

准确度为 80.85%;TVCD 检查的灵敏度为 98.82%,特异度为 77.78%,准确度为 96.81%,提示 TVCD 检查能更准确地反映早孕药物流产后阴道出血伴宫腔残留物情况,诊断价值更高。

综上所述,TVCD 检查诊断早孕药物流产后患者阴道出血伴宫腔残留物的价值高于 TACD 检查。治疗上,生化汤加味能促进患者宫腔残留物排出,并改善阴道出血情况。

参考文献

- [1] 李海莉. 评估经阴道超声检查对诊断药物流产后宫腔残留的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(12): 219-220.
- [2] 黄飞翔, 姚守珍, 杨焯, 等. 生化汤加味治疗产后宫腔内残留物的疗效观察[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 48-50.
- [3] 孙波娜, 孙富艳. 米非司酮配伍米索前列醇不同方案行早孕药物流产的疗效[J]. 中国性科学, 2019, 28(3): 110-113.
- [4] 陈兰, 曹佩霞, 孔彩霞. 益母生化汤治疗稽留流产清宫术后阴道出血的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(6): 1006-1010.
- [5] 王定琚, 陈远丽, 陈志美. 黄体酮胶囊联合益母草胶囊治疗药物流产后阴道出血的疗效及子宫功能恢复评估[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 150-151.
- [6] 王玉兰, 陈碧芳, 林英, 等. 药物流产后出血原因与卵巢功能状态的相关性分析[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9

(18):49-51.

- [7] 李晓阳. 宫血宁胶囊对药物流产后阴道出血患者凝血功能及性激素水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 211-215.
- [8] LINDING A S, LOUISE K, JRN O, et al. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 6040-6048.
- [9] 唐庆玲, 徐莹, 周娜, 等. 血管生成素 2 与药物流产后阴道出血时间关系研究[J]. 人民军医, 2019, 62(4): 46-48.
- [10] 杨松玉, 邵铁楚, 杨秀录, 等. 不同类型药物流产不全患者经阴道彩色多普勒超声特征分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(1): 115-117.
- [11] KIISKI I, OLLIKAINEN E, ARTES S, et al. Drug glucuronidation assays on human liver microsomes immobilized on microfluidic flow-through reactors[J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 158: 105677.
- [12] 斯劲飞, 楼玲芳. 药物流产后患者发生阴道持续出血的感染状况分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 1102-1105.
- [13] 徐英, 高翔, 徐凤英, 等. 经阴道超声与宫腔镜检查在异常子宫出血诊断中应用分析[J]. 贵州医药, 2018, 42(2): 234-235.
- [14] 张志亮, 杨君. 葆宫止血颗粒联合甲羟孕酮治疗药物流产后持续阴道出血的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 182-186.

(收稿日期: 2021-01-26 修回日期: 2021-05-19)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.19.036

缩宫复旧汤联合米索前列醇、米非司酮治疗稽留流产的有效性和安全性分析

林文静, 李海波[△]

陕西省宝鸡市中心医院产科, 陕西宝鸡 721008

摘要:目的 观察稽留流产患者应用缩宫复旧汤联合米索前列醇、米非司酮治疗的有效性和安全性。方法 将该院收治的 96 例稽留流产患者按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 48 例。对照组给予米索前列醇联合米非司酮治疗, 观察组在对照组基础上加用缩宫复旧汤治疗。观察并比较 2 组的流产效果、阴道出血量、胚胎排出时间、阴道出血时间, 血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、同型半胱氨酸(Hcy)水平, 以及用药过程中的不良反应。结果 观察组完全流产率为 83.33%(40/48), 高于对照组的 64.58%(31/48), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组阴道出血量更少, 胚胎排出时间、阴道出血时间更短, 治疗后血清 β -HCG、TNF- α 、Hcy、HIF-1 α 水平及不良反应发生率更低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 缩宫复旧汤联合米索前列醇、米非司酮治疗稽留流产有利于促进蜕膜、绒毛组织的排出, 减少阴道出血量, 缩短阴道出血时间, 减轻炎症, 改善宫腔内环境, 促进子宫复旧, 用药安全性高。

关键词: 稽留流产; 缩宫复旧汤; 米索前列醇; 米非司酮; 有效性; 安全性

中图法分类号: R714.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)19-2905-04

稽留流产(MA)是妇产科常见的自然流产的特殊类型, 又称过期流产, 指胚胎于妊娠 20 周内死亡后未

[△] 通信作者, E-mail: linwenjing800707@163.com.

