

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.04.029

孕激素及人绒毛促性腺激素与药物流产后异常子宫出血的关系*

赵国霞 徐福霞[△] 徐娟 邬玮 王丽 张辰晨

(安徽省第二人民医院妇产科 安徽 合肥 230011)

摘要 目的:分析孕激素和人绒毛膜促性腺激素(hCG)与药物流产后异常子宫出血的关系。**方法:**选择2017年1月至2017年12月我院妇产科收治的药物终止妊娠的妇女150例,患者口服米非司酮配伍米索前列醇药物终止早期妊娠。将药物流产后子宫出血时间 ≤ 14 d作为对照组($n=75$), >14 d作为异常组($n=75$)。比较两组患者在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d血清中孕激素和hCG含量,分析两组患者孕激素和hCG含量相关性。**结果:**两组患者在年龄、月经周期、孕次、受孕天数、体重等方面比较无统计学差异($P>0.05$)。异常组在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d血清孕激素和hCG含量均高于对照组($P<0.05$)。两组患者在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d孕激素含量呈先降低再升高的趋势($P<0.05$)。对照组患者在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d血清hCG含量逐渐降低($P<0.05$);异常组在药物流产后10 d、14 d血清hCG含量比较无统计学差异($P>0.05$),在药物流产后18 d、22 d血清hCG含量低于药物流产后10 d、14 d,且药物流产后22 d低于药物流产后18 d($P<0.05$)。对全部样本的全部时点数据合并进行Pearson相关检验分析,孕激素和hCG含量呈正相关关系($P<0.05$)。**结论:**药物流产后异常子宫出血妇女血清的孕激素、hCG含量较高,两者呈正相关关系。药物流产后10 d、14 d监测血清HCG值无明显下降提示有异常子宫出血的可能,联合监测孕激素、hCG含量有利于药物流产后异常子宫出血的预测和治疗。

关键词:孕激素;人绒毛膜促性腺激素;药物流产;异常子宫出血;关系

中图分类号:R714.21;R714.461 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)04-739-04

Relationship between Progesterone and Human Chorionic Gonadotropin and Abnormal Uterine Bleeding after Medical Abortion*

ZHAO Guo-xia, XU Fu-xia[△], XU Juan, WU Wei, WANG Li, ZHANG Chen-chen

(Department of Gynecology and Obstetrics, The Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui, 230011, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between progesterone and human chorionic gonadotropin (hCG) and abnormal uterine bleeding after medical abortion. **Methods:** 150 women who terminated the pregnancy by medicine in the obstetrics and gynecology department of our hospital from January 2017 to December 2017 were selected, patients were given mifepristone combined with misoprostol to terminate early pregnancy. After medical abortion, the uterine bleeding time was less than 14 d as control group ($n=75$), the uterine bleeding time was more than 14 d as abnormal group ($n=75$). The level of serum progesterone and hCG was compared between the two groups at 10 d, 14 d, 18 d, 22 d after medical abortion. The correlation between progesterone and hCG level in the two groups was analyzed. **Results:** There was no significant difference in age, menstrual cycle, gestational times, number of pregnant days and weight between the two groups ($P>0.05$). 10 d, 14 d, 18 d, 22 d after medical abortion, serum progesterone level of abnormal group was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). 10 d, 14 d, 18 d, 22 d after medical abortion progesterone level decreased first and then increased between the two groups ($P<0.05$). 10 d, 14 d, 18 d, 22 d after medical abortion, the serum hCG level decreased gradually in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in serum hCG level at 10 d, 14 d after medical abortion in the abnormal group ($P>0.05$). The serum hCG level at 18 d, 22 d after medical abortion was lower than at 10 d, 14 d after medical abortion, and 22 d after medical abortion was lower than at 18 d after medical abortion ($P<0.05$). All the samples at different times were analyzed by Pearson correlation test, the level of progesterone was positively correlated with hCG level ($P<0.05$). **Conclusion:** The level of serum progesterone and hCG of women with abnormal uterine bleeding after medical abortion is higher, and they have a positive correlation. There is no significant decrease in serum HCG level at 10 d, 14 d after medical abortion, suggesting the possibility of abnormal uterine bleeding. The combined monitoring of progesterone and hCG level is beneficial to the prediction and treatment of abnormal uterine bleeding after medical abortion.

