

小剂量米非司酮在于足月高危妊娠引产中的应用

胡娅莉 周重婉 罗月娥 汤小秋 朱湘红 张蕾

(南京大学医学院附属南京市鼓楼医院, 南京, 210029)

摘要 目的: 探讨小剂量米非司酮配伍米索前列醇用于足月高危妊娠引产的效果及安全性。**方法:** 150 例足月高危孕妇、单胎、头位、宫颈 Bishop 评分 ≤ 5 分, 随机分成 A、B、C 组 3 组, 每组 50 例。A 组米非司酮 200mg、B 组米非司酮 100mg 预处理, C 组无预处理。48h 后均放置米索前列醇 50 μ g 于阴道后穹窿, 每 3h 1 次, 直至出现宫缩。**结果:** 进入研究后 48h, A、B 组宫颈 Bishop 评分增加 ≥ 3 分者达 44%, 较 C 组的 12% 明显为高, $P < 0.01$ 。应用米索前列醇引产成功者 A 组 26%、B 组 20%, 较 C 组 4% 明显为高, $P < 0.05$ 。用 1~2 次米索前列醇引产成功者 A 组 78.4%、B 组 77.5%, 较 C 组 56.25% 明显为高, $P < 0.05$, A、B 组羊水粪染率分别为 10%、12%, 明显低于 C 组的 28%, $P < 0.05$ 。产后胎盘、蜕膜组织学检查, 未能发现口服米非司酮对绒毛、蜕膜的特异性损害。**结论:** ①米非司酮 100mg 于足月高危妊娠引产前 48h 口服有良好的促宫颈成熟作用, 能减少宫缩剂需要量, 对高危妊娠有益。②小剂量米非司酮对足月妊娠胎盘绒毛、蜕膜不产生明显病理损害, 因而这种剂量用于足月妊娠引产是安全的。

关键词 妊娠引产; 米非司酮; 米索前列醇

米非司酮配伍宫缩剂用于足月活胎引产已见报道^[1-3]。但是药物的最小有效剂量、安全性仍是产科工作者关心的问题。本研究对 150 例足月高危孕妇应用米非司酮配伍米索前列醇引产, 探讨临床使用的合理剂量, 旨在不影响引产效果的同时, 尽量减少副作用。

1 资料与方法

1.1 观察对象

1997 年 5 月~1997 年 11 月在南京鼓楼医院分娩的单胎头位初产妇 150 例, 孕龄 37~42+4/7 周, 研究前宫颈 Bishop 评分均 ≤ 5 分, 随机分成 A、B、C 3 组, 每组 50 例。引产指征见表 1, 有前列腺素使用禁忌症者除外。

表 1 3 组引产指征分布

引产指征	A 组	B 组	C 组
妊期延长	25	23	27
过期妊娠	3	3	2
妊高娠 轻	5	3	5
中	3	4	3
重	3	2	1
妊娠期肝内胆汁郁积	9	11	10
IUGR	2	4	2

1.2 给药方法

3 组于进入研究前作 BPS 评分, 均 ≥ 7 分。A 组, 米

非司酮 200mg 预处理; B 组, 米非司酮 100mg 预处理; C 组, 无预处理。3 组均于研究开始后 48h 阴道后穹窿置米索前列醇 50 μ g, 每 3h 重复 1 次, 直至出现宫缩, 最多给药 4 次。单纯应用米非司酮即进入产程者, 按成功计算。

1.3 观察指标

进入研究时及 48h 后宫颈 Bishop 评分变化 (专人检查); 每次应用米索前列醇前后各 30min 胎心宫缩图变化; 米索前列醇使用次数; 引产成功率; 宫口开大 2~3cm 人工破膜时, 羊水性状; 宫缩过强发生率; 催产素增缩情况; 总产程时间; 分娩方式及产后出血率; 新生儿体重及低 Apgar 评分率; 胎盘绒毛蜕膜组织学变化。

1.4 统计分析方法

计数资料采用卡方检验, 计量资料用 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料

3 组年龄、体重、孕次、孕龄、研究前宫颈 Bishop 评分、BPS 评分等方面比较, 无显著差异, 见表 2。

2.2 临床效果

宫颈 Bishop 评分变化: A、B 2 组研究开始后 48h, Bishop 评分增加 ≥ 3 分者为 44%, 较 C 组 12% 明显为高, $P < 0.01$ 。Bishop 评分无明显增加者, A、B 组分别为 8%、10%, 较 C 组 38% 明显为低, $P < 0.01$, 见表 3。

表2 3组观察对象一般资料比较

	A组	B组	C组
年龄(岁)	26.7±3.2	27.3±3.1	25.1±4.5
体重(公斤)	65.4±6.3	68.2±9.1	64.5±5.5
孕次	1.5±0.5	1.4±0.3	1.8±0.5
孕周	39+1/7±2.3	39+3/7±2.5	40+1/7±1.8
BPS评分	8.2±1.3	8.0±1.0	9.1±0.8
Bishop评分	3.9±0.8	4.0±0.7	4.1±0.9

