

间苯三酚联合孕激素治疗先兆流产合并宫腔积液疗效观察

陈丽华 魏仕兰 邓秋夏 李华 王紫媚 刘英芳*

(贺州市人民医院 广西贺州市 542800)

摘要:目的:观察间苯三酚联合孕激素治疗先兆流产合并宫腔积液疗效观察。通过对2022年6月至2023年9月期间在我院妇科二病区保胎的先兆流产合并宫腔积液患者进行研究,以确定两组患者阴道流血、腰酸腹痛消失时间,监测血清内分泌激素(β -HCG、E2、P)水平;超声监测胎儿发育情况及宫腔积液变化情况。结果:用药2周的 β -HCG、妊娠成功率的数值试验组高于对照组, $P < 0.05$,有统计学意义;阴道流血消失天数、腰酸腹痛消失天数、用药1周宫腔积液数值、用药2周宫腔积液数值试验组低于对照组, $P < 0.05$,有统计学意义。经过研究发现,间苯三酚联合孕激素对先兆流产合并宫腔积液的病人,其宫腔积液的吸收明显优于对照组,而且用药2周的 β -HCG检测结果也显示出这种联合孕激素的作用,比仅仅使用孕激素更为明显,它不仅能够更好地促进宫腔积液的吸收,还可以显著减轻病人的阴道流血症状并降低其疼痛感,有效提升临床效果,具备良好的临床应用前景。

关键词:间苯三酚;孕激素;早期先兆流产;宫腔积液;联合用药

Observation on the therapeutic effect of the combination of phloroglucinol and progesterone in the treatment of threatened miscarriage with uterine cavity effusion

Chen Lihua, Wei Shilan, Deng Qiuxia, Li Hua, Wang Zimei, Liu Yingfang* (Hezhou People's Hospital, Hezhou City, Guangxi 542800)

(Observation on the therapeutic effect of combination of phloroglucinol and progesterone in the treatment of threatened miscarriage with uterine cavity effusion, Hezhou City Scientific Research and Technology Development Plan Project, Hezhou Science and Technology 202262)

Abstract: Objective: To observe the therapeutic effect of the combination of phloroglucinol and progesterone in the treatment of threatened miscarriage with uterine cavity effusion. A study was conducted on patients with threatened miscarriage and uterine cavity effusion who were admitted to the second gynecological ward of our hospital for fetal preservation from June 2022 to September 2023, in order to determine the disappearance time of vaginal bleeding, lower back pain, and abdominal pain in both groups of patients, and to monitor serum endocrine hormones (β -HCG, E2, P) levels; Ultrasound monitoring of fetal development and changes in uterine fluid accumulation. Result: After 2 weeks of medication β - The numerical values of HCG and pregnancy success rate in the experimental group were higher than those in the control group, with $P < 0.05$, indicating statistical significance; The number of days for vaginal bleeding to disappear, the number of days for lower back pain and abdominal pain to disappear, the value of intrauterine fluid accumulation after 1 week of medication, and the value of intrauterine fluid accumulation after 2 weeks of medication in the experimental group were lower than those in the control group, with $P < 0.05$ and statistically significant. After research, it was found that the combination of phloroglucinol and progesterone significantly improved the absorption of uterine fluid in patients with threatened miscarriage complicated by uterine cavity effusion compared to the control group, and the medication was effective for 2 weeks β - The HCG test results also showed that the combined effect of progesterone is more significant than using progesterone alone. It can not only better promote the absorption of uterine fluid, but also significantly reduce the symptoms of vaginal bleeding in patients and reduce their pain, effectively improving clinical efficacy, and has good clinical application prospects.

