

戊酸雌二醇联合地屈孕酮与清宫术治疗稽留流产后宫腔内组织残留的临床对照试验

钟树林 吴雪薇 陈颖诗 刘应锋 萧丽娟

【摘要】 目的 对比戊酸雌二醇联合地屈孕酮片药物治疗与清宫术治疗稽留流产后宫腔内组织残留的临床疗效。**方法** 选择 120 例稽留流产后宫腔内组织残留的患者作为研究对象, 根据患者意愿分为 2 组, 观察组 66 例行戊酸雌二醇联合地屈孕酮治疗, 对照组 54 例行清宫术治疗。比较 2 组的临床治愈率、宫腔粘连、患者康复情况及生活质量状况。**结果** 观察组治愈 57 例(86%), 对照组治愈 49 例(91%), 2 组治愈率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组宫腔粘连发生率及宫腔粘连程度均低于对照组(P 均 < 0.05)。与对照组相比, 治疗后观察组患者的出血量较少、出血时间及月经复潮时间较短、子宫内膜较厚(P 均 < 0.05)。治疗后, 观察组生活质量各项评分中躯体、角色、情绪和总分均高于对照组(P 均 < 0.05)。**结论** 戊酸雌二醇联合地屈孕酮和清宫术用于稽留流产后均能有效促进宫腔内残留组织排出, 戊酸雌二醇联合地屈孕酮不仅避免了子宫内膜的损伤, 还能促进月经复潮, 有助提高患者生活质量。

【关键词】 稽留流产; 戊酸雌二醇; 地屈孕酮; 清宫术

Controlled clinical trials between progynova combined with dydrogesterone and curettage for intrauterine residue after missed abortion Zhong Shulin, Wu Xuewei, Chen Yingshi, Liu Yingfeng, Xiao Lijuan. Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China
Corresponding author, Xiao Lijuan, E-mail: 13549468811@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate and compare the clinical efficacy between progynova combined with dydrogesterone and curettage in the treatment of intrauterine residue after missed abortion. **Methods** A total of 120 patients presenting with intrauterine residual tissues following missed abortion were enrolled and divided into the observation ($n = 66$) and control groups ($n = 54$) according to their willingness. In the observation group, progynova combined with dydrogesterone intervention was administered, and curettage was performed in the control group. The clinical cure rate, intrauterine adhesions and the rehabilitation and quality of life of patients were statistically compared between two groups. **Results** In the observation group, 57 cases (86%) were cured and 49 (91%) in the control group with no statistical significance ($P > 0.05$). The incidence of intrauterine adhesions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), whereas the severity of intrauterine adhesions did not significantly differ between two groups ($P > 0.05$). Compared with those in the control group, the bleeding volume was significantly less, the bleeding time and menstruation recovery time was considerably shorter and the endometrial thickness was significantly larger in the observation group (all $P < 0.05$). After corresponding intervention, the total score, the scores of body, role and emotional grade in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Both combined use of progynova and dydrogesterone and curettage can effectively promote the discharge of intrauterine residual tissues. Progynova in combination with dydrogesterone can not only avoid the endometrial damage of endometrium, promote the recovery of menstruation, but also improve the quality of life of patients.

【Key words】 Missed abortion; Progynova; Dydrogesterone; Curettage

稽留流产又称过期流产，指胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出者，目前临床对其病理机制尚未完全阐明，可能与遗传、环境、内分泌异常、免疫等因素有关^[1]。目前，米非司酮配伍米索前列醇的非手术流产方式已在临床广泛应用，但既往资料显示仍有 20% 患者宫腔内组织残留^[2]。清宫术对宫腔内组织残留疗效确切，但近年来有报道显示清宫术可能损伤子宫内膜^[3]。戊酸雌二醇和地屈孕酮是目前清宫术后常用的雌孕激素，但有关戊酸雌二醇联合地屈孕酮直接用于稽留流产后宫腔内组织残留的报道却较少见^[4]。本研究对比稽留流产后雌孕激素和清宫术的疗效，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2014 年 3 月至 2017 年 9 月在我院稽留流产后仍存在宫腔内组织残留的 120 例患者，均符合稽留流产的诊断标准(胚胎或胎儿已死亡仍滞留在宫腔内尚未自然排出)，在我院接受口服米非司酮配伍