表3 3组进入研究48h后 Bishop 评分情况

Bishop 评分增加	A组	B组	C组
≥3分	44% **	44% **	12%
1~2分	48%	46%	50%
0分	8% **	10% **	38%

** P < 0.01

引产效果：进入研究后应用米索前列醇前临产率分别为A组26%、B组20%、C组4%，A、B组与C组相比，差异显著。用1~2次米索前列醇引产成功者，A组78.4%、B组77.5%、C组56.25%，A、B组与C组之间的差异有统计学意义， $P < 0.05$ ，而需用米索前列醇3~4次引产成功者，A组10.8%、B组12.5%、较C组31.25%明显为低， $P < 0.05$ 。A组引产成功率为92%、B组92%、C组88%，3组之间无明显差异。产程中因宫缩乏力需催产素增缩者，A组6%、B组4%、C组4%，平均催产素用量分别为1.25u、2.5u、1.25u，3组无显著差异。

平均总产程时间，A、B、C组别为438、456、516min，C组较A、B2组产程稍长，差异有显著意义， $P < 0.05$ 。

分娩方式：A、B、C3组剖宫产率分别为18%、14%、20%，差异无显著意义，剖宫产主要指征依次为胎儿宫内窘迫、引产失败、头盆不称。A、B、C3组胎吸、产钳助产率分别为8%、14%、8%，差异无显著意义。

表4 3组胎盘及蜕膜组织学变化

	A组	B组	C组
绒毛水肿	10	10	12
绒毛内血管扩张	23	16	20
绒毛退变	4	1	3
蜕膜细胞变性/坏死	20/0	19/1	20/1
绒毛炎/蜕膜炎	4/15	3/10	3/10

母婴预后：Ⅱ°~Ⅲ°羊水粪染率，A组10%、B组12%、C组28%，C组较A、B两组明显增高， $P < 0.05$ 。宫缩过强，A组2%、B组2%、C组6%，差异无显著意义。1、5min Apgar 评分≤7分者，A组8%、2%；B组10%、2%；C组16%、2%，3组之间无显著

差异。本研究中无围产儿死亡。平均出生体重，A组3483.5g、B组3452.7g、C组3430.5g，无显著差异。产后出血率A组10%、B组8%、C组12%，无显著差异。

产后胎盘、蜕膜组织学检查：3组中每组各25例取胎盘边缘至中央直径1cm的胎膜组织及脐带2cm进行组织学检查，结果见表4，3组变化无明显差异。

3 讨论

3.1 小剂量米非司酮的促宫颈成熟作用

众所周知，宫颈成熟是引产成功的重要因素，最近国内已有报道^[2,3]，米非司酮200mg于引产前口服对足月妊娠宫颈有较好的促成熟作用，优于传统的方法。但由于米非司酮能通过胎盘，半衰期长，且随着米非司酮用药剂量增加，药物到达脐血的浓度也增加^[4,5]，另一方面，米非司酮可引起早孕时子宫蜕膜绒毛组织发生病理改变，这种改变也随着用药剂量增加，而趋向明显^[6]。故有必要探索小剂量用药。本研究对150例足月高危孕妇采用米非司酮常规剂量减半剂量于引产前48h口服，并设立无预治疗的空白对照，以期了解小剂量米非司酮促宫颈成熟作用。结果表明，米非司酮100mg、200mg预治疗后48h，宫颈Bishop评分均较无预治疗者明显增高，宫颈变化不明显者仅占8%~10%，而无预治疗者占38%。两组不同预治疗剂量组相互比较，宫颈评分的差异无显著性，提示米非司酮100mg引产前48h口服，有良好的促宫颈成熟作用。

3.2 小剂量米非司酮的引产作用

作为孕酮类似物的米非司酮，能竞争性占据子宫的孕酮受体，使子宫局部孕酮水平下降子宫平滑肌细胞连接数目增加肌细胞间的通道增加，产生钙通道的mRNA合成增加，从而可能起到启动分娩的作用。故而认为米非司酮有良好的引产作用^[7]。本研究米非司酮100mg、200mg预治疗组应用宫缩剂前的临产率分别为20%、26%，较对照组4%明显增高，但这毕竟仅占了全部预治疗者的五分之一左右，且米非司酮100mg增加到200mg口服，未能使临产率明显提高，提示足月妊娠引产单纯应用米非司酮是不够的。本研究米非司酮无论100mg还是200mg预治疗配伍使用米索前列醇均较单纯应用米索前列醇组，米索前列醇的需要量明显减少，而不同剂量预治疗组对米索前列醇需要量减少的程度无明显差异，这可能与小剂量米非司酮即能促宫颈成熟，使软产道阻力降低，临产后产程进展所需要的宫缩力减少有关。这一作用对高危妊娠引产有极其重要的意义。因为高危妊娠时，胎儿储备力下降，对缺氧的耐受性下降，如果宫缩力过强或产程较长都可能加重宫内缺氧，造成胎儿损害。本研究引产对象均属高危妊娠范围，单纯应用米索前列醇组产程较米非司酮预治疗组稍长，羊水粪染率明显增高，提示高危妊娠应用宫缩剂引产前，先用小剂量米非司酮预治疗能减少宫缩剂的需要量，对胎儿

