

米非司酮治疗胎盘粘连及胎盘植入 80 例

倪荣萍

(蒙自市妇幼保健院妇产科, 云南 蒙自 661100)

[摘要] **目的** 探讨米非司酮在胎盘粘连和植入中的临床疗效及应用价值。 **方法** 回顾性分析 97 例临床资料, 其中治疗组 80 例口服米非司酮, 对胎盘植入面积和深度、用药剂量、疗程、出血量、B 超、血 β -HCG、肝肾功、副作用等方面进行探讨。 **结果** 米非司酮治疗胎盘粘连和植入成功率 100%, 表现为阴道流血少, 子宫复旧好, 血 β -HCG 正常, B 超检查宫腔无异常回声, 基底血流信号消失, 患者血常规、肝肾功能正常。少数病例出现恶心、头痛, 未经处理自行好转。 **结论** 米非司酮治疗胎盘粘连及胎盘植入疗效确切, 用药方便, 副作用小, 值得临床推广运用。

[关键词] 米非司酮; 胎盘粘连; 胎盘植入

[中图分类号] R714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)06-0099-04

Treatment with Mifepristone for Placenta Accreta and Placenta Increta in 80 Patients

NI Rong - ping

(Dept. of Gynecology and Obstetrics, Mengzi Women and Children's Hospital,
Mengzi Yunnan 661100, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the clinical effects and the application value of Mifepristone for placenta accreta and placenta increta. **Methods** The clinical data of 97 patients with placenta accreta and placenta increta, including 80 patients in treatment group who were treated with Mifepristone, the implanted placenta area and depth, the dose and course, the amount of bleeding after childbirth, the B ultrasonic examination results, β -HCG, hepatic/renal function and side effect were analyzed. **Results** The success rate was 100%. It showed that colporrhagia reduced, uterine recuperated well, β -HCG was in normal level. There was no abnormal uterine reply with B ultrasonic examination and base flow signals disappeared. The blood normal tests and hepatic/renal function were normal. A few patients felt sick and headache, but were spontaneously improved without treatment. **Conclusion** Nonsurgical treatment with Mifepristone possesses a better result for placenta accreta and placenta increta with rapid initial effect, no side effect, convenience and no contraindications.

[Key words] Mifepristone; Placenta accreta; Placenta increta

胎盘粘连与胎盘植入是产科常见而严重的并发症, 为同一病理过程的不同发展阶段, 胎盘绒毛仅穿入子宫壁表层为胎盘粘连, 若胎盘绒毛穿入子宫壁肌层则为胎盘植入。既往对胎盘粘连和植入多采用手术治疗, 近年来随着保守治疗的发展, 非手术治疗法日趋增多。蒙自市妇幼保健院妇产科在 2006 年 1 月至 2011 年 12 月妇产科住院诊断为部

分胎盘粘连及植入的患者采用米非司酮治疗 80 例取得很好的效果, 疗效优于 17 例对照组, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006年1月至2011年12月期间在住院并诊断为部分胎盘粘连及植入的产妇97例,年龄20~38岁,平均年龄26岁。其中治疗组80例,除止血、抗感染、促子宫复旧等常规处理外,加用米非司酮治疗。产妇孕龄28~42周72例,24~28周8例。病例中有引产8例,足月顺产15例,足月剖宫产45例,二次剖宫产12例。此次妊娠前流产次数2~6次,末次妊娠至本次妊娠时间3个月~2.5 a。胎盘植入深度<0.5 mm 65例,>0.5 cm 15例。胎盘植入面积<3 cm×3 cm 62例,3~6 cm² 12例,>6 cm×6 cm 6例。产后出血<800 mL 58例,800~1 000 mL 20例,>1 200 mL 2例。对照组17例,仅给予上述常规处理,2组患者在年龄、孕周、孕次、产次、剖宫产次数、末次妊娠至本次妊娠时间等方面均无统计学差异。所有患者均经B超和术后病理检查证实。

