

清宫术前使用米非司酮治疗子宫瘢痕妊娠的临床效果及安全性分析

何叶^a, 史娟娟^a, 杨坤正^a, 勾娟^a, 金全芳^b, 李华^{a*}

(十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院 a. 妇科; b. 妇产科, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的:探讨清宫术前使用米非司酮治疗子宫瘢痕妊娠的临床效果及安全性。**方法:**选择2015年7月至2018年4月在十堰市人民医院诊治的子宫瘢痕妊娠患者78例作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组40例与观察组38例,对照组给予常规清宫术治疗,观察组在对照组治疗的基础上在术前使用米非司酮治疗,记录2组患者预后效果与安全性。**结果:**2组患者手术时间、术中出血量差异无统计学意义($P>0.05$),观察组的阴道出血时间、住院时间[(5.22±1.24)d和(11.67±3.13)d]显著少于对照组[(8.68±1.33)d和(14.22±2.82)d]($P<0.05$)。观察组术后30d的总有效率为100.0%,显著高于对照组的87.5%($P<0.05$)。2组患者术前3d血清人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)水平差异无统计学意义($P>0.05$),观察组术后1d与术后30d的血清 β -HCG水平[(1122±1111)mIU·mL⁻¹和(7.13±10.62)mIU·mL⁻¹]显著低于对照组[(2483±724)mIU·mL⁻¹和(34.33±11.44)mIU·mL⁻¹]($P<0.05$)。观察组术后30d的膀胱损伤、感染、病灶残留等发生率为2.6%,显著低于对照组的17.5%($P<0.05$)。**结论:**清宫术前使用米非司酮能够提高治疗子宫瘢痕妊娠的临床效果及安全性,促进血清 β -HCG水平下降,从而促进患者康复。

【关键词】米非司酮;清宫术;子宫瘢痕妊娠

【中图分类号】R984; R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)11-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.014

Analysis of clinical effect and safety of mifepristone in the treatment of uterine scar pregnancy before uterine curettage

HE Ye^a, SHI Juan-juan^a, YANG Kun-zheng^a, GOU Juan^a, JIN Quan-fang^b, LI Hua^{a*}

(a. Department of Gynaecology; b. Department of Obstetrics and Gynaecology, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical effect and safety of mifepristone in the treatment of uterine scar pregnancy before uterine curettage. **Methods:** From July 2015 to April 2018, 78 patients with uterine scar pregnancy who were treated in Shiyan Renmin Hospital were selected and were divided into the 40 patients in the control group and 38 patients in the observation group accorded to the random number table. The patients in the control group were treated with routine uterine curettage, the observation group were treated with preoperative mifepristone on the basis of the control group. The prognosis and safety of the two groups were recorded. **Results:** There were no significant difference in the operation time and intraoperative blood loss compared between the two groups ($P>0.05$). The vaginal bleeding time and hospital stay time in the observation group [(5.22±1.24)d and (11.67±3.13)d] were significantly lower than those in the control group [(8.68±1.33)d and (14.22±2.82)d] ($P<0.05$). There were no significant difference in serum β -human chorionic gonadotrophin (β -HCG) levels compared between the two groups in preoperative 3 days ($P>0.05$). The postoperative 1 day and 30 days level of serum β -HCG in the observation group [(1122±1111)mIU·mL⁻¹ and (7.13±10.62)mIU·mL⁻¹] were significantly lower than that in the control group [(2483±724)mIU·mL⁻¹ and (34.33±11.44)mIU·mL⁻¹] ($P<0.05$). The postoperative 30 days of total effective rates of the observation group were 100.0%, which were significantly higher than that of the control group (87.5%) ($P<0.05$). The postoperative 30 days of incidences such as bladder injury, infection and residual lesions in the observation

[收稿日期] 2019-07-29

[作者简介] 何叶,女,大学本科,主管护师;研究方向:妇科疾病的诊断及护理;Tel:13971925521;E-mail:heye5521@163.com

[通信作者] *李华,女,大学本科,副主任护师;研究方向:妇科疾病的诊断及护理;Tel:18371975725;E-mail:lihuua5725@163.com

group were 2.6%, which were significantly lower than that of the control group (17.5%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Preoperative mifepristone can improve the clinical efficacy and safety in the treatment of uterine scar pregnancy, and promote the continuous decline of serum β -HCG level, thus promote the recovery of patients.