自然排出,仍滞留宫腔,若未及时发现,可引起宫腔粘连、凝血功能异常等,威胁母体健康^[1]。目前研究认为,MA 的发生受多种因素影响,与环境、内分泌紊乱、子宫结构异常、感染、炎症、父母染色体异常、免疫功能障碍、微循环障碍等因素有关^[2-3]。对于 MA,现代医学普遍以药物治疗、清宫术为主,米非司酮、米索前列醇作为常用药物,虽能有效控制病情,但不乏绒毛膜残留、不全流产、出血量多等情况出现,且单用上述药物往往阴道流血时间较长,出现宫腔感染的风险增加,甚至引起残留物钙化,诱发不孕^[4-5]。相比而言,中医药治疗 MA 的疗效备受关注,部分中药在促进子宫平滑肌收缩、抗炎、调节免疫方面有好的效果,被证实能够有效降低流产不全率,减少患者阴道流血时间和流血量^[6]。中医学认为 MA 属于“胎死不下”的范畴,MA 患者平素体虚弱,加之胎盘、死胎残留,致瘀血内停、恶露未尽,产生“气血不足、瘀血阻络”的病机特点。缩宫复旧汤有下胎止血、缩宫祛瘀的功效,本文着重观察其联合米索前列醇、米非司酮治疗 MA 的效果,旨在为 MA 的临床诊治、基础研究提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 2 月本院收治的 96 例 MA 患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合《妇产科学》第 6 版^[7]关于 MA 的诊断标准,符合《中医妇科学》第 2 版^[8]中气血不足、瘀血阻络证胎死不下的诊断标准;(2)早孕反应均消失,妇科检查提示宫口未开,宫腔内见妊娠囊,但子宫体积小于实际孕周应有的子宫体积;(3)B 超监测孕囊无胎心管搏动;(4)入院时均未行清宫术;(5)资料完整、有生育要求的患者;(6)孕前无刺激妊娠的药物使用史者;(7)无毒物接触史者;(8)自愿药物流产者。排除标准:(1)依从性差,有药物禁忌证、无法耐受中药者;(2)存在纵隔子宫等生殖器官异常者;(3)严重心理、精神障碍者;(4)合并严重血液系统、免疫系统疾病及凝血功能异常、生殖系统急性炎症者;(5)流产前存在发热、阴道大出血等症状者。按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组 48 例。对照组患者年龄 20~38 岁,平均(27.93±3.12)岁;停经时间 6~12 周,平均(9.16±0.83)周;妊娠 0~5 次,平均(2.13±0.82)次;体质量指数 18.0~30.2 kg/m²,平均(22.53±1.47)kg/m²;经产妇 25 例,初产妇 23 例。观察组患者年龄 21~39 岁,平均(28.38±2.04)岁;停经时间 6~12 周,平均(9.22±0.75)周;妊娠 0~6 次,平均(2.26±0.79)次;体质量指数 18.04~30.00 kg/m²,平均(22.48±1.52)kg/m²;经产妇 27 例,初产妇 21 例。2 组患者年龄、停经时间、妊娠次数、体质量指数、经产妇/初产妇比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组给予米索前列醇联合米非司酮治疗,第 1、2 天口服米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字 H20033551,规格:25 mg)50 mg,第 3 天晨起空腹口服米索前列醇(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20084598,规格:0.2 mg)0.6 mg,连续用药 6 d。观察并记录阴道出血及胚胎排出情况,若流产呈现不完全或失败状态,则给予常规清宫术治疗;若患者胚胎完全排出体外则药物治疗成功。观察组患者在对照组治疗基础上加服缩宫复旧汤,处方如下:益母草 20 g、马齿苋 15 g、三七末 4 g、炮姜炭 6 g、生山楂 15 g、川牛膝 15 g、蒲黄 15 g、茯苓 30 g、当归 15 g、白芍 30 g、枳壳 15 g,每天 1 剂,水煎服,连续服用 6 d。