1.2 诊断标准

1.2.1 临床表现 产后或剖宫产术中发​​现部分胎盘与子宫壁相连、剥离不全,强行剥离后仍有残留。残留胎盘组织手取或钳取困难,手取时胎盘边缘与子宫壁之间分界不清,剥离面粗糙、出血,出血量不多^[1](<1 200 mL,容积法+面积法估算出血量)。

1.2.2 B超检查 宫腔内见不均质回声团块,与子宫壁分界不清,宫壁及团块内近宫壁部分见丰富的高速低阻血流信号,胎盘漩涡近子宫肌层处血流丰富^[1]。

1.2.3 病理检查 产后阴道排出组织病检证实为陈旧性或坏死性胎盘组织^[1]。

1.3 治疗方法

阴道分娩者:若徒手剥离胎盘困难则给予加强宫缩,行钳刮术取出大部分胎盘;剖宫产者:术中尽量修剪去除胎盘组织或行刮宫术,加强宫缩,减少出血,局部出血者行病灶切除+8字缝扎止血。经上述处理出血仍无减少者,予宫腔填塞纱条,24 h后撤出。所有患者均给予止血、抗感染、促子宫复旧等处理,治疗组80例患者在上述处理外给予口服米非司酮片,其中胎盘植入面积<3 cm×3 cm者给予米非司酮50 mg,2次/d,共3 d,6次;植入面积3~6 cm²者给予米非司酮50 mg,2次/d,共6 d,12次;植入面积>6 cm×6 cm者给予米非司酮50 mg,2次/d,共9 d,18次。6次(3 d)为一疗程,于阴道分娩后2 h或剖宫产术后4 h开始服药。所有患者口服米非司酮片前后2 h禁饮食。对照组不予米非司酮治疗,仅给

予上述常规处理。

1.4 观察项目

阴道流血(容积法+估计)和子宫复旧情况。治疗期间每周行B超、血β-HCG检查一次。阴道排出组织送病理检查。每2周检查血常规、肝、肾功能各一次。观察恶心、呕吐、腹泻、头痛等常见的米非司酮不良反应。

1.5 统计学处理

计量资料采用SPSS统计软件进行统计学处理,t检验,计数资料用χ²检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗组80例胎盘粘连及植入患者使用米非司酮保守治疗均获成功,治疗成功率100%,表现为阴道流血少,子宫复旧好,血β-HCG正常,B超检查宫腔无异常回音,基底血流信号消失。对照组:阴道流血量多于治疗组(P<0.05),17例患者中有13例行产后清宫,产后清宫率为76.5%,子宫复旧欠佳(P<0.05),血β-HCG恢复时间延迟(P<0.05),见表1。

胎盘植入面积<3 cm 62例中,1疗程58例,2疗程3例;3疗程1例。胎盘植入面积3 cm~6 cm² 12例,1疗程4例,2疗7例,3疗程1例;胎盘植入面积>6 cm×6 cm 6例,2疗程2例,3疗程4例,可见胎盘植入面积越大,疗程越长(P<0.01),见表2。

2.2 血β-HCG下降与B超血流信号的关系

治疗组中有7例血β-HCG已降至正常,但B超检查宫腔内仍见少许局限性团块及血流信号。

2.3 不良反应

治疗组患者无明显不良反应,5例出现轻微恶心、头痛,未经处理自行好转。

3 讨论

近年来随流产后妊娠、剖宫产后妊娠、子宫手术后妊娠增多,胎盘粘连及植入的发生率上升了10倍^[2,3],若患者病史显示既往有人工流产史、剖宫产史、瘢痕子宫则胎盘粘连及植入的可能性大为增加。对于植入面积较小、植入深度较浅的患者可采用保守疗法以保留子宫,常见的保守疗法有氨甲喋呤、5-氟嘧啶等化疗药物治疗和介入

表 1 米非司酮的治疗效果 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 The therapeutic effects of Mifepristone ($\bar{x} \pm s$)