【Key words】 mifepristone; uterine curettage; uterine scar pregnancy

子宫瘢痕妊娠是指受精卵着床部位位于剖宫产的子宫瘢痕处的一种异位妊娠。随着剖宫产率的增高, 该病在我国的发生率呈上升趋势^[1-2]。因其没有特殊的临床特征, 容易被漏诊或误诊^[3]。子宫瘢痕妊娠不管妊娠继续还是引产均面临较大风险^[4-5], 手术为该病的主要治疗方法, 主要采用清宫术进行治疗, 但是该方法对患者的创伤比较大, 单独应用的临床效果与安全性一直受到质疑^[6-7]。米非司酮是孕激素受体拮抗剂, 与孕酮受体有很强亲和力, 能通过对绒毛膜滋养细胞的杀伤及促凋亡作用等, 促进瘢痕组织的坏死^[8]; 有利于宫颈的软化与扩张, 减少阴道出血量及胎盘胎膜残留, 从而缩短产程, 提高引产成功率^[9-10]。本文具体探讨了清宫术前使用米非司酮治疗子宫瘢痕妊娠的临床效果及安全性, 希望为子宫瘢痕妊娠提供有效的治疗策略。本研究已通过本院伦理委员会批准, 并与所有患者签署知情同意书。

1 资料与方法

1.1 资料

2015年7月至2018年4月选择在十堰市人民医院诊治的子宫瘢痕妊娠患者。纳入标准: ①年龄20~40岁; ②通过超声检查、人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)及术后病理检查结果诊断为子宫瘢痕妊娠^[2-3]; ③病理性质为内生型, 孕囊位于子宫前壁峡部剖宫产瘢痕处。排除标准: ①其他部位妊娠; ②合并其他类型严重的内科疾病或禁忌证; ③临床资料缺乏者。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入研究期间内符合标准的全部患者, 根据随机数字表法把患者分为对照组与观察组。

1.2.2 治疗方法 对照组: 给予常规清宫术治疗, 患者取膀胱截石位, 严格消毒后铺无菌巾单, 麻醉成功后在超声引导下清宫术, 消毒阴道及宫颈, 暴露并扩张宫颈, 宫颈钳挟持宫颈前唇, 用7号吸管

负压吸引出孕囊, 清除宫内组织。观察组: 在对照组治疗的基础上术前使用米非司酮治疗, 口服米非司酮(批准文号: 国药准字 H10950202; 生产厂家: 上海新华制药有限公司) 50 mg, 每日2次, 共3 d。

1.2.3 观察指标 ①记录2组的术中出血量、手术时间、阴道出血时间及住院时间等指标。②记录2组术前3 d、术后1 d和30 d血清 β -HCG水平。③记录2组在术后30 d出现的膀胱损伤、感染、病灶残留等情况。

1.2.4 疗效判定 在术后30 d进行判定。显效: 血清 β -HCG水平15 d内基本恢复正常, 临床症状和体征消失; 有效: 血清 β -HCG水平30 d内基本恢复正常, 临床症状和体征显著改善; 无效: 未达到以上标准或者出现恶化的情况。总有效率 = (显效 + 有效) / 组内例数 \times 100.0%。

1.3 统计分析

使用SPSS 19.00软件进行数据分析。以百分比和均数 \pm 标准差表示计数数据与计量数据, 采用 t 检验与 χ^2 检验进行比较, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者78例, 其中对照组40例、观察组38例。2组患者的停经时间、年龄及剖宫产次等基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组患者一般资料比较

一般情况	对照组 ($n = 40$)	观察组 ($n = 38$)	t 值	P 值
年龄(岁)	29.44 \pm 2.49	29.13 \pm 3.82	0.374	0.744
停经时间(d)	52.20 \pm 8.24	51.88 \pm 9.11	0.533	0.566
剖宫产次(次)	2.11 \pm 0.24	1.98 \pm 0.45	0.353	0.713
距上次剖宫产时间(年)	2.10 \pm 0.42	2.00 \pm 0.82	0.182	0.878
孕囊直径(cm)	2.18 \pm 0.64	2.11 \pm 0.78	0.122	0.944

2.2 2组患者围手术期指标比较

2组患者手术时间、术中出血量差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)，观察组阴道出血时间、住院时间显著少于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者围手术期指标比较

指标	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=38$)	t 值	P 值
手术时间(min)	76.33 ± 11.48	77.14 ± 12.05	0.755	0.423
术中出血量(mL)	85.20 ± 11.85	84.76 ± 12.51	0.567	0.599
阴道出血时间(d)	8.68 ± 1.33	5.22 ± 1.24	8.742	0.003
住院时间(d)	14.22 ± 2.84	11.67 ± 3.11	5.677	0.021