米索前列醇终止妊娠，且经 B 超证实宫腔内有残留组织，孕周 < 20 周^[5]。排除标准：①对试验药物过敏者；②肝、肾功能严重不全者；③合并有子宫畸形、生殖道急性炎症或良恶性肿瘤者。本研究经我院医学伦理委员会批准，患者均签署知情同意书。根据患者意愿分为观察组 66 例、对照组 54 例。2 组患者的年龄、BMI、孕次、产次及停经时间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)，见表 1。

二、治疗方法

观察组：口服戊酸雌二醇(补佳乐)2 mg 及地屈孕酮 10 mg，每日 2 次，连续用药 10 d。对照组：行清宫术，患者取膀胱截石位，常规冲洗消毒阴道，固定宫颈上唇，沿子宫体方向置入探针，明确子宫大小、形态及宫内情况，再用宫颈扩张器扩张宫颈管，送入宫腔吸引器，维持负压，进行反复刮吸，或用刮匙搔刮宫腔，清除妊娠组织，若发现吸瓶内有血性泡沫或子宫缩小，则提示清除干净，结束手术。

| 表 1 2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的一般资料比较 | | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|---------|-------|
| 指 标 | 观察组 ($n=66$) | 对照组 ($n=54$) | t/Z 值 | P 值 |
| 年龄 (岁) | 28.8 ± 4.8 | 29.0 ± 5.0 | 0.300 | 0.764 |
| BMI (kg/m^2) | 21.5 ± 3.1 | 22.1 ± 2.8 | 1.036 | 0.302 |
| 孕次 (次) | 2 (1, 3) | 2 (1, 4) | -0.504 | 0.614 |
| 产次 (次) | 1 (0, 2) | 1 (0, 3) | -1.642 | 0.101 |
| 停经时间 (d) | 62.6 ± 6.6 | 63.1 ± 7.1 | 0.391 | 0.697 |

三、观察指标

于治疗结束后 1 个月时评估疗效，临床治愈标准：月经恢复，阴道流血停止，血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)恢复正常，妊娠物排出，B 超无异常^[6]。治疗后每月定期复诊 1 次，记录 2 组患者术后 6 个月内宫腔粘连发生情况。宫腔粘连分为：①轻度，宫腔粘连面积占宫腔比例 < 25%；②中度，宫腔粘连面积占宫腔比例为 25%~74%；③重度，宫腔粘连面积占宫腔比例 \geq 75%。记录 2 组治疗后出血量、出血持续时间及月经复潮时间，治疗结束后 B 超测量子宫内膜厚度，称重法测量出血量。分别在治疗前(首次入院时)和治疗后(治疗结束后 6 个月时)通过电话和入院复诊形式，采用生活质量测定量表(EORTC QLQ-C30)评估患者生活质量，该量表分为 5 项，包括躯体、角色、情绪、社会、认知，共 30 个条目，分值越高代表生活质量越高。

四、统计学处理

使用 SPSS 19.0 处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后对比采用配对 t 检验；非正态分布以中位数(上、下四分位数)表示，组间比较行秩和检验；计数资料以百分率表示，组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；等级资料的组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的疗效比较

观察组治愈 57 例，治愈率 86%，有 9 例疗程结束后 B 超复诊仍见有残留物，接受清宫术；对照组治愈 49 例，治愈率 91%，有 1 例术后复诊仍有残留物，接受二次清宫。2 组患者的治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.552$, $P = 0.457$)。

二、2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的宫腔粘连发生率比较

观察组治疗后发生宫腔粘连 2 例(3%)，均为轻度，无粘连 64 例(97%)；对照组治疗后发生宫腔粘连 8 例(15%)，其中轻度 5 例、中度 2 例、重度 1 例，无粘连 46 例(85%)。观察组的宫腔粘连发生率($P=0.042$) 及粘连严重程度($Z=-2.345$,P=0.019) 均低于对照组。

三、治疗后 2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的恢复情况比较

治疗后与对照组相比，观察组患者的出血量较少、出血时间及月经复潮时间较短、子宫内膜较厚(P 均 <0.05)，见表 2。

| 表 2 治疗后 2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$) | | | | | |
|--|----|-----------------|---------------|---------------|----------------|
| 组 别 | 例数 | 出血量 (ml) | 出血时间 (d) | 子宫内膜厚度 (mm) | 月经复潮时间 (d) |
| 观察组 | 66 | 74.1 \pm 15.8 | 5.3 \pm 1.0 | 8.4 \pm 1.1 | 28.3 \pm 3.9 |
| 对照组 | 54 | 82.4 \pm 18.7 | 6.7 \pm 1.2 | 7.2 \pm 1.0 | 34.1 \pm 4.2 |
| t 值 | | 2.635 | 6.895 | 6.004 | 7.848 |
| P 值 | | 0.010 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

