

间苯三酚治疗体外受精-胚胎移植助孕后阴道流血患者的临床研究

池 艳, 覃 捷, 张译升, 黄红艺, 何 冰, 谭卫红

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015344, Z2015320)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 池 艳(1986-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇产科生殖医学。E-mail: chiyan986@163.com

[摘要] **目的** 研究间苯三酚在体外受精-胚胎移植助孕后出现阴道流血患者的治疗作用。**方法** 选取 2015-01 ~ 2017-01 该院行体外受精-胚胎移植助孕后获得宫内临床单胎妊娠, 且在孕 12 周之前出现阴道流血及伴有腹痛症状的患者为研究对象。纳入研究对象的患者共计 84 例, 随机分为对照组和研究组各 42 例。对照组实行单纯黄体支持用药方案。研究组在黄体支持用药的同时给予间苯三酚注射液治疗。观察比较两组患者阴道流血改善情况、腹痛症状缓解情况、不良反应发生情况和患者妊娠结局(包括两组患者的流产率、活产率及新生儿畸形率)等情况。**结果** 研究组患者腹痛缓解及阴道流血情况改善明显, 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且无不良反应发生; 两组的流产率、活产率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 两组均无畸形儿出生。**结论** 间苯三酚可以有效地改善体外受精-胚胎移植助孕后阴道流血患者的症状, 安全有效。

[关键词] 间苯三酚; 体外受精-胚胎移植; 阴道流血

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)06-0544-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.06.07

Clinical study of phloroglucinol on treatment of vaginal bleeding after in-vitro fertilization and embryo transfer CHI Yan, QIN Jie, ZHANG Yi-sheng, et al. Center for Reproductive Medicine and Genetics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical effectiveness of phloroglucinol in treatment of vaginal bleeding after in-vitro fertilization and embryo transfer. **Methods** 84 patients suffered from vaginal bleeding and abdominal pain after in-vitro fertilization and embryo transfer were collected in the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2015 to January 2017 and were randomly divided into the control group and the research group, with 42 cases in each group. The patients in the control group were treated with progesterone alone, and those in the research group were treated with progesterone and phloroglucinol simultaneously. The adverse reactions, the improvements of clinical symptoms such as vaginal bleeding and abdominal pain were observed and compared between the two groups. The pregnancy outcomes such as abortion rate, live birth rate and neonatal malformation rate were compared between the two groups. **Results** The improvements of vaginal bleeding and abdominal pain in the research group were better than those in the control group($P < 0.05$). No adverse reactions were observed in both of the two groups. There were no significant differences in the abortion rate and live birth rate between the two groups($P > 0.05$). The malformed newborn was not founded in both of the two groups. **Conclusion** Phloroglucinol is safe and effective in improving the clinical symptoms of vaginal bleeding after in-vitro fertilization and embryo transfer.

[Key words] Phloroglucinol; In-vitro fertilization and embryo transfer; Vaginal bleeding

随着不孕症患者的增加,越来越多的患者需要通过辅助生殖技术来完成受孕。体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是一项重要的辅助生殖技术,自从 1978

年首例 IVF-ET 获得成功以来,虽然 IVF-ET 的成功率不断获得提高,但其流产率却高于自然妊娠^[1~3]。早期妊娠阴道流血是先兆流产的主要表现,有研究

表明 IVF-ET 术后早孕期阴道流血的发生率显著高于自然妊娠的患者^[4],部分患者同时会伴有腹痛,这会造成患者心理上的紧张焦虑,而紧张焦虑的心情有可能影响妊娠结局^[5,6]。由于 IVF-ET 后受孕的患者已常规使用足量的黄体支持药物,临床上对于这部分阴道流血的患者多采用卧床休息,补充雌激素等方法进行治疗,但该疗效目前尚存在争议。间苯三酚作为一种平滑肌解痉药,可以缓解子宫平滑肌收缩,缓解腹痛症状。本研究以施行 IVF-ET 治疗的不孕症患者为研究对象,观察间苯三酚对 IVF-ET 助孕后阴道流血患者的治疗作用,为临床方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015-01 ~ 2017-01 在广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心行 IVF-ET 助孕,获得宫内临床妊娠至孕 12 周期间出现阴道少许流血,伴有腹部不适的患者为研究对象共 84 例。按随机数字表法将患者随机分为对照组和研究组,各 42 例。本研究经伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。对照组年龄为(33.5 ± 3.3)岁,BMI 指数为(22.4 ± 2.7) kg/m²。研究组年龄为(34.2 ± 3.9)岁,BMI 指数为(23.2 ± 2.9) kg/m²。两组患者年龄、BMI 指数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	年龄(岁)	BMI 指数(kg/m ²)
研究组	42	34.2 ± 3.9	23.2 ± 2.9
对照组	42	33.5 ± 3.3	22.4 ± 2.7
<i>t</i>	—	-0.957	-1.241
<i>P</i>	—	0.342	0.218

