

· 标准与规范 ·

不全流产保守治疗专家共识

中华医学会儿科学分会

通信作者: 顾向应, Email: gxy6283@163.com, 电话: +86-18622186957



Download Clinical Guidelines

【摘要】 不全流产为流产常见并发症, 其治疗手段主要包括清宫术、药物保守治疗和期待治疗, 其中清宫术有效率较高, 但仍为一种有创操作, 可能对患者身心造成一定的创伤。近年研究显示: 药物治疗不全流产尤其是宫腔内残留物较小时 (直径 ≤ 2.5 cm), 疗效较明显, 依从性好, 不仅减少清宫术相关的手术并发症, 并且可增加患者满意度, 但我国目前尚缺乏明确的指南或共识。为了进一步指导和规范药物保守治疗及期待疗法在不全流产中的应用, 中华医学会儿科学分会专家根据国内外的研究进展, 结合我国的实际情况, 针对药物保守治疗不全流产的适应证、禁忌证、用药剂量、疗程、监测指标、注意事项等各方面及期待疗法的适应证进行了充分讨论, 并制定了本共识, 为临床医疗工作提供指导建议。

【关键词】 不全流产; 米索前列醇; 卡前列甲酯栓; 米非司酮; 期待疗法

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.05.001

Expert consensus on conservative treatment of incomplete abortion

Family Planning Branch of the Chinese Medical Association

Corresponding author: Gu Xiangying, Email: gxy6283@163.com, Tel: +86-18622186957

【Abstract】 Incomplete abortion is a common complication of abortion, and its treatment methods mainly include curettage, expectant treatment and conservative treatment of drugs. The effective rate of uterine curettage is higher, but it may create a certain imitation on the body and mind of patients as an invasive operation. It has shown that medication for incomplete abortion is especially effective. When the intrauterine remnants are small (diameter ≤ 2.5 cm), its curative effect is obvious and the compliance is good. It not only reduces the complications of uterine curettage, but also increases the satisfaction of patients. However, there is no clear guidance or consensus. In order to further guide and standardize the application of drug conservative therapy and expectant therapy in incomplete abortion, based on the research progress at home and abroad and combining with the actual situation of our country, experts of the Chinese Medical Accounting Family Planning Society has mainly discussed about the indications, contraindications, dosage, course of treatment, monitoring, precautions and other aspects of conservative treatment of incomplete abortion with drugs and has drawn up the consensus to provide some guidance and suggestions for clinical medical work.

【Key words】 Incomplete abortion; Misoprostol; Carboprost methylate suppositories; Mifepristone; Expectant therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.05.001

不全流产 (incomplete abortion) 作为流产 (人工流产负压吸宫术、药物流产术、自然流产、钳刮术) 后常见并发症, 是指妊娠产物已部分排出体外, 尚有部分残留于宫腔内。由于宫腔内有胚胎组织或部分蜕膜、胎盘组织等胚胎附属物残留, 影响子宫收缩, 以致阴道出血较多, 甚至因出血过多而发生失血性休克。阴道出血时间较长, 易发生感染、贫血、月经改变、继发不孕及由此产生的恐惧、烦躁等心理变化^[1]。通常尿液人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 或血 β -hCG 阳性, B 超检查宫腔内无完整的孕囊结构, 代之以强回声或混合性

回声, 周边伴或不伴血流信号, 则可以确诊^[2-3]。目前针对不全流产的治疗手段主要包括清宫术、药物保守治疗和期待治疗。清宫术有效率较高, 但是作为一种有创操作, 可能对患者身心造成一定的创伤, 如子宫内膜损伤、子宫穿孔、宫腔粘连、感染甚至继发不孕等, 增加患者痛苦^[4]。近年研究显示^[5], 药物治疗不全流产尤其是宫腔内残留物较小时 (直径 ≤ 2.5 cm), 疗效较明显, 依从性好, 不仅能减少清宫术相关的手术并发症, 并且增加患者满意度, 但目前尚未达成共识。为了规范不全流产保守治疗, 中华医学会儿科学分会专家共

