

阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮在保胎治疗中的疗效分析

张素素 王丽娟 郭乐 张继红

(新余市妇幼保健院)

【摘要】目的 探讨阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮治疗晚期先兆流产及先兆早产患者的临床疗效分析。方法 收集2021年1月至2023年1月新余市妇幼保健院妇产科住院治疗的80例孕周在20-33周之间先兆流产或先兆早产的患者,对照组40例患者予以硝苯地平及地屈孕酮治疗,研究组40例患者予以阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮治疗,比较两组患者延长孕周2天和7天的有效率、孕周延长天数、妊娠结局、副作用发生率和围生儿结局。结果 研究组延长孕周2天和7天的有效率、延长孕周天数、妊娠结局满意率均高于对照组($P < 0.05$),研究组新生儿出生体重、1分钟Apgar评分、7天存活率均高于对照组($P < 0.05$)。结论 阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮能有效抑制宫缩,延长孕周,对提高新生儿生存率有积极作用。

【关键词】阿托西班;硝苯地平;地屈孕酮;联合用药;保胎;疗效

【中图分类号】R714.7; R714.5

Analysis of the therapeutic effect of atorvastatin combined with nifedipine and dexmedroxyprogesterone in the treatment of fetal protection

Zhang Susu, Wang Lijuan, Guo Le, Zhang Jihong

Xinyu Maternal and Child Health Hospital

[Abstract] Objective: To explore the clinical efficacy analysis of atoxicillin combined with nifedipine and dexmedroxyprogesterone in the treatment of patients with advanced threatened miscarriage and threatened preterm birth. Method: A total of 80 patients with threatened miscarriage or threatened preterm birth between 20-33 weeks of gestation who were hospitalized in the Obstetrics and Gynecology department of Xinyu Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to January 2023 were collected. The control group consisted of 40 patients who received treatment with nifedipine and dexamethasone, while the study group consisted of 40 patients who received treatment with atoxiciban combined with nifedipine and dexamethasone. The effective rates, gestational week extension days, and pregnancy outcomes of the two groups of patients were compared. The incidence of side effects and perinatal outcomes. The results showed that the effective rate of extending gestational weeks by 2 and 7 days, the duration of gestational weeks, and the satisfaction rate of pregnancy outcomes in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The birth weight, 1-minute Apgar score, and 7-day survival rate of newborns in the study group were all higher than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of atorvastatin, nifedipine, and progesterone can effectively inhibit uterine contractions, prolong gestational age, and have a positive effect on improving neonatal survival rate.

[Key words] Atosiban; Nifedipine; Deinorgestrel; Combination therapy; Protecting the fetus; curative effect

产前积极干预并尽量延长孕周,将改善与早产儿有关的围生期后果。本项目选择以硝苯地平及地屈孕酮保胎治疗为对照,阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮保胎治疗为研究组,观察2组患者宫缩抑制有效率、延长孕周天数、妊娠结局满意率、副作用发生率及围生儿结局,了解有无统计学意义。

1 资料与方法

1.1 对象 选择2021年1月至2023年1月在新余市

妇幼保健院妇产科住院治疗的80例孕周在20-33周之间先兆流产或先兆早产的患者,根据随机数字表法分为两组,对照组40例患者予以硝苯地平及地屈孕酮治疗,研究组40例患者予以阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮治疗。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者及家属自愿签署知情同意书,配合随访。

1.2 用药方法:①阿托西班(规格5ml:37.5mg):首先,缓慢静脉注射0.9ml阿托西班,注射时间 $> 1\text{min}$;然后将阿托西班5ml溶于0.9%氯化钠注射液45ml中,以24ml/h静脉泵入,维持3h,根据宫缩情况逐渐减量到

18ml/h 维持 2 小时、12ml/h 维持 2 小时、8ml/h 维持 2 小时、4ml/h 或 2ml/h 维持逐渐停药或一个疗程结束后停药。若停药后再次出现宫缩，可重复用药。②硝苯地平（规格：10mg）使用方法为 10mg Q8H 口服，首剂加倍。③地屈孕酮（规格：10mg*20 片）使用方法为 10mg Q8H 口服，首剂 40mg。

1.3 观察指标（1）一般临床资料：年龄、孕周、孕产次、早产史、胎数、30 分钟宫缩频率、宫颈扩张及缩短情况。（2）延长孕期 48h 和 7d 的有效率。有效，指治疗后宫缩明显减弱，直至逐渐停止，宫口不再扩张，甚至回缩，腹痛或腰酸胀痛明显缓解，用药起 2 天或 7 天内无分娩；无效，指宫缩无减弱，宫口进行性扩张，产程进展，用药起 2 天或 7 天内流产或分娩。（3）延长孕周的天数。