Key words: Progesterone; Human chorionic gonadotropin; Medical abortion; Abnormal uterine bleeding; Relationship

Chinese Library Classification(CLC): R714.21; R714.461 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)04-739-04

* 基金项目:安徽省医学科学研究基金项目(WXC2056)

作者简介:赵国霞(1981-),女,本科,主治医师,从事妇产科方面的研究,E-mail:peignq@sina.com

[△] 通讯作者:徐福霞(1979-),女,本科,副主任医师,从事妇产科方面的研究,E-mail:bmgpyf@163.com

(收稿日期:2018-07-02 接受日期:2018-07-26)

前言

药物流产简称药流,其和手术流产是现在最常见的早期临床终止妊娠方式,手术流产主要以宫腔机械操作方式进行,而药物流产则是无手术、无创伤性的终止妊娠方式^[1-3]。药物流产主要针对受孕小于49 d的妇女,以米非司酮配伍米索前列醇为主要用药,以流产率高、简单安全、方便有效等优点受到临床医生的青睐,但是其不良反应也渐渐出现,最常见的不良反应为药物流产后的子宫异常出血,常指出血超过14 d,其主要的出血机制是蜕膜绒毛及滋养细胞残留和子宫内膜修复障碍^[4-6]。孕激素是一种由卵巢的黄体细胞分泌的激素,以孕酮为主,孕酮与雌激素相互作用可影响子宫内膜的形态学,在女性妊娠中有重要的作用^[7,8]。孕激素含量下降可导致孕妇出现先兆流产、早产等^[9]。人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是一种糖蛋白,主要由胎盘的滋养层细胞分泌,hCG在受精后便进入血液,并且增殖迅速,检测血清中的hCG含量是最早最准确的测孕方式^[10,11]。相关研究显示,药物流产能够引起卵巢功能以及卵巢相关激素含量的非正常改变,患者异常子宫出血可能与孕激素与hCG的含量有关^[12,13]。本研究旨在探讨药物流产后患者异常子宫出血与体内孕激素和hCG含量的关系及临床意义,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

研究对象为150例自愿要求进行药物终止妊娠的妇女,来源于2017年1月至2017年12月期间我院的门诊病例。年龄为20~33岁,月经周期为27~35 d,妇女孕周均小于7周。纳入标准:(1)心电图未见明显异常;(2)白带常规、血常规、凝血、肝肾功能等未见明显异常;(3)无子宫异常出血、腹痛等先兆流产征象者;(4)B超诊断和hCG测定证实为正常宫内早孕;(5)符合早孕药物流产的诊断标准^[14]。排除标准:(1)异常妊娠或者妇

科合并症者;(2)妊娠期间阴道流血者;(3)既往产程中、产后出现大出血者;(4)长期服用前列腺素合成抑制药者;(5)有子宫手术史者;(6)有米非或米索应用禁忌症者;(7)药流失败或药流不全者。其中将药物流产后子宫出血时间 ≤ 14 d的75例患者作为对照组,将药物流产后子宫出血时间 >14 d的75例患者作为异常组。患者、家属知情并签署知情同意书,本研究得到我院伦理委员会批准。

1.2 药物用法

所有患者采用相同的药物流产方法:空腹口服米非司酮胶囊(深圳市资福药业有限公司,国药准字H20055518,规格:5 mg)10 mg,2次/d,口服2天半,最后一天晨八时来院口服米索前列醇(华润紫竹药业有限公司,国药准字H20000668,规格:0.2 mg)0.6 mg,留院观察6 h。以孕囊排出后作为流产后第1 d。服药后随访一个月。

1.3 实验方法

药物流产后第10 d、14 d、18 d、22 d,取外周静脉血3~5 mL放到抗凝管中,静置30 min后,在室温下以1500 r/min离心10 min,吸取上清检测孕激素和hCG含量。孕激素的定量检测采用酶联免疫法,hCG测定应用电化学发光免疫分析法,电化学发光仪型号为ECL2010。相关试剂购自华润紫竹药业有限公司。

