

复方短效口服避孕药在未婚女性流产后服务中的优势及安全性

陈玉清^{1*}, 陈丹², 张祖威¹, 梁明懿¹, 伍园园³, 常亚杰⁴

(1.中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080; 2.中山大学中山医学院, 广东 广州 510080;
3.广东省计划生育科学技术研究所, 广东 广州 510060; 4.中山大学附属第六医院, 广东 广州 510655)

摘要:【目的】比较、探讨复方短效口服避孕药(短效COC)在未婚女性人工流产后服务中应用的优势及安全性。【方法】110例行人工流产术的未婚女性, 随机分为: 口服避孕药(达英-35)组43例、人工周期替代药(克龄蒙)组35例、空白对照组32例。达英-35组和克龄蒙组人流术后均即时开始服药, 建议连用3个周期, 三组均予流产后相关服务。术后随访观察术后出血时间、月经转归时间、月经紊乱发生率、术后妊娠、子宫内膜厚度、药物不良反应、评价用药依从性。【结果】达英-35组坚持服用3周期的共25例, 其术后阴道出血持续和术后第一次月经转归时间均较空白对照组短($P < 0.05$); 术后3个月内月经紊乱发生率较克龄蒙组和空白对照组低($P < 0.05$)。克龄蒙组坚持服用3周期的共22例, 其术后阴道出血持续时间、术后第一次月经转归时间、术后3个月内月经紊乱发生率与空白对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。达英-35组术后3个月内无再次妊娠; 克龄蒙组、空白对照组术后各2例再次妊娠。连续使用3个月达英-35, 未出现明显严重不良反应。三组患者经流产后服务, 术后自动采用有效避孕措施比率较术前均增加($P < 0.05$)。【结论】人工流产术后立即服用复方短效口服避孕药更合理、有益、安全。加强流产后服务对保护未婚女性生殖健康有意义。

关键词:人工流产; 短效口服避孕药; 流产后服务

中图分类号: R715.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2013)04-0585-05

Advantages and Safety of Use of Short-acting Combined Oral Contraceptive Post Abortion in Unmarried Women

CHEN Yu-qing^{1*}, CHEN Dan², ZHANG Zu-wei¹, LIANG Ming-yi¹, WU Yuan-yuan³, CHANG Ya-jie⁴

(1.Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2.Zhongshan Medicine School, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Guangdong Provincial Family planning Institute of science and Technology, Guangzhou 510060, China; 4.The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

Abstract: 【Objective】To study the advantages and safety of the use of short-acting combined oral contraceptive (COC) post abortion in unmarried women. 【Methods】A total of 110 cases of unmarried women who terminated the pregnant by artificial abortion, were randomly divided into Group A (taking Diane-35 after surgery, $n = 43$), Group B (taking Climen after surgery, $n = 35$), Group C (control group, $n = 32$). Hormone drugs were administrated to patients in Group A and Group B immediately after induced abortion, Recommended even allowed to use three cycles. All patients in three groups were offered post abortion service. Bleeding time, time of menstruation turn over, menstrual disorder, the pregnancy, endometrial thickness and adverse drug reactions were observed and the patient compliance was evaluated. 【Results】Group A Insist on taking 3 cycles of 25 cases, The time of bleeding and menstruation turn over in group A was less than group C ($P < 0.05$); the incidences of menstrual disorder in group A was lower than group B and group C ($P < 0.05$); Group B Insist on taking 3 cycles of 22 cases, There was no difference between group B and group C in the time of bleeding and menstruation turn over or the incidences of menstrual disorder ($P > 0.05$). No patient was pregnant in group A. Both group B and group C had 2 patients who were pregnant. No serious adverse drug reactions were observed after using Diane-35 for 3 months. After receiving the post abortion service, the rates of patients in three groups who taking effect contraceptive method post-operation were higher than pre-operation ($P < 0.05$). 【Conclusions】Application of short-acting COC immediately after artificial

收稿日期: 2013-02-25

基金项目: 广东省科技项目(2012401); 广东省人口计生委科研项目(20110269); 中山大学 2012 年国家大学生创新训练项目(201210558091)

作者简介: 陈玉清, * 通信作者, 硕士, 副教授, E-mail: fangchenyq@163.com

abortion was reasonable, beneficial and safe. Strengthening post abortion service was of great significance in protecting unmarried women's reproductive health.

Key words: artificial abortion; compound short-acting oral contraceptives; post abortion service.

