

先兆流产药物治疗策略进展

王安妮^{1,2}, 冯欣^{1*}, 赵志刚³

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026; 2. 首都医科大学药学院 临床药理学系, 北京 100069; 3. 首都医科大学 附属北京天坛医院 药学部, 北京 100050)

【摘要】 先兆流产可由母体疾患、胚胎因素、孕期生活习惯等多因素导致, 目前的治疗措施可分为手术治疗和非手术治疗, 而后者包含药物治疗和辅助措施。在先兆流产的药物治疗中, 可依据患者是否存在明确病因, 分为特异性与非特异性药物治疗。本文结合国内外最新研究进展, 对先兆流产的药物治疗策略进行综述, 内容包含对抗磷脂综合征、糖尿病、黄体功能不全和维生素缺乏等病症进行治疗, 并着重对孕激素补充的相关推荐进行综述。

【关键词】 先兆流产; 孕激素; 黄体酮

【中图分类号】 R969.3; R715

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0032-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.008

Progress in medicine treatment of threatened abortion

WANG An-ni^{1,2}, FENG Xin^{1*}, ZHAO Zhi-gang³

(1. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. Department of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Threatened abortion can be caused by multiple factors such as maternal disorders, embryo factors, and pregnancy habits. The current treatment measures comprise surgical treatment and non-surgical treatment, while the latter treatment mainly includes drug treatment and supplementary measure. In the medical treatment of threatened abortion, according to there is a definite cause of the disease, it can be divided into specific and non-specific drug treatment. Based on the latest research progress at home and abroad, this paper reviews the drug treatment strategies for threatened abortion, including the treatment of antiphospholipid syndrome, diabetes mellitus, luteal insufficiency and vitamin deficiency, and focuses on the related recommendations of progesterone supplementation.

【Key words】 threatened abortion; progestin; progesterone

随着我国二孩政策的推行, 女性平均生育年龄逐年升高, 使得高龄孕妇流产问题备受关注。符合政策的孕产妇分娩二孩的年龄较正常育龄妇女人群高^[1], 易出现妊娠期并发症与合并症。而高龄和妊娠期合并症, 正是先兆流产的高危因素。在群体研究中, 临床确诊的流产率约为12%~15%^[2]。但公开报道的病例仅为冰山一角, 有研究指出, 通过建立数学模型, 推算出有78%的受精卵都无法存活, 且常发生于临床诊断怀孕之前^[3]。Zhou等^[4]对

34 417例孕妇进行问卷调查, 指出怀孕期间感冒、装修、养宠物、住所附近100 m内的移动通信站和焦虑量表高分, 是北京地区自然流产的独立危险因素。提示妇幼保健工作正面临着严峻的挑战。

先兆流产是指在妊娠期20周前发生的流产, 即胚胎在无生机阶段出现的自发流产^[5]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其定义为, 胚胎或胎儿体重 ≤ 0.5 kg时发生的娩出或摘除。

[收稿日期] 2018-08-07

[作者简介] 王安妮, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)52273031; E-mail: wanganni0102@qq.com

[通信作者] *冯欣, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)52275128; E-mail: fengxin1115@126.com

中华医学会生殖医学分会关于《黄体支持与孕激素补充共识(2015)》^[6]指出,先兆流产需要综合评估患者情况后,再决定是否应用孕激素,而人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、促子宫肌肉松弛药物和补充维生素等治疗需要更多证据支持。

本文对近年来治疗先兆流产药物的相关研究进行综述,旨在为合理用药提供依据,为临床科研指出方向,体现临床药师的作用及价值。

1 流产的病因

以往观念中常将流产归结于单一因素致病,而现阶段的研究支持流产是由多因素共同导致的疾病,并认为这是一个不断蓄积的过程,当各个因素累积达到一定极限后引发流产^[7]。