1.4 统计学方法

采用SPSS21.0进行分析处理。血清孕激素、hCG含量等均为计量资料,采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立t检验,多时点检测行重复测量方差分析,对血清孕激素、hCG进行Pearson相关检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 一般资料比较

本研究对比分析两组女性患者年龄、月经周期、孕次、受孕天数、体重等一般资料,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=75, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($n=75, \bar{x} \pm s$)

Groups	Age(years old)	Menstrual cycle(d)	Gestational times(n)	Number of pregnant days(d)	Weight(kg)
Control group	26.82 $\pm$ 4.59	30.09 $\pm$ 1.64	2.56 $\pm$ 1.22	45.03 $\pm$ 3.84	50.51 $\pm$ 5.01
Abnormal group	27.58 $\pm$ 4.21	29.83 $\pm$ 1.75	2.23 $\pm$ 1.09	44.13 $\pm$ 3.29	52.55 $\pm$ 4.84
t	0.334	0.939	1.747	1.541	0.050
P	0.739	0.349	0.083	0.125	0.960

2.2 孕激素含量分析

两组血清孕激素含量列于表2。经两因素重复测量方差分析:两组血清孕激素含量整体比较有统计学差异($P < 0.05$)。异常组在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d孕激素含量均高于对照组($P < 0.05$);对照组在药物流产后14 d、18 d孕激素含量均低于药物流产后10 d,但药物流产后18 d、22 d孕激素含量高于药物流产后14 d,且药物流产后22 d高于药物流产后18 d,差异均有统计学意义($P < 0.05$);异常组在药物流产后14 d、18 d、22 d孕激素含量均低于药物流产后10 d,且药物流产后18 d、22 d血清孕激素含量低于药物流产后14 d,但药物流产后22 d

孕激素含量高于药物流产后18 d,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 hCG含量分析

两组hCG含量数据亦列于表2。经两因素重复测量方差分析:两组血清hCG含量整体比较有统计学差异($P < 0.05$)。异常组在药物流产后10 d、14 d、18 d、22 d血清hCG含量均高于对照组($P < 0.05$);对照组血清hCG含量随着时间的推移逐渐降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);异常组在药物流产后10 d、14 d血清hCG含量比较无统计学差异($P > 0.05$),在药物流产后18 d、22 d血清hCG含量低于药物流产后10 d、14 d,且药物流产后22 d低于药物流产后18 d,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者血清孕激素和 hCG 含量比较 (n=75, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum progesterone and hCG level between the two groups(n=75, $\bar{x} \pm s$)

Times	Progesterone(nmol/l)		hCG(IU/L)	
	Control group	Abnormal group	Control group	Abnormal group
10d after medical abortion	5.83± 0.95	12.57± 1.83 ^a	261.17± 21.56	1,296.87± 201.06 ^a
14d after medical abortion	2.39± 0.52 ^t	8.94± 1.28 ^{at}	118.85± 16.94 ^t	1,257.43± 256.25 ^a
18d after medical abortion	3.87± 0.87 ^{t*}	5.15± 1.01 ^{at*}	89.59± 10.07 ^{t*}	803.48± 178.57 ^{at*}
22d after medical abortion	6.05± 1.04 ^{at*}	7.72± 1.56 ^{at*}	38.24± 7.23 ^{t*}	438.94± 110.21 ^{at*}
F	23.126	19.556	7.364	15.349
P	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^aP<0.05; Compared with 10 d after medical abortion, ^tP<0.05; Compared with 14 d after medical abortion, ^{*}P<0.05; Compared with 18d after medical abortion, ^{at}P<0.05.

2.4 孕激素和 hCG 含量相关性分析

通过 Pearson 相关检验分析,无论是按时间点分别进行相

关,还是按不同的组分别进行相关,孕激素和 hCG 含量均呈正相关关系(P<0.05),详见表 3。

表 3 孕激素和 hCG 含量相关性分析(r,P)

Table 3 Correlation analysis of progesterone and hCG level (r,P)

Indexes	Groups	Progesterone			
		10 d	14 d	18 d	22 d
hCG	Control group	0.343,0.032	0.494,0.015	0.363,0.021	0.354,0.015
	Abnormal group	0.365,0.027	0.363,0.001	0.428,0.034	0.342,0.023