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:年龄 < 40 周岁,因不孕症行 IVF-ET 助孕,移植至少 1 个优质胚胎者,移植后 2 周 B 超确诊获得宫内临床单胎妊娠,在孕 12 周之前出现阴道流血症状的患者。(2)排除标准:夫妇双方或一方外周血染色体异常者,子宫畸形,妊娠合并子宫肌瘤、子宫腺肌症者,宫内合并宫外孕者、宫颈息肉等明确为宫颈原因出血的患者,宫颈机能不全患者,孕妇合并内科疾病(如甲状腺功能异常、高血压、高血脂、糖尿病、系统性红斑狼疮)等病史者。

1.3 治疗方法 对照组继续使用胚胎移植后黄体支持用药方案:一般为口服地屈孕酮(荷兰 Abbott Healthcare Products B. V,进口药品注册证号 H20110211),

20 mg/次,2 次/d;肌肉注射黄体酮注射液(浙江仙琚制药有限公司,国药准字 H33020829)40 mg/次,1 次/d,或外用黄体酮缓释凝胶(英国 Fleet laboratories limited 公司,进口药品注册证号 H20080649)90 mg/次,1 次/d。研究组除了使用胚胎移植后黄体支持方案外,同时给予间苯三酚注射液(南京恒生制药有限公司,国药准字 H20046766)肌肉注射,40 mg/次,2 次/d。两组患者的用药疗程均为 1 周。

1.4 观察指标 观察用药后两组患者症状改善及妊娠结局情况。包括改善临床症状的效果、流产率、活产率、新生儿畸形率并记录用药不良反应。

1.4.1 临床症状治疗有效率:将用药后 3 d 内腹痛缓解、阴道流血减少或停止视为有效;将用药后 3 d 内腹痛无缓解,阴道流血持续的视为无效。

1.4.2 流产率 = 流产患者人数/入组人数;活产率 = 活产胎儿数(包括足月分娩 + 早产)/入组人数。孕周按照末次月经计算(末次月经日期为胚胎移植日期往前推 14 d)。

1.4.3 用药不良反应:包括皮疹、恶心、呕吐、头晕等。

1.4.4 新生儿畸形率:新生儿畸形率 = 畸形患儿数量/该组出生所有婴儿。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状治疗有效率比较 对照组阴道流血症状缓解和消失的患者有 10 例,患者腹部疼痛缓解有 8 例。研究组治疗后当日或次日阴道流血症状缓解和消失 29 例,腹部疼痛缓解 23 例。研究组患者阴道流血及腹痛症状经治疗有效率均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床症状治疗有效率比较 [$n(\%)$]

组 别	例数	阴道流血有效	腹痛治疗有效
研究组	42	29(69.0)	23(54.8)
对照组	42	10(23.8)	8(19.0)
χ^2	—	17.279	11.503
<i>P</i>	—	0.000	0.001

2.2 两组流产率及新生儿畸形情况比较 对照组 42 例患者中有 8 例流产,其余 34 例患者均成功活产。研究组 42 例患者中有 6 例流产,其余 36 例患者均成功活产,两组患者之间的流产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。两组新生儿均无

出生缺陷,新生儿畸形率为0。

表3 两组流产率比较[n(%)]

组 别	例数	流产例数	活产例数
研究组	42	6(14.3)	36(85.7)
对照组	42	8(19.0)	34(81.0)

