

黄体酮软胶囊联合阿托西班治疗先兆早产的临床研究

谢珊莉, 刘 贵, 张婷婷, 唐乾坤*

广元市第一人民医院 妇产科, 四川 广元 628000

摘要: **目的** 探究黄体酮软胶囊联合醋酸阿托西班注射液治疗先兆早产的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2018年1月广元市第一人民医院收治的先兆早产患者130例为研究对象, 对照组首次静脉推注醋酸阿托西班注射液6.75 mg, 而后静脉滴注醋酸阿托西班注射液, 150 mg加入到生理盐水180 mL中, 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ 持续3 h, 随后100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 直至达到预期抑制宫缩效果。治疗组在对照组治疗的基础上口服黄体酮软胶囊, 100 mg/次, 2次/d, 连续治疗10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的药物显效时间、延长孕期时间、血清因子水平和新生儿结局。**结果** 治疗48 h后, 对照组和治疗组的有效率分别为84.62%、95.38%; 治疗10 d后, 对照组和治疗组的有效率分别为73.85%、87.69%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组药物显效时间显著低于对照组, 延长孕期时间显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、白细胞介素-6(IL-6)、前列腺素 E_2 (PGE_2)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组Apgar评分、体质量和存活率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 黄体酮软胶囊联合醋酸阿托西班注射液治疗先兆早产具有较好的临床疗效, 能延长妊娠时间, 调节血清CRH、IL-6、 PGE_2 水平, 改善新生儿结局, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 黄体酮软胶囊; 醋酸阿托西班注射液; 先兆早产; 血清因子; 新生儿结局

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)08 - 2027 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.037

Clinical study on Progesterone Soft Capsules combined with atosiban in treatment of threatened preterm labor

XIE Shan-li, LIU Gui, ZHANG Ting-ting, TANG Qian-kun

Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Progesterone Soft Capsules combined with Atosiban Acetate Injection in treatment of threatened preterm labor. **Methods** Patients (130 cases) with threatened preterm labor in the First People's Hospital of Guangyuan from February 2016 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 65 cases. Patients in the control group were intravenous injection administered with Atosiban Acetate Injection 6.75 mg, then changed to intravenous drip, 150 mg added into normal saline 180 mL, 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ continued for 3 h, followed by 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ until the desired effect of inhibiting uterine contraction. Patients in the treatment group were *po* administered with Progesterone Soft Capsules on the basis of the control group, 100 mg/time, twice daily, treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the time of drug effect and pregnancy extension, the level of serum factors, and neonatal outcomes in two groups were compared. **Results** After treatment for 48 h and 10 d, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.62%, 95.38%, and 73.85%, 87.69%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the time of drug effect in the treatment group was significantly lower than that in the control group, but the time of pregnancy extension in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and there were difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRH, IL-6, and PGE_2 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Apgar score, body weight, and survival rate in the treatment group was

收稿日期: 2018-04-28

作者简介: 谢珊莉, 女, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为妇科肿瘤, 生殖内分泌。E-mail: sunyongfeng11212@126.com

*通信作者 唐乾坤(1965—), 女, 主任医师, 主研方向为围产医学及高危妊娠的救治。

significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Progesterone Soft Capsules combined with Atosiban Acetate Injection has clinical curative effect in treatment of threatened preterm labor, can prolong the time of pregnancy, regulate the levels of CRH, IL-6, and PGE₂, can improve neonatal outcomes, which has a certain clinical application value.

Key words: Progesterone Soft Capsules; Atosiban Acetate Injection; threatened preterm labor; serum factor; neonatal outcome

早产发病机制复杂, 炎症反应、内分泌紊乱、不良生活习惯、胎盘因素等均是重要的病因^[1], 我国早产的发生率为 6%~10%^[2]。早产易导致新生儿易出现呼吸窘迫综合征、败血症、脑性瘫痪等严重并发症, 甚至死亡。阿托西班为选择性缩宫素受体拮抗剂, 可以有效延长 7 d 以上的妊娠时间, 且对母婴安全性良好^[3]。黄体酮具有松弛子宫平滑肌、降低子宫对催产素敏感性、抑制子宫收缩等作用, 能提高保胎成功率, 改善新生儿结局^[4]。本研究选取 2016 年 2 月—2018 年 1 月广元市第一人民医院收治的 130 例先兆早产患者采用黄体酮软胶囊联合醋酸阿托西班注射液进行治疗, 取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2018 年 1 月广元市第一人民医院收治的先兆早产患者 130 例为研究对象。年龄 20~34 岁, 平均年龄 (26.79±4.58) 岁; 孕周 28~37 周, 平均孕周 (33.71±5.44) 周; 初产妇 96 例, 经产妇 34 例。