2.3 2 组患者手术前后血清 β -HCG 水平比较

2 组患者术前 3 d 血清 β -HCG 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，观察组术后 1 d 与术后 30 d 的血清 β -HCG 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者手术前后血清 β -HCG 水平比较($\text{mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$)

时间	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=38$)	t 值	P 值
术前 3 d	7459 ± 1176	7304 ± 1589	0.087	0.962
术后 1 d	2483 ± 724	1122 ± 1111	14.003	0.000
术后 30 d	3433 ± 1144	713 ± 1062	28.014	0.000

2.4 2 组患者总有效率比较

观察组术后 30 d 的总有效率为 100.0% (显效 35 例、有效 3 例、无效 0 例)，显著高于对照组的 87.5% (显效 30 例、有效 5 例、无效 5 例)，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.075$, $P < 0.05$)。

2.5 2 组患者安全性比较

观察组术后 30 d 的膀胱损伤 (0 例)、感染 (1 例)、病灶残留 (0 例) 等发生率为 2.6%，显著低于对照组 (3 例、3 例与 1 例) 的 17.5%，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.680$, $P < 0.05$)。

3 讨论

子宫瘢痕妊娠指孕囊或囊胚着床于剖宫产后的子宫切口瘢痕处，属于比较罕见的异位妊娠特殊类型^[11]。近年来随着剖宫产率的升高，子宫瘢痕妊娠的发生率也显著增加^[12]。该病被诊断之后需要立即进行处理，将妊娠物排除，避免出血情况发生，并尽量保留生育功能。其方法主要包括全身用药、病灶局部注射及手术治疗等^[13-14]。手术治疗可快速清除病灶，对于保守治疗失败的患者是一种有效的补

救措施^[15]，但是对患者的创伤比较大，术后恢复比较慢，并存在一定的手术失败率。

宫颈情况是手术成功的主要决定因素，米非司酮通过拮抗孕激素受体及雌激素受体，能够降低局部血流的灌注，抑制新生血管的形成^[16]；也可拮抗因持续性的雌孕激素受体激活导致的绒毛膜滋养细胞的增殖，促进血管的萎缩，促进滋养细胞的凋亡，能够提高手术成功率^[17]。本研究显示 2 组手术时间、术中出血量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，观察组的阴道出血时间、住院时间显著少于对照组 ($P < 0.05$)；观察组术后 30 d 的总有效率为 100.0%，显著高于对照组的 87.5% ($P < 0.05$)，表明术前使用米非司酮能够提高手术效果，促进患者的康复。主要在于米非司酮使蜕膜组织发生变性坏死，加强子宫收缩，为后续手术治疗提供了基础^[18]。

目前还未明确子宫瘢痕妊娠的发病机制，公认的发病因素主要包括剖切口瘢痕宽大、组织胺生化异常、内分泌紊乱等。如果对子宫瘢痕妊娠不及时进行诊治，将会出现腹腔内大出血、子宫破裂情况，对孕妇的身心健康以及生命安全产生严重威胁^[19-20]。清宫术为该病的主要治疗方法，特别是当前的微创清宫术可对病灶累及范围、病灶浸润深度、局部血流供应情况进行有效的观察，从而进行组织的切割及止血等常规操作^[21]。但是单纯术后血清 β -HCG 水平持续不下降的风险较高，同时术后并发症的风险仍然较高^[22]。本研究显示 2 组患者术前 3 d 血清 β -HCG 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，术后 1 d 与术后 30 d 观察组的血清 β -HCG 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)；观察组术后 30 d 的膀胱损伤、感染、病灶残留等发生率为 2.6%，显著低于对照组的 17.5% ($P < 0.05$)。从机制上分析，米非司酮能够通过拮抗绒毛膜滋养细胞的杀伤及促凋亡作用等，降低局部血管丛的分布密度，促进瘢痕组织的坏死，降低其后清宫过程中并发症的风险^[23-24]。并且该方法可抑制毛细血管的新生，降低瘢痕组织部位的血流灌注水平，从而保障了后续手术治疗的效果^[25]。