Keywords: p-phenylenetriazole; Progesterone; Early threatened miscarriage; Uterine cavity effusion; Combination therapy

先兆流产患者的临床表现为阴道少量流血伴或不伴小腹疼痛、腰部酸痛等,在临床中比较常见,随着病情

的进展,可发展为难免流产或流产^[1]。妊娠合并宫腔积液是复发性流产或先兆流产病人常见的一种可通过超声

检查得以发现的临床表现,可伴或不伴阴道出血、腰酸、腹痛症状^[2]。若宫腔积液越来越多,覆盖范围越来越大,会促使子宫收缩,造成下腹胀痛或腰部酸痛,可干扰胚胎发育,造成流产,有研究表明先兆流产合并宫腔积液的病例流产率达到20%以上^[3]。寻找能减少或消除宫腔积液的治疗方法,对于妊娠合并宫腔积液患者能够持续妊娠起到重要的作用。孕激素在众多治疗先兆流产的药物中,是最早及运用最广泛的,但当早期先兆流产合并宫腔积液时,单纯使用孕激素,对宫腔积液的吸收未见明显效果。因此,寻找更为有效的治疗方式为当前临床重要研究课题。本研究观察间苯三酚联合孕激素治疗先兆流产合并宫腔积液的临床效果,现报道如下。

1.资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年6月至2023年9月到我院妇科二病区保胎的94例孕周6~12周的先兆流产合并宫腔积液的女性,年龄介于20~35之间,均被纳入本次研究范围。受访者将被随机划分成两组,其中,对照组接受黄体酮注射液肌注以及地屈孕酮片的治疗;试验组除接受与对照组一样的药物外,同时还需要使用间苯三酚80mg+250ml的5%葡萄糖注射液,并进行静脉滴注,每天滴入总量 $\leq 200\text{mg}$ 。比较两组的妊娠结局及阴道流血、腰酸腹痛消失时间;监测血清内分泌激素(β -HCG、E2、P)水平;超声监测胎儿发育情况及宫腔积液变化情况。对照组年龄范围在20~35岁之间,平均年龄(28.59 ± 3.594)岁;孕周范围在6~12周之间,平均孕周(6.7856 ± 0.78776)周;试验组年龄范围在20~35岁之间,平均年龄(27.53 ± 3.610)岁;孕周范围在6~12周之间,平均孕周(7.408 ± 1.01828)周;其中,首次妊娠29例,再次妊娠65例。两组受试者一般资料不存在显著差异($P \geq 0.05$),具有可比性。在获得了医院伦理委员会的认可后,本次研究正式启动。

1.2 选择标准

1.2.1 诊断标准:(1)根据B超检查结果,确定孕期为超过6周、小于12周,且有宫腔积液的情况;

(2)怀孕后伴或不伴阴道出血、腰酸、腹痛症状;(3)孕周与子宫大小相符;(4)宫颈口未开,无妊娠物排出。

1.2.2 纳入标准:入组患者符合《妇产科学》第9版^[4]制定的先兆流产诊断标准,②B超检查显示宫腔有积液;③可提供完整的临床资料;④患者没有心理健康问题;⑤参与此项研究的患者和家庭成员已经获得了相关信息,并签署了相应的知情同意书。

1.2.3 排除标准:①患有生殖器官畸形的病人;②B超检查显示出胎儿存在发育问题的病人;③患有严重的心脏、肝功能、肾脏或血液系统病变的人群;④患有本项目所采用的医疗药品过敏的人群。

1.3 方法 对照组接受黄体酮注射液肌注及地屈孕酮片的治疗,即肌肉注射黄体酮注射液(广州白云山明兴制药有限公司,国药准字H44020229规格:1ml:20mg)20mg,每天1次;口服地屈孕酮片(Abbott Healthcare Products B.V.批准文号H20170221)治疗,1次10mg,每日2次,间隔12h。试验组接收与对照组一样的药物外加用间苯三酚(南京恒生制药有限公司生产,国药准字H20046766,规格:40mg/支)治疗,方法:黄体酮注射液、地屈孕酮片用法、用量同于对照组;间苯三酚在使用前,取适量5%葡萄糖注射液250ml进行溶解,每次剂量为80mg,通过静脉滴注的方式给药,滴速30~40滴/min,每天滴入总量 $\leq 200\text{mg}$ 。两组均连续治疗14天,每周复查一次各项研究指标。