1.3 观察指标 (1)观察并比较 2 组阴道出血量、胚胎排出时间、阴道出血时间;(2)治疗前后采用 AU7800 型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特公司),以化学发光法检测患者血清中 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平;(3)治疗前后抽取 2 组空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)水平;采用酶循环法检测同型半胱氨酸(Hcy)水平。所有检测试剂盒购自上海朗顿生物科技有限公司,操作均严格按照说明书进行。(4)记录 2 组用药过程中的不良反应。

1.4 疗效判断 彩超显示宫腔无残留,宫腔内容物完全排出,则为完全流产;彩超显示宫腔有异常回声,部分残留,则为不完全流产;彩超显示宫腔内容物未见排出,则为流产失败。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS25.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组药物流产效果比较 观察组的完全流产率为 83.33%(40/48),高于对照组的 64.58%(31/48),差异有统计学意义($\chi^2=4.381, P=0.036$),见表 1。

表 1 2 组药物流产效果比较[n(%)]				
组别	<i>n</i>	完全流产	不完全流产	流产失败
观察组	48	40(83.33)	6(12.50)	2(4.17)
对照组	48	31(64.58)	13(27.08)	4(8.33)

2.2 2 组阴道出血量、胚胎排出时间、阴道出血时间比较 与对照组相比,观察组阴道出血量减少,胚胎排出时间、阴道出血时间缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组血清 β -HCG 水平比较 观察组治疗后血清 β -HCG 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 2 组阴道出血量、胚胎排出时间、阴道出血时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	阴道出血量 (mL)	胚胎排出时间 (h)	阴道出血时间 (d)
观察组	48	92.78±12.52	3.7±1.0	6.2±1.3
对照组	48	153.80±23.71	6.0±1.2	10.7±1.2
<i>t</i>		-15.767	-10.201	-17.622
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 2 组血清 TNF-α、Hcy、HIF-1α 水平比较 与对照组相比,观察组治疗后血清 TNF-α、Hcy、HIF-1α 水平降低更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见

表 4。
2.5 2 组不良反应发生率比较 2 组均未见严重肝肾功能异常。对照组的不良反应发生率为 29.17% (14/48),高于观察组的 12.50% (6/48),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 2 组血清 β-HCG 水平比较($\bar{x}\pm s$, mIU/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	48	18 236.45±2 635.84	575.73±87.40	46.395	<0.001
对照组	48	18 197.58±2 518.41	1 704.36±227.85	45.189	<0.001
<i>t</i>		0.079	32.042		
<i>P</i>		0.941	<0.001		

表 4 2 组血清 TNF-α、Hcy、HIF-1α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α (ng/L)		Hcy (μmol/L)		HIF-1α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	32.50±7.16	7.04±1.78	6.15±0.27	4.03±0.10	315.74±23.63	201.48±17.29
对照组	48	32.43±6.85	12.23±2.64	6.19±0.22	5.21±0.43	317.18±22.95	273.54±21.78
<i>t</i>		0.049	-11.293	-0.796	-33.898	-0.303	-17.953
<i>P</i>		0.961	<0.001	0.428	<0.001	0.763	<0.001

表 5 2 组不良反应发生情况比较

组别	<i>n</i>	乏力 (<i>n</i>)	腹泻 (<i>n</i>)	食欲不振 (<i>n</i>)	恶心、呕吐 (<i>n</i>)	不良反应发生率 (%)
观察组	48	1	1	2	2	12.50
对照组	48	3	2	4	5	29.17
χ^2						4.042
<i>P</i>						0.044