该研究存在一定的不足，纳入样本数量过少，且米非司酮的具体作用机制还不够明确，长期使用米非司酮可能存在一定的不良反应，将在后续研究中深入分析。

总之, 术前使用米非司酮能够提高清宫术治疗子宫瘢痕妊娠的临床效果及安全性, 促进血清 β -HCG 水平持续下降, 从而促进患者康复。

【参考文献】

- [1] 袁方, 魏伟, 曹庆玲, 等. 超声诊断子宫疤痕妊娠及对治疗方案的指导意义[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(8): 574-576.
- [2] Li Y Y, Yin Z Y, Li S, et al. Comparison of transvaginal surgery and methotrexate/mifepristone-combined transcervical resection in the treatment of cesarean scar pregnancy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12): 2957-2963.
- [3] Pan Y, Liu M B. The value of hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy: a report of 44 cases[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(2): 139-142.
- [4] 赵玲. 甲氨蝶呤囊内注射联合米非司酮治疗疤痕妊娠的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 18-20.
- [5] Sharma C, Soni A, Soni P K, et al. A retrospective case-control study evaluating the role of mifepristone for induction of labor in women with previous cesarean section[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(Suppl): S30-S37.
- [6] 胡爱萍, 马冬梅, 吴玉霞. 甲氨蝶呤不同给药方式联合米非司酮和B超引导清宫术治疗疤痕妊娠和调节Th1/Th2细胞因子的效果比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 117-120.
- [7] Sharp A, Navaratnam K, Abreu P, et al. Short versus standard mifepristone and misoprostol regimen for second-and third-trimester termination of pregnancy for fetal anomaly[J]. Fetal Diagn Ther, 2016, 39(2): 140-146.
- [8] Zong L, Liu Y, Zhou Y, et al. Successful treatment of a recurrent cesarean scar pregnancy by transvaginal cesarean scar pregnancy lesion resection; a case report[J]. J Reprod Med, 2016, 61(11-12): 595-597.
- [9] 张秀丽, 黄星球. B超引导下孕囊内注射甲氨蝶呤联合米非司酮治疗子宫疤痕妊娠的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(18): 112-114.
- [10] Buskmiller C. The ethics of interstitial and cesarean scar ectopic pregnancies: four case studies and a review of the literature[J]. Linacre Q, 2018, 85(3): 252-269.
- [11] 吕冰清, 谢熙, 刘超斌. 176例剖宫产疤痕部位妊娠治疗方式选择及预后分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 240-244.
- [12] Can S, Kirpinar G, Dural O, et al. Efficacy of a new crosslinked hyaluronan gel in the prevention of intrauterine adhesions[J]. Jsls, 2018, 22(4): e2018. 00036.
- [13] Grechukhina O, Deshmukh U, Fan L, et al. Cesarean scar pregnancy, incidence, and recurrence: five-year experience at a single tertiary care referral center[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(5): 1285-1295.
- [14] 张月桃, 李琼珍, 郑晓霞, 等. 两种不同手术方式治疗剖宫产术后疤痕妊娠患者的效果比较[J]. 内科, 2017, 12(1): 86-87, 118.
- [15] Kim S Y, Yoon S R, Kim M J, et al. Cesarean scar pregnancy: diagnosis and management between 2003 and 2015 in a single center[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(5): 688-691.
- [16] Li Y, Lu L, Wang W, et al. Retrospective study of patients with cesarean scar pregnancies treated by uterine artery chemoembolization and curettage[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(2): 172-177.
- [17] Liu J, Chai Y, Yu Y, et al. The value of 3-dimensional color doppler in predicting intraoperative hemorrhage for cesarean scar pregnancy[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(33): e11969.
- [18] 解春燕. 米非司酮配伍米索前列醇用于妊娠13~21周瘢痕子宫引产的疗效分析[J]. 陕西医学杂志, 2014, (12): 1689-1690.
- [19] Qiu J, Fu Y, Xu J, et al. Analysis on clinical effects of dilation and curettage guided by ultrasonography versus hysteroscopy after uterine artery embolization in the treatment of cesarean scar pregnancy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15(7): 83-89.
- [20] Tymon-Rosario J, Chuang M. Selective reduction of a heterotopic cesarean scar pregnancy complicated by septic abortion[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2018: 6478589.
- [21] 王娟, 李洁, 刘虹. 米非司酮口服联合依沙吖啶羊膜腔注射对疤痕子宫中期妊娠的引产效果及安全性评价[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 45-47.
- [22] 连成瑛, 陈秀娟, 林元, 等. 224例剖宫产术后子宫疤痕妊娠不同治疗方法的临床疗效分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(8): 603-607.
- [23] Vo T M, Van T, Nguyen L, et al. Management of cesarean scar pregnancy among vietnamese women[J]. Gynecol Minim Invasive Ther, 2019, 8(1): 12-18.
- [24] 王秋香. 米非司酮配伍米索前列醇用于疤痕子宫中期妊娠引产的临床观察[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2014, (2): 127-129.
- [25] Yang X, Wei X Q, Feng D, et al. Massive hemorrhage from a unique old cesarean scar ectopic pregnancy with negative urine and serum beta-HCG: a rare case report[J]. Postgrad Med, 2018, 130(8): 708-711.

(本文编辑: 任洁)