1.4 观察指标 通过对两组患者治疗前、治疗1周后、治疗2周后 β -HCG、E2、P、胎儿头臀长(CRL)及宫腔积液的测量,比较两组受试者阴道流血、腰酸腹痛消失时间。

1.5 统计学处理 通过SPSS25.0软件系统进行分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料采用例(%)或四分位法表示,采用 X^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.结果

2.1 两组受试者一般情况比较见表1

表 1 两组受试者一般情况比较

项目	黄体酮注射液+地屈孕酮片)	黄体酮注射液+地屈孕酮片+间苯三酚)	T/X ²	P 值
年龄	28.59 ± 3.594	27.53 ± 3.610	1.363	0.176
BMI	20.73 (19.84, 21.88)	20.32 (19.53, 21.73)	12.213	1.000
Hb%	123.50 (114.50, 129.25)	122.0 (117.0, 130.75)	27.021	0.831
孕周	6.7856 ± 0.78776	7.408 ± 1.01828	3.943	0.05

注:两组间在年龄、Hb、BMI 水平上相比较,P>0.05,差异无统计学意义;两组间在孕周水平上相比较,P=0.05,差异无统计学意义。

2.2 两组受试者妊娠结局、阴道流血消失天数、腰酸腹痛消失天数比较见表 2

表 2 两组受试者妊娠结局、阴道流血消失天数、腰酸腹痛消失天数比较

项目	对照组(黄体酮注射液+地屈孕酮片)	试验组(黄体酮注射液+地屈孕酮片+间苯三酚)	P 值
妊娠成功	1.00 (1.00,1.00)	1.00 (1.00,1.00)	< 0.05
阴道流血消失天数	0.00(0.00,3.00)	0.00(0.00,0.00)	< 0.05
腰酸腹痛消失天数	0.50 (0.00,2.00)	0.00(0.00,3.00)	< 0.05

注:两组间在妊娠结局、阴道流血消失天数、腰酸腹痛消失天数水平上相比较,P<0.05,差异有统计学意义

2.3 两组受试者分别在治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周 β-HCG、E2、P 水平比较见表 3

表 3 两组受试者分别在治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周 β-HCG、E2、P 水平

组别	β-HCG (IU/L)	E2 (pmol/L)	P (nmol/L)
治疗前			
对照组	81937.5 (34967.75, 179365.5)	2358.51 (1780.63, 3721.065)	81.1609 ± 28.22766
试验组	97972 (49342, 145867.75)	2468.03 (1641.65, 3574.55)	80.6213 ± 28.44429
P 值	1.000	1.000	0.930
治疗 1 周			
对照组	143789.25 ± 76570.23	3335.035 (2331.19, 4888.14)	81.0829 ± 25.05621
试验组	141193.95 ± 72256.86	3310.215 (1983.5375, 4312.1775)	89.169 ± 25.01935
P 值	0.772	1.000	0.921
治疗 2 周			
对照组	173566.62 ± 56977.40	4398.73 (3168.325, 5924.73)	90.2541 ± 23.64995
试验组	179848.58 ± 73475.62	3939 (2584.9475, 6152.085)	82.9793 ± 24.35626
P 值	< 0.05	1.000	0.658

注:两组间试验组自治疗 2 周开始,β-HCG 值较对照组有显著升高(P<0.05,有统计学意义)。

表 4 两组受试者分别在治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周胎儿头臀长(CRL)及宫腔积液水平

2.4 两组受试者分别在治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周胎儿头臀长(CRL)及宫腔积液水平比较见表 4

组别	胎儿头臀长 (CRL 值 mm)	宫腔积液 (mm ³)
----	--------------------	--------------------------