四、治疗前后 2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的生活质量评分比较

治疗前，2 组患者的生活质量各项评分及总分比较差异均无统计学意义(P 均 <0.05)。治疗后，

观察组生活质量评分中躯体、角色、情绪和总分均高于对照组(P 均 <0.05)，2 组认知、社会评分比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)，见表 3。

| 表 3 治疗前后 2 组稽留流产后宫腔内组织残留患者的生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$) | | | | | | | | |
|---|----|-----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 组 别 | 例数 | 时间 | 躯体 | 角色 | 情绪 | 认知 | 社会 | 总分 |
| 观察组 | 66 | 治疗前 | 62.5 \pm 12.3 | 71.3 \pm 14.4 | 66.4 \pm 13.2 | 75.3 \pm 15.1 | 81.6 \pm 16.3 | 72.6 \pm 15.4 |
| | | 治疗后 | 76.3 \pm 15.6 ^a | 82.5 \pm 16.7 ^a | 86.7 \pm 17.3 ^a | 86.2 \pm 17.4 ^a | 89.3 \pm 17.5 ^a | 83.5 \pm 16.7 ^a |
| 对照组 | 54 | 治疗前 | 63.4 \pm 13.5 | 72.5 \pm 15.1 | 68.2 \pm 14.6 | 77.1 \pm 16.3 | 82.3 \pm 17.5 | 73.5 \pm 14.6 |
| | | 治疗后 | 84.4 \pm 16.8 ^{ab} | 93.6 \pm 18.7 ^{ab} | 95.5 \pm 17.6 ^{ab} | 87.5 \pm 18.2 ^a | 90.4 \pm 18.7 ^a | 92.3 \pm 18.4 ^{ab} |

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与观察组治疗后比较，^b $P<0.05$

讨 论

稽留流产后子宫敏感度下降，收缩力逐渐降低，内源性前列腺素缺乏，使胚胎排出难度加大，造成清宫不全。另外，坏死组织长期遗留在宫腔，引起组织机化，并与子宫壁发生粘连，影响术后康复效果^[7]。目前，临床对稽留流产后宫腔内组织残留的处理尚存在争议，既往多主张二次清宫术^[8-9]。近年来，清宫术对子宫内膜的损伤逐渐引起临床重视。戊酸雌二醇为雌激素，地屈孕酮为口服孕激素，在清宫术后已得到广泛应用，周芹芳等^[10]在清宫术后使用戊酸雌二醇防止稽留流产清宫术后宫腔粘连。对于稽留流产后组织残留患者，本研究对比戊酸雌二醇联合地屈孕酮药物性刮宫术与清宫术的疗效，发现两者治愈率比较差异无统计学意义，说明戊酸雌二醇联合地屈孕酮与清宫术效果相似，且药物治疗更方便、更廉价，可避免清宫术中可能引起的手术创伤，更易被患者接受^[11]。

戊酸雌二醇对子宫内膜生长有调控作用，能刺激子宫内膜生长，覆盖已发生粘连的纤维瘢痕。刘凤勤^[12]报道，戊酸雌二醇能促进基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子等的形成，有助于子宫内膜上皮化。另有研究显示，子宫内膜厚度与雌激素用量和使用时间呈正比^[13]。地屈孕酮是口服孕激素，具有较高的亲和力，动物实验证实地屈孕酮能作用于辅助性 T 细胞 2，发挥妊娠保护作用^[14]。本研究联合应用戊酸雌二醇和地屈孕酮，结果显示观察组治疗后子宫内膜厚于对照组，提示联合雌孕激素不仅可获得与清宫术相当的治愈率，还有助于保护子宫壁，对患者远期生殖能力的恢复具有重要意义。本研究还显示，治疗后观察组宫腔粘连发生率低于对照组，提示戊酸雌二醇联合地屈孕酮较单纯清宫术后宫腔粘连发生率低，这可能是因为戊酸雌二醇和地屈孕酮促进子宫内膜修复增生，进而造成宫内残留组织与子宫壁分离，加快宫腔内残留组织排出^[15]。