3 讨 论

MA 是妇产科的常见病,清宫术和药物治疗为其主要治疗方式。手术治疗属于侵入性操作,存在多种并发症的发生风险。米非司酮对黄体酮受体存在较强的亲和力,可拮抗孕激素的活性,诱导绒毛和蜕膜细胞过早过多地凋亡;米索前列醇可促进宫颈松弛扩张,兴奋子宫肌层,与米非司酮协同可增强子宫平滑肌节律性收缩,促进蜕膜、绒毛细胞退化、凋亡,促进宫颈扩张软化,从而终止妊娠,临床上不乏二者协同干预 MA 的报道^[9]。但米非司酮可降低子宫敏感性,不利于残留物的剥脱、排出,致使阴道出血量增加,阴道出血时间延长,增加了宫腔感染的风险,临床应用时部分患者还会出现乏力、腹泻、食欲不振、恶心、呕吐等并发症^[10]。近年来,本院结合 MA 的中医病机特点,尝试以中西医结合治疗该病,大大提高了治疗效果,且不良反应少。

中医学中无 MA 的病名,临床多根据其症状而将其归属于“胎死腹中”“胎死不下”等范畴,其病机有虚

实之分。在虚多因孕者体虚,气血不足,胎失养而死于腹中;在实多是跌仆外伤,或感受外邪等,致邪毒袭入,损及胎元,气血不运,瘀血阻络,胎死胞中。可见该病为本虚标实之证,以气血不足、无力养胎为本,以瘀血阻络、排出受阻为标^[11];治宜补气生血、缩宫祛瘀。本研究所用缩宫复旧汤中益母草主入血分,苦泄辛行,可活血通脉、化瘀生新;马齿苋解毒消肿、清热利湿;三七末化瘀止血;炮姜炭可温经止血;生山楂活血通脉、化瘀消积、健脾消食;川牛膝活血通脉;蒲黄祛瘀止痛;茯苓药性平和,健脾利湿而不伤正气;当归养血活血;白芍养血缓急;枳壳行气宽中,使气畅、血行而瘀去;诸药合用,共奏缩宫祛瘀之功效,促死胎下,且发挥祛瘀生新、养血止血之效,促进子宫复旧。本研究结果显示,与对照组比较,观察组的完全流产率明显升高,阴道出血量减少,胚胎排出时间、阴道出血时间缩短($P<0.05$),证实缩宫复旧汤联合米索前列醇、米非司酮治疗 MA 具有良好的效果。此外,本研究还发现,治疗后观察组血清 β-HCG 水平下降更明显($P<0.05$),提示加用缩宫复旧汤能更快地促进蜕膜、绒毛组织排出,使 β-HCG 水平尽快恢复正常。观察组不良反应发生率较对照组降低($P<0.05$),提示观察组治疗方案具有更好的用药安全性。分析原因与缩宫复旧汤中各药物的药理作用密不可分。现代药理研究、相关动物实验研究证实,益母草碱对多种动物的子宫有兴奋作用,有良好的缩宫、祛瘀、复旧效果;益母草与马齿苋配伍能明显缓解米非司酮和米索前列醇导致的早孕大鼠出血症状^[12];三七有效成分

可调节子宫内膜平滑肌细胞自噬及凋亡,降低子宫动脉血流量^[13],且可明显减轻子宫炎性反应,还具有止血效果;蒲黄水煎剂能增强孕后期大鼠离体子宫平滑肌的收缩活动^[14];茯苓多糖能通过调节子宫组织 Th17/Treg 免疫细胞平衡而改善流产大鼠的预后^[15]。

研究证实,MA 与慢性炎症、严重低氧状态均有关^[16],成功妊娠的关键在于胚胎对缺氧的适应能力^[17]。Hcy 与机体多种炎症反应存在密切联系。相关研究发现,高水平 Hcy 会产生胚胎毒性,抑制胚胎发育,诱发 MA^[18]。TNF- α 等多种炎症因子的表达与机体高水平 Hcy 关系密切,并介导炎症、免疫调节过程^[19];HIF-1 α 是缺氧应激的关键转录因子,缺氧条件下广泛存在于体内,导致滋养细胞凋亡。本研究发现,MA 患者血清 HIF-1 α 呈高表达状态,可以推断 MA 患者存在较为严重的缺氧状态,HIF-1 α 表达明显增加促进了细胞凋亡,诱发 MA,与徐峰等^[20]的研究结果一致。临床上可将抑制 TNF- α 、Hcy、HIF-1 α 的表达以控制或阻断其作用途径作为预防和治疗 MA 的新靶点。本研究中,观察组治疗后血清 TNF- α 、Hcy、HIF-1 α 水平下降更明显,可以推断联合使用缩宫复旧汤更有利于减轻机体的炎症,改善宫腔内环境,促进蜕膜、绒毛组织排出,促进内膜修复,利于子宫复旧。但因本研究样本量有限,有关药物对生育的远期影响及其他可能的起效机制尚需后期增加样本量进一步证实。

