

醋酸阿托西班对高龄晚期先兆早产孕妇血清性激素与妊娠结局的影响

黄诗华, 张映辉, 谭伟涛

广东省佛山市禅城中心医院妇产科, 广东 佛山 528000

摘要: **目的** 探讨醋酸阿托西班对高龄晚期先兆早产孕妇血清性激素及妊娠结局的影响。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2017 年 7 月先兆早产的孕妇 100 例, 随机分为对照组和观察组, 各 50 例。对照组采用盐酸利托君治疗, 观察组采用醋酸阿托西班治疗, 两组在治疗前后分别抽取 2 ml 静脉血, 检测血清中孕酮(P)、雌三醇(E₃)水平, 比较两组患者的疗效、不良反应、血清性激素和妊娠结局。**结果** 治疗后, 观察组 48 h、7 d 有效率均优于对照组 ($P = 0.003, P = 0.011$)。观察组妊娠延长时优于对照组 ($P = 0.016$)。观察组不良反应总发生率显著低于对照组 (6.0% vs 30.0%, $\chi^2 = 9.756, P = 0.001$)。治疗后两组 P 水平均高于治疗前 (P 均 < 0.05), 且观察组高于对照组 ($P = 0.022$); 观察组 E₃ 水平较治疗前降低, 对照组较治疗前未降反升, 且两组比较差异有统计学意义 ($P = 0.046$)。治疗后观察组足月分娩率、新生儿存活均稍高于对照组 ($P = 0.000, P = 0.012$), 流产或早产率低于对照组, 但无统计学差异 ($P = 0.110$)。**结论** 醋酸阿托西班通过提高血清性激素中 P 水平、降低 E₃ 水平达到治疗高龄晚期先兆早产的目的, 效果显著, 不良反应少, 安全性高, 妊娠结局良好。

关键词: 醋酸阿托西班; 先兆早产, 高龄, 晚期; 盐酸利托君; 孕酮; 雌三醇; 妊娠结局

中图分类号: R 714.21 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)04-0542-03

Effect of atoxiban acetate on serum sex hormone and pregnancy outcome in advanced pregnant women with threatened preterm labor

HUANG Shi-hua, ZHANG Ying-hui, TAN Wei-tao

Department of Obstetrics and Gynecology, Foshan Chancheng Central Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: Objective To investigate the influence of atoxiban acetate on serum sex hormone and pregnancy outcome in advanced pregnant women with threatened preterm labor. **Methods** A total of 100 advanced pregnant women with threatened preterm labor from July 2015 to July 2017 were selected and divided into control group and observation group randomly ($n = 50$, each). The control group patients received ritodrine hydrochloride treatment while the observation group patients received atoxiban treatment. Before and after treatment, 2 ml venous blood was taken to detect the levels of progesterone (P) and estriol (E₃) in serum. The therapeutic effects, adverse reactions, serum sex hormones and pregnancy outcomes were compared between two groups. **Results** After the treatment, the effective rate of observation group was better than that of control group at 48 hours and 7 days ($P = 0.003, P = 0.011$). The prolongation time of pregnancy in observation group was longer than that in control group ($P = 0.016$). The total incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than that in control group (6.0% vs 30.0%, $\chi^2 = 9.756, P = 0.001$). After treatment, P levels were higher in two groups (all $P < 0.05$), and P level in observation group was higher than that in control group ($P = 0.022$). The E₃ level after treatment was lower in observation group and higher in control group than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the full-term delivery rate and neonatal survival rate of observation group were higher than those of control group ($P = 0.000, P = 0.012$), and the abortion or premature delivery rate was slightly lower than that of the control group, but there was no significant difference ($P = 0.110$). **Conclusions** Atoxiban can improve the level of serum sex hormone P and reduce the level of E₃ to achieve the goal of treating pregnant women with advanced premature delivery. The effect is remarkable, with fewer adverse reactions, high safety and good pregnancy outcomes.

