

宫腔镜下清宫术联合雌孕激素预防稽留流产患者术后宫腔粘连的临床观察[△]

刘颖蔚*,赵纯全,赵玲,邓幼林*(重庆医科大学附属第一医院妇科,重庆 400016)

中图分类号 R984;R711 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0220-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.18

摘要 目的:观察宫腔镜下清宫术联合雌孕激素预防稽留流产患者术后宫腔粘连的临床效果。方法:选取2014年6月—2016年6月在我院妇科就诊的稽留流产患者120例,按顺序编码随机分成观察组(60例)和对照组(60例)。观察组患者在术前口服戊酸雌二醇片3 mg,qd,共5 d;在宫腔镜下行清宫术;术后口服戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇环丙孕酮片1片,qd,共21 d。对照组患者进行常规清宫术,围手术期不用雌孕激素。比较两组患者阴道流血时间、术后14 d子宫内膜厚度、术后3个月内月经量、宫腔粘连情况及不良反应。结果:观察组患者除术前服药期间有2例阴道流血量多达月经量、1例妊娠物自行排出者退出研究外,57例完成研究。观察组患者术后阴道流血时间为(3.2±1.1)d,对照组为(5.4±1.9)d;观察组患者子宫内膜厚度为(8.04±1.52)mm,对照组为(5.27±2.36)mm;观察组患者宫腔粘连发生率为3.5%(2/57),对照组为15%(9/60)。观察组上述指标均优于对照组($P<0.05$)。结论:宫腔镜下清宫术联合雌孕激素有助于减少稽留流产患者术后阴道流血、促进子宫内膜修复、预防宫腔粘连,从而保护女性的生殖功能。

关键词 稽留流产;宫腔镜;清宫术;雌激素;孕激素;宫腔粘连

Clinical Observation of Curettage under Hysteroscopy Combined with Estrogen and Progesterone in Preventing Intrauterine Adhesion after Missed Abortion

LIU Yingwei, ZHAO Chunquan, ZHAO Ling, DENG Youlin (Dept. of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the clinical effects of curettage under hysteroscopy combined with estrogen and progesterone in preventing intrauterine adhesion after missed abortion. METHODS: A total of 120 patients receiving missed abortion selected from gynecology department of our hospital during Jun. 2014-Jun. 2016 were randomly divided into observation group (60 cases) and control group (60 cases) according to sequential coding. Observation group was given estradiol valerate 3 mg,qd, for 5 d in total, received curettage under hysteroscope, and was given Estradiol valerate tablet/Estradiol valerate cyproterone tablet one tablet,qd after surgery, for 21 d. Control group received routine curettage and didn't take estrogen and progesterone during the perioperative period. The time of vaginal bleeding, endometrial thickness 14 d after surgery, the amount of vaginal bleeding with in 3 months after surgery, intrauterine adhesion, the occurrence of ADR were observed in 2 groups. RESULTS: In observation group, 57 cases completed the study except that 2 cases withdrew from the study due to the amount of vaginal bleeding as much as menstrual volume and 1 case withdrew from the study due to pregnancy tissue self-discharge. The duration of postoperative vaginal bleeding was (3.2±1.1) d in observation group and (5.4±1.9) d in control group. The endometrial thickness of observation group was (8.04±1.52) mm and that of control group was (5.27±2.36) mm; the incidence of intrauterine adhesion was 3.5% in observation group (2/57) and 15% in control group (9/60). Above indexes of observation group were better than those of control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Curettage under hysteroscope combined with estrogen and progesterone helps to reduce post-curettage vaginal bleeding, promote endometrial repair and prevent intrauterine adhesion so as to protect women's reproductive ability.

