·临床研究·

皮肤涂抹雌二醇凝胶对多次人工流产术后患者的治疗效果*

周琼，王少帅**
（华中科技大学附属同济医院 妇产科，湖北 武汉 430000）

［摘 要］**目的** 探讨雌二醇凝胶皮肤涂抹对多次人工流产术后患者的治疗作用。**方法** 220 例有多次人工流产史的人工流产患者均分为雌二醇凝胶组和常规组，常规组给予头孢曲松、益母草、屈螺酮炔雌醇片（Ⅱ）治疗，雌二醇凝胶组给予头孢曲松、益母草及雌二醇凝胶经皮肤涂抹治疗，均治疗 3 个周期（28 d 为 1 个周期）；比较 2 组治疗（21 ± 1）d、治疗 3 个周期时的子宫内膜厚度及螺旋动脉血运情况，于术前、术后 48 h、治疗（21 ± 1）d 时检测 2 组患者血清雌二醇、雌酮水平，观察 2 组患者术后月经恢复状况、术后并发症及治疗期间用药不良事件发生率。**结果** 术后 48 h，2 组患者血清雌二醇、雌酮水平均较术前降低（$P < 0.05$）；雌二醇凝胶组治疗（21 ± 1）d 时的血清雌二醇、雌酮水平高于常规组（$P < 0.05$），治疗（21 ± 1）d 及 3 个周期时的子宫内膜厚度高于常规组（$P < 0.05$），子宫内膜螺旋动脉搏动指数、阻力指数小于常规组（$P < 0.05$）；雌二醇凝胶组术后恶露时间、月经复潮时间短于常规组，恶露量、术后月经量减少发生率及术后并发症总发生率低于常规组（$P < 0.05$）；2 组治疗期间不良事件发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 多次人流患者术后皮肤涂抹雌二醇凝胶具有较好的子宫内膜修复作用，可改善螺旋动脉血运情况，促进月经恢复，降低术后并发症，安全性高。

［关键词］人工流产；雌二醇凝胶；子宫内膜修复；血运情况；雌二醇；雌酮
［中图分类号］R169.42 ［文献标识码］A ［文章编号］2096-8388（2022）09-1112-05
DOI：10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.09.022

Therapeutic effect on skin application of estradiol gel in patients after multiple artificial abortions

ZHOU Qiong, WANG Shaoshuai
(*Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China*)

［**Abstract**］**Objective** To investigate therapeutic effect of skin application of estradiol gel in patients with multiple artificial abortions. **Methods** A total of 220 patients with multiple artificial abortions were divided into estradiol gel and control groups. Control group was treated with ceftriaxone, motherwort, drospirenone, and ethinylestradiol tablets (Ⅱ), while estradiol gel group was given ceftriaxone, motherwort, and estradiol gel for skin application. The treatment lasted for three cycles (28 d was defined as a cycle). The endometrial thickness and spiral artery blood flow were compared on (21 ± 1) d of treatment and at 3 cycles of treatment between two groups. Serum estradiol and estrone were compared before operation, at 48 hours after operation and on (21 ± 1) d after treatment between two groups. The recovery of menstruation and complications after operation and adverse events during treatment were observed. **Results** The levels of serum estradiol and estrone were decreased at 48 hours after operation in two groups ($P < 0.05$) and higher in estradiol gel group than control group on (21 ± 1) d and at 3 cycles of treatment ($P < 0.05$). On (21 ± 1) d and at 3 cycles of treatment, the endometrial thickness was higher in estradiol gel group than that in control group ($P < 0.05$), and the pulsation index and resistance index of endometrial spiral artery were lower than those in control

*［基金项目］湖北省自然科学基金计划项目（2019CFB546）
**通信作者 E-mail：564622279@qq.com

group ($P<0.05$). The postoperative duration of lochia and time taken for menstruation to return were shorter in estradiol gel group than those in control group ($P<0.05$). The incidence of reduced amount of menstrual discharge after operation was less in estradiol gel group than that in control group ($P<0.05$). The total incidence of postoperative complications in estradiol gel group was less than that in control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in adverse events between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The application of estradiol gel on the skin of the patients with multiple artificial abortions after operation can repair endometrium, improve spiral artery blood flow, promote menstrual recovery, and reduce postoperative complications with high safety.