同讨论,编写了不全流产保守治疗(药物治疗和期待疗法)专家共识。

1 药物保守治疗

药物保守治疗适应证:①妊娠物残留时间较短(阴道出血时间 ≤ 14 d);②B超提示宫腔内存在混合样结构或稍强回声伴或不伴血流信号,宫腔内残留组织直径较小(直径 ≤ 2.5 cm);③血 β -hCG阳性(水平较低)。药物保守治疗禁忌证:①阴道出血多于平时月经量;②存在潜在感染风险需行手术治疗;③心、肝、肾等重要脏器功能损害以及存在药物过敏或禁忌证,尤其是米索前列醇类似物过敏可引起喉头水肿,严重时可引起过敏性休克;④疑似异位妊娠者;⑤不能除外妊娠滋养细胞疾病;⑥不愿接受药物保守治疗的患者;⑦没有随访条件者。妊娠残留组织直径 >2.5 cm,血 β -hCG水平较高时(多数认为 >400 IU/L),药物治疗不全流产失败的可能性较大,应与患者充分沟通^[1,3,6]。药物治疗主要包括前列腺素类药物、联合米非司酮及中药等。

1.1 前列腺素类药物

1.1.1 米索前列醇 米索前列醇作为合成前列腺素E1的一种衍生物,在药理活性方面与E1类前列腺素相似,通过促进胶原酶和弹性蛋白酶的释放,从而引起子宫平滑肌的收缩,能够软化宫颈,增强子宫张力,提高宫内压,子宫在妊娠早期对米索前列醇的敏感性较高,促进宫腔残留物排出,可以获得满意疗效^[7-8]。米索前列醇的治疗方案主要包括:①米索前列醇单独应用,单剂量(米索前列醇400 μ g阴道/舌下或600 μ g口服)或重复剂量(米索前列醇400 μ g阴道/舌下,4 h重复1次,共2次),两者临床效果相当,但重复剂量容易引起腹泻,推荐单剂量;②米索前列醇与缩宫素联合运用(米索前列醇600 μ g口服单次联合缩宫素10 IU qd连用3 d),能够活化电压-依赖性 Ca^{2+} 通道,使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内,使磷酸肌醇水解,肌醇1,4,5-三磷酸盐生成,释放细胞内 Ca^{2+} ,促进蜕膜合成内源性的前列腺素E1类似物使子宫收缩,排出宫腔残留物,提高完全流产率,缩短出血时间,达到治疗目的^[9]。阴道内用药的优势为避免口服引起的胃肠道反应,用于阴道出血不多者,给药剂量400~600 μ g^[10-11],一般为单剂量给药。在不全流产早期(药物流产后10~15 d)给予米索前列醇治疗效果优于晚期用药(药物流产后16~21 d)。

1.1.2 卡前列甲酯栓(卡孕栓) 卡前列甲酯栓为天然前列腺素F2 α 的衍生物,天然前列腺素F2 α 广泛存在于人体各组织与体液中,能增加子宫平滑肌的收缩频率和收缩幅度,抑制内源性黄体激素的分泌,降低血孕酮水平,终止妊娠,具有较强的抗生育作用。有研究报道^[12],卡前列甲酯栓1 mg阴道用药配伍米非司酮治疗不全流产疗效同清宫术,并能减少出血量、缩短阴道出血时间及月经复潮时间、降低并发症发生率。用法:米非司酮25 mg, bid,连用3 d,或米非司酮200 mg,顿服1次;第3或第4日阴道后穹窿放置卡前列甲酯栓1~2粒(0.5~1 mg),卧床休息2 h,观察阴道出血、腹痛及其它相关不良反应情况。

1.2 米非司酮 米非司酮是抗孕激素受体拮抗剂,主要作用于子宫蜕膜,竞争性结合孕酮受体,使血管充血水肿,促进滋养细胞变性,使血清 β -hCG水平下降,黄体溶解,蜕膜变性;同时,由于内膜坏死释放内源性前列腺素,还可有效促使宫颈软化以及宫缩。2018年12月世界卫生组织(WHO)发布《流产的医学管理指南》^[7]中不建议米非司酮用于不全流产,但国内外均有研究报道,米非司酮用于终止早期妊娠、不全流产及稽留流产等治疗中取得了较好的效果^[13-16],其有效率范围为61.6%~100%^[17]。米非司酮的常用治疗方案主要包括①米非司酮联合米索前列醇:小剂量米非司酮25~50 mg, qd/bid,连续应用2~3 d,总量不超过200 mg,联合米索前列醇600~800 μ g单次口服^[10];②米非司酮联合缩宫素:米非司酮25 mg, bid;或者米非司酮50 mg, qd+缩宫素10 IU, qd,连用3 d;③米非司酮与中药联合应用,米非司酮25 mg, bid,连用3 d+五加生化胶囊2.4 g, bid,连用14 d。