KEYWORDS Missed abortion; Hysteroscopy; Curettage; Estrogen; Progesterone; Intrauterine adhesion

稽留流产是一种特殊类型的自然流产,又叫过期流产,是指胚胎死亡后未能及时排出,持续滞留于宫腔内^[1]。近年来其发病率呈逐渐升高的趋势。稽留流产对育龄女性造成诸多身心伤害,多数患者需接受清宫术清

除妊娠组织。传统的清宫术在盲视下进行,术前不能观察宫腔内孕囊的部位、大小、是否粘连等情况,术后也不能检查是否彻底清宫。由于胚胎已死亡,妊娠组织易与子宫壁发生机化粘连,易导致妊娠物残留和二次清宫,并引起宫腔粘连等并发症^[2]。众所周知,雌激素能促进子宫内膜修复;而近来有研究指出,相比于葡萄胎、正常早孕等,稽留流产患者体内雌二醇水平较低,不利于清宫术后子宫内膜创面的修复,且更易出现清宫术后宫腔粘连^[3]。

[△] 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(No.KJ1702015)

* 住院医师,博士研究生。研究方向:妇科恶性肿瘤诊治。电话:023-89011087。E-mail:lywxxx0891@163.com

通信作者:主治医师,讲师,博士研究生。研究方向:妇科恶性肿瘤诊治。电话:023-89011087。E-mail:13053253@qq.com

宫腔镜能对宫腔形态、子宫内膜及宫内病变进行全面检查,将其用于稽留流产清宫术,势必弥补传统清宫术的缺陷。采用宫腔镜下清宫术,再辅以围手术期联合使用雌孕激素,能否减少宫内妊娠物残留和二次清宫及预防宫腔粘连发生呢?本研究对稽留流产患者实施宫腔镜下清宫术,结合围手术期使用雌孕激素,观察术后宫腔粘连的发生情况,以期预防宫腔粘连并发症提供治疗思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年6月—2016年6月在我院妇科就诊的稽留流产患者120例,年龄21~37岁,停经时间8~11周,宫体大小<妊娠3个月大小,无或有少量阴道流血。稽留流产诊断标准依据文献标准^[1]。所有患者进行常规检查,排除肝肾功能异常、急性生殖道炎症、凝血功能异常等。手术由同一医疗团队人员实施。术后规范预防感染,禁盆浴及性生活1个月。术前发生自然流产或大量出血需急诊清宫者视为脱落病例。

将前述120例入选患者按顺序编码随机分成观察组和对照组,每组60例。研究过程中观察组有2例患者在清宫术前出现阴道流血增多超过月经量、夜间来院行急诊清宫,1例清宫术前妊娠物自行排出,均退出研究;另有5例患者出现少量阴道流血但少于月经量,仍继续按计划完成研究。两组患者基本资料(年龄、体质量、停经时间、既往流产次数、孕囊大小等)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审议通过,患者知情同意并充分告知手术并发症、药物疗效及可能的不良反应。

表1 两组患者基本资料($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	体质量/kg	停经时间/d	既往流产次数	孕囊直径,cm
对照组	60	29.3±4.2	52.7±5.9	61.6±5.7	3.1±0.7	2.8±0.6
观察组	57	31.6±5.4	54.2±5.4	62.7±6.9	2.9±0.8	3.1±0.5

1.2 研究方法

1.2.1 清宫术前 观察组患者口服戊酸雌二醇片(商品名:补佳乐,拜耳医药保健有限公司广州分公司,批准文号:国药准字J20130009,规格:1 mg/片)3 mg, qd,共服用5 d;对照组患者不用药。期间有少量阴道流血者予以观察;阴道流血量多达月经量或有组织物自行排出者退出研究,行超声检查,必要时急诊清宫。

1.2.2 清宫术中 两组患者均由富有经验的主治医师进行清宫术,采用1%利多卡因宫颈注射局部麻醉。观察组先行宫腔镜检查,了解宫腔形态和深度、孕囊形态大小和附着部位、蜕膜发育情况,再针对性地吸出孕囊并清除蜕膜,最后再次宫腔镜检查以确保宫内无妊娠物残留;对照组进行常规清宫术。

1.2.3 清宫术后 观察组患者口服戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇环丙孕酮片(商品名:克龄蒙,拜耳医药保健有限公司广州分公司,批准文号:国药准字J20130006,规格:

白色糖衣片每片含戊酸雌二醇2 mg、浅橙红色糖衣片每片含戊酸雌二醇2 mg和醋酸环丙孕酮1 mg)1片, qd,共服用21 d,其中第1~11天服用白色糖衣片,第12~21天服用浅橙红色糖衣片;对照组患者不用雌孕激素。两组患者均术后口服抗菌药物(左氧氟沙星+奥硝唑)预防感染。