[**Key words**] artificial abortions; estradiol gel; endometrial repair; blood supply; estradiol; estrone

人工流产手术后患者会出现月经失调、盆腔感染等并发症[1],尤其是多次流产患者,反复宫腔操作使宫腔黏连、薄形子宫内膜的发生率明显升高[2-3]。屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)为短效避孕药,能在一定程度上调节内分泌生殖轴功能促进患者术后的恢复进程,但其所含孕激素对子宫内膜的生长有一定的抑制作用[4-5],对多次人工流产术后恢复治疗存在局限性;直接补充雌激素,可能更有效地修复子宫内膜,对宫腔粘连等并发症起到一定的预防作用[6]。雌激素可经口服、皮肤、阴道、注射、鼻黏膜等途径给药,其中,从皮肤吸收更接近于自然状态下雌激素的分泌方式,但其对多次人工流产术后恢复治疗的效果尚未完全明确[7]。本研究采用前瞻性随机对照试验,观察皮肤涂抹雌二醇凝胶对多次人工流产术后患者恢复治疗的临床疗效,为临床用药的选择提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2017 年 7 月—2019 年 7 月行人工流产术、并且有多次人工流产史的 220 例患者为研究对象。纳入标准:(**1**)妊娠试验为阳性、盆腔彩超提示为正常宫内早孕、孕周 <12 周、人工流产次数≥2 次;(**2**)年龄≥18 岁;(**3**)孕前 3 个月内月经周期无异常;(**4**)孕前半年内未服用任何口服避孕药、且无相关药物禁忌证;(**5**)孕前 3 个月内未行宫腔操作;(**6**)患者知晓并签署知情同意书。排除标准:(**1**)伴其他妇科疾病;(**2**)有严重的心肝肾功能不全或凝血功能异常;(**3**)有血栓病史;(**4**)精神状态、认知功能异常不能配合治疗过程;(**5**)基础资料、临床资料不完整或缺失;(**6**)有吸烟史。按照随机数字表法结合随机分配方案隐匿法将 220 例研究对象随机分为雌二醇凝胶组和常规组,每组 110 例。研究期间,雌二醇凝胶组 2 例失访,常规组 5 例失访。

1.2　治疗方法

所有患者均由同一名医师行负压吸引人工流产术,术后 2 组均给予头孢曲松(上海上药新亚药业有限公司,国药准字 H31020071,0.5 g,3 d)、益母草胶囊(沈阳永大制药有限公司,国药准字 Z10950067,0.35 g,7 d)、屈螺酮炔雌醇片Ⅱ(商品名优思悦,拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20140972,每片含炔雌醇 0.02 mg、屈螺酮 3 mg,1 片/d,28 d 为 1 个周期,共治疗 3 个周期)进行基础治疗。雌二醇凝胶组在术后 48 h 给予雌二醇凝胶[健民集团叶开泰国药(随州)有限公司,国药准字 H20051153,40 g∶24 mg]皮肤涂抹,2.5 g/次,每日 2 次/d,涂抹部位包括胳膊、臀部的上部、下腹部、腰部、大腿,治疗 21 d;停药 7 d 后开始第 2 个周期,共使用 3 个周期(28 d 为 1 个周期),不使用屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)。2 组均观察 3 个周期。

1.3　观察指标

1.3.1　*血清雌二醇、雌酮水平、子宫内膜厚度及子宫内膜螺旋动脉血运情况*　所有患者均于术前、术后 48 h、治疗(21 ± 1)d 时分别采集空腹静脉血 3 mL,采用化学发光法(上海罗氏诊断试剂公司)检测血清雌二醇、雌酮的水平,检测仪器为化学发光检测仪(ReadMax 1000,上海闪谱生物科技有限公司);于治疗(21 ± 1)d、治疗 3 个周期时分别采用彩色多普勒超声系统(ACUSON X300,德国西门子公司)检测子宫内膜厚度(双层)、子宫内膜螺旋动脉搏动指数及阻力指数。

1.3.2　*妇科及贫血情况*　观察术后恶露时间、恶露量、术后月经复潮时间、月经周期复常率、月经量减少发生率及术后贫血发生率。贫血诊断为术后治疗(21 ± 1)d 时采集空腹静脉血,以血常规中血红蛋白(Hb)浓度为诊断依据[8],即在我国海平面地区,成年女性(非妊娠)Hb <110 g/L 即为贫血。

1.3.3　并发症　在治疗 3 个周期后对 2 组患者行阴道三维彩超系统检查，统计 2 组患者术后相关并发症发生率（盆腔炎性疾病、宫腔粘连、薄型子宫内膜），盆腔炎性疾病包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿及盆腔腹膜炎[9-11]。

1.3.4　安全性评价　在治疗期间对 2 组患者进行血常规、肝肾功能检查，并对两组患者发生的不良事件发生情况进行统计对比，同时关注静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）事件的发生情况。

