

· 论 著 ·

阿托西班、利托君治疗双胎晚期流产和早产的临床分析

张海玲, 张庆

【摘要】目的:探讨阿托西班及利托君在双胎妊娠晚期流产和早产治疗中的临床价值。方法:回顾性分析郑州大学第二附属医院 2015 年 1 月—2017 年 1 月收治的 85 例晚期流产及先兆早产的双胎妊娠孕妇, 根据产妇使用宫缩抑制剂的情况分为阿托西班组 20 例, 利托君组 25 例, 利托君联合阿托西班组(联合用药组)40 例。观察 3 组患者的保胎成功率、延长妊娠时间、新生儿情况、产后出血率及药物不良反应。结果:阿托西班组药物起效时间短, 与其他两组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3 组孕妇抑制宫缩总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.30, P=0.86$)。3 组新生儿出生体质量、新生儿窒息率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。3 组患者无一例发生产后出血。白蛋白水平 ≤ 30 g/L、血红蛋白水平 ≤ 100 g/L、基础心率 ≥ 100 次/min 的患者出现利托君药物不良反应的风险大。结论:针对宫缩强、白蛋白水平 ≤ 30 g/L、血红蛋白水平 ≤ 100 g/L、基础心率 ≥ 100 次/min 的双胎孕妇可考虑阿托西班作为一线药物治疗。

【关键词】 妊娠, 多胎; 双生; 早产; 利托君; 钙通道阻滞药; 阿托西班

Clinical Study of Atosiban, Ritodrine Treatment in Late Abortion and Preterm Labour of Twin Pregnancy ZHANG Hai-ling, ZHANG Qing. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective: To obtain the clinical value of atosiban, ritodrine treatment in late abortion and preterm labour of twin pregnancy. Methods: A retrospective analysis was made of 85 women with late abortion and threatened preterm labor who were treated in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to January 2017. According to the drug use situation, they were divided into atosiban group of 20 cases, ritodrine group of 25 cases, and ritodrine combined with atosiban group of 40 cases (combined medication group). To observe the success rate, prolonged gestation week, neonatal condition, postpartum bleeding rate and adverse drug reaction. Results: The effect time of atosiban was short, there was statistically significant difference between the two groups (all $P < 0.05$). There were no significant difference between the success rate in three groups ($\chi^2=0.30, P=0.86$). There was no significant difference in neonatal birth weight and neonatal asphyxia rate (all $P > 0.05$). None of the 3 groups had postpartum hemorrhage. High risk of adverse drug reactions of ritodrine happened in patients, who had the albumin level is lower than 30 g/L, HGB ≤ 100 g/L and the basic heart rate ≥ 100 /min. Conclusions: Atosiban can be considered as a first-line medicine in the twin pregnancy with effective contraction, with the albumin level ≤ 30 g/L, HGB ≤ 100 g/L and the basic heart rate ≥ 100 /min.

【Keywords】 Pregnancy, multiple; Twins; Premature birth; Ritodrine; Calcium channel blockers; Atosiban

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:398-400, 426)

随着辅助生殖技术的开展, 双胎妊娠的发生率呈上升趋势, 双胎孕期负担重, 子宫张力大, 易出现晚期流产及早产, 而且双胎妊娠更易发生妊娠相关

作者单位: 450000 郑州大学第二附属医院

并发症, 导致早产发生率升高^[1], 而早产儿出生的孕周与其患病率和病死率关系密切, 因而如何延长孕周, 降低双胎早产发生率是一个艰巨的任务。在治疗早产的过程中, 宫缩抑制剂的使用和选择非常重要,

section rate than a low volume foley catheter? A systematic review and meta-analysis [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36 (8): 678-687.
[10] Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, et al. Mechanical methods for induction of labour [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (3): CD001233.
[11] Delaney S, Shaffer BL, Cheng YW, et al. Labor induction with a Foley balloon inflated to 30 mL compared with 60 mL: a randomized controlled trial [J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(6): 1239-1245.

[12] Mizrachi Y, Levy M, Bar J, et al. Induction of labor in nulliparous women with unfavorable cervix: a comparison of Foley catheter and vaginal prostaglandin E2 [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(4): 725-730.
[13] West HM, Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD009792.