1.2.4 术后随访 术后14 d门诊复查:询问并记录术后阴道流血时间及流血量,常规妇科体格检查,B超测量子宫内膜厚度,以及询问有无其他不良反应。术后3个月随访:重点询问月经恢复情况以及有无下腹痛等不适,对出现月经量减少、下腹痛(尤其是周期性下腹痛)者进行超声检查,发现异常者,进行宫腔镜检查。

1.3 观察指标

(1)清宫术中吸宫次数:吸引器或刮匙进出宫腔次数。一般随妊娠物机化粘连程度加重,吸宫次数相应增加。(2)阴道流血时间:手术结束至阴道流血完全停止的天数。(3)术后14 d行超声检查测量子宫内膜厚度,以及有无宫内残留。(4)术后3个月内月经量与平时月经量相比有无减少。(5)对月经量减少的患者进行宫腔镜检查,了解有无宫腔粘连,并参考“宫腔粘连临床诊疗中国专家共识”进行宫腔粘连评分,0~8分为轻度宫腔粘连,9~18分为中度宫腔粘连,19~28分为重度宫腔粘连^[4]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析。采用 t 检验分析计量资料(以 $\bar{x}\pm s$ 表示);采用 χ^2 检验分析计数资料(以率表示)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况比较

观察组患者吸宫次数平均为2.1次,稍低于对照组的2.3次,但差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后阴道流血平均3.2 d,与对照组平均5.4 d比较,差异有统计学意义($P<0.05$);术后14 d进行超声检查,观察组患者子宫内膜厚度平均为8.04 mm,与对照组平均5.27 mm比较,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者手术情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of surgery condition between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	吸宫次数	阴道流血时间,d	子宫内膜厚度,mm
对照组	60	2.3±0.5	5.4±1.9	5.27±2.36
观察组	57	2.1±0.3	3.2±1.1	8.04±1.52
P		>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者术后并发症比较

清宫术后3个月内,观察组有2例患者出现经量减少,而对照组有9例出现经量减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。所有经量减少的患者经宫腔镜检查显示,对照组轻度宫腔粘连6例、中度宫腔粘连3例,观察组轻度宫腔粘连1例、中度宫腔粘连1例,且两组均未见重度宫腔粘连患者,宫腔粘连严重程度组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后14 d超声检查显示,两组患者

均未发生术后宫内妊娠物残留,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者术后并发症比较

Tab 3 Comparison of postoperative complications between 2 groups

组别	n	经量减少,例(%)	宫腔粘连,例			宫内残留,例
			轻度	中度	重度	
对照组	60	9(15)	6	3	0	0
观察组	57	2(3.5)	1	1	0	0
P		<0.05		>0.05		>0.05

3 讨论

稽留流产指胚胎死亡后滞留于宫腔未自然排出,其发病原因并不完全清楚。临床上对此往往只能根据患者体内孕酮、雌二醇、人绒毛膜促性腺激素等激素水平低于孕周水平,或是超过一定孕周后通过多次超声检查均未发现胚芽或胎心血管搏动,作出事后诊断,以致通常不能及时发现胚胎已死亡^[5]。死亡过久的妊娠组织容易发生机化,形成与子宫腔不同程度的粘连。如果仅按常规方式行清宫术,妊娠物与宫腔间的粘连易导致清宫不全、妊娠物残留、子宫穿孔、流产后宫腔粘连等并发症的发生率显著升高。

如何降低清宫术并发症的发生率,在围手术期采取多种措施对其进行控制,是妇科临床关注的重点。研究者发现,稽留流产患者体内雌二醇水平较相同孕周的正常妊娠者明显降低,而雌二醇促进子宫内膜的增殖、修复的作用已得到公认^[6-8]。稽留流产清宫术前使用雌二醇将有助于妊娠物与宫腔的机化粘连带松散软化,从而减少妊娠物残留,避免再次清宫。按笔者临床经验,术前可口服戊酸雌二醇片(补佳乐)42片,在3~5 d内服用,每日3次。但由于稽留流产胚胎死亡时间长短难以明确,妊娠物的机化粘连的轻重程度也不尽相同,故在清宫术前口服雌二醇后偶尔会导致个别患者有阴道流血甚至妊娠物自行脱落的现象。本研究观察组就有2例在清宫术前出现阴道流血增多超过月经量,夜间来院行急诊清宫,1例清宫术前妊娠物自行排出,均退出研究。