1.3 中药 中药治疗不全流产具有其独特的优势,不良反应小,疗效显著。现代药理研究证实活血化瘀中药可增强子宫平滑肌的收缩,促使宫腔残留组织的排出,促进子宫内膜的修复和子宫的复原,缩短阴道流血时间和流血量。临床常用的中成药及剂量如下:①五加生化胶囊2.4 g, bid,连用14 d;②口服桂枝茯苓胶囊3粒, tid,连用14 d;③新生化颗粒;④益母草膏;⑤辨证施治,自制汤药等。

2 期待疗法

对于阴道出血不多、彩色超声监测宫腔残留物较小(直径 <2.0 cm)且无血流信号的患者也可

采取期待疗法, 观察 7~14 d, 并可等待下次月经来潮排出宫腔残留物。2013 年 Cochrane 的 Meta 分析表明^[18], 宫腔残留物较小(直径 <2.0 cm)的情况使用米索前列醇与期待治疗相比, 并不增加妊娠组织物的排出率。

3 保守治疗注意事项

3.1 复诊 对于不全流产患者, 一旦采取保守治疗, 需要 2 周内复诊, 以便给予相应处理。

3.2 充分告知利弊 保守治疗不全流产的疗程长, 治疗前应充分告知有大出血、继发感染、失败可能, 需密切随访。按患者要求可以随时转为手术治疗。

3.3 知情同意 米非司酮用于不全流产治疗属于超剂量超说明书用药, 临床使用要签署知情同意书。

3.4 不良反应 使用米索前列醇或卡前列甲酯栓可能出现严重不良反应, 比如喉头水肿、过敏性休克、剧烈腹痛等, 建议使用米索前列醇及卡前列甲酯栓时应该注意: ①除外过敏体质; ②充分知情并签署知情同意书; ③留院观察 3 h。

3.5 阴道流血情况 保守治疗期间除了每周进行超声监测宫腔内残留组织大小和血清 β -hCG 水平外, 还需观察阴道出血、腹痛及药物过敏反应等情况, 治疗后期注意月经复潮时间及月经量等。

3.6 改行清宫术 若保守治疗过程中出现以下情况需改行清宫术: ①阴道出血多于平时月经量; ②存在感染风险; ③如果药物治疗 2 周后不能除外绒毛残留或月经来潮后彩色超声提示仍有宫腔残留病灶; ④药物过敏反应严重。

3.7 改行宫腔镜手术 出现以下几种情况时可行宫腔镜手术: ①药物保守治疗时间长、组织物持续残留; ②清宫术后仍有组织残留, 并机化; ③宫腔残留组织部位隐蔽如组织宫角处残留或隐匿的边缘性剖宫产切口妊娠残留; ④清宫术很难完全清除干净^[19], 术后仍有残留或大量出血的可能。宫腔镜可以精准、有效地去除宫腔内残留组织^[20], 避免损伤正常子宫内膜, 同时对宫腔形态以及是否存在宫腔粘连等做出判断^[21-22], 从而可以根据患者生育要求给出恰当的指导。图 1 为诊治流程图。

执笔专家名单 张林爱, 郑峥, 顾向应, 刘欣燕, 黄丽丽, 董白桦, 林元

参加编写人员名单 (按姓氏拼音字头排列) 常明秀(河南省人口和计划生育科学技术研究院), 车焱(上海市计划生育科学研究所), 陈勤芳(中国福利会国际和平妇幼保健院), 董白桦(山东大学齐鲁医院), 谷翊群(国家卫生计生委科