3 讨论

药物流产后阴道出血时间长是困扰临床医生的一个常见问题,药流后长时间的阴道出血严重的影响患者的日常生活,并且容易增加感染的风险,不利于药流术后恢复,且部分患者仍需手术清宫止血,进一步的增加了患者的痛苦^[15,16]。目前认为其发生与患者本身的子宫收缩情况及孕囊大小以及炎症等因素相关,且临床上尚无有效的方法对药流后是否出现异常子宫出血进行预测^[17,18]。相关的临床研究认为,药物流产后异常子宫出血的患者体内孕激素及 hCG 水平会出现异常,孕激素由卵巢的黄体细胞分泌,以孕酮为主,主要的生理功能为抑制排卵,促进子宫内膜分泌,保证和维持妊娠的安全进行^[19,21]。hCG 是一种在妊娠过程具有重要作用的糖蛋白,主要由胎盘的滋养层细胞分泌^[22]。

为进一步分析孕激素及 hCG 水平与药流后异常子宫出血的关系,我们对 2017 年 1 月至 2018 年 4 月间行药物流产患者的临床资料进行回顾性分析。研究结果证实了药流后异常子宫出血患者的孕激素及 hCG 水平存在异常升高,且进一步的分析得出药流后异常子宫出血的患者其 10 d、14 d 的 hCG 结果下降并不明显,由于 hCG 是由胎盘滋养细胞分泌,血 β -hCG 的高低直接反映了滋养细胞的活性,hCG 下降缓慢可能在药流术后异常子宫出血患者残留较多滋养细胞、蜕膜及绒毛,在子宫内膜修复阶段,较多内膜组织血管增生,提供了丰富的营养,导致滋养细胞生存时间较长^[23-25]。而随着子宫内膜的纤维瘢痕化的形成,产生瘢痕组织,严重者可形成宫腔粘连,组织血供明显减少甚至发生钙化,残存的滋养细胞发生退变、坏死进而吸

收,导致 hCG 值在 18 d、22 d 产生明显下降^[26-28]。因此,可以认为药流后早期 hCG 值的下降缓慢对药流后异常子宫出血有一定的诊断价值。本研究结果显示,两组患者在药物流产后 10 d、14 d、18 d、22 d 孕激素含量均呈先降低再升高的趋势(P<0.05),可能是因为孕激素能够增加子宫平滑肌细胞膜电位,提高其兴奋域值,致使兴奋传播受阻,抑制了子宫肌的收缩,高水平的孕激素结合子宫平滑肌细胞,可减弱子宫收缩程度,从而抑制子宫内膜的修复,最终导致妊娠物的排出受阻,延长了子宫出血时间^[29,30]。本研究通过 Pearson 相关检验分析显示,孕激素与 hCG 含量呈正相关关系(P<0.05),说明药物流产后异常子宫出血患者体内孕激素与 hCG 关系密切。临床中可以监测以及人工改变血清中孕激素和 hCG 含量,从而可早期发现药物流产后异常子宫出血情况,并做出及时处理。

综上所述,孕激素与 hCG 含量密切相关,并在药物流产后异常子宫出血妇女体内含量偏高,临床上可对孕激素、hCG 含量进行联合监测,以对流产异常子宫出血进行预测。

参考文献(References)

- [1] Bettahar K, Pinton A, Boisramé T, et al. Medical induced abortion[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45(10): 1490-1514
- [2] Raymond EG, Tan YL, Comendant R, et al. Simplified medical abortion screening: a demonstration project [J]. Contraception, 2018, 97(4): 292-296
- [3] Kapp N, Baldwin MK, Rodriguez MI. Efficacy of medical abortion prior to 6 gestational weeks:a systematic review [J]. Contraception, 2018, 97(2): 90-99
- [4] Garratt D, Turner JV. Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone [J]. Eur J