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(4):585-589]

目前我国每年有 700 万~1000 万例人工流产, 其中未婚流产占人工流产总数的 52.53%^[1]。人工流产术中手术器械的操作可能损伤宫颈黏膜和子宫内膜基底层, 从而导致感染、宫腔粘连、月经不调、继发不孕等并发症, 威胁未婚女性生殖健康。范光升^[2]指出, 人工流产术后未采取避孕措施的妇女中有 21% 在月经恢复前再次妊娠, 使重复流产率增高。重复流产可引起子宫内膜不可逆损伤, 增加了各种并发症的发生。为促进人流后子宫内膜修复, 减少人流并发症, 降低重复流产发生, 临床上有人采用人工合成的雌孕激素合剂周期连续配方的短效口服避孕药, 也有人提出使用小剂量天然雌激素联合后半周期孕激素周期序贯配方的药物^[3]。而许多病人由于医学知识不足造成的一些误区, 拒绝采用任何雌孕激素类药物。如何合理选择药物, 规范流产后服务, 减少人工流产对未婚女性日后月经及生育能力的影响已成为临床关注的焦点。本文通过将复方短效口服避孕药(combined oral contraceptives, COC)(达英-35)与人工周期替代类药(克龄蒙)和空白对照做比较, 探讨复方短效口服避孕药在未婚女性流产后服务应用优势及安全性。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

选取 2012 年 2 月~2012 年 6 月 110 例自愿要求在我院行人工流产终止妊娠的未婚女性, 所有患者身体健康、既往月经规律, 年龄 18~28 岁、平均 23.70($S=6.68$)岁, 孕 1~3 次、平均 1.25($S=0.95$)次, 产 0 次、术前均行尿妊娠实验示阳性、B 超检查确诊为宫内妊娠。纳入标准: ①未婚, 意外妊娠者, 年龄 18~30 岁; ②既往月经规律; ③经阴道 B 超测定头臀径为孕 6~8 周, 与停经周数相符; ④本地常住人口, 愿意接受定期随访。排除标准: ①存在服用明显雌孕激素药物禁忌证者; ②拒绝定期随访; ③存在负压吸宫术禁忌; ④吸烟者; ⑤人流术后 3 个月内使用宫内节育器者。

1.2 方 法

采用前瞻性研究方法: 将纳入的 110 例患者按就诊顺序随机分入达英-35 组(43 例)、克龄蒙组(35 例)、空白对照组(32 例)。所有患者均接受规范的人工流产手术, 术后给予常规口服 3 天抗生素、7 天益母草。达英-35 组和克龄蒙组患者均于手术当天开始, 分别服用达英-35、克龄蒙, 1 片/天, 连续 21 d 为一周期。坚持 1 个周期, 建议其继续再服用共 3 个周期。中间停药或漏服者剔除客观指标的统计, 但电话随诊停药原因并统计。三组患者人流术后均嘱一个月内禁止性生活, 避孕 3 个月, 并进行重复流产危害及流产后避孕重要性宣教等流产后服务。

1.3 随 诊

术后 2 周末复查尿妊娠试验、B 超。术后 3 个月电话及门诊随访, 了解术后阴道出血时间、月经复潮时间、盆腔感染、人流不全、术后月经情况(月经紊乱包括: 月经转归后出现月经频发、月经稀发、闭经、经期延长、点滴出血)、子宫内膜厚度、术后妊娠、服药情况和药物不良反应等。如术后出现月经量过少或者闭经, 或伴有不同程度的周期性的腹痛、肛门坠胀不适等症状, 行超声、血常规及宫腔镜检查排除宫腔粘连。继续服用达英共 3 个周期的患者, 第 3 个服药周期结束后, 查凝血功能及肝功能。初入组 110 例病人全部成功随诊。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料用表示, 采用方差分析; 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 一般情况

三组对象基本特征年龄、既往人流次数、大专或以上学历构成比比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 有可比性。

2.2 疗 效

坚持服药 3 周期患者, 达英-35 组共 25 例, 克

表 1 三组患者术后妇科相关症状比较

Table 1 Comparison of gynecological index among 3 groups

Group	<i>n</i>	Bleeding time/d	Time of menstruation turn over/d	Menstrual disorder/%	Endometrial thickness/cm	Pelvic infection	Incomplete abortion
Diane-35	25	6.71 ± 4.47 ¹⁾	25.96 ± 5.05 ²⁾	2(8.0%) ¹⁾²⁾	5.17 ± 1.74 ²⁾	0 ¹⁾	0
Climen	22	7.41 ± 3.98	30.40 ± 10.57	15(51.7%)	7.17 ± 1.77 ³⁾	1	2
Control	28	10.48 ± 7.69	34.89 ± 10.48	10(35.7%)	5.61 ± 1.45	5	2
<i>F</i> or χ^2		3.062	6.330	11.772	11.712	7.998	2.209
<i>P</i>		0.031	0.003	0.003	0.000	0.018	0.331

1) Group Diane-35 vs Control, *P* < 0.05; 2) Group Diane-35 vs Climen, *P* < 0.01; 3) Group Climen vs Control, *P* < 0.05.