学技术研究所), 顾向应(天津医科大学总医院), 黄丽丽(浙江大学医学院附属妇产科医院), 黄薇(四川大学华西第二医院), 李坚(首都医科大学附属北京妇产医院), 林青(首都医科大学附属北京友谊医院), 林元(福建省妇幼保健院), 刘欣燕(中国医学科学院北京协和医院), 刘伟信(四川省妇幼保健院), 单莉(西北妇女儿童医院), 唐运革(广东省计划生育专科医院), 王晓军(新疆维吾尔自治区妇幼保健院), 熊承良(华中科技大学同济医学院), 杨清(中国医科大学附属盛京医院), 于晓兰(北京大学第一医院), 张林爱(山西省妇幼保健院), 郑峥(深圳市妇幼保健院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 蓝传素. 米非司酮联合妈富隆治疗药物流产不全的疗效观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(7):474-476.
- [2] 邓月月. 大剂量米非司酮治疗早期人工流产后不全流产的临床疗效[J]. 中国现代医生, 2017, 55(5):48-51.
- [3] 季晓峰. 米非司酮及清宫术治疗人工流产不全的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(14):1528-1530. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.14.017.
- [4] 王俏霞. 稽留流产患者应用米索前列醇联合米非司酮进行治疗的安全性分析及临床效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7):1067-1069. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.07.32.
- [5] 汪义泳, 杜景云, 管玉宇. 米非司酮在不全流产中的应用[J]. 心理医生, 2018, 24(36):121-122.
- [6] 熊丽丽. 米非司酮配伍缩宫素在人工流产后不全流产中的应用[J]. 中国药师, 2010, 13(1):113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2010.01.053.
- [7] Medical management of abortion. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee[S]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [8] 秦少珠, 郑雪峰, 马聊丽. 米索前列醇在药物流产不全后流产中的应用及疗效评价[J]. 中国实用医药, 2015, 10(15):186-187. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.15.129.
- [9] Tang OS, Lau WN, Ng EH, et al. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1):176-181.
- [10] 龚志宁. 米索前列醇阴道片与人流清宫术对自发性不全流产的治疗效果[J]. 中国实用医药, 2016, 11(21):218-219. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.21.154.
- [11] Patua B, Dasgupta M, Bhattacharyya SK, et al. An approach to evaluate the efficacy of vaginal misoprostol administered for a rapid management of first trimester spontaneous onset incomplete abortion, in comparison to surgical curettage[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(6):1243-1248. DOI: 10.1007/s00404-013-2894-9.
- [12] 姜金灵. 高原地区卡前列甲酯栓治疗药物流产不全的临床研究[J]. 武警医学, 1999, 10(8):440-442. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.1999.08.003.
- [13] 咸晓靖, 王新力, 赵敏. 米非司酮联合米索前列醇终止妊娠的临床效果及安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(33):5811-5813. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.33.35.
- [14] 丛培红, 丛明燕, 刘维凤. 米非司酮配合血 β -hCG 监测治疗药物流产不全 78 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(34):169-170. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2012.34.010.
- [15] Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, et al. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss[J]. N Engl J Med, 2018, 378(23):2161-2170. DOI: 10.1056/NEJMoa17.
- [16] 彭允中. 米非司酮药理作用和临床研究新进展[J]. 医药导报,