Key words: Atoxiban acetate; Threatened preterm labor, advanced age, advanced stage; Ritodrine hydrochloride; Progesterone; Estriol; Pregnancy outcome

Fund program: Medical Research Program of Foshan Health and Family Planning Bureau (20180162)

随着我国二胎政策的开放,年龄超过 35 岁的孕妇(即高龄孕妇)日益增多。女性在 35 岁以后机体各项功能开始下滑,发生早产、难产、妊娠并发症的风险增加,特别是在妊娠的中晚期(孕 28~37 周),出现先兆早产的发生率较高^[1-2]。先兆早产是指在孕 28~37 周出现子宫收缩,间歇时间在 10 min 以内,并慢慢缩短,收缩时间可持续 20~30 s,并有可能逐渐延长,如果规则宫缩不断加强,子宫颈口扩展或胎膜破裂,则早产将不可避免。早产是围产儿死亡的重要原因,因此,出现先兆早产表现时治疗的首要任务是抑制宫缩,延长孕期,对降低早产、提高新生儿存活率至关重要^[3-4]。临床治疗先兆早产多应用宫缩抑制剂,本研究采用醋酸阿托西班治疗高龄晚期出现先兆早产的孕妇,分析其对孕妇血清性激素及妊娠结局的影响。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2017 年 7 月在本院诊断为先兆早产的孕妇 100 例,随机分为对照组和观察组,各 50 例。对照组年龄 36~45 (38.64 ± 1.37) 岁,孕周 27~35 (29.12 ± 0.85) 周;观察组年龄 35~47 (39.71 ± 1.82) 岁,孕周 28~36 (30.05 ± 0.64) 周。两组患者年龄、孕周均衡 ($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 35 岁;(2)单胎妊娠;(3)孕周 28~37 周;(4)子宫收缩持续时间不超过 30 s,间隙在 10 min 以上;(5)胎膜完整;(6)患者及家属知情并同意参与治疗。排除标准:(1)胎膜早破;(2)宫口开 ≥ 3 cm;(3)羊膜腔感染;(4)羊水过少;(5)妊娠期高血压;(6)胎儿患有染色体疾病。本研究获本院伦理委员会批准。

1.3 方法 对照组采用盐酸利托君(生产厂家:信东生技,批准文号:HC20080024,剂型:规格 5 ml:50 mg)治疗,将 100 mg 盐酸利托君加入 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注,使用输液泵,初始速度调为 0.05 mg/min,20 滴/ml,之后每 10 min 增加 0.05 mg/min,直到达到抑制宫缩效果时,保持滴速为 15~35 滴/min,在宫缩停止后持续滴注 12~18 h。观察组给予醋酸阿托西班(生产厂家:Ferring GmbH,批准文号:H20110270,剂量:5 ml:7.5 mg/ml)治疗。先静脉注射 6.75 mg 醋酸阿托西班,缓速注射 1 min 以上。然后将醋酸阿托西班注射液 20 ml 加入到 180 ml 5% 葡萄糖溶液中,静脉滴注,以 300 μg/ml 的速度静脉滴注 3 h,然后以 100 μg/ml 的速度静脉滴注,直到宫缩

抑制效果满意,治疗时间不超过 45 h,总剂量不超过 330 μg。

1.4 观察指标 (1)血清性激素检测:两组患者均在治疗前后分别抽取 2 ml 静脉血,分离血清, -20 °C 保存,48 h 之内测定;孕酮(P)采用电化学发光法检测;雌三醇(E3)采用放射免疫沉淀法测定。(2)疗程评价:有效,用药后宫缩逐渐停止,宫颈口停止扩张,48 h 或 7 d 未分娩;无效,用药后宫缩未减弱,48 h 或 7 d 内分娩。(3)不良反应:出现呕吐、心动过速、肺水肿、低血压、胸痛、头疼、产后出血。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后,观察组 48 h、7 d 有效率均优于对照组 ($P = 0.003, P = 0.011$)。观察组妊娠延长时优于对照组 ($P = 0.016$)。见表 1。