龄蒙组共 22 例,与空白对照比较,统计三组间,术后阴道出血持续时间、术后第一次月经复潮时间、术后 3 个月月经紊乱、术后 2 周子宫内膜平均厚度、术后 3 个月内盆腔炎及人流不全发生率情况比较:术后阴道持续出血时间达英-35 组低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);克龄蒙组与对照组、达英-35 组与克龄蒙组之间差异无统计学意义。术后第一次月经复潮时间达英-35 组低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);达英-35 组与克龄蒙组、克龄蒙组与对照组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。术后 3 个月月经紊乱发生情况达英-35 组低于克龄蒙组和对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);克龄蒙组与对照组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。术后 2 周子宫内膜平均厚度达英-35 组、对照组均低于克龄蒙组 (*P* < 0.05),达英-35 组与对照组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。术后 3 个月内盆腔炎发生率达英-35 组低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);达英-35 组与克龄蒙组、克龄蒙组与对照组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。人流不全发生率三组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05;表 1)。

2.3 术后服药后不良反应及患者依从性

术后坚持服达英-35 三周期对肝功能影响如表 2,可见服用达英-35 对 AST 和 ALT 没有影响。术后达英-35 组与克龄蒙组服药三周期后不良反应比较:达英-35 组和克林蒙组观察对象出现不良反应的差异无统计学意义(*P* > 0.05)。达英-35 组有 6 例体重增加,1 例乳房胀痛,1 例胃肠道反应,1 例点滴出血;克龄蒙组有 6 例体重增加,4 例头痛,2 例胃肠道反应,6 例点滴出血。术后坚持服用 3 周达英-35 依从性:初入组人数 43,坚持服用 1 个周期人数 30,退出率 30.2%;坚持服用 3 个周

期人数 25,退出率 41.8%。退出原因:担心药物副作用 38.5%;使用不方便 38.5%;不清楚使用或不认可用药的意义 23.1%。

2.4 术前术后主动采取有效避孕措施情况

所有患者术后采取有效避孕措施比率 83.6% (92/110),较术前 49.1% (54/110)明显提高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 服用达英-35 3 周期对肝功能影响

Table 2 The liver function after taking Diane-35 for 3 cycles (U/L)

Group	<i>n</i>	AST	ALT
Diane-35	25	17.04 ± 9.35	18.64 ± 9.59
Control	28	15.39 ± 9.37	16.43 ± 9.65
<i>F</i>		0.409	0.698
<i>P</i>		0.525	0.408

2.5 术后妊娠情况

克龄蒙组和空白对照组术后三个月内均有 2 例术后妊娠,准备再次行人流术。达英-35 组三个月内无患者术后妊娠。

3 讨 论

据报道 1 次人流手术后宫腔粘连的发生率为 6.3%,2 次宫腔粘连率为 14%,而 3 次以上者则高达 32%^[4]。宫腔粘连治疗困难,治疗后再次粘连发生率高,生育率低,围产期并发症高。另外人工流产后,由于子宫腔有创面,一旦阴道流血时间长,易继发盆腔感染,导致继发性不孕。有人工流产史的不孕症妇女占继发性不孕妇女的 88.20%^[5]。在某医院近 10 年累计的人工流产妇女中,未婚者占 75.1%,其中绝大多数在 24 岁以下^[6]。因此,人工