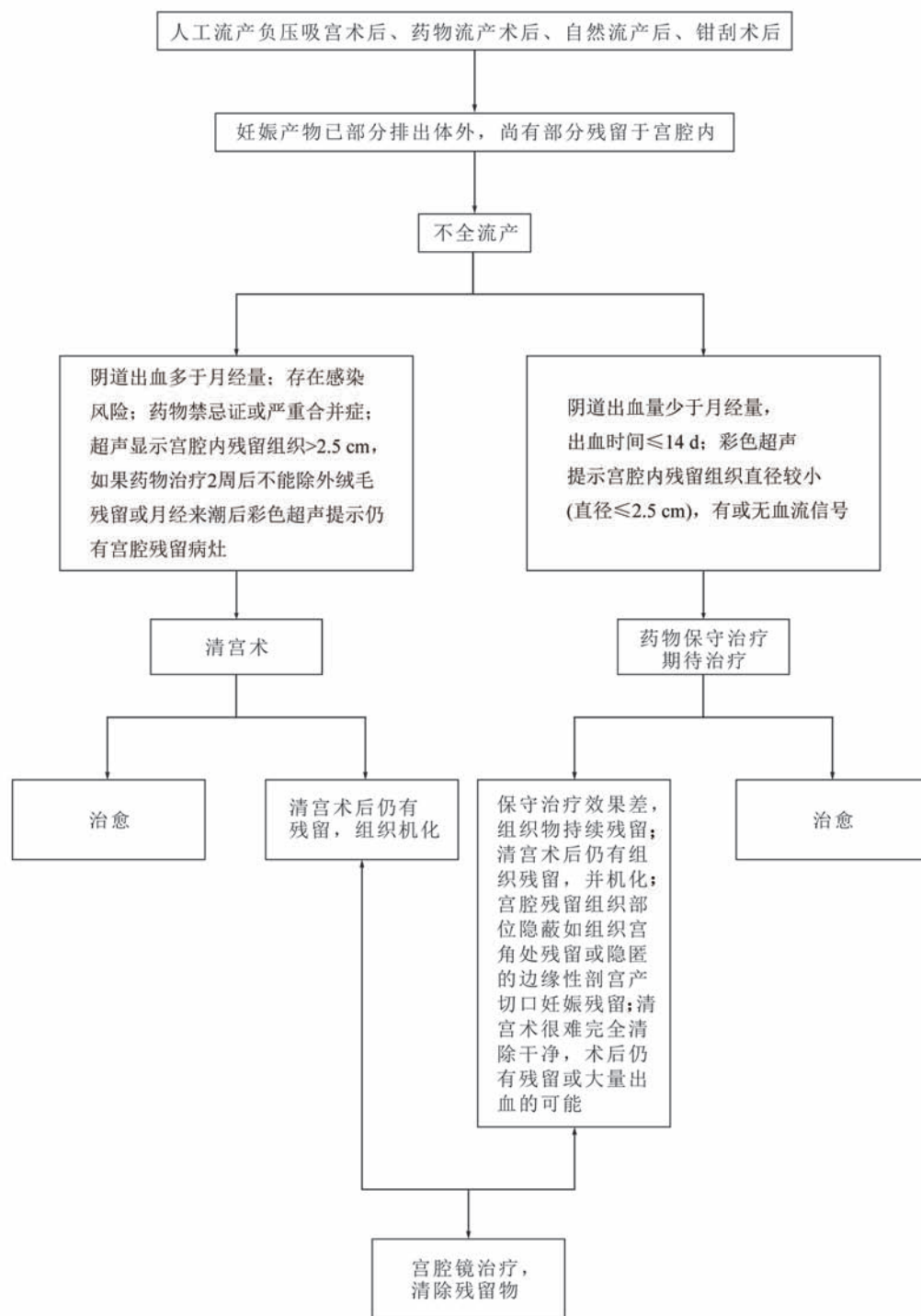


图1 不全流产诊治流程

- 2013, 32(1):60-62. DOI: 1004-0781(2013)01-0060-03.
- [17] 诸葛昕, 李斌, 黄紫蓉. 米非司酮治疗人工流产后残留的临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(1):18-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2012.01.007.
- [18] Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, et al. Medical treatments for incomplete miscarriage[CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3):CD007223. DOI: 10.1002/14651858.CD007223.pub3.
- [19] 叶永生. 宫腔镜在诊断不全流产中的临床观察 [J]. 中国实用医学, 2013, 8(7):40-41. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2013.07.010.
- [20] 纪江海, 孙金豹, 刘军, 等. 宫腔镜的临床应用进展 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(4):92-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2013.04.043.
- [21] 胡慧颖, 朱温春. 雌孕激素序贯疗法治疗稽留流产刮宫术后患者的应用价值分析 [J]. 中国医刊, 2015, 50(8):95-97. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2015.08.031.
- [22] 周少萍, 张光武. 二维超声联合彩色多普勒对药物流产后宫腔残留物的诊断研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(2):81-82. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.02.028.

(收稿日期: 2019-01-25)

(本文编辑: 王李艳)