本研究进一步对比治疗后 2 组患者的月经复潮时间,结果显示观察组较对照组缩短,提示药物性刮宫术较清宫术更有利于促进子宫复原,而一定的子宫内膜厚度是胚胎种植的基础^[16]。有学者认为,戊酸雌二醇可使子宫内膜增加,尤其是对于子宫内膜厚度<7 mm 患者,能提高妊娠率^[17]。本研究随访记录了 2 组患者治疗后 6 个月生活质量,显示治疗后 2 组生活质量评分较治疗前均升高,且观察组躯体、角色、情绪评分和总分均高于对照组,提示药物性刮宫有助于提高患者生活质量,这可能是因药物刮宫既能缓解临床症状,又能促进月经早期复潮,进而增加患者妊娠信心,避免不良情绪。但本研究随访时间较短,未能对患者远期妊娠情况进行比较,故戊酸雌二醇联合地屈孕酮对改善患者妊娠率的效果还有待进一步随访观察。

综上所述,戊酸雌二醇联合地屈孕酮与清宫术用于稽留流产均能获得较高的治愈率,戊酸雌二醇联合地屈孕酮有助于保护子宫内膜,促进患者早期康复。

参 考 文 献

[1] 顾华芬,衣欢,赵海红,张丽文.1945 例稽留流产的流行病学及高危因素分析.生殖与避孕,2016,36 (3): 195-201.

[2] 吴书仪.宫腔镜在宫腔粘连合并稽留流产或合并妊娠物残留清宫失败诊治中的应用.中国实用医药,2015,10 (1): 13-15.

[3] Ugurlucan FG, Iyibozkurt AC, Sen S, Kuru O, Berkman S. Pyomyoma after dilatation and curettage for missed abortion. Clin Exp Obstet Gynecol, 2013, 40 (1): 168-169.

[4] 江慧英.补佳乐联合黄体酮防治稽留流产患者清宫术后宫腔粘连的临床疗效.中国计划生育学杂志,2015,23 (10): 674-676.

[5] 魏芳,卢丽娟,赵兴元,雷俊华,全蕊.阴道彩超诊断稽留流产药流后宫内胎组织残留 132 例临床分析.昆明医科

大学学报,2013,34 (7): 110-111.

[6] 冯艳萍,刘芳,张红真.米非司酮配伍米索前列醇及中药治疗稽留流产 60 例临床分析.时珍国医国药,2013,24 (9): 2180-2181.

[7] 曲军英,王丽华,庄丽娟,林婉秋.宫腔粘连的宫腔镜评价与临床疗效分析.中国内镜杂志,2012,18 (12): 1269-1272.

[8] 丁太峰,王继红,李富琴.两种清宫方法治疗稽留流产临床分析.中国现代药物应用,2016,10 (15): 281-282.

[9] Diedrich JT, Drey EA, Dehlendorf C, Steinauer JE. Women's questions after postabortion insertion of intrauterine contraception. Contraception, 2013, 88 (3): 396-400.

[10] 周芳芹,嵇玉蓉.稽留流产患者清宫术后应用补佳乐联合黄体酮治疗预防宫腔粘连的临床分析.中国妇幼保健,2014,29 (33): 5448-5450.

[11] 赵诗艺,刘英,杨晓葵,张军,余兰.薄型子宫内膜冻融胚胎移植周期中应用雌二醇/雌二醇地屈孕酮的疗效观察.实用妇产科杂志,2015,31 (4): 270-273.

[12] 刘凤勤.采用宫腔镜联合补佳乐治疗难治性宫内妊娠物残留的临床疗效观察.中国内镜杂志,2013,19 (7): 736-738.

[13] 付郁.单纯雌激素与避孕药干预对人工流产后经期及子宫内膜厚度的影响.临床医学,2016,36 (10): 108-110.

[14] 刘丽,齐智慧,王贺,谷娜,吴效科.保胎液对胚胎着床障碍小鼠子宫内膜降钙素表达的影响.实用妇产科杂志,2013,29 (8): 634-636.

[15] Borgelt LM, Martell CW. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. Clin Ther, 2012, 34 (1): 37-55.

[16] 徐晓琴,徐向荣,俞小英,何绍民.人工流产后宫腔内组织物残留的处理.重庆医学,2014,43 (26): 3497-3499.

[17] 张素伟,于月新.复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜的临床疗效研究.生殖医学杂志,2017,26 (5): 457-463.

(收稿日期: 2018-04-20)
(本文编辑: 林燕薇)