细胞变性、坏死、出血,绒毛继发受损、坏死。其还能刺激内膜组织细胞产生内源性前列腺素,进而使子宫肌层活动性增加,促宫颈成熟,使宫颈软化扩张,有利于妊娠物排出,且能提高子宫肌层对前列腺素的敏感性<sup>[7]</sup>,米索前列醇是人工合成的前列腺素 E1 药物,能促进蜕膜、绒毛细胞凋亡,机械性促进剥脱,激活子宫肌引起节律性收缩,并抑制宫颈胶原形成,使宫颈纤维组织软化,胶原降解,宫颈管松弛<sup>[8-9]</sup>。

米索前列醇给药 3 h 后宫颈开始软化和扩张,子宫肌层开始规律性的收缩,其与米非司酮配伍应用可发生同步效果,加强收缩子宫和扩张宫口的作用,利

于妊娠组织剥离排出。对于停经  $\leq 49$  d 妊娠的药物流产,口服途径的成功率可达 89% ~ 93%,为 WHO 所推荐<sup>[10]</sup>。

稽留流产是指胚胎或胎儿在宫内已死亡但尚未自然排出。稽留流产时间长,容易导致凝血功能障碍,严重者甚至发生弥散性血管内凝血,危及孕妇生命<sup>[11]</sup>。一旦确诊,应尽快终止妊娠。既往一般采用清宫方法解决,但清宫术易损伤子宫内膜,对今后生育能力产生不良影响<sup>[12]</sup>。

随着医学的发展,越来越多的医生选择采用口服米非司酮联合米索前列醇治疗稽留流产,并取得较好的疗效。有研究证实阴道给予米索前列醇诱发宫缩的效果大于口服给药,而舌下含服米索前列醇在宫缩的诱发强度上远远高于阴道给药<sup>[13]</sup>。因为阴道给药在某些时候不方便,所以现在越来越多采用舌下含服。舌下含服给药既方便,患者又容易接受。本研究发现稽留流产使用舌下含服米索前列醇组完全流产率高于阴道给药组,阴道给药组高于口服组。并且舌下含服组从给药时间到胚胎组织物排出时间最短,患者的满意率最高。舌下含服给药方法简单,且患者不用住院,医疗费用也相对较低。仅有少部分患者因为剧烈疼痛和阴道出血较多需采用清宫术。药理学研究也提示舌下含服米索前列醇到达血药浓度高峰的时间最短,并具有最好的生物利用度。提示舌下含服米索前列醇是治疗早孕期稽留流产较好且较有效的一种方法。有研究提示舌下含服组的副作用更明显,如恶心、疼痛等<sup>[14]</sup>。但也有研究证实舌下含服组与阴道给药组及口服组副作用的发生率无显著差异<sup>[15]</sup>。本研究提示在某些副作用方面舌下含服组发生率高于其他给药途径,但这些并不影响患者对舌下含服米索前列醇的接受程度。本研究显示寒战、发热、腹痛、阴道出血等副作用均有发生,大部分患者对症处理后均能缓解。舌下含服可以避免阴道检查,更易于被患者接受。

综上所述,稽留流产早期使用米非司酮配伍舌下含服米索前列醇,服药时间短,成功率高,患者容易接受,满意度高。同时可避免手术,减轻患者的痛苦,保

护患者的生育能力。

## 参考文献

- [1] Silver RM. Missed abortion and antepartum fetal death [M]// Queenan JT, eds. Protocols for high-risk pregnancies. 4 th eds. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010: 391 - 396.
- [2] 马钰, 丘峻朝, 方艾菀. 育龄妇女稽留流产的相关因素研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(19): 2877 - 2878.
- [3] 陈雪娟. B 超对稽留流产的诊断及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2000, 17(2): 273 - 274.
- [4] 芮玉宣, 李世杰, 蔡若虹, 等. 屈螺酮炔雌醇促进人工流产后子宫内膜修复预防宫腔粘连的临床研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(17): 185 - 186.
- [5] 左莉. 米非司酮配伍米索前列醇联合清宫术治疗稽留流产的效果分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(4): 210 - 211.
- [6] 熊丽萍. 抗感染药物不良反应报告分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(3): 99 - 100.
- [7] 胥银宇, 顾江红. 米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产[J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(6): 477.
- [8] 丁书贵, 车艳红, 李俊晓, 等. 米非司酮配伍米索前列醇联合清宫术治疗稽留流产的效果观察[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(7): 102 - 103.
- [9] 钱雅南, 叶名芳, 唐乃秀, 等. 米索前列醇、阿托品、利多卡因、安定对人工流产的影响[J]. 中华全科医学, 2014, 12(9): 1422 - 1423.
- [10] 蒋丽红. 米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(27): 40 - 41.
- [11] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 89.
- [12] 华莹, 陈文兵, 章凡. 吸刮宫术后子宫粘连 37 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(31): 4407 - 4408.
- [13] Nanda K, Lopez LM, Grimes D, et al. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): CD003518.
- [14] Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sublingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortions [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 77 - 80.
- [15] von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial [J]. Lancet, 2007, 369(9577): 1938 - 1946.

收稿日期: 2016 - 05 - 02 修回日期: 2016 - 06 - 14 编辑: 王海琴