1.4　统计学方法

数据以 SPSS 20.0 进行处理，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组内数据比较采用配对 t 检验，组间数据比较实施独立样本 t 检验；计数资料分别以率（%）表示，数据比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

两组人工流产手术后患者的年龄、体质量、婚姻情况、停经时间、孕次、人流次数等一般资料比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 1。

表 1　两组人工流产手术后患者一般资料比较

Tab. 1　Comparison of general information between two groups

指标	人工流产手术后患者	
	雌二醇凝胶组（$n = 110$）	常规组（$n = 110$）
年龄/岁	31.28 ± 6.18	31.76 ± 6.39
体质量/kg	63.27 ± 8.31	63.84 ± 8.12
婚姻情况		
已婚［n（%）］	79（78.82）	84（76.36）
未婚［n（%）］	31（28.18）	26（23.64）
停经时间/周	9.18 ± 3.12	8.89 ± 3.10
孕次/次	2.54 ± 0.68	2.45 ± 0.60
人流次数/次	2.26 ± 0.43	2.20 ± 0.37

2.2　血清雌二醇、雌酮水平、子宫内膜厚度及子宫内膜螺旋动脉血运情况

术后 48 h，两组患者血清雌二醇、雌酮水平均较术前降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；雌二醇凝胶组治疗（21 ± 1）d 时的血清雌二醇、雌酮水平高于常规组（$P < 0.05$）；治疗（21 ± 1）d 及 3 个周期时的子宫内膜厚度高于常规组，子宫内膜螺旋动脉搏动指数、阻力指数小于常规组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。见表 2 和表 3。

表 2　两组人工流产手术患者治疗前后血清雌二醇、雌酮水平比较［（$\bar{x} \pm s$），/（pmol/L）］

Tab. 2　Comparison of the levels of serum estradiol and estrone levels before and after treatment between two groups［（$\bar{x} \pm s$），/（pmol/L）］

指标	时间	人工流产手术后患者	
		雌二醇凝胶组（$n = 108$）	常规组（$n = 105$）
雌二醇	术前	1 478.04 ± 400.61	1 492.67 ± 416.52
	术后 48 h	189.32 ± 50.61(1)	186.78 ± 52.52(2)
	治疗（21 ± 1）d	306.95 ± 80.76(1)(2)(3)	245.58 ± 72.27(2)(3)
雌酮	术前	2 431.98 ± 745.81	2 432.06 ± 746.52
	术后 48 h	226.71 ± 46.61(2)	226.94 ± 47.02(2)
	治疗（21 ± 1）d	857.58 ± 248.60(1)(2)(3)	753.95 ± 214.98(2)(3)

注：(1) 与常规组同时点比较，$P < 0.05$；(2) 与同组术前比较，$P < 0.05$；(3) 与同组术后 48 h 比较，$P < 0.05$。

表 3　两组人工流产手术患者治疗前后子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉血运情况比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 3　Comparison of endometrial thickness and endometrial spiral artery blood flow before and after treatment between two groups（$\bar{x} \pm s$）

指标	时间	人工流产手术后患者	
		雌二醇凝胶组（$n = 108$）	常规组（$n = 105$）
子宫内膜厚度/mm	治疗（21 ± 1）d	6.76 ± 0.35	4.87 ± 0.38
	治疗 3 个周期	7.18 ± 0.39(1)	6.35 ± 0.23(2)
搏动指数	治疗（21 ± 1）d	0.69 ± 0.09	0.85 ± 0.13
	治疗 3 个周期	0.54 ± 0.05(1)(2)	0.72 ± 0.07(2)
阻力指数	治疗（21 ± 1）d	0.59 ± 0.12	0.77 ± 0.14
	治疗 3 个周期	0.48 ± 0.04(1)(2)	0.63 ± 0.09(2)

注：(1) 与常规组比较，$P < 0.05$；(2) 与治疗（21 ± 1）d 比较，$P < 0.05$。

2.3　术后妇科及贫血情况

结果显示，雌二醇凝胶组人工流产手术患者术后恶露时间、月经复潮时间短于常规组，恶露量低于常规组（$P < 0.05$）；雌二醇凝胶组术后月经量减少发生率低于常规组（$P < 0.05$），两组患者月经周期复常率、术后贫血发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 4。

2.4　术后并发症

雌二醇凝胶组人工流产手术患者术后并发症总发生率低于常规组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。见表 5。