1.4 统计学处理：采用 SPSS 20.0 统计软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验或秩和检验，采用 χ^2 检验或 Fisher 的精确检验两组孕妇的围生儿结局及用药副作用发生情况。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果：本研究对照组与研究组年龄、孕周、孕产次、

早产史、胎数、30 分钟宫缩频率、宫颈情况等一般资料比较，差异均无统计学意义（见表 1-1）。研究组使用阿托西班牙联合硝苯地平及地屈孕酮治疗的 40 例患者中，有效延长孕周 2 天以上占比 93.6%，延长孕周 7 天以上有效率达 85%，平均延长孕周为 55.6 ± 39.5 天，其中新生儿 7 天存活率为 85%，与对照组比较，研究组用药 48 小时有效率及 7 天有效率均高于对照组，差异有统计学意义（见表 2-1）；研究组延长孕周时间长于对照组，差异有统计学意义（见表 2-2）；研究组流产儿 10 例，早产儿 14 例（其中达到预计孕周 8 例），足月儿 16 例，妊娠结局满意率达 60%，高于对照组妊娠结局满意率（30%），差异有统计学意义；研究组新生儿出生体重、1 分钟 Apgar 评分、新生儿 7 天存活率均高于对照组，差异有统计学意义（见表 2-4）；副作用发生情况：研究组有 2 例患者出现轻微恶心呕吐头痛，副作用发生率为 5%，对照组有 1 例出现心动过速，1 例出现轻微恶心呕吐，1 例出现轻微头晕头痛，对照组副作用发生率为 7.5%，两组患者比较，差异无统计学意义（P > 0.05）（见表 3-1）。

表 1-1 两组患者一般情况比较

	年龄（岁）	孕周（周）	孕次	产次	早产史	胎数	30 分钟宫缩频率（次）	宫颈扩张（cm）	宫颈消失百分比（%）
对照组	30.37 ± 4.68	26.54 ± 3.29	3.66 ± 1.69	0.93 ± 0.77	0.25 ± 0.49	1.22 ± 0.41	6.62 ± 1.55	1.25 ± 1.31	29.69 ± 29.20
研究组	31.55 ± 5.35	25.98 ± 3.42	3.65 ± 2.15	0.85 ± 0.64	0.40 ± 0.64	1.18 ± 0.38	6.47 ± 1.46	1.34 ± 1.45	32.50 ± 30.91
p	0.08	0.46	0.96	0.409	0.098*	0.439	0.472	0.625	0.487

*表示使用秩和检验，P < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2-1 两组患者延长孕周 2 天和 7 天有效率比较

	2 天有效	2 天无效	P*	7 天有效	7 天无效	p
对照组	29 (72.5%)	11 (27.5%)	0.037	24 (60%)	16 (40%)	0.012
研究组	37 (92.5%)	3 (7.5%)		34 (85%)	6 (15%)	

*表示 Fisher 的精确检验，P < 0.05 为差异有统计学意义

表 2-2 两组患者延长孕周天数比较

	延长孕周天数	P [†]
对照组	36.8 ± 36.9	0.031
研究组	55.6 ± 39.5	

*表示使用秩和检验，P < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2-3 两组患者妊娠结局满意情况比较

	满意	不满意	p
对照组	12 (30%)	28 (70%)	0.000
研究组	24 (60%)	16 (40%)	

表 2-4 两组患者新生儿情况比较

	1 分钟阿氏评分	新生儿体重	7 天存活率
对照组	7.05 ± 2.37	2.0 ± 0.95	25 (62.5%)
研究组	8.03 ± 1.82	2.53 ± 0.81	34 (85.0%)
p	0.043	0.009	0.000

表 3-1 两组患者用药副作用发生情况比较

	有副作用例数 (率)	无副作用例数 (率)	P*
对照组	3 (7.5%)	37 (92.5%)	0.833
研究组	2 (5%)	38 (95%)	