(收稿日期: 2018-03-15)

[本文编辑 王琳]

目前临床上常用的有：缩宫素受体拮抗剂、β₂ 肾上腺素能受体激动剂、Ca²⁺通道阻滞剂及前列腺素受体拮抗剂。本文分析郑州大学第二附属医院(我院)应用阿托西班、利托君治疗的疗效及不良反应。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析我院 2015 年 1 月—2017 年 1 月收治的 85 例晚期流产及先兆早产的双胎妊娠孕妇。纳入标准：①每次至少 30 s 的规律宫缩，每 30 min 宫缩次数≥4 次；②宫颈管长度<20 mm。排除标准：胎膜早破、宫口开大 3 cm 及以上，阴道出血、妊娠期高血压疾病、严重的孕期合并症和并发症、胎儿生长受限、羊水过少、绒毛膜羊膜炎。根据产妇使用宫缩抑制剂的情况分为阿托西班组 20 例，利托君组 25 例，利托君联合阿托西班组(联合用药组)40 例。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 阿托西班组按欧洲药物管理署建议的短期用药方案^[2]，首剂(海南，海南中和药业公司，批号：20150201)规格为 6.75 mg，静脉注射(时间>1 min)，然后阿托西班注射液(大海南，海南中和药业公司，批号：20150201)以 300 μg/min 的速度静脉滴注；3 h 后以 100 μg/min 的速度静脉滴注 15~45 h。利托君组用利托君(安宝针，台湾信东化学制药股份，批号：2HD2720)100 mg 加入 5%葡萄糖溶液 500 mL 中，从小剂量开始以宫缩情况调整药物滴速。联合用药组用利托君 100 mg 加入 5%葡萄糖溶液 500 mL 中，以宫缩情况调整药物滴速，当不良反应重时(孕妇心动过速，心率>120 次/min、胎儿心动过速，胎心率>170 次/min、胸痛、胸闷、肺水肿)，换用阿托西班，具体用药方案同阿托西班组。各孕妇入院后立即给予一疗程的糖皮质激素促胎肺成熟。

1.2.2 观察指标 对比 3 组孕妇的一般资料，包括年龄、入院时孕周、妊娠期糖尿病(GDM)发生率，用药前血红蛋白水平、基础心率及白蛋白水平。观察 2 组治疗效果，显效：患者宫缩消失，宫颈口不再扩张，阴道出血停止，且继续妊娠；有效：宫缩频率持续，间隔时间>30 min；无效：宫缩频率时间≤30 min。对比 3 组孕妇应用药物后保胎成功率、延长孕周时间、新生儿情况、产后出血发生率及药物不良反应发生情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较用方差检验，组间两两比较用 LSD-*t* 检验。定性资料用例(%)表示，组间比较用卡方检验。利托君药物不良反应相关影响因素分析采用 Logistic 回归模型。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组孕妇的基本资料比较 3 组孕妇的年龄、入院时孕周、GDM 发生率比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。但阿托西班组及联合用药组与利托君组的用药前血红蛋白水平比较差异有统计学意义(均 *P*<0.05)，联合用药组的用药前基础心率和白蛋白水平与其余 2 组比较差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1。

2.2 3 组孕妇宫缩抑制效果比较 3 组孕妇抑制宫缩总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.30, P=0.86$)。阿托西班组药物起效时间短，与其他两组比较差异有统计学意义(均 *P*<0.05)，但 3 组孕妇延长妊娠时间比较差异无统计学意义(*F*=1.27, *P*=0.28)。见表 2。

2.3 利托君药物不良反应分析 阿托西班组无明显药物不良反应发生。利托君组有 6 例患者心动过速，心率超过 120 次/min，2 例患者胎儿心动过速，超过 170 次/min，给予调整药物滴速后症状缓解；1 例患者发生肺水肿，及时给予药物保守治疗，手术终止妊娠，母婴结局良好。联合用药组 30 例患者因不能耐受的心动过速，心率超过 120 次/min，15 例患者胎儿心动过速超过 170 次/min，10 例患者胸痛、胸闷，其中 8 例患者孕妇心动过速合并胎儿心动过速，7 例患者胸痛、胸闷合并胎儿心动过速，更换为阿托西班后上述症状消失。