2.2 两组患者药物不良反应情况 对照组发生呕吐 2 例、心动过速 3 例、肺水肿 1 例、低血压 2 例、胸痛 1 例、头疼 2 例、产后出血 4 例;观察组仅心动过速、头疼、产后出血各 1 例;观察组不良反应总发生率低于对照组 (6.0% vs 30.0%, $\chi^2 = 9.756, P = 0.001$)。

2.3 两组患者治疗前后血清性激素变化情况 治疗前两组 P、E3 水平比较无统计学差异 ($P = 0.231$);治疗后,两组 P 水平均高于治疗前 (P 均 < 0.05),且观察组高于对照组 ($P = 0.022$),观察组 E3 水平较治疗前降低,对照组较治疗前未降反升,且两组比较差异有统计学意义 ($P = 0.046$)。见表 2。

2.4 两组患者治疗后妊娠结局比较 治疗后观察组足月分娩率、新生儿存活均高于对照组 ($P = 0.000, P = 0.012$),流产或早产率低于对照组,但无统计学差异 ($P = 0.110$)。见表 3。

表 1 两组患者治疗效果比较

组别	例数	48 h 有效率 [例(%)]	7 d 有效率 [例(%)]	妊娠延长时 (d)
对照组	50	30(60.0)	27(54.0)	20.32 ± 7.45
观察组	50	43(86.0)	39(78.0)	28.47 ± 9.12
χ^2/t 值		8.574	6.417	5.193
P 值		0.003	0.011	0.016

表 2 两组患者治疗前后血清性激素变化情况比较

(n = 50, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	P		E3	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	108.47 ± 37.06	115.21 ± 36.44 ^a	73.27 ± 36.44	85.35 ± 48.19 ^a
观察组	109.11 ± 38.32	130.35 ± 37.75 ^a	74.12 ± 40.26	63.58 ± 27.94 ^a
t 值	1.063	3.545	1.638	4.155
P 值	0.231	0.022	0.196	0.046

注:与治疗前比较,^aP < 0.05。

表 3 两组患者治疗后的妊娠结局比较 例(%)

组别	例数	足月分娩	流产或早产	新生儿存活
对照组	50	21(42.0)	8(16.0)	38(76.0)
观察组	50	43(86.0)	3(6.0)	47(94.0)
χ^2 值		21.007	2.554	6.353
P 值		0.000	0.110	0.012

3 讨论

早产是围生儿患病及死亡的主要原因,在我国凡妊娠 28 ~ 37 孕周分娩者定为早产,其发生机制与感染、子宫发育不全、妊娠并发症、胎膜早破,还有环境因素都有关。高龄孕妇是早产的高危人群,随着我国高龄孕妇的增多,早产的发病率逐年上升。因此,预防早产是降低围生儿死亡率的重要措施之一。临床治疗先兆早产的处理原则是抑制宫缩、延长孕期、提高新生儿成活率^[5-8];主要药物是宫缩抑制剂,常用者包括硫酸镁、肾上腺素能 β_2 受体兴奋剂、前列腺素合成抑制剂、钙通道拮抗药及缩宫素拮抗剂等。