表 4　两组术后月经恢复情况

Tab. 4　Comparison of postoperative menstrual recovery between two groups

指标	人工流产手术后患者	
	雌二醇凝胶组 ($n=108$)	常规组 ($n=105$)
恶露时间/d	5.17 ± 0.49(1)	6.14 ± 0.63
恶露量/mL	52.18 ± 6.40(1)	64.21 ± 7.83
月经复潮时间/d	27.15 ± 1.03(1)	29.05 ± 1.44
月经周期复常率[n(%)]	106(98.15)	102(97.14)
月经量减少发生率[n(%)]	2 (1.85)(1)	18(17.14)
术后贫血发生率[n(%)]	1 (0.93)	1 (0.95)

注:(1) 与常规组比较,$P<0.05$。

表 5　术后并发症发生率比较[n(%)]

Tab. 5　Comparison of postoperative complications rates between two groups[n(%)]

指标	人工流产手术后患者	
	雌二醇凝胶组($n=108$)	常规组($n=105$)
盆腔炎性疾病	2(1.85)	4 (3.81)
宫腔粘连	1(0.93)	5 (4.76)
薄型子宫内膜	1(0.93)	4 (3.81)
合计	4(3.70)(1)	13(12.38)

注:(1) 与常规组比较,$P<0.05$。

2.5　安全性评价对比

治疗期间,两组人工流产手术患者血常规、肝肾功能检查均在正常;2 组患者治疗期间不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 6　两组人工流产手术患者不良事件发生率比较[n(%)]

Tab. 6　Comparison of the incidences of adverse events between two groups[n(%)]

不良事件	人工流产手术后患者	
	雌二醇凝胶组($n=108$)	常规组($n=105$)
乳房肿胀	0(0.00)	2(1.90)
偏头痛	1(0.93)	3(2.86)
恶心	0(0.00)	1(0.95)
腹痛	0(0.00)	1(0.95)
不规则子宫出血	0(0.00)	1(0.95)
皮肤发红	1(0.93)	0(0.00)
红斑	1(0.93)	0(0.00)
VTE 事件	0(0.00)	0(0.00)
合计	3(2.78)	8(7.62)

3　讨论

近年来,因复发性流产、ET 术后胚胎停育等原因进行反复人工流产术的患者比例明显增加。有研究表明,既往人工流产史≥2 次的患者,早期流产率增加[12],这可能与子宫内膜的损伤密切相关。反复的吸刮宫操作会造成子宫肌层的感染或子宫内膜血管的广泛破坏,以及子宫内膜干细胞的增殖分化障碍,从而使子宫内膜厚度变薄[13-14],术后发生宫腔粘连、薄型子宫内膜等并发症的机率增加。防治方面,除了在操作时注意子宫内膜的保护,人流术后给予相应的药物干预以促进子宫内膜的修复是十分必要的。

高水平的雌激素可促进子宫内膜修复。研究表明,雌激素可调控 VEGF、TGF-β、IGF-1 等多种生长因子的表达,上调子宫内膜雌激素受体水平,刺激基质细胞及内膜细胞增殖,促进毛细血管生长,加速内膜裸漏部分上皮化,从而加速子宫内膜的生长,常用于预防和治疗宫腔黏连[15-18]。本研究采用的雌二醇凝胶为 17β-雌二醇,其化学结构与机体天然雌激素一致,符合人体的生理特点,与子宫内膜的雌激素受体有很高的亲和力,生物利用度高,其对月经周期具有一定调节作用,进入机体后可有效改善患者血运情况[19-20]。本研究结果显示,在治疗 3 个周期后雌二醇凝胶组的子宫内膜厚度、雌二醇、雌酮水平均高于常规组,子宫内膜螺旋动脉搏动指数、阻力指数小于常规组,并且雌二醇凝胶组术后月经恢复情况好,术后并发症低于常规组,表明雌二醇凝胶能有效修复子宫内膜,改善人工流产患者术后血运情况,促进月经的恢复;同时雌二醇凝胶通过经皮给药方式,持续发挥药效,避免了口服给药时出现的生物利用度低、胃肠道中易失活及增加肝脏损伤的风险。本研究在治疗安全性比较中,2 组患者不良事件均处于较低的水平,说明经皮雌激素应用并不增加 VTE 的风险。

综上所述,多次人流患者术后应用雌二醇凝胶具有较好的子宫内膜修复作用,可改善人工流产患者术后血运情况,促进月经恢复,降低术后并发症,安全性高,可为人工流产术后的干预治疗提供新的治疗思路。

4　参考文献

[1] 潘彩君,王建梅,邱小楠,等. 人工流产女性非意愿妊娠现状调查分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(3): 68-71.

[2] FUJIMOTO K, KASAI H, SUGA M, et al. Pulmonary en-

dometriosis which probably occurred through hematogenous metastasis after artificial abortion[J]. Internal Medicine, 2017, 56(11): 1405 - 1408.