纳入标准: 符合先兆早产相关诊断标准^[5]; 单胎妊娠; 患者均知情同意。

排除标准: 严重心、肝、肾等功能异常; 合并妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能亢进等; 宫口扩张 > 2 cm; 胎盘早剥、前置胎盘; 对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

醋酸阿托西班注射液由海南中和药业股份有限公司生产, 规格 0.9 mL : 6.75 mg、5 mL : 37.5 mg, 产品批号 20151203、20161228; 20151013、20161127。黄体酮软胶囊由浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产, 规格 100 mg/粒, 产品批号 150911、170120。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 65 例, 对照组年龄 20~33 岁, 平均年龄 (27.34±4.61) 岁; 孕周 28~37 周, 平均孕周 (33.53±5.82) 周; 初产妇 47 例, 经产妇 18 例。治疗组年龄 20~34 岁, 平均年龄 (26.24±4.50) 岁; 孕周 28~37 周, 平均孕周 (33.89±5.26) 周; 初产妇 49 例, 经

产妇 16 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组首次静脉推注醋酸阿托西班注射液 6.75 mg, 而后静脉滴注醋酸阿托西班注射液, 150 mg 加入到生理盐水 180 mL 中, 300 μg/min 持续 3 h, 随后 100 μg/min 直至达到预期抑制宫缩效果。治疗组在对照组治疗的基础上口服黄体酮软胶囊, 100 mg/次, 2 次/d, 连续治疗 10 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

有效: 宫缩等先兆早产症状消失, 妊娠继续。

无效: 未达上述标准。

有效率 = 有效/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 药物显效时间、延长孕期时间 记录两组患者药物显效时间、延长孕期时间。

1.5.2 血清因子 于治疗前后取外周静脉血 4 mL, 离心去上清, 保存于 -20 °C 待测。采用酶联免疫吸附法测定血清促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、白细胞介素-6 (IL-6)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平。

1.5.3 新生儿结局 记录两组患者 Apgar 评分、体质量和存活率。Apgar 评分于出生后 1 min 进行评定, 包括心博速率、肌张力、皮肤颜色、呼吸节律、反射 5 个方面。肤色青紫或苍白、无心率、无呼吸、松软、对刺激无反应即为 0 分; 四肢青紫、心率 < 100 次/min、呼吸不规则, 微弱、有些弯曲、对刺激反应, 哭声弱即为 1 分; 全身红润、心率 > 100 次/min、呼吸良好, 哭、动作灵活、对刺激反应灵敏, 哭声响即为 2 分。总分 0~3 分为重度窒息、4~7 分为轻度窒息, 8~10 分为正常^[7]。

1.6 不良反应观察

记录恶心、头晕、头痛、皮肤瘙痒等不良反应。

1.7 统计学意义

采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 取 t 检验; 计数资料以百分率表示, 取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 48 h 后, 对照组有效 55 例, 有效率为

84.62%；治疗组有效 62 例，有效率为 95.38%，两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 10 d 后，对照组有效 48 例，有效率为 73.85%；治疗组有效 57 例，有效率为 87.69%，两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组药物显效时间和延长孕期时间比较

治疗后，治疗组患者药物显效时间显著低于对照组，延长孕期时间显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后，两组血清 CRH、IL-6 和 PGE₂ 水平均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$)；且治疗组血清因子水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组新生儿结局比较

治疗后，治疗组 Apgar 评分、体质量和存活率均显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 不良反应观察

在治疗期间，对照组发生恶心 4 例，头痛 2 例，不良反应发生率 9.23%；治疗组发生恶心 5 例，头痛 1 例，头晕 1 例，皮肤瘙痒 1 例，不良反应发生率 10.77%，两组不良反应发生率无统计学差异。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	48 h 临床疗效		10 d 临床疗效	
		有效/例	有效率/%	有效/例	有效率/%
对照	65	55	84.62	48	73.85
治疗	65	62	95.38*	57	87.69*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组药物显效时间和延长孕期时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the time of drug effect and pregnancy extension between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	药物显效时间/min	延长孕期时间/d
对照	65	118.43 ± 18.82	13.45 ± 2.61
治疗	65	66.75 ± 14.57*	21.29 ± 3.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the level of serum factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRH/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	PGE ₂ /(ng·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	292.35 ± 40.69	35.45 ± 5.11	65.47 ± 8.34
		治疗后	214.83 ± 33.12*	21.74 ± 4.39*	46.45 ± 7.07*
治疗	65	治疗前	294.68 ± 41.37	35.26 ± 5.64	66.03 ± 8.15
		治疗后	163.56 ± 28.05*▲	16.38 ± 3.52*▲	35.89 ± 6.48*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组新生儿结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on neonatal outcomes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Apgar 评分	体质量/g	存活率/%
对照	65	7.35 ± 0.82	2 395.62 ± 513.95	89.23
治疗	65	9.21 ± 0.70*	2 847.31 ± 505.72*	98.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