注: $\chi^2=0.343, P=0.558$

3 讨论

3.1 阴道流血是先兆流产的一个主要临床表现,一般同时还伴有腰酸腹痛等表现,若不及时治疗可引起流产,增加各种并发症的发生机率,对患者的身心健康造成严重损害。有研究发现,IVF-ET 助孕患者相比自然妊娠的患者更易发生阴道流血症状^[4],除了 IVF-ET 助孕患者自身的高孕龄、胚胎异常、多胎妊娠、黄体功能不足等易诱发(先兆)流产而导致阴道流血的因素外^[7,8],Zhu 等^[9]研究发现 IVF 超促排卵患者的子宫收缩频率远远高于自然妊娠,IVF 周期子宫收缩频率更高,子宫静止期出现更晚。Fanchin 等^[10]分析了 220 个 IVF 周期,发现移植前子宫收缩频率<3 次/min 的比率不到 25%,而>5 次/min 的可以达到 34%。可见 IVF 超促排卵周期中子宫处于一种比较活跃的状态,而收缩频率过于活跃的子宫对妊娠结局有不利影响^[11]。有研究表明,通过使用子宫收缩抑制药物可以有效减少阴道流血,改善妊娠结局^[12,13]。间苯三酚作为一种平滑肌解痉药,具有缓解子宫平滑肌收缩的作用。在本次研究中显示,研究组 42 例 IVF-ET 助孕后阴道流血的患者使用间苯三酚治疗,分别有 29 例及 23 例患者有效改善了阴道流血及腹痛的症状,有效率分别为 69.0%和 54.8%,与对照组的 23.8%(阴道流血治疗有效率)及 19%(腹痛治疗有效率)相比较均有显著性差异($P<0.05$),且在药物使用过程中未观察到明显的不良反应。间苯三酚属于亲肌性非阿托品类、非罂粟碱类纯平滑肌解痉药,在改善子宫异常收缩、促进产程进展等治疗领域疗效显著^[14]。间苯三酚无抗胆碱效应,对心血管功能无影响,不会引起低血压,且没有致畸、致突变及致癌性,对胚胎、胎儿发育无不良影响^[15],美国 FDA 将其归属于孕期 B 类药,在临床中可安全应用于妊娠期先兆流产的患者。有临床研究表明,间苯三酚用于妊娠先兆流产患者可明显缓解腹痛,减少阴道流血量^[16~18]。在 IVF-ET 助孕患者治疗中,在移植前一天及移植日当天使用间苯三酚来抑制患者明显的子宫收缩,效果显示安全有效^[19]。

3.2 本次研究以 IVF-ET 助孕后获得宫内临床妊娠,且在孕 12 周之前出现阴道流血的患者为研究对象,观察到使用间苯三酚可有效改善 IVF-ET 助孕后阴道流血及腹痛的症状。本研究也发现,间苯三酚对 IVF-ET 助孕患者的流产率、活产率未见显著性影响,两组患者均未观察到畸形儿。本次研究为小样本的临床研究,今后尚需进行大样本多中心的临床研究以进一步验证间苯三酚在辅助生殖技术助孕患者治疗领域的作用。目前间苯三酚药物已实现国产化,既有口服片剂,也有注射液进行肌肉注射及静脉点滴,有利于在临床中推广应用。随着研究的不断深入,间苯三酚有望在辅助生殖技术领域发挥更积极的临床治疗作用。

参考文献

1 Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology[J]. Hum Reprod, 2004, 19(2): 272-277.

2 王冬梅,严倩,曲绪琴,等. 体外受精-胚胎移植后妇女的妊娠结局[J]. 泰山医学院学报, 2013, 34(8): 598-600.

3 杨帅,付婷婷,刘冰. 体外受精-胚胎移植先兆流产患者妊娠结局的探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(17): 8003-8004.

4 卢瑾文,杨菁,尹太郎,等. 体外受精-胚胎移植后阴道出血原因及临床转归分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(5): 660-662.

5 Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril, 2012, 98(2): 459-464.

6 徐丽平,杨广清,吴方贵,等. 体外受精-胚胎移植不同阶段焦虑、抑郁情绪与治疗结局的相关性[J]. 现代临床护理, 2014, 13(5): 27-30.

7 Lathi RB, Milki AA. Rate of aneuploidy in miscarriages following in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril, 2004, 81(5): 1270-1272.

8 朱亮,全松,邢福祺. 体外受精-胚胎移植后单胎妊娠自然流产相关因素分析[J]. 广东医学, 2007, 28(10): 1558-1560.