分 组	阴道流血 (mL)	胎盘组织排出时间 (d)	B 超恢复时间 (d)	血 β -HCG 恢复时间 (d)	血常规 (d)	肝功	肾功	不良反应	清宫率 (%)	子宫复旧好 (%)
治疗组	750 \pm 225	11.9 \pm 7.5	21.7 \pm 3.5	17.9 \pm 7.2	11 \pm 4	正常	正常	5	0*	100*
对照组	810 \pm 356	15.9 \pm 7.2	24.9 \pm 4.1	21.9 \pm 7.5	12 \pm 6	正常	正常	0	76.5	23.5

与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 2 胎盘植入面积与疗程的关系 [n(%)]

Tab. 2 The relationship between the course of treatment and the area of placenta increta [n(%)]

面 积	n	1 疗程	2 疗程	3 疗程
< 3 cm \times 3 cm	62	58(93.70)**	3(4.65)**	1(1.61)**
3 ~ 6 cm	12	4(33.33)	7(58.33)	1(8.33)
> 6 cm \times 6 cm	6	0(0.00)	2(33.33)	4(66.67)
合计	80	62(77.50)	12(15.00)	6(7.50)

与 > 6 cm \times 6 cm 比较, ** $P < 0.01$.

治疗^[4-6]等,但副作用较大,操作复杂,使用受到一定限制.米非司酮是甾体类孕激素受体拮抗药,已广泛应用于妇产科流产、引产、子宫内膜异位症、肿瘤等领域,对胎盘粘连和植入的应用也日渐增多,取得了较好的疗效^[2-7],其治疗机理为:(1)结合孕酮受体:米非司酮是孕激素受体拮抗剂,能竞争性结合孕酮受体,使蜕膜组织的孕酮受体数目减少,从而减弱孕酮对蜕膜组织的支持作用,促使蜕膜组织变性、坏死.此外,米非司酮结合孕酮受体使得剩余孕酮受体数目减少,雌激素受体数目相对增多,改变了体内雌孕激素平衡,也能干扰孕酮对胎盘的支持作用;(2)破坏免疫微环境:米非司酮还能影响蜕膜细胞局部免疫细胞及细胞因子的表达,导致局部免疫微环境破坏,使母体免疫抑制反应减轻,排斥反应增强,从而使残留的胎盘组织尽快坏死、脱落^[7-10];(3)促进子宫内膜上皮细胞凋亡:米非司酮可使凋亡抑制基因 bcl-2 表达降低,同时激活凋亡诱导基因 bax 的表达,从而促进子宫内膜上皮细胞凋亡,改变子宫内膜的接受性^[11],促使植入组织排出;(4)对宫颈的作用:米非司酮还可使胶原纤维降解,引起宫颈成熟扩张;并刺激前列腺素产生,抑制其分解而使前列腺素增加,同时提高子宫对前列腺素的敏感性,宫颈软化,子宫收缩^[7-9];而子宫收缩又进一步刺激前列腺素产生,形成外源性前列腺素启动内源性前列腺素合成的循环,从而促使胎盘组织排出^[12,13];(5)抗雌激素作用:由于米非司酮有微弱的抗雌激素作用,因而能阻遏雌激素对下丘脑分泌促性腺激素释

放激素所触发的黄体生成素峰,导致子宫内膜萎缩^[14];(6)减少子宫胎盘血流:米非司酮也减少子宫胎盘血流,增加子宫肌的活性,不仅有利于残留胎盘尽早排出,也能减少出血感染的机会,故而对于胎盘植入疗效良好.

通过观察和总结,米非司酮治疗胎盘粘连及植入应注意以下几点:(1)采用阴道 B 超:产妇腹壁脂肪厚,故而不采用腹部 B 超.阴道 B 超对诊断胎盘粘连及植入具有很高的敏感性和特异性,是观察病情的可靠指标,基底部血流信号减弱说明治疗有效,基底部血流信号消失则为停用米非司酮的依据,也是治愈的标准;(2)B 超和 β -HCG 恢复并不同步:本研究显示治疗组 7 例患者(8.75%)血 β -HCG 已恢复正常,B 超检查仍见少许局限性团块及血流信号,说明一些病例 B 超检测信号恢复比血 β -HCG 慢,与文献报道相符合^[10],这些患者需继续口服米非司酮治疗;(3)用药疗程和植入面积、深度有关:本研究显示,植入面积 < 3 cm \times 3 cm 者,1 疗程人数占 93.70%,3 疗程人数为 1.61%,而植入面积 > 6 cm \times 6 cm 者,1 疗程人数为 0,3 疗程人数占 66.67%,说明胎盘植入面积越大则疗程越长.值得注意的是,用药应个体化,除植入深度和面积外,还应结合患者 B 超、血 β -HCG 等检查结果具体分析,同时注意个体差异,医务人员应总结经验,以便为用药提供参考;(4)注意米非司酮不良反应及禁忌^[9]:包括心、肝、肾疾病、青光眼、哮喘、胃溃疡等,应根据患者具体情况对症处理.