治疗前		
对照组	5 (3.075, 8.25)	1.06 (0.3975, 2.495)
试验组	8 (5, 13)	1.565 (0.5575, 4.5125)
P 值	< 0.05	1.000
治疗 1 周		
对照组	11.5 (8.75, 15.25)	1.28 (0.435, 3.4925)
试验组	13 (9.25, 18)	1.48 (0.4475, 5.215)
P 值	< 0.05	< 0.05
治疗 2 周		
对照组	19 (17, 22.25)	0.85 (0, 3.095)
试验组	20.5 (16.25, 27)	1.89 (0.4325, 6.1775)
P 值	< 0.05	< 0.05

注:两组间试验组自治疗 1 周开始,在 B 超测量宫腔积液值相比较,P < 0.05,有统计学意义;两组间在 B 超测量 CRL 值相比较,P<0.05,差异有统计学意义。

2.5 安全性评价

两组受试者治疗期间均未见毒副作用。经过详细检查,我们发现患者的肝肾功能正常,电解质水平良好,血液检查和 B 超和心电图均未出现问题。试验组和对对照组治疗期间各有 1 名受试者在服药期间出现轻度腹泻、呕吐症状,嘱其调整饮食后腹泻、呕吐消失。

3. 讨论

引起先兆流产的原因相对复杂,若不及时治疗,很有可能导致流产,但积极有效的早期保胎干预可有效地改善患者的预后和妊娠结局^[5-7]。妊娠合并宫腔积液是复发性流产或先兆流产患者常见的一种可通过超声检查得以发现的临床表现,可见胎膜与蜕膜之间部分分离,围绕孕囊周围呈现点状、线状或不规则的液性暗区,可伴或不伴有阴道出血、腰酸、腹痛症状^[2]。妊娠合并宫腔积液可影响妊娠结局,在孕早期出现会增加胚胎发育不良、自然流产、早产等风险^[8-9]。如果宫腔积液存在于孕早期,一些女性或许会感到下腹疼痛和阴道出血,但也有一些人或许没有明显的症状,但通过 B 超检查可以看到^[10]。孕早期若包蜕膜或底蜕膜下出现积液均会影响妊

娠,增加妊娠丢失率^[11]。若宫腔积液越来越多,覆盖范围越来越大,会促使子宫收缩,造成下腹胀痛或腰部酸痛,可干扰胚胎发育,造成流产,有研究表明先兆流产合并宫腔积液的病例流产率达到 20%以上^[3]。因此,体现出了早期诊断和干预的关键性,而寻找能减少或消除宫腔积液的治疗方法,对于此类患者能够持续妊娠起到非常重要的作用。孕激素是最早及运用最多的治疗先兆流产的药物,也是目前指南唯一明确提出可用于治疗妊娠 20 周以前先兆流产的药物^[12]。孕激素可以显著减轻子宫的紧张程度,并且减少其对缩宫素的反应,进而有助于胚胎的生长发育^[13]。孕激素主要包括地屈孕酮和黄体酮。地屈孕酮有着独特的分子物质构成,它的活性可以有效地激活孕酮的受体,对子宫收缩进行抑制,因而有助于减少孕妇的流产率^[4]。黄体酮也有着重要的药理意义,它的活性可以增加子宫内膜的厚度,进而增强子宫内膜腺体的生长发育,调节由于黄体功能不足引起的低孕激素水平,缓解先兆流产的症状,并有助于预防和控制妊娠的最终结果^[15]。通过肌肉注射,可以获得和体内黄体相同的疗效^[16]。然而,在早期先兆流产伴随宫腔积液的情况下,仅仅依靠孕激素的治疗并无太大的改善。间苯三酚是亲肌性解痉药,选择性对痉挛的平滑肌起作用,对正常的平滑肌基本没有影响^[17]。这种药物的副作用很低,几乎没有危害心脏的风险,同时也能够减轻一些妊娠期的早孕反应,如呕吐等。经过严格的试验表明间苯三酚安全性高,无致畸致癌作用,对孕妇和胎儿均安全。刘梅兰和其他研究人员发现,使用间苯三酚治疗先兆流产的疗程更加有效^[18],在孕早期可以明显改善孕妇体内 HCG 水平,它既能抑制子宫收缩,又能缓解患者的腰骶酸痛,还能降低阴道流血的发生,并且还具备调节心理状态的作用。此外,与传统的保胎药相比,使用间苯三酚治疗先兆流产的疗程更加顺利,而且副作用也更小。此次研究结果显示:治疗前,两组 β-HCG 水平基本一致 (P > 0.05);治疗 2 周开始,试验组 β-HCG 水平已明显升高, (P < 0.05),本研究结果与刘