本研究中,对照组患者采用盐酸利托君治疗,观察组采用醋酸阿托西班治疗。治疗后观察组 48 h、7 d 有效率、妊娠延长均优于对照组,不良反应总发生率低于对照组。可见两种药物都有抑制宫缩的作用,盐酸利托君可与 β_2 受体结合,激活腺苷酸环化酶,cAMP 浓度升高,降低细胞内游离钙浓度,使子宫平滑肌松弛而达到抑制宫缩的作用^[9-11];但其引起的不良反应较多,对高龄晚期孕妇安全性较差。醋酸阿托西班是一种抗利尿激素和缩宫素的混合受体拮抗剂,它可与子宫肌层上的缩宫素受体紧密结合,阻止细胞内 Ca^{2+} 的增加,使子宫平滑肌松弛,降低子宫的收缩频率和张力,抑制子宫收缩。与盐酸利托君相比,醋酸阿托西班的不良反应较少,本研究中观察组不良反应率仅 6.0%。醋酸阿托西班是一种特异性缩宫素拮抗剂,对子宫高度特异,因此,对高龄晚期孕妇更安全,不易引发并发症。有研究表明,在妊娠中晚期出现先兆早产若积极治疗后妊娠期有所延长,新生儿存活率就大大提高^[12-13]。本研究观察组经过治疗,有效延长了妊娠时间,足月分娩、新生儿存活率也大大提高。雌、孕激素对妊娠的维持具有重要作

用,P 可以降低子宫肌纤维的兴奋性,使妊娠期子宫对缩宫素更敏感,减少子宫收缩。而 P 作用的正常发挥离不开足够的雌激素,若雌激素水平不足,就易发生流产或早产。有研究表明,出现先兆早产孕妇的外周血清中 P 水平降低而 E3 水平升高^[14-15]。本研究治疗后两组患者血清 P 水平升高,且观察组高于对照组;观察组患者 E3 水平明显降低,对照组患者未降反升。提示醋酸阿托西班可使血清 P 水平提高,E3 水平降低,从而子宫平滑肌松弛,抑制宫缩。

综上所述,醋酸阿托西班通过提高血清 P 水平,降低 E3 水平达到治疗高龄晚期先兆早产的目的,疗效显著,不良反应少,安全性高,妊娠结局良好。

参考文献

- [1] 林初专. 观察阿托西班与利托君治疗高龄孕妇先兆早产的效果[J]. 泰山医学院学报,2017,38(4):440-441.
- [2] 曹瑞红,武斌杰,王亮芝. 阿托西班与利托君治疗高龄孕妇先兆早产的疗效及对围生儿结局的影响分析[J]. 中国继续医学教育,2017,9(1):157-158.
- [3] 陈静. 先兆早产采用宫缩抑制剂治疗的疗效和护理[J]. 实用妇产科内分杂志,2016,3(13):102-103.
- [4] 戴超艳,刘建. 先兆早产的治疗进展[J]. 科学咨询(科技·管理),2016,5(3):61-62.
- [5] Xu YJ, Ran LM, Zhai SS, et al. Evaluation of the efficacy of atosiban in pregnant women with threatened preterm labor associated with assisted reproductive technology[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016,20(9):1881-1887.
- [6] 杨晓云,吴晓琳. 盐酸阿托西班治疗先兆早产的护理[J]. 江苏医药,2016,42(7):862-863.
- [7] 陈静仪,张秀群,钟美雄. 醋酸阿托西班治疗先兆早产的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2017,11(17):94-96.
- [8] 沈丽,张瑛,陈桂芬. 先兆早产孕妇应用宫缩抑制剂治疗对围生儿结局[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(6):131-132.
- [9] 秦峰. 比较盐酸利托君和阿托西班对 35 岁以上先兆早产妇女保胎效果、围生儿结局及不良反应发生率的影响[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(4):68-71.
- [10] 彭向东,丁劲松,周颜彬,等. HPLC-MS-MS 测定人血浆中利托君的浓度及其药动学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2011,16(3):287-291.
- [11] 刘小杰. 盐酸利托君联合阿托西班治疗早产的疗效及不良反应观察[J]. 北方药学,2017,14(7):106-107.
- [12] 张东梅,林红. 妊娠晚期不典型胎盘早剥误诊为先兆早产 24 例临床分析[J]. 广西医学,2012,34(11):1528-1529.
- [13] Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2016,387(10033):2117.
- [14] 李朝媛,蔡建妹. 妊娠 4 周~9 周不同妊娠结局者血清相关激素水平的变化[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(18):2651.

收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-11-02 编辑:王宇