9 Zhu L, Li Y, Xu A. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women[J]. Hum Reprod, 2012, 27(9): 2684-2689.

10 Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, et al. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers[J]. Hum Reprod, 2001, 16(6): 1115-1119.

11 Kido A, Togashi K, Hatayama H, et al. Uterine peristalsis in women with repeated IVF failures: possible therapeutic effect of hyoscine bromide[J]. Obstet Gynaecol Can, 2009, 31(8): 732-735.

12 王泳晓,周娟,何丽亚,等. 间苯三酚与黄体酮联合治疗先兆流产合并绒毛膜下血肿的临床分析[J]. 实用中西医结合临床,

2014, 14(6):19-21.

13 Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2010, 21(3): 338-343.

14 李健和,易利丹,彭六保,等.间苯三酚的药理作用与临床应用[J].中国新药与临床杂志,2011,30(7):494-499.

15 Andersen FA. Amended final safety assessment of polyvinyl acetate[J]. Int J Toxicol, 1996(2): 166-176.

16 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): 961-963.

17 李 欧.间苯三酚对孕 20 周前先兆流产治疗效果的影响分析[J].中国卫生标准管理,2016,7(16):98-99.

18 王兴红.间苯三酚治疗晚期先兆流产 30 例临床观察[J].中国临床新医学,2009,2(12):1303-1304.

19 Xu A, Li Y, Zhu L, et al. Inhibition of endometrial fundocervical wave by phloroglucinol and the outcome of in vitro fertilization[J]. Reprod Biol, 2013, 13(1): 88-91.

[收稿日期 2018-01-04][本文编辑 蓝斯琪]

课题研究 · 论著

血清白细胞介素-35 在不同病理类型原发性肝癌中的表达情况比较

宋经清, 姚银龙, 徐邦浩, 郭 雅, 彭民浩, 邓忠南, 文 张

基金项目: 广西壮族自治区教育厅高校科技项目(编号:LX20140557)

作者单位: 535000 广西,钦州市第二人民医院普通外科(宋经清,邓忠南); 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院肝胆外科(姚银龙,徐邦浩,郭 雅,彭民浩,文 张)

作者简介: 宋经清(1981-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:普通外科疾病的诊治。E-mail:songjingqing58@163.com

通讯作者: 文 张(1980-),男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肝胆外科及肝脏移植外科。E-mail:wenzgxmu@163.com

【摘要】 目的 比较血清白细胞介素-35(IL-35)在不同病理类型原发性肝癌患者外周血中的表达情况。方法 收集广西医科大学第一附属医院肝胆外科 2012-01~2013-01 经病理确诊的 52 例肝细胞癌患者,6 例肝内胆管细胞癌患者,5 例混合型肝癌患者及 12 例肝良性肿瘤患者(对照组),采用酶联免疫吸附法检测患者外周血中 IL-35 表达水平。结果 肝细胞癌组、肝内胆管细胞癌组、混合型肝癌组的 IL-35 的表达水平明显高于对照组($P<0.05$),肝细胞癌组 IL-35 的表达水平高于肝内胆管细胞癌组($P<0.05$),混合型肝癌组的 IL-35 的表达水平和肝内胆管细胞癌组无明显差异($P>0.05$)。结论 IL-35 在肝细胞癌中呈高表达,IL-35 有可能成为区分不同病理类型原发性肝癌的分子标记物。

【关键词】 白细胞介素-35; 肝癌; 酶联免疫吸附法

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2018)06-0547-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.06.08

Comparison of the expressions of serum interleukin-35 in different pathological types of primary liver cancer

SONG Jing-qing, YAO Yin-long, XU Bang-hao, et al. Department of General Surgery, the Second People's Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535000, China

【Abstract】 Objective To compare the expressions of interleukin-35(IL-35) in peripheral blood of the patients with different pathological types of primary liver cancer. Methods 52 patients with hepatitis B virus(HBV) associated hepatocellular carcinoma(HCC) were collected in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2012 to January 2013. 12 patients with benign liver tumors were enrolled as the control group and 6 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma(ICC) and 5 patients with mixed liver cancer were also enrolled. The expression of IL-35 in plasma was detected by enzyme-linked immuno sorbent assay(ELISA) method. Results The