

· 药物与临床 ·

米非司酮联合米索前列醇与米索前列醇在清宫术中的疗效比较

李剑英 (湖州市计划生育站, 浙江 湖州 313000)

[摘要] **目的** 比较米非司酮联合米索前列醇与单用米索前列醇在过期流产清宫术中的疗效。**方法** 选自浙江省湖州市计划生育站2010年4月至2011年8月间收治的胚胎停止发育患者70例,随机分为研究组(38例)和对照组(32例)。研究组给予口服米非司酮50 mg,每12 h一次,共服3次,第3天清宫术前2 h口服米索前列醇600 μ g,后行清宫术;对照组术前2 h给予米索前列醇600 μ g,后行清宫术。**结果** 研究组完全流产36例,不全流产2例,无流产失败;对照组完全流产29例,不全流产2例,流产失败1例。两组的完全流产率比较无显著差异($P > 0.05$)。研究组术后持续阴道出血时间短于对照组($\chi^2 = 4.12, P < 0.05$);术后阴道的出血量少于对照组($\chi^2 = 5.30, P < 0.05$);不良反应的发生率低于对照组($\chi^2 = 5.61, P < 0.05$)。**结论** 米非司酮联合米索前列醇后行清宫术与单独应用米索前列醇清宫对过期流产的疗效相当,但联合给药能够有效减少阴道的出血时间及出血量,且发生不良反应较少。

[关键词] 米非司酮;米索前列醇;流产;疗效

[中图分类号] R969.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)01-0065-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.018

Effect comparison of mifepristone combined with misoprostol and misoprostol in missed abortion curettage

LI Jianying (Huzhou Family Planning Service Station of Zhejiang Province, Huzhou 313000, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical effect of mifepristone combined with misoprostol and misoprostol in missed abortion curettage. **Methods** Seventy cases from April 2010 to August 2011 of medical termination of pregnancy in Huzhou family planning service station of Zhejiang Province were collected. All cases were divided randomly into research group (38 cases) and the control group (32 cases). The patients in research group were treated with mifepristone 50 mg once per 12 h, 3 times, on 3rd day, 600 μ g misoprostol 2 h before abortion curettage; the patients in control group were treated with 600 μ g misoprostol 2 h before abortion curettage. **Results** There was no significant difference between the 2 groups in complete abortion rate ($P > 0.05$). Vaginal bleeding time in research group was significantly less than that in control group, there was significant difference between 2 groups, with $\chi^2 = 4.12$ and $P < 0.05$. Blood volume in research group was significantly less than in control group, there was significant difference between the 2 groups, with $\chi^2 = 5.30$, and $P < 0.05$. The incidence of side effects of research group was significantly less than that of control group, there was significant difference between 2 groups, with $\chi^2 = 5.61$ and $P < 0.05$. **Conclusion** Mifepristone combined with misoprostol and misoprostol only for pregnancy termination had the same clinical effect. But mifepristone combined with misoprostol could effectively reduce the vaginal bleeding time and blood loss, and have fewer side effects.

[Key words] mifepristone; misoprostol; missed abortion; clinical effect

过期流产早期仍表现为正常的早孕过程,有先兆流产的症状或无任何症状,但随着停经时间的延长,可导致严重的凝血功能障碍及弥散性血管内凝血(DIC)的发生,一旦确诊,应在备血、输液条件下及时进行清宫手术。米非司酮是一种新型的孕酮拮抗剂,可软化宫颈、加强子宫张力、增加宫内压。临床上常将前列腺素药物序贯合并使用,常应用于终止停经49 d内的早期妊娠^[1]。米

索前列醇作为前列腺素E₁衍生物,刺激宫颈纤维组织释放多种弹性蛋白酶,促使胶原纤维降解,软化宫颈,有明显的扩张宫颈效果,使宫颈成熟、软化,顺应性增高,易于机械性扩张,且能增加子宫平滑肌的张力。但药物的使用常会带来一些毒副作用及不良反应,如流产后阴道出血持续时间延长、阴道出血量过多等,影响患者的生活质量。因此,选择最佳的配伍方案,最大限度地减轻毒副作用和不良反应,是临床研究的重点。笔者对米非司酮联合米索前列醇与单用米索前列醇在治疗过期流产中清宫的疗效比较,现报道如下。

[作者简介] 李剑英,女,主治医师。Tel: 13587282247, E-mail: hzhjy70@163.com.