1.1 母体因素

母体年龄与自发流产息息相关,<19岁和>35岁的女性,流产率都有大幅上升^[8]。另外,母体子宫结构异常、孕期创伤、既往有自然流产史等均是高危因素^[9]。随着人们生活质量不断改善,孕妇体重管理成为近些年的热点问题。一项前瞻性队列研究指出,从怀孕前12~8个月到怀孕4周后这段期间的体重持续增长,可能会导致流产^[10]。此外,糖尿病控制不佳、未治疗的甲状腺疾病^[11]、严重的系统性红斑狼疮^[12]、抗磷脂综合征等母体疾病也会导致流产发生。

1.2 胚胎因素

自然流产常见于胚胎染色体异常^[13],或发生在其暴露于致畸原后。Soler等^[14]对染色体异常进行了综述,指出1119份孕早期流产女性的绒毛膜样品中70.3%的样品存在染色体异常,最常见的是某个染色体的三体缺陷,并对基因相关疾病的病因学提出新定义。除此之外,神经管畸形等胎儿先天疾病也会导致流产。

1.3 其他因素

不良生活习惯,如吸烟^[15]、饮酒^[16]、吸毒、血清叶酸水平低或其他维生素、微量元素不足^[17]和孕期发热等均可导致流产,也有部分不明原因的自发流产。

2 治疗先兆流产的相关药物

面对有明确疾病的患者,如抗磷脂综合征、糖

尿病等,应给予特异性药物治疗。而对于其他无确切病因的患者,可给予非特异的支持治疗。

2.1 特异性药物

对于诊断为抗磷脂综合征等非炎症性自身免疫病的育龄女性,可应用阿司匹林、肝素和低分子肝素等抗凝药物提高生育率^[18-19]。Lu等^[20]对利用低剂量阿司匹林联合肝素或单独使用肝素策略,治疗抗磷脂综合征和习惯性流产女性的研究进行了荟萃分析,结果显示这两种治疗方法都可改善妊娠结局。

对于糖尿病和多囊卵巢综合征等孕期全身性的内分泌激素失调患者,可应用胰岛素和二甲双胍。二甲双胍为胰岛素增敏药,常用于因多囊卵巢综合征而不孕的妇女,减少高胰岛素血症所介导的雄激素过多症,使排卵和月经恢复正常,从而提高受孕机会^[21]。另外,一项回顾性研究表明,二甲双胍是一种可以安全替代胰岛素或作为额外治疗女性妊娠期糖尿病的药物。与胰岛素治疗组或饮食控制组相比,二甲双胍与母体或新生儿的并发症无相关性,证明其安全性尚可^[22]。

对于妊娠期甲状腺功能减退,左旋甲状腺素是否可降低不良妊娠结局存在争论^[23-24],有荟萃分析提出,妊娠期亚临床甲状腺功能减退与多种不良孕产妇、新生儿结局有关,但左旋甲状腺素对预防这些不良后果的作用仍不确定^[25]。

由此可知,面对有明确流产病因育龄女性的治疗应有的放矢,参考相关指南,应用特异性治疗药物来减少危险因素,从而提高生育率。

2.2 非特异性药物

不明原因的流产,困扰着大部分育龄妇女^[26]。其病因可能与黄体功能不全所引发的正常妊娠难以维持相关,但美国生殖医学学会委员会的一项结论认为,黄体期缺陷作为导致不孕的原因尚未得到证实^[27]。中华医学会生殖医学分会提出,对于黄体功能不全者,应进行黄体支持与孕激素补充。使用的药物主要包括黄体酮类、hCG、雌激素和促性腺激素释放激素-a。