综上所述,缩宫复旧汤针对 MA 的病机特点,药证相应,其与米索前列醇、米非司酮联合大大提高了下胎效果,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

[1] ALLAMEH Z,GOHARIAN M,ESLAMIAN M. Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion[J]. Int J Gynecol Obstet,2020,151(2):214-218.

[2] 乔娟,王晓华,张俊绘,等. 稽留流产病因学的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2020,52(10):1180-1181.

[3] 王玉,李晓翠,门剑龙,等. 早期妊娠稽留流产围手术期检查及优生检查建议专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(12):1168-1171.

[4] 夏婕,季滢,刘铭兰. 戊酸雌二醇、米非司酮、米索前列醇联合清宫术治疗稽留流产临床效果[J]. 中国医药导报,2020,17(32):72-75.

[5] 韦成厚,李艳秋,张婧. 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[J]. 安徽医药,

2020,24(3):600-603.

[6] 孙桂花. 中医辨证法治疗早期先兆流产患者的临床效果评价[J]. 中国药物与临床,2020,20(22):3830-3832.

[7] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:90-92.

[8] 罗颂平,谈勇. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012:146.

[9] 汪小春,封俊光,史华平,等. 下胎益母养膜汤联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产临床研究[J]. 新中医,2020,52(23):72-75.

[10] ZHAO L,YANG H,LIU G Y. Relationship between age at menarche and chromosome numerical abnormalities in chorionic villus among missed abortions;a cross-sectional study of 459 women in China[J]. J Obstet Gynaecol Res,2020,46(12):2582-2589.

[11] 姜瑞花,贾梅,杨久梅,等. 益气补肾活血方联合米非司酮及米索前列醇治疗稽留流产的临床研究[J]. 河北医药,2019,41(2):230-232.

[12] 董自波,李超,洪敏. 益母草与马齿苋配伍对早孕大鼠不完全流产子宫出血的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(1):56-58.

[13] 张芳,杨蕾,李盼盼,等. 三七茜草复方有效组分宫内缓释系统调控大鼠子宫内膜形态学及出凝血机制的研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(10):2407-2410.

[14] 吕丹,钱苗红. 复旧 2 号穴位贴敷联合米非司酮、米索前列醇新生化颗粒治疗稽留流产的临床观察[J]. 中国中医药科技,2020,27(5):731-733.

[15] 叶彬彬,黄维洁. 茯苓多糖对复发性流产小鼠细胞免疫及妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(11):1736-1741.

[16] 席珍珍,周荣生,柯旭. CMV-DNA、IL-1、IL-6、TNF- α 水平与早期妊娠流产的相关性研究[J]. 现代医学,2019,47(11):1410-1413.

[17] 顾爱玲,王小红,繆玲. 新生化颗粒联合米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产效果及对血清 HIF-1 α 、VEGF 影响[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(5):616-619.

[18] 殷晓颖,杨蓉,肖梅. 稽留流产患者血浆 Hcy、TNF- α 、叶酸水平及相关性[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(11):1884-1886.

[19] 毕颖,董明慧,刘晓丽,等. 稽留流产患者绒毛组织中 TNF- α 、NF- κ B 以及 caspase-3 的表达及其相关性[J]. 中国生育健康杂志,2019,30(5):460-462.

[20] 徐峰,王莹,鲁晓燕,等. HIF-1 α 、TLR 4 与稽留流产妊娠滋养细胞凋亡的关系研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(9):68-71.