有益。

3.3 米非司酮对足月胎盘蜕膜组织的作用

据报道,米非司酮有使早孕子宫蜕膜萎缩、坏死、充血出血、绒毛间质水肿、血管消失、绒毛退变的作用,用药量增大可加重上述病理变化^[6]。而米非司酮对足月胎盘绒毛、蜕膜组织的影响尚未见报道。本研究在光镜下观察到绒毛水肿、绒毛内血管扩张、充血但无血栓,蜕膜细胞轻度纤维素样变性,部分病例有轻度绒毛炎或蜕膜炎。未能观察到因为口服米非司酮而使上述病理变化加重的现象,甚至在米非司酮 200mg 口服组亦未发现上述病理变化较单纯应用米索前列醇组为重的表现。这提示足月妊娠胎盘的上述病理变化可能并非口服米非司酮所特有,妊娠晚期应用小剂量米非司酮促宫颈成熟、引产是安全的。

参考文献

1 Frydman R, Lelaidier C, Baton - Saint - Mleux C, et al. Labor Induction in Women at Term with Mifepristone: A Double -

Blind, Randomized, Placebo - Controlled Study Obstet Gynecol, 1992; 80 (6): 972

2 苏慧,李莪,翁梨驹,等.米非司酮用于足月妊娠引产的临床观察.中华妇产科杂志,1996;31(11):676

3 李隆敏,高婉丽,陈淑平,等.米非司酮配伍米索前列醇用于晚期妊娠引产的效果观察.中华妇产科杂志,1996;31(11):681

4 Fryman R, Taylors, Ulmann A: Transplacental Passage of Mifepristone Lancet, 1985; 2: 1019

5 Hill NCW, Selinger M, Ferguson J, et al. The Placental Transfer of Mifepristone during the Second Trimester and Its Influence upon Maternal and Fetal Steroid Concentration Br, J. Obstet Gynecol, 1990; 97: 406

6 徐复旦,钱尚萍,石永恩,等.口服不同剂量RU486对妊娠蜕膜及绒毛组织的影响.中华妇产科杂志,1992;27(1):46

7 Robbins A, Spitz IM: Mifepristone: Clinical Pharmacology Clin Obstet Gynecol, 1996; 39 (2): 436

(收稿日期:1998-10-17)

LABOR INDUCTION IN WOMEN AT TERM WITH LOW - DOSAGE OF MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL

Hu Yali, Zhou Chongwan, Luo Yucc, et al.

ABSTRACT Aim: To determine the efficacy and the safety of different dosage of Mifepristone and misoprostol as induction agent for initiation of labor at term. **Methods:** 150 pregnant women at term who had clear clinical indications for labor induction but had unfavorable cervixes (Bishop \leq 5) were randomly assigned to A, B, C groups. Each group contained 50 cases. In group A all women took 200mg of Mifepristone on days 1 of 2 - day observation period; 100mg of Mifepristone in group B and no tablet in group C. 48 hours later 50 μ g of Misoprostol was placed in the posterior vaginal fornix every 3 hours with a potential maximum of 4 doses. **Result:** 44% of cases in group A and B had mature cervixes (Bishop score increased \geq 3) but only 12% of cases in group C had such increase ($P < 0.01$). 25 cases entered spontaneous labor without using Misoprostol. 13 in group A, 10 in group B and 2 in group C ($P < 0.05$). There was a significant difference in the doses of Misoprostol requirement between the group A, B and the group C. In group A, B 1~2 doses Misoprostol requirement accounted for 78.4% and 77.5% of cases respectively, versus 56.25% of cases in group C while 3~4 doses Misoprostol need is 10.8% and 12.5% of cases in group A, B versus 31.3% cases in group C ($P < 0.05$). There was a higher prevalence of meconium passage in group C (28%, $P < 0.05$). Among 3 groups the observation of pathomorphology of placenta and decidua show no specific lesion. **Conclusion:** ①Administration of 100mg of Mifepristone, 48 - hour before induction of labor can improve the Bishop score of unfavorable cervixes of the women at term and reduce the dose of Misoprostol, which is good for high risk pregnancy. ②Low - dosage of Mifepristone seems not making obvious pathological lesion in term placenta and decidua, and therefore, it has proved safe in the cases.

KEY WORDS labor induction; Mifepristone; Misoprostol