1 资料与方法

1.1 临床资料 选自浙江省湖州市计划生育站2010年4月至2011年8月间收治的过期流产患者70例。年龄20~40(27.56±3.93)岁,停经时间≤70 d。所有患者服药前的凝血功能,肝、肾功能,心电图检查结果均正常,且均签署了手术同意书。将患者随机分为研究组(38例)和对照组(32例)。两组患者在年龄、病情等一般资料方面无显著性差异($P>0.05$),具有组间可比性。

1.2 方法 研究组:米非司酮(浙江仙琚制药,规格:每片25 mg),每12 h口服一次,每次50 mg,总剂量150 mg。第3天清宫术前2 h给予口服米索前列醇(浙江仙琚制药,规格:每片200 μg)600 μg。服药前、后2 h内禁食。对照组:行清宫术前2 h口服米索前列醇600 μg,服药前、后2 h内禁食。记录患者服药后阴道开始出血的时间,按卫生巾的称重法换算出血量。如出血量过多需及时处理。注意观察不良反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕、瘙痒等。对于不良反应明显且较重的患者需及时对症处理。

1.3 疗效评价 ①完全流产:胚囊完全排出,宫内组织得到完全清除,术后阴道2周内停止出血,且B超检查未见宫腔内有残留组织。②不全流产:胚囊排

出,术中感宫内组织基本清除干净,但术后阴道出血持续时间>15 d,且B超检查可见宫腔内有残留组织存在。③流产失败:未见胚囊排出,术中感觉组织与子宫壁粘连紧,无法行清宫术,转上一级医院治疗。

1.4 统计学处理 全部数据均运用SPSS17.0软件统计。其中,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异应用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验,检验标准以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 流产的疗效比较 研究组38例患者经上述治疗后,完全流产36例(36/38,94.74%),不全流产2例(2/38,5.26%),无流产失败;对照组32例患者,完全流产29例(29/32,90.62%),不全流产2例(2/32,6.25%),流产失败1例(1/32,3.12%)。两组的完全流产率比较无显著差异($P>0.05$)。

2.2 药流后的阴道有关出血、复潮情况及不良反应比较 研究组术后的阴道出血时间明显短于对照组($\chi^2=4.12, P<0.05$);研究组阴道出血量明显少于对照组($\chi^2=5.30, P<0.05$);研究组月经复潮时间与对照组比较无显著差异($P>0.05$),研究组不良反应的发生率明显低于对照组($\chi^2=5.61, P<0.05$)。如表1所示。

表1 两组阴道出血时间、出血量、月经复潮时间及不良反应比较[n(%)]

组别	n	阴道出血时间(t/d)		阴道出血量		月经复潮时间(t/d)		不良反应
		7~15	>15	正常量	>正常量	<35	>35	
研究组	38	36(94.74)	2(5.26) ¹⁾	36(94.74)	2(5.26) ¹⁾	37(97.37)	1(2.63)	13(34.21) ¹⁾
对照组	32	26(81.25)	6(18.75)	24(75)	8(25)	30(93.75)	2(6.25)	19(59.38)

¹⁾ $P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

米非司酮是孕酮拮抗剂,可软化宫颈、加强子宫张力、增加宫内压。能够竞争性地与孕酮受体进行结合,但是由于米非司酮难以引发子宫足够的活性,单独用于终止妊娠时不完全流产率常较高。由于其能够有效增加子宫对前列腺素药物的敏感性^[2-6],临床常将其与前列腺素药物序贯合并使用。米索前列醇是一种人工合成的前列腺素 E_1 (PGE_1)衍生物,如米非司酮与米索前列醇联用能够促使子宫的进一步兴奋,促进孕囊的顺利排出^[7,8]。它不仅能减少前列腺素类药物的副作用,而且能使完全流产率得到显著提高。

流产常会引发一些术后并发症,如流产后阴道的异常出血,出血量过多或淋漓不尽,宫腔内积血,以及恶心、呕吐、腹痛、腹泻、发热、眩晕等^[9,10]。异常出血可能是由妊娠物残留、子宫内膜的修复出现

障碍、流产药物影响了纤溶系统等原因所致。如出现严重异常出血时需及时处理。胃肠道以及发热、眩晕等不良反应为一过性症状,一般无须行临床处理便可自愈。

本研究显示,米非司酮联合米索前列醇与单独米索前列醇的完全流产率无显著差异($P>0.05$)。但联合用药组术后的阴道出血持续时间与出血量均明显少于单独用药组($P<0.05$);不良反应的发生率也明显低于单独用药组($P<0.05$)。总之,米非司酮与米索前列醇合用,在过期流产清宫中具有临床实际意义,值得推广。

【参考文献】

- [1] 季玉琴,张玉泉.胚胎停止发育病因与机制的研究进展[J].现代妇产科进展,2010,19(2):146-148.
- [2] 花琪,程丽村,范晓芳,等.米非司酮配伍米索前列醇终止16~24周妊娠的随机对照研究[J].上海医学,2011,34(5):

390-391.
[3] 李树森. 小剂量米非司酮联合米索前列醇终止妊娠的疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(40): 3798-3800.
[4] 张晓霞, 李彬. 米非司酮配伍米索前列醇终止13~25周妊娠70例效果观察[J]. 山东医药, 2010, 50(27): 21.
[5] 俞颂梅, 耿菊惠, 赵纯燕. 不同剂量米非司酮配伍米索前列醇终止早孕的临床分析[J]. 江苏医药, 2010, 36(5): 596-597.
[6] 曾美苑, 朱兰芳, 李爱贤. 米非司酮配伍米索前列醇终止12~16周妊娠80例临床分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(9): 1100-1101.