梅兰^[18]等人的研究结果基本一致。这一研究结果说明,孕激素联合间苯三酚治疗先兆流产合并宫腔积液的患者,可使患者 β -HCG水平提高。 β -HCG的功能在于通过对黄体产生刺激,促进雌激素的分泌,并维持早期黄体的生长,进而让妊娠得以继续。本研究中使用的间苯三酚对生殖泌尿系统及胃肠道系统平滑肌具有较强的改善作用,从而减少胆碱能引起的副作用,对胎儿发育无不良影响,对患者妊娠质量具有一定保障^[19]。临床毒理试验得出,间苯三酚的安全性比较高,无致畸、致癌作用^[20]。还有研究^[21]显示,几乎所有的宫缩抑制剂和大部分解痉药都不能适用于妊娠早期,而间苯三酚是唯一可用药物,属于FDA B类药,基本不会对母体产生副作用,另外对于重要器官、血液、组织及生化指标等都没有明显不良影响。经过实证检测,间苯三酚在先兆流产合并宫腔积液的患者的治疗中表现出良好的疗效^[22-23],其有效率显著优于对照组,且病人的下腹胀痛减轻的速度也比对照组快,同时, β -HCG的升高也证实了它能够起到良好的调节性激素水平的作用^[24]。赵永茶等学者的研究表明,间苯三酚是一种较具安全性的先兆流产预防和控制药物,它不仅能够迅速改善先兆流产的症状^[25],还能减轻痉挛所带来的腹痛,同时还具备良好的抗宫缩作用,从而确保妊娠的顺利进行,促进胎儿的健康成长。在本研究中,针对患有先兆流产合并宫腔积液的病人,采用了孕激素合并间苯三酚的治疗方法,经过1周的治疗,患者的宫腔积液水平比单纯使用孕激素的患者有了很大的改善,同时,患者的下腹胀痛、阴道流血和腰酸背疼的症状得到了有效的控制,充分说明了间苯三酚应用的有效性。此次研究还同胡源芳、唐海燕、罗玲等人研究观点相符,这表明该研究的可靠性高^[26]。

经过研究发现,间苯三酚联合孕激素对先兆流产合并宫腔积液的病人,其宫腔积液的吸收明显优于仅使用孕激素的病人,而且2周的 β -HCG检测结果显示,间苯三酚联合孕激素的使用比仅使用孕激素的病人更容易获得良好的妊娠结局,同时也更容易控制病人的阴道流

血和下腹疼痛症状,因此,这种方法具备很强的实践价值,建议在临床中进行大范围的使用。

参考文献:

- [1]周经纬,何继涨. 间苯三酚联合黄体酮治疗先兆流产疗效观察分析[J]. 海峡药学,2019,31(3):199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2019.03.109.
- [2]鲁颖 补肾化瘀安胎法联合穴位敷贴治疗先兆流产合并宫腔积液疗观察[J]广西中医药,2021,44(5):5-8.
- [3]沈颖,徐彩华. 三七粉配合固肾安胎法治疗妊娠宫腔积液 40 例疗效观察[J]浙江中医杂志,2016,51(9):644.
- [4]谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [5]WuJM,ChenY,NingY,etal.Adjuvanttherapyofacupoint catgutembeddingforthreatenedabortionafterin vitrofertiliza-tion-embryotransfer:arandomizedcontrolledtrial[J].Zhong-guo ZhenJiu,2019,39(7):689-693.
- [6]徐萍,赵艳,吴嫣,等.维生素E联合固肾安胎丸对早期先兆流产患者的血清孕酮、 β 合固肾安、同型半胱氨酸及CA125水平的影响[J].贵州医药,2019,43(9):1437-1439.
- [7]凌爱华,赵维英.黄体酮联合加味寿胎丸治疗肾虚型早期先兆流产及对炎症因子影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28:98-101.
- [8]胡慧,胡春花,何培芝,等.早期妊娠重度绒毛膜下血肿患者病因探讨及个体化治疗效果研究[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(8):33-38.
- [9]卫炜,李国静,郭秋云,等.绒毛膜下血肿的临床特点及其妊娠结局分析[J].北京医学,2021,43(1):46-48.
- [10]姚俐,李莉,罗铭,等.清热调血汤辅助治疗冻融移植周期中宫腔积液临床观察[J].中医药临床杂志,2021,33(7):1345-1348.
- [11]曲淑艳,章勤.何氏益肾健脾安胎方辅治胚胎移植术后妊娠宫腔积液 22 例[J].中国中医药科技,2021,28(4):608-610.