传统清宫术是盲视下操作,不能明确孕囊的大小、部位、是否有粘连、蜕膜生长状态等,术毕不能肯定是否有妊娠物残留。为了彻底清宫,往往需要盲目反复搔刮宫腔壁,同时又难以发现残留的妊娠物,增加再次清宫风险,这些都将增加宫腔粘连发生率。Kuzel D等^[9-10]认为对稽留流产进行宫腔镜下清宫,可减少妊娠物残留,避免再次清宫,预防宫腔粘连,还可同时检查宫腔形态,探寻是否合并宫内疾病导致流产(如不全性子官纵隔、黏膜下肌瘤、宫腔粘连等)。我院采用宫腔镜下清宫术,先行宫腔镜检查,了解宫腔形态和深度、孕囊形态大小和附着部位以及蜕膜发育情况,再针对性地吸出孕囊并清除蜕膜,最后再次宫腔镜检查以确保宫内无妊娠物残留。自此以后,我院稽留流产清宫后妊娠物残留发生极其少见,本研究两组病例均无一例发生。本项研究还观

察到,对照组中机化粘连严重的稽留流产需要多次吸宫才能完全清除妊娠物,观察组术前服用戊酸雌二醇片软化粘连,吸宫次数有所减少。但本研究并未观察到观察组与对照组之间的吸宫次数存在显著性差异,可能是由于本研究样本量有限,未能将伴随严重机化粘连者进行分层研究所致。

清宫术后补充雌孕激素周期治疗能促进子宫内膜修复,减少阴道流血时间,从而减少术后感染,进而减少宫腔粘连,这一疗法已广为人们接受^[7]。临床实际应用中有多雌孕激素周期治疗用法,其基本方案是小剂量雌二醇结合孕激素使用,如戊酸雌二醇1 mg, bid, 21 d,最后5 d加用甲羟孕酮4 mg, bid。此种方案能达到满意效果,但服药方法烦琐,易致漏服错服。本研究中,观察组患者采用戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇环丙孕酮片(克龄蒙)1片, qd, 共21 d,其中第1~11天服用白色糖衣片、第12~21天服用浅橙红色糖衣片。患者只需按药品包装顺序所示,每天服用1片,即可完成周期治疗,简单易行。雌二醇能促进子宫内膜再生,分化出功能层,覆盖术后创面,减少术后阴道流血;环丙孕酮具有孕酮的生物学活性,能促使增生期子宫内膜向分泌期转化,有利于月经按期恢复,维持正常月经量。本研究发现,观察组患者术后阴道流血平均3.2 d即结束,而对照组达5.4 d;在术后14 d进行超声检查,观察组子宫内膜厚度达到约8 mm,而对照组仅约5 mm;术后3个月内,观察组患者57例中仅发生宫腔粘连2例(3.5%),而对照组患者60例中发生9例(15%)。上述差异均有统计学意义。但在宫腔粘连严重程度方面,由于样本较小,两组患者未发现差异有统计学意义。

综上所述,本研究中两组患者均未发生清宫术后宫内妊娠物残留,均未出现重度宫腔粘连的病例,但观察组患者各项指标更优。这提示宫腔镜下清宫术联合雌孕激素对预防稽留流产患者术后宫腔粘连有效。由于本文纳入样本量有限,本研究结论还有待扩大样本进行临床研究以进一步证实。

参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 49-50.
- [2] MARKUS W, HANS B, ROBERT KP. Adhesions after abdominal, pelvic and intra-uterine surgery and their prevention[J]. *Gynecol Surg*, 2012, 9(4): 465-466.
- [3] 徐丽娜, 王蔼明, 夏松云, 等. 雌、孕激素水平与稽留流产的关系研究[J]. *中国医刊*, 2015, 50(11): 51-54.
- [4] 中华医学会妇产科学会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.
- [5] SONEK J, NICOLAIDES K. Additional first-trimester ultrasound markers[J]. *Clin Lab Med*, 2010, 30(3): 573-592.
- [6] 赵晓苗, 杨冬梓. 雌激素在生殖内分泌疾病的临床应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(9): 643-645.