流产术后,及时修复子宫内膜,恢复正常月经来潮对清除残留的蜕膜组织、防止宫腔感染和粘连等,保护未生育女性生殖健康具有重要意义。

子宫内膜的修复,离不开雌激素。宫腔粘连小鼠模型研究,在子宫内膜受损较轻、同时大部分子宫内膜存在并具备正常的生理功能情况下,给予一定量的雌激素刺激使子宫内膜基底层迅速分化出功能层,覆盖临近的宫腔创面,对于正常宫腔形态和功能的恢复还是很有利的。本研究结果可见:人工流产后立即服用短效口服避孕药达英-35,较空白对照组和服用克龄蒙术后阴道出血时间短。这可能与达英-35 药物成分和配伍有关。达英-35 是短效 COC, 每片含炔雌醇 30 μg 和醋酸环丙孕酮 2 mg。其中炔雌醇作为一种高效的人工合成雌激素具有促进子宫内膜腺体、血管的增殖、修复,促进子宫肌细胞增生、肥大,并能增加子宫平滑肌对缩宫素敏感性,减少流产后出血;其活性较含有天然雌激素的克龄蒙要强很多。我们的研究正验证了这点。除高效雌激素外,口服避孕药每片还含有孕激素,可促进蜕膜组织萎缩、吸收、排出,并能使宫颈粘液变稠,预防生殖道上行性感染[7]减少人流不全发生率,从而减少再次清宫的风险和损伤及术后盆腔炎发生。本研究结果达英-35 组术后无盆腔炎和人流不全发生。而且术后 3 个月无宫腔粘连病例发生也进一步帮助说明短效 COC 在人流术后服务中的益处。另外人工流产后短期内易出现下丘脑-垂体-性腺轴神经内分泌障碍,而短效 COC 作为强效雌孕激素合剂对月经周期有很好的控制作用,有利于正常月经周期恢复[8]。本研究结果可见:短效口服避孕药达英-35,较空白对照组和服用克龄蒙术后月经紊乱发生率低,术后月经复潮时间短。克龄蒙含有前 11 片的戊酸雌二醇 2 mg 和后 10 片戊酸雌二醇 2mg 和醋酸环丙孕酮 1 mg 合剂。戊酸雌二醇是天然雌激素,它也有修复子宫内膜的作用,因此服用后子宫内膜厚度较空白对照组厚,但此天然雌激素活性远较人工合成雌激素低,因此其内膜修复作用较迟因弱,另外患者服用克龄蒙时前 11 天只摄入单雌激素,无孕激素的参与,内膜增厚但不牢固,易发生突破性出血[9],而且因为前半周期无孕激素,无促进可能残留的组织蜕膜化作用,对预防再次清宫没作用。因此人流术后服用短效 COC 更合理。

妊娠 12 周内行人工流产术者约 90%在术后 1 个月内恢复排卵,最早在术后第 10 天恢复排卵^[10]。有 48%的妇女在流产后 1 个月内有性生活,其中有 6.6%的妇女在未转经前再次妊娠^[11],因此,在月经转归前进行有效避孕对预防重复流产至关重要。短效 COC 含有强效的雌孕合剂,能抑制促性腺激素分泌,从而抑制卵巢排卵,达到避孕效果。而克龄蒙是小剂量天然雌激素加后半周期小剂量孕激素的序贯配方,在服药期间,排卵几乎不受影响^[12],可见,克龄蒙无流产后避孕作用。本研究中克龄蒙组和空白对照组分别有 2 例患者术后三个月内妊娠,而达英-35 组没有患者妊娠。WHO 建议在孕早期流产后立即开始口服 COC,不需要其他避孕措施,推荐级别为 1 级(1 级:可以无限制使用)^[13]。因此本研究从医学伦理及药物避孕作用考虑,人流术后不建议服用克龄蒙 3 个月,而推荐人流术后口服短效 COC 3 个月。

但是在我国,由于人们对 COC 的不了解,过分担忧 COC 的副作用,从而导致在避孕方面 COC 的使用率不高,取而代之采用避孕套、安全期避孕等不确定的避孕方式,从而导致避孕失败率增高,人工流产及重复性流产增加,严重影响育龄妇女的生殖健康。从本研究结果可见:人流术后服用 3 个月短效 COC 发生心血管不良事件;对肝功能、胃肠、体质量等也无明显影响。这说明人工流产后短期内,年轻女性服用短效复方口服避孕药,临床实际是安全的。然而,即使用药是安全的,本研究显示患者服药依从性并不乐观。人流术后达英-35 组 30.2%未能坚持服药 1 个月,41.8%未能坚持服药 3 个月。追踪其原因,主要是因为服药不便和担心副作用。这和医院在人工流产患者接诊、检查、手术流程中,缺乏流产后避孕指导和生殖保健咨询服务有关。本研究显示:术后采取有效避孕措施比率 83.6%(92/110)均较术前 49.1%(54/110)明显提高,差异有统计学意义。这应该得益于我们对她们进行流产后服务宣教工作。国内外经验也表明,推广和实施流产后计划生育服务,可以增加有效避孕,降低重复流产^[14]。且以未婚人群增加的最为明显,提示对未婚女性干预效果较好。20 世纪 80 年代末,国际社会提出了流产后服务(post abortion service, PAS)的理念。1995 年公布了一套系统的现代 PAS 模式,包括社区服务、咨询服务、治疗服务、计划生育服务、生殖