[7] 盖牟慧子, 闫萍. 米非司酮对子宫雌孕激素受体影响的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2010, 3(2): 241-243.
[8] 吕榜权. 米索前列醇与米非司酮用于早孕人工流产软化宫颈的临床效果观察[J]. 广西医学, 2011, 33(7): 869-870.
[9] 张晓华, 陶芳. 米索前列醇用于10~14周无痛人流的体会[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 145-146.
[10] 韩华, 闫萍. 米非司酮终止早孕的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(5): 795-798.

[收稿日期] 2013-05-22 [修回日期] 2013-10-17

[本文编辑] 李睿昊

(上接第58页)

内加入36℃的生理盐水,将羊肠黏膜的黏膜层向上固定在供给室与接受池之间,置于温度为(36±0.5)℃的恒温水浴振荡器中平衡20 min,取温控型胰岛素原位凝胶肛门液体栓200 μl均匀覆盖在羊肠黏膜上。分别在15、30、45、60、90、120、180、240、300、360 min从接收池取样200 μl,每次取样后补加等量的36℃的释放介质,将以上得到的样品用0.45 μm微孔滤膜滤过供HPLC分析,测定药物浓度,计算累积释放量,以累计释放率对时间作图,见图5。上述试验重复3次,RSD为0.55%。

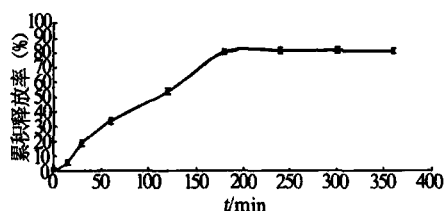


图5 温控型胰岛素液体缓释肛门栓羊肠黏膜体外释放曲线

得出的数据分别用 Higchui 方程、Ritger-Peppas 方程、Hixson-Crowell 方程进行拟合见表4。结果表明:羊肠黏膜释放的最佳曲线拟合: $\ln Q = 0.878 3 \ln t - 4.931 1$ ($r = 0.970 5$),符合 Ritger-Peppas 方程,在使用羊肠黏膜进行体外释放研究时药物是通过扩散与溶蚀相结合的方式释放的。

表4 温控型胰岛素液体缓释肛门栓羊肠黏膜体外释放曲线拟合

编号	方程	r
Higchui	$Q = 0.063 2 t_{1/2} - 0.115 94$	0.962 1
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.878 3 \ln t - 4.931 1$	0.970 5
Hixson-Crowell	$(1-Q)^{1/3} = 0.966 8 - 0.001 6 t$	0.938 2

4 讨论

通常直肠缺乏规律性的蠕动,直肠内的液体的量在2~3 ml,pH值7.3左右^[9]。本试验自制了简

易的模拟装置,模拟凝胶在直肠环境下逐渐溶蚀和扩散的过程,研究凝胶在人体内的释放。试验还证实,通过计算药物累积释放率可以得出本凝胶有一定的缓释作用。

本试验利用无膜释放试验考察温控型胰岛素液体缓释肛门栓的溶蚀过程,药物是通过扩散作用进入人体的,并不是因为凝胶的溶蚀作用;采用生物膜(牛肠黏膜和羊肠黏膜)释放是为了模拟人肠黏膜对药物的吸收情况,采用多种回归方法进行拟合,Higchui 方程是反映扩散机制的,Ritger-Peppas 方程是验证机制的,Hixson-Crowell 方程是反映溶蚀机制的,拟合后可知凝胶中的药物主要是通过溶蚀和扩散方式释放的。温控型胰岛素液体缓释肛门栓的药理学及药效学还有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Hinchcliffe M, Ilium L. Intranasal insulin delivery and therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 1999, 35:199.
[2] 何文,代文兵,吴燕,等. N-三甲壳壳聚糖对胰岛素液体栓剂直肠吸收的促进作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 4(16): 1240.
[3] 国家药典委员会, 中华人民共和国药典2010年版二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 846.
[4] Desai SD, Blanchard J. In vitro evaluation of pluronic F127-based controlled-release ocular delivery systems for pilocarpine [J]. J Pharm Sci, 1998, 87: 226.
[5] 袁园, 王晓辉, 张莉, 等. 无膜释放模型考察直肠用温敏型原位凝胶的体外释放情况[J]. 中国药房, 2011, 22(29): 2750.
[6] 王军. 胰岛素眼用温度敏感型凝胶的制备及其体外释药考察[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(4): 1132.
[7] 冯敏, 何文. 眼用维生素A棕榈酸酯阳离子脂质体原位凝胶的研制及体外释药研究[J]. 中国药师, 2010, 13(5): 631.
[8] 肖金宝, 李洪斌, 刘福强, 等. 银杏叶提取物温度敏感型原位凝胶体外释放研究[J]. 中成药, 2013, 35(1): 46.
[9] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 79.

[收稿日期] 2013-06-05 [修回日期] 2013-11-21

[本文编辑] 陈静