[3] KOJO T, AE R, TSUBOI S, et al. Differentials in variables associated with past history of artificial abortion and current contraception by age: results of a randomized national survey in japan[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(3): 189 - 194.

[4] 杜海英. 人工流产术后即服优思明的临床观察[J]. 中国妇幼健康研究,2017, 28(4): 146 - 147.

[5] 付婷婷,桑昌美,邹存华,等. 电刺激与屈螺酮炔雌醇促进药物流产后子宫修复的效果比较[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(2): 116 - 119.

[6] 林立君,许良智,陈慧. 宫腔粘连治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(5): 922 - 927.

[7] 马颖,郁琦. 雌二醇凝胶临床应用指导建议[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(7): 709 - 711.

[8] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版:北京, 人民卫生出版社, 2018: 536 - 540.

[9] 刘朝晖. 盆腔炎症性疾病诊治规范(2019 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(7): 433 - 437.

[10] 黄丽卿. 经阴道三维超声诊断宫腔粘连的临床价值[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2016, 14(1): 53 - 55.

[11] 丁唤飞, 田莉. 薄型子宫内膜诊断阈值方法研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(4): 291 - 294.

[12] WANG Y, SUN Y, DI W, et al. Association between induced abortion history and later in vitro fertilization outcomes[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 141(3): 321 - 326.

[13] AZUMAGUCHI A, HENMI H, OHNISHI H, et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning[J]. Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(3): 523 - 529.

[14] 高欣艳,卢少明,颜磊. 体外受精 - 胚胎移植早期稽留流产方式对下次冻胚移植结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2020, 12(29): 925 - 927.

[15] 李冬冬, 廖予妹. 雌激素不同给药方式在宫腔粘连治疗中的疗效[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6): 426 - 429.

[16] 卢祥章, 邓艳君. 子宫动脉血流多普勒参数结合血清 SDC-1、VEGF-A 对子宫内膜异位症的诊断价值及相关性分析[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(4): 550 - 555.

[17] 李红雨,余亚南,胡晓静,等. 上皮性卵巢癌组织中 TGF-β1、FOXQ1、VEGF、E-cad、N-cad 的表达及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 91 - 94.

[18] 白长焕,王利蕊,岳瑞芹,等. 曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤的临床观察及对血清 TGF-血清、VEGF 及 HIF-1 清水平的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1463 - 1467.

[19] 谢梅青,陈蓉,任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(6): 512 - 525.

[20] 曾祥平,李莉. 多次人工流产者术后戊酸雌二醇联合安宫黄体酮序贯治疗对子宫恢复效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 968 - 970, 975.

(2022-07-02 收稿,2022-09-08 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳

(上接第 1111 页)

[21] 蔡晓琪,黄鹤龄,沈逸华,等. 腹型肥胖对不同性别老年原发性高血压患者胫前动脉血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志,2020,28(10):947 - 952.

[22] 费龙,马浩然. 叶酸联合维生素 B12 对 H 型高血压患者临床治疗效果及血清 N 末端 B 型脑钠肽前体和血栓素 A2 水平的影响[J]. 中国医药,2020,15(7): 1017 - 1020.

[23] 梁锁柱,赵唯唯. 苯磺酸氨氯地平联合厄贝沙坦或美托洛尔对中青年男性高血压患者性功能的影响[J]. 中国性科学,2020,29(7):18 - 21.

[24] 王文峰,罗玉梅,曾贵荣,等. 超长效氨氯地平皮下埋植制剂对自发性高血压大鼠肝、肾功能的影响[J]. 医学临床研究,2022,39(1):33 - 36.

[25] 傅为武,欧阳雅蓉,黄彩依,等. 基于高血压炎症反应探讨高血压治疗研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021,27(9):717 - 720.

[26] 贾晨红,姜金坪,臧鸿斌,等. 热休克蛋白 70 在原发性高血压中的表达及其与炎症因子和血压的关系[J]. 现代生物医学进展,2020,20(9):1673 - 1676.

[27] 姜世平,王颖. 阿托伐他汀钙联合硝苯地平缓释片治疗高血压的临床疗效及对 TNF-α、CRP、IL-4 和 IL-10 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(4):555 - 557.

[28] 万兴富,李滨. 氨氯地平联合阿伐他汀钙对高血压合并高脂血症病人血小板活化功能及炎症介质的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(17): 2540 - 2542.

(2022-06-28 收稿,2022-08-29 修回)

中文编辑: 严 征; 英文编辑: 张文龙