本研究显示, 80 例胎盘部分性粘连及植入患者采用米非司酮保守治疗, 治疗成功率达 100%, 疗效确切, 口服用药方便, 副作用小, 安全性高, 所有患者均能耐受不良反应, 治疗中未出现子宫复旧不良及大出血, 产后清宫率为 0, 效果优于对照组, 适合临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:205-206.
- [2] 杨延冬, 杨慧霞. 胎盘植入保守资料2例及文献复习[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(6):479-480.
- [3] 张运平. 产后出血——产后出血的评估、治疗和外科手术综合指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:178.
- [4] 丁依玲, 彭梅. 3种方法保守治疗胎盘植入19例的比较[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(19):2 501-2 502.
- [5] 朱关珍. 植入性胎盘的保守治疗[J]. 中国实用妇产科杂志, 1996, 12(5):265-266.
- [6] 马奔, 陈春林, 刘萍, 等. 难治性胎盘植入的介入治疗[J]. 中国现代妇产科杂志, 2005, 2(2):55-57.
- [7] 王晨虹. 米非司酮在引产中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(5):267-268.
- [8] 罗晓青. 米非司酮对胎盘激素影响[J]. 实用妇产科杂志, 2000, 16:255-256.
- [9] 高英. 米非司酮治疗胎盘植入40例临床分析[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 16(2):115.
- [10] 李淑芝, 潘光友. 米非司酮治疗部分性胎盘植入50例临床分析[J]. 当代医学, 2011, 2(17):133.
- [11] 王秀丽, 栾强. 米非司酮对女性生殖内分泌系统的影响[J]. 青岛医药卫生, 2010, 42(1):55-57.
- [12] 唐雪梅. 米非司酮配伍米索前列醇用于中孕引产[J]. 中国民族民间医药, 2010, 6:101.
- [13] 陈冬梅. 米非司酮配伍米索前列醇在中期引产应用的临床效果[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(3):344-345.

(2012-02-23 收稿)

(上接第 84 页)

- [4] GURGUN A, GURGUN C. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system [J]. Tuberk Toraks, 2008, 56(4):464-471.
- [5] 王辰. 肺栓塞[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:418-424.
- [6] PASSOWICZ-MUSZYNSKA E, GOSTKOWSKA-MALECA, JANKOWSKA R. Pulmonary hypertension and pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pol Merkur Lekarski, 2009, 27(158):136-139.
- [7] RUTSCHMANN O T, CORNUZ J, POLETLI P A, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2007, 62(2):121-125.
- [8] TILLIE-LEBLOND I, MARGUETLE C H, PEREZ T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors [J]. Ann Intern med, 2006, 144(6):390-396.
- [9] RIZKALLAH J, MAN S F, SIN D D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis [J]. Chest, 2009, Mar, 135(3):786-793.
- [10] DE MIGUEL DEZ J, GARCA T G, MAESTU L P. Comorbidities in COPD[J]. Arch Bronconeumol, 2010, 46(11):20-25.
- [11] COUILLARD A, VEALE D, MUIR J F. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice [J]. Rev Pneumol Clin, 2011, 67(3):143-153.
- [12] SEGAL J B, STREIFF M B, HOFMANN LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2007, 146(3):211-222.
- [13] CHEN L Y, YING K J, HONG W J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and unfractionated heparin for acute PTE [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(12):1195-1199.

(2012-02-03 收稿)