黄体酮类药物主要包括醋酸甲羟孕酮、17-羟己酸孕酮酯、地屈孕酮和天然黄体酮。在应用醋酸甲羟孕酮治疗流产的研究中,没有发现其明显改善早期流产风险^[28]。尽管后期研究证明其无致畸风险^[29],但美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA) 仍认证醋酸甲羟孕酮为 X 类药物, 禁用于怀孕或可能怀孕的妇女。17-羟己酸孕酮酯是一种合成类孕激素, FDA 妊娠分级为 D 级。以往禁止用于孕早期预防流产, 但最新证据支持它在怀孕期间的使用, 即对于早产的高风险患者在孕 16 周后每周给予, 可降低早产率^[30]。对于地屈孕酮的在先兆流产方面的应用, 前瞻性临床试验、系统评价和荟萃分析证明, 其可改善有先兆流产或有流产史妇女的妊娠结局^[31]。

尽管应用孕酮和促孕剂治疗先兆流产已近 70 年, 但却没有强有力的证据支持它们的使用^[32], 且在孕激素补充后血清黄体酮水平的升高与妊娠结局的相关性不能确定^[33]。

对于 hCG 在先兆流产中的应用, 相关研究屈指可数。英国皇家妇产科医师学会、美国妇产学院、新加坡妇产学院都表示补充 hCG 对改善复发性流产的妊娠结局没有任何显著的益处。其 FDA 妊娠分级为 X 类药物, 故英国皇家妇产科医师学会建议其在妊娠早期应用^[34]。一项荟萃分析显示, hCG 组与无 hCG 组之间的流产发生率无统计学差异^[35], 故目前证据暂不支持常规使用 hCG 治疗先兆流产, 迫切需要更多高质量的随机对照研究来评估其在先兆流产中的作用。

除激素补充外, 一项观察性研究发现, 蔬菜、水果、牛奶和乳制品缺乏, 及高脂肪饮食均与流产风险的增加相关^[36]。一篇荟萃分析提出, 适当服用维生素补充剂, 可避免流产发生^[37]。

简而言之, 对于无明确原因的流产患者, 主要采取支持疗法。在黄体支持方面, 虽然有指南和共识的支持, 但限于孕妇为特殊人群, 随机对照研究开展极其困难, 涉及伦理等多方面因素, 所以相关可靠研究较少, 应权衡利弊后谨慎使用。

3 辅助措施

除药物治疗与支持外, 日常护理更是必不可少, 卧床休息、避免性交也作为先兆流产的干预措施。一项非随机对照试验表明, 在未使用药物的研究中, 额外的支持护理优于标准护理, 它可将流产的风险从 50% 降低到 25% 以下^[38], 故应关注辅助措施的治疗潜力。

综上, 相比于其他常见疾病而言, 先兆流产的药物治疗仍有待进一步研究。碍于妊娠期特殊人群

临床实验实现的困难性, 许多药物缺少临床随机对照研究数据, 且现有的数据多存在非随机和样本量小的弊端。以上现状使得高质量的荟萃分析和大数据分析在妊娠期用药领域炙手可热。所以, 在设计合理且符合伦理的大样本随机对照研究的同时, 也应注重文献的系统评价与既往病例的数据挖掘, 应充分利用现有文献资料和病例资源, 整理并总结药物安全应用的证据支持, 从而推动临床药物合理应用。

【参考文献】

- [1] 张雪, 刘凯波, 刘凤杰, 等. 北京市“单独二孩”政策对高危妊娠变化的初步分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4100-4102.
- [2] Wilcox A J, Weinberg C R, O'Connor J F, et al. Incidence of early loss of pregnancy[J]. N Engl J Med, 1988, 319(22): 1483-1484.
- [3] Roberts C J, Lowe C R. Letter: Where have all the conceptions gone[J]. Lancet, 1975, 1(7907): 636-637.
- [4] Zhou L Y, Zhang H X, Lan Y L, et al. Epidemiological investigation of risk factors of the pregnant women with early spontaneous abortion in Beijing[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(5): 345-349.
- [5] Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage[J]. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000, 14(5): 839-854.
- [6] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8.
- [7] Christiansen O B. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006, 18(3): 304-312.
- [8] Nybo Andersen A M, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study[J]. BMJ, 2000, 320(7251): 1708-1712.
- [9] Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, et al. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(11): 1365-1372.
- [10] Radin R G, Mumford S L, Sjaarda L A, et al. Recent attempted and actual weight change in relation to pregnancy loss: a prospective cohort study[J]. BJOG, 2017, 125(6): 676-684.
- [11] Andersen S L, Olsen J, Laurberg P. Hypothyroidism and pregnancy loss: comparison with hyperthyroidism and diabetes in a Danish population-based study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(6): 962-970.
- [12] Bundhun P K, Soogund M Z S, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following preg-