- Contracept Reprod Health Care, 2017, 22(6): 472-475
- [5] 徐琦, 孙建荣, 刘好. 米非司酮配伍米索前列醇不同给药间隔终止 8~13 周妊娠的临床比较 [J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(10): 778-781
 - [6] Li CL, Song LP, Tang SY, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Low-Dose Mifepristone and Self-Administered Misoprostol for Ultra-Early Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial [J]. Reprod Sci, 2017, 24(5): 731-737
 - [7] Chen Q, Lu W, Lu B. Pregnant outcomes of atypical polypoid adenomyoma treated with progestin therapy [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(2): 323-330
 - [8] Chen Q, Wang Y, Sun L, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15(1): 71
 - [9] Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(3): 253-257
 - [10] 沈佩军, 黎俊, 蔡美玲, 等. 血清 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 水平在输卵管妊娠诊断鉴别中的临床应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2678-2680
 - [11] Sharony R, Zipper O, Amichay K, et al. The magnitude of elevated maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy complications[J]. J Obstet Gynaecol, 2017, 37(5): 576-579
 - [12] Pocius KD, Maurer R, Fortin J, et al. Early serum human chorionic gonadotropin (hCG) trends after medication abortion[J]. Contraception, 2015, 91(6): 503-506
 - [13] Kim JJ, Park IY, Yim JM, et al. Serum β -hCG concentration is a predictive factor for successful early medical abortion with vaginal misoprostol within 24 hours[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(5): 427-432
 - [14] 边文会, 杜惠兰, 李艳青. 祛瘀汤对药物流产患者绒毛及血清中表皮生长因子影响的临床研究[J]. 新中医, 2006, 38(12): 20-21
 - [15] Shen Q, Shu L, Luo H, et al. The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6680
 - [16] 卢蓉, 贾旭悦, 陈银杰. 卡贝缩宫素与缩宫素联用预防药物流产后出血的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3): 234-236
 - [17] Korjamo R, Heikinheimo O, Mentula M. Risk factors and the choice of long-acting reversible contraception following medical abortion: effect on subsequent induced abortion and unwanted pregnancy [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2018, 23(2): 89-96
 - [18] Zhuang Y, Qian Z, Huang L. Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 166-171
 - [19] 刘燕, 陈艳. 益母缩宫颗粒防治早孕患者药流后异常出血的效果分析[J]. 海南医学, 2017, 28(12): 2031-2033
 - [20] de Ziegler D, Pirtea P, Andersen CY, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, and estrogen in luteal phase support after hCG triggering, and when in pregnancy hormonal support can be stopped [J]. Fertil Steril, 2018, 109(5): 749-755
 - [21] Lawrenz B, Samir S, Melado L, et al. Luteal phase serum progesterone levels after GnRH-agonist trigger - how low is still high enough for an ongoing pregnancy?[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(3): 195-198
 - [22] 陈永红, 王素平. 药物流产后异常子宫出血患者血清雌激素、孕激素和人绒毛膜促性腺激素水平 [J]. 贵阳医学院学报, 2013, 38(2): 149-151
 - [23] Shapiro JP, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, et al. Thrombin impairs human endometrial endothelial angiogenesis; implications for progestin-only contraceptive-induced abnormal uterine bleeding [J]. Contraception, 2017, 95(6): 592-601
 - [24] Sauss K, Ehrentraut S, Zenclussen AC, et al. The pregnancy hormone human chorionic gonadotropin differentially regulates plasmacytoid and myeloid blood dendritic cell subsets [J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(4): e12837
 - [25] Babak J, Behruz F, Mohammadreza Y, et al. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Therapy on Semen Parameters and Pregnancy Rate after Varicocelelectomy[J]. Curr Urol, 2018, 11(2): 92-96
 - [26] 张锋英, 邵秀兰, 王巧岭. E2、P、hCG 水平对药流后异常子宫出血的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(12): 1424-1426
 - [27] Tabatabaei F, Tavoli Z. A Rare Reason of Abnormal Uterine Bleeding [J]. Acta Med Iran, 2017, 55(9): 602-603
 - [28] Brennan A, Hickey M. Abnormal uterine bleeding: managing endometrial dysfunction and leiomyomas[J]. Med J Aust, 2018, 208(2): 90-95
 - [29] Wang M, Chen J, Ying J, et al. Serum angiopoietin-2 and β -hCG as predictors of prolonged uterine bleeding after medical abortion in the first trimester[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63755
 - [30] 蔡瑞云. 药流后异常子宫出血患者 β -HCG 水平变化及临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 231-232