健康和其他健康综合服务。我国提供人工流产后服务主体的大多数医疗机构, 由于病员多、诊疗时间短、医护人员现实中对PAS的理念认识不足, 存在医疗服务与健康教育是脱节形象, 另外未生育女性计生管理困难, 因此未生育女性流产后服务更容易缺失, 而她们由此产生的生殖健康问题已不容我们忽视。

综上所述, 未生育女性人工流产后立即服用复方短效避孕药方案更有益的, 更合适的, 也是安全的。为了未生育女性的生殖健康, 我们应加强流产后服务。大样本的, 更长期随诊的研究有待进一步进行。

参考文献:

- [1] 吕岩红, 李颖, 郭欣, 等. 人工流产女青年性行为 and 避孕现状研究[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(21): 2956-2956.
Lü YH, Li Y, Guo X, et al. Cross-sectional research of sexual behavior and contraceptive use among young women seeking abortion [J]. Matern Child Health Care Chin, 2007, 22(21): 2956-2956.
- [2] 范光升. 流产与流产后避孕指导[J]. 中国社区医师, 2008, 24(3): 8-9.
Fan GS. Abortion and post-abortion contraceptive guidance[J]. Chin Commun Doctors, 2008, 24(3): 8-9.
- [3] 徐云丽. 人工流产后口服克龄蒙的临床治疗[J]. 中外医疗, 2011, 30(4): 128-128.
Xu YL. Clinical Study of Climen after Induced Abortion [J]. China Foreign Med Treatm, 2011, 30(4): 128-128.
- [4] 华莹, 陈文兵, 章凡. 吸刮宫术后子宫粘连 37 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(31): 4407-4407.
Hua Y, Chen WB, Zhang F. Clinical analysis of 37 cases of suction curettage after uterine adhesion [J]. Matern Child Health Care Chin, 2008, 23(31): 4407-4407.
- [5] 马黔红, 韩宇研. 人工流产对生育功能的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(7): 389-391.
Ma QH, Han ZY. Effects of induced Abortion on reproductive function [J]. J Prac Obstetr Gynecol, 2007, 23(7): 389-391.
- [6] 孔凡丹. 人工流产生殖健康及健康教育[J]. 中国健康教育杂志, 2003, 19(1): 30-32.
Kong FD, Induced abortion, reproductive health and health education [J]. Chin J Health Educ, 2003, 19(1): 30-32.
- [7] 谢峰, 康红. 人工流产手术后立即口服避孕药妈富隆临床观察[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(3): 186-188.
Xie F, Kang H. Effect of Contraceptive Pills Immediately after Artificial Abortion [J]. Reprod Contracept, 2009, 29(3): 186-188.
- [8] 彭代英. 口服避孕药在月经周期调节中的应用 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(1): 140-141.
Peng DY. The application of oral contraceptives in the menstrual cycle adjustment [J]. J Mod Med Health, 2010, 26(1): 140-141.
- [9] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 301-301.
Le J. Obstetrics and Gynecology [M]. 7th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 301-301.
- [10] Cameron IT, Baird DT. The return of ovulation following early abortion a comparison between vacuum aspiration and prostaglandin [J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1988, 118(2): 161-167.
- [11] 王文蓉, 虞丰, 华金凤. 复方短效口服避孕药在人工流产后的应用价值[J]. 中国计划生育杂志, 2011, 19(5): 291-293.
Wang WR, Yu F, Hua JF. The value of compound short-acting oral contraceptives in the application after abortion [J]. Chin J Family Planning, 2011, 19(5): 291-293.
- [12] 邢慧琴, 杨慧珍. 克龄蒙治疗卵巢功能早衰 40 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(17): 2393-2394.
Xing HQ, Yang HZ. Clinical analysis of Climen in Treatment of Premature Ovarian Failure of 40 cases [J]. Matern Child Health Care Chin, 2009, 24(17): 2393-2394.
- [13] 邓姗, 刘庆, 吴简纯. 避孕方法选择的医学标准[M]. 3 版. 北京: 中国人口出版社, 2006: 20-20.
Deng S, Liu Q, Wu JC. Medical standard for the choice of contraceptive methods [M]. 3rd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 20-20.
- [14] 李颖, 程怡民, 黄娜, 等. 中国人工流产现状及流产后计划生育服务进展[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(2): 243-245.
Li Y, Cheng YM, Huang N, et al. Current status of abortion and the progress of post-abortion family planning service in China [J]. Matern Child Health Care Chin, 2005, 20(2): 243-245.

(编辑 张恩健)