复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床观察^Δ

崔恒菁^{1*},朱伟嵘²,周金晶¹,肖勤³,黄菁菁¹,沈小珩²,杨婉花^{1#}(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025;2.上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科,上海 200025;3.上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0223-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.19

摘要 目的:观察复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效及安全性。方法:选取我院2015年6月—2016年4月DPN患者97例,按随机数字表法分为A组(复方芍药治疗组,46例)和对照组(51例),后者根据患者临床症状和经济情况分为B组(依帕司他+贝前列素钠联合组,12例)、C组(呋喃硫胺+甲钴胺联合组,12例)、D组(依帕司他组,27例)。4组患者均使用降糖药控制血糖。在此基础上,A组患者加服复方芍药胶囊0.9 g,tid;B患者加服依帕司他片50 mg,tid+贝前列素钠片40 μg,tid;C组患者加服呋喃硫胺片50 mg,tid+甲钴胺片0.5 mg,tid;D组患者加服依帕司他片50 mg,tid。4组患者的疗程均为6个月。观察各组患者的临床疗效,比较其治疗前后多伦多临床评分系统(TCSS)评分,正中神经和腓总神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)及潜伏期、振幅,血液流变学、血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐等指标,并记录不良反应发生情况。结果:A、B组患者的总有效率(82.61%、83.33%)显著高于C、D组(33.33%、66.67%),且D组显著高于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,4组患者TCSS评分,正中神经MCV、SCV、潜伏期及振幅,腓总神经MCV及振幅,腓总神经SCV、潜伏期及振幅,全血高切黏度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,A、B、D组患者TCSS评分均较治疗前显著降低,且A、B组显著低于C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅,C组患者正中神经振幅,D组患者正中神经MCV及振幅均显著优于治疗前,且A、B组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B、C组患者腓总神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于治疗前,且A、B组患者腓总神经MCV及振幅均显著优于C、D组,A、B、D组患者腓总神经潜伏期的改善程度显著优于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B、D组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅以及腓总神经SCV及振幅均显著优于治疗前,且A组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经SCV及振幅,B组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经振幅均显著优于C、D组,D组患者正中神经SCV显著优于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A组患者全血高切黏度较治疗前显著降低,且显著低于B、C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而A、B组患者的总有效率和TCSS评分比较,4组患者治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。4组患者均未见明显不良反应发生。结论:复方芍药胶囊治疗DPN疗效显著,可改善患者正中神经和腓总神经传导速度、潜伏期、振幅及全血高切黏度,其效果与依帕司他联合贝前列素钠相当,且优于呋喃硫胺联合甲钴胺以及依帕司他单药治疗;同时,该药不会影响患者的血糖、血脂、血肌酐水平,安全性较高。

关键词 糖尿病周围神经病变;复方芍药胶囊;依帕司他;贝前列素钠;呋喃硫胺;甲钴胺;神经传导;血液流变学

Clinical Observation of Compound Xiongshao Capsules in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

CUI Hengjing¹, ZHU Weirong², ZHOU Jinjing¹, XIAO Qin³, HUANG Jingjing¹, SHEN Xiaoheng², YANG Wanhua¹

(1.Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.Dept. of TCM, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3.Dept. of Neurology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[7] 苏爱芳,卜霄.雌孕激素序贯疗法在稽留流产刮宫术后的临床应用研究[J].中国计划生育杂志,2013,21(11):744-745.

[8] 陶艳玲,徐鑫,甄学慧.稽留流产清宫后即时应用屈螺酮炔雌醇片的临床观察[J].中国妇幼保健,2013,28(31):

5211-5212.

[9] KUZEL D, HORAK P, HRAZDIROVA L, et al. "See and treat" hysteroscopy after missed abortion[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2011, 20(1): 14-17.

[10] KUZEL D, TOTTH D, CINDR J, et al. Minimally invasive and hysteroscopic diagnosis and treatment of patients after organ transplantation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 35(2): 339-345.

Δ 基金项目:上海市科委科研项目(No.12401903000)

* 药师,博士。研究方向:神经药理学。电话:021-64370045-673201。E-mail:chj40692@rjh.com.cn

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64674478。E-mail:yangwanhuaxy@163.com

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-06-19)

(编辑:段思怡)