先兆早产是妊娠满 28 周且小于 37 周出现一系列症状体征,起初为无规律宫缩,随后可进展为规律性宫缩。目前早产的治疗以抑制宫缩、防止即刻早产、促胎儿发育为主,临床上多采用缩宫素抑制剂、糖皮质激素、抗生素进行治疗。

阿托西班是缩宫素、抗利尿激素 V1A 联合受体拮抗剂,由于上述两种受体结构相似,当缩宫素受体被抑制时,仍可通过抗利尿激素 V1A 受体刺激子宫平滑肌收缩,而阿托西班对子宫肌膜、蜕膜上的两种受体均具有高度特异性,能竞争性抑制 Ca^{+} 内流和前列腺素 $F2\alpha$ 的合成释放,减少子宫收缩^[8]。与利托君相比,阿托西班对于高龄先兆早产孕妇疗效相当,且心血管不良反应发生率明显降低^[9]。黄体酮属于天然内源性类固醇激素,由卵巢黄体分泌,具有促进一氧化氮合成酶的合成,调节免疫功能,中和催产素和血管紧张素受体,缓解子宫应激性,抑制子宫收缩等作用,利于妊娠的维持。临床研究显示,黄体酮可以有效减少早产率,降低低体质量患儿呼吸窘迫综合征的发生风险^[10]。本研究结果显示,治疗组 48 h、10 d 有效率均显著高于对照组;治疗后,治疗组药物显效时间显著低于对照组,延长孕期时间显著高于对照组;治疗组新生儿体质量、存活率和 Apgar 评分显著高于对照组,表明联合用药治疗先兆早产疗效明显,有利于新生儿的预后。

CRH 是由下丘脑室旁神经核分泌的神经调节物,是发动临产的重要因素之一,可作用于胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴,通过一系列级联反应刺激皮质醇的分泌,促进胎儿肺成熟,为新生儿娩出做好准备,同时能直接激活前列腺素的合成释放,加速子宫收缩。在非孕状态下外周血含量极低,随着妊娠的进展,其水平逐渐上升。研究发现,先兆早产患者外周血 CRH 水平明显高于正常人群^[11]。PGE₂ 能促进子宫肌细胞 Ca^{+} 内流,引起子宫平滑肌收缩,也能作用于宫颈基质细胞,使其释放胶原酶软化宫颈,使宫颈扩张,在先兆早产患者外周血或阴道分泌物中 PGE₂ 水平明显增加,提示其在预测早产的发生上具有一定的价值^[12]。IL-6 作为一种重要的炎症因子,可诱导子宫肌层、蜕膜合成分泌前列腺素、缩宫素,同时能刺激 T 细胞增殖分化,分

泌干扰素- γ 、白细胞介素-2,导致细胞因子分泌紊乱,使母体对胎儿产生排斥反应,是预测早产较为可靠的标志物之一^[13]。本研究结果显示,治疗后,治疗组血清 CRH、IL-6 和 PGE₂ 水平均显著低于对照组,提示两药联合使用对维持妊娠,抑制分娩启动具有积极作用。

综上所述,黄体酮软胶囊联合醋酸阿托西班注射液治疗先兆早产具有较好的临床疗效,能延长妊娠时间,调节血清 CRH、IL-6、PGE₂ 水平,改善新生儿结局,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵慧娜,古航,倪鑫,等. 早产病因及发病机制的研究现状 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(3): 582-584.
- [2] 张小松,杨慧霞. 早产发生的影响因素及其流行病学研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(5): 344-347.
- [3] Dewan B, Shah D. The clinical experience of atosiban in preterm labour [J]. *Br J Med Med Res*, 2016, 13(7): 1-9.
- [4] 黄丹丹. 盐酸利托君联合黄体酮胶丸治疗先兆早产的临床效果研究 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(10): 870-873.
- [5] 胡娅莉. 早产临床诊断与治疗指南(2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 481-485.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 520.
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 222-225.
- [8] Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour [J]. *Drugs*, 2004, 64(4): 375-382.
- [9] 许雅娟,冉利敏,罗晓华,等. 阿托西班与利托君治疗高龄孕妇先兆早产临床观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(43): 48-50.
- [10] Azaroon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: A randomized placebo-controlled double-blind study [J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2016, 14(5): 309-316.
- [11] 徐漫飞,周洋,赵岩. 外周血促肾上腺皮质激素释放激素浓度与先兆早产的相关性及其影响因素 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(4): 342-345.
- [12] 侯艳,曾蔚越,杨年. 一氧化氮、前列腺素 E₂ 在先兆早产中的作用 [J]. 四川医学, 2004, 25(10): 1061-1064.
- [13] 廖晓燕,陈艺菲. 基质金属蛋白酶-8、白细胞介素-6 水平与早产关系的研究 [J]. 华西医学, 2015, 30(3): 480-483.