*表示 Fisher 的精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

在过去的几十年中,随着围产保健的发展和技术的进步,胎龄 <32 周出生的婴儿生存率有了极大的改善。然而, <32 孕周出生者的不良结局和神经系统发育异常发生率仍处于较高水平,特别是在 <28 孕周^[4]。早产儿胎龄越低、出生体重越低,死亡率就越高,大约 1/4 的幸存早产儿会出现精神障碍或神经系统后遗症^[5],这造成了巨大的社会和家庭经济负担^[6],Schindler 等^[7]研究发现,孕激素可以预防子宫收缩,维持宫颈功能,能明显减少早产的发生,因此建议在妊娠 16 周左右开始使用孕激素,并应持续到妊娠 37 周。Kuć, P 等^[3]体外研究发现阿托西班联合硝苯地平对早产和足月患者的子宫肌收缩呈现出叠加抑制的效果。Madkour 等研究也发现阿托西班和硝苯地平联合使用在早产治疗中延长孕周 7 天的有效率为 86%,比单独使用阿托西班或硝苯地平更有效,且联合用药组无严重的母婴不良反应。本研究对照组使用硝苯地平联合地屈孕酮治疗晚期先兆流产或先兆早产的患者,研究组则使用阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮治疗,发现研究组延长孕周 2 天有效率为 92.5%,延长孕周 7 天有效率为 85%,均高于对照组,延长孕周天数及妊娠结局满意率,研究组均高于对照组,差异均有统计学意义。研究组与对照组比较,其新生儿出生体重、1 分钟 Apgar 评分、7 天存活率均明显增高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),因此认为阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮能有效抑制宫缩、延长孕周,对提高新生儿生存率具有积极作用,值得临床推广应用。

目前社会对生育欲望的要求和辅助生殖成本的增加,必

须考虑宫缩抑制剂有效性和安全性,以期对孕妇和胎儿实现最大的治疗效果和安全性。Al-Riyami 等报道使用阿托西班的患者出现轻微副作用发生率为 9.4%,本项目研究组使用阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮治疗有 2 例孕妇用药后出现轻微头晕头痛恶心,停药后缓解,副作用发生率为 5%,对照组有 3 例发生副作用,副作用发生率为 7.5%,但两组患者副作用发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此本研究认为副作用发生率可能与个体差异有关。目前国内外大多数研究都显示使用阿托西班治疗先兆早产安全有效且副反应小,但也有少数报道单独或联合使用阿托西班出现肺水肿、早产儿 IV 度脑室内出血的案例^[7]。可能的原因有:多胎妊娠患者血容量和心脏输出量显著增加,可能是导致急性性肺水肿的高危因素,阿托西班是一种缩宫素与血管加压素 v1a 联合受体拮抗剂,它也有拮抗血管加压素 v2 受体的活性,而后者具有反向弱激动作用,这可能增加静水压从而导致肺水肿。本研究所有孕妇均未出现肺水肿现象,也无早产儿 IV 度脑室内出血现象,但临床使用过程中仍需严密监测。

综上所述,阿托西班联合硝苯地平及地屈孕酮能有效地抑制宫缩,延长孕周,副作用少,在保胎治疗中效果显著,对提高新生儿生存率具有积极作用,值得临床推广应用,但临床用药过程中需加强监测,警惕肺水肿的发生,三胎及以上妊娠孕妇不推荐使用。本研究的不足之处是本研究样本量较少,因此,建议进行临床进行多中心、前瞻性研究来比较阿托西班与其他宫缩抑制剂联合使用的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] Ji Xiaohong, Wu Chengqian, Chen Min, et al. Analysis of risk factors related to extremely and very preterm birth: a retrospective study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2022, 22 (1): 818-818.
- [2] Wang Bing, Sun Jifei, Sun Yan, et al. A clinical analysis of very and extremely low birth weight preterm infants[J]. American journal of translational research, 2021, 13 (8): 9395-9403.
- [3] Fu S, Xie H, Zhong Y. et al. Atosiban Combined with Ritodrine for Late Threatened Abortion or Threatened Premature Labor Patients with No Response to Ritodrine: A Clinical Trial[J]. Med Sci Monit. 2021, 27: e929743-1-7.
- [4] 张蕊, 张瑾. 紧急宫颈环扎术联合不同宫缩抑制剂的效果和安全性评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 388-389
- [5] Kuć, P, Laudański, P, Pierzyński, P, et al. The effect of combined tocolysis on in vitro uterine contractility in preterm labour[J]. Advances in Medical Sciences, 2011, 56 (1): 88-94.
- [6] Kim SH, Riaposova L, Ahmed H, et al. Oxytocin Receptor Antagonists, Atosiban and Nolasiban, Inhibit Prostaglandin F2 α -induced Contractions and Inflammatory Responses in Human Myometrium[J]. Scientific reports, 2019, 9 (1): 5792.
- [7] Schindler, Adolf E. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders[J]. Hormone molecular biology and clinical investigation, 2010, 3 (3): 453-60.

资助项目: 新余市科技计划项目 (20223090987)