- [12] Lee HJ, Park TC, Kim JH, et al. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2017; 3616875.
- [13] 李莹,董明明,陈彩红.加味寿胎丸联合间苯三酚注射液对先兆流产合并绒毛膜下血肿的影响[J].*河北中医*,2022,44(11):1857-1860,1878.
- [14] 李瑞金.间苯三酚联合地屈孕酮治疗先兆流产效果观察[J].*临床合理用药杂志*,2019,12(10):98-99.
- [15] 吴佳瑶,段蓉,李正翔.复发性流产的药物治疗研究进展[J].*中国医院用药评价与分析*,2018,18(12):1717-1721.
- [16] 张丽.黄体酮联合地屈孕酮治疗黄体功能不足性先兆流产的临床效果[J].*中国计划生育学杂志*,2019,27(1):29-32.
- [17] 邓樛卿,田耕.间苯三酚与硫酸镁治疗先兆早孕的临床效果比较[J].*中国实用医药*,2009,4(21):31-32
- [18] 刘梅兰,陈慧,范涛,等.间苯三酚用于妊娠 20 周前先兆流产治疗的多中心临床研究[J].*热带医学杂志*,2013,13(8):961-962
- [19] 马玲,祝费隐.间苯三酚联合地屈孕酮治疗先兆流产疗效观察及对患者血清孕酮水平和血红素氧合酶-1的影响[J].*现代医院*,2019,19(6):881-883. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2019.06.028.
- [20] 宋平平,葛静.间苯三酚联合那屈肝素治疗复发性流产对患者妊娠结局及性激素水平影响[J].*中国计划生育学杂志*,2021,29(12):2567-2569+2574.
- [21] 翟瑶,张静,张姗姗,等.间苯三酚配伍杜异合剂在人工流产术中的镇痛效果及安全性[J].*中国医师杂志*,2019,21(11):1722-1724.
- [22] 赵骏达,郭春风,马俊旗.黄体酮联合间苯三酚对先兆流产患者 SOCS3 表达及围生儿结局的影响[J].*中国医药导报*, 2019,16(35):94-97.
- [23] 张博燕,张莉.艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经的临床研究[J].*现代药物与临床*,2021,36(8):1706-1710
- [24] 张玉磊,陈晓琴.黄体酮与间苯三酚对先兆流产患者血红素氧合酶-1 水平及分娩结局的影响[J].*中国妇幼保健*,2017,32(22):5530-5533. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.22.12
- [25] 赵永茶.间苯三酚联合保胎灵胶囊治疗早期先兆流产的临床意义[J].*母婴世界*,2020(33):129.
- [26] 胡源芳,唐海燕,罗玲,等.间苯三酚和硝苯地平片治疗晚期先兆流产的效果评价[J].*医学食疗与健康*,2020,19(4):94-95.
- 通讯作者:刘英芳,女,1974.05.07、精准保胎、妇科内分泌、学士
(间苯三酚联合孕激素治疗先兆流产合并宫腔积液疗效观察,贺州市科学研究与技术开发计划项目,贺科技202262)