- nancy;a Meta-analysis of studies published between years 2001-2016[J]. J Autoimmun,2017,79:17-27.
- [13] Fan H T,Zhang M,Zhan P,et al. Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China [J]. Genet Mol Res, 2016, 15 (1): gmr. 15017443.
- [14] Soler A,Morales C,Madmont-Soler I,et al. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages; a series of 1011 consecutive chorionic villi sample karyotypes[J]. Cytogenet Genome Res,2017,152(2):81-89.
- [15] Maconochie N,Doyle P,Prior S,et al. Risk factors for first trimester miscarriage: results from a UK-population-based case-control study[J]. BJOG,2010,114(2):170-186.
- [16] Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption; risk factors for spontaneous abortion [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015,82(2):182-188.
- [17] Ahmadi R,Ziaei S,Parsay S. Association between nutritional status with spontaneous abortion [J]. Int J Fertil Steril, 2017, 10 (4):337-342.
- [18] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(6):407-410.
- [19] 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识[J]. 生殖医学杂志,2008,17(1):4-5.
- [20] Lu C,Liu Y,Jiang H L. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome;a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018 (10): 1299-1311.
- [21] Glueck C J,Wang P,Goldenberg N,et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin[J]. Hum Reprod,2002,17(11):2858-2864.
- [22] Marques P,Carvalho M R,Pinto L,et al. Metformin safety in the management of gestational diabetes [J]. Endocr Pract,2014,20(10):1022-1031.
- [23] Nazarpour S,Ramezani T F,Simbar M,et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176 (2):253-265.
- [24] Negro R,Schwartz A,Gismondi R,et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,11(4):186-187.
- [25] Maraka S,Ospina N M,O'Keeffe D T,et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy;a systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid,2016,26(4):580-590.
- [26] Karim S,Jamal H S,Rouzi A,et al. Genomic answers for recurrent spontaneous abortion in Saudi Arabia;an array comparative genomic hybridization approach[J]. Reprod Biol,2017,17(2):133-143.
- [27] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency; a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2015, 103 (4): e27-e32.
- [28] Ben-Haroush A,Yogev Y,Mashiach R,et al. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma;possible benefit of bed-rest[J]. Isr Med Assoc J,2003,5(6):422-424.
- [29] Yovich J L,Turner S R,Draper R. Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects[J]. Teratology,1988,38(2):135-144.
- [30] Meis P J,Klebanoff M,Thom E,et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate [J]. N Engl J Med,2003,348(24):2379-2385.
- [31] Mirza F G,Patki A,Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol,2016,32(2):97-106.
- [32] Tien J C,Tan T Y. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages [J]. Singapore Med J, 2007, 48 (12): 1074-1090.
- [33] Boza A,Api M,Kayatas S,et al. Is progestogen supplementation necessary to prevent abortion [J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36 (8):1076-1079.
- [34] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage [EB/OL] (2018-02-22) [2018-06-16]. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf.
- [35] Devaseelan P,Fogarty P P,Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev,2010(5):CD007422.
- [36] Di Cintio E,Parazzini F,Chatenoud L,et al. Dietary factors and risk of spontaneous abortion [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2001,95(1):132-136.
- [37] Balogun O O,da Silva Lopes K,Ota E,et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage [J]. Cochrane Database Syst Rev,2016(5):CD004073.
- [38] Clifford K,Rai R,Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage [J]. Hum Reprod, 1997,12(2):387-389.

(本文编辑:周园)