利托君组和联合用药组病例进行多因素 Logistic 回归分析发现，白蛋白水平≤30g/L、血红蛋

表 1 3 组孕妇的基本资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周	GDM 发生率[例(%)]	基础心率(次/min)	白蛋白水平(g/L)	血红蛋白(g/L)
阿托西班组①	20	28.67±4.18	29.72±2.81	8(0.40)	90.50±11.58	33.50±2.59	103.00±5.37
利托君组②	25	28.65±3.77	29.97±2.25	8(0.32)	88.80±7.07	34.90±4.28	112.10±13.11
联合用药组③	40	28.99±3.45	29.75±2.06	13(0.33)	99.40±6.29	30.10±1.79	99.50±6.31
<i>F</i> 或 χ^2		1.59	1.97	0.40	4.35	6.47	5.28
<i>P</i>		0.20	0.14	0.82	0.02	0.01	0.01
组间比(<i>P</i>)							
①:②		-	-	-	0.66	0.32	0.03
①:③		-	-	-	0.03	0.02	0.39
②:③		-	-	-	0.01	0.00	0.00

白水平 ≤ 100 g/L、基础心率 ≥ 100 次/min, 患者出现利托君药物不良反应的风险大。见表 3。

表 2 3 组孕妇宫缩抑制效果比较 (x̄±s)

组别	n	抑制宫缩 总有效率[例(%)]	药物起效 时间(min)	延长妊娠 时间(d)
阿托西班组①	20	17(85)	37.01±5.32	15.11±7.11
利托君组②	25	21(84)	55.86±8.70	15.34±5.35
联合用药组③	40	32(80)	55.22±8.24	14.04±6.38
F 或 χ²		0.30	760.50	1.27
P		0.86	0.00	0.28
组间比(P)				
①:②			0.00	-
①:③		-	0.00	-
②:③		-	0.18	-

表 3 影响利托君药物不良反应产生的相关因素分析

参数	赋值	B	Waldχ²	P	OR	95%CI
基础心率	<100 次/min=1, ≥100 次/min=2	2.28	5.78	0.016	9.76	1.53-62.54
血红蛋白水平	≤100 g/L=1, >100 g/L=2	-1.63	4.50	0.034	0.20	0.04-0.88
白蛋白水平	≤30 g/L=1, >30 g/L=2	-2.92	9.72	0.002	0.05	0.01-0.34

2.4 3 组新生儿情况比较 3 组新生儿出生体质量、新生儿窒息率比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。利托君组 1 例患者保胎后早产临产, 一胎臀位阴道分娩, 新生儿 Apgar 评分正常, 另一胎儿宫内窘迫急诊行剖宫产终止妊娠, 新生儿重度窒息, 新生儿死亡。见表 4。

表 4 3 组新生儿情况比较

组别	n	新生儿出生体质量 (kg, x̄±s)	新生儿窒息 [例(%)]
阿托西班组	40	1.94±0.14	2(5.00)
利托君组	50	1.87±0.12	6(12.00)
联合用药组	80	1.90±0.12	8(10.00)
F		1.42	1.34
P		0.25	0.51

2.5 产后出血 双胎妊娠孕妇易发生产后出血, 因此对于所有保胎孕妇在终止妊娠时均给予卡前列素氨丁三醇针预防性应用, 无一例发生产后出血。

3 讨论

3.1 阿托西班在晚期流产及早产中应用的意义 晚期流产及早产在双胎妊娠中的发生率明显高于单胎孕妇, 其原因包括感染、炎症、胎盘早剥、子宫过度膨胀和免疫因素等^[2], 保胎效果欠佳。在妊娠的 22~28 周, 每延迟 1 天生出的新生儿存活率增加 3%, 若延

迟妊娠至 30 周, 新生儿存活率可达 90%^[3]。因此在晚期流产及早产孕妇应用应用宫缩抑制剂抑制宫缩, 延长孕周具有重要意义。

阿托西班作为缩宫素受体拮抗剂, 可与子宫肌层和蜕膜上的缩宫素受体竞争性结合, 阻止 Ca²⁺内流, 从而达到抑制宫缩的效果。多国家多中心随机双盲研究表明, 阿托西班与传统的 β2 受体激动剂效果相当, 但心血管事件发生率明显降低。罗晓华等^[4]研究表明, 阿托西班用于双胎妊娠的保胎治疗延长妊娠时间 48 h 效果优于利托君组, 不良反应小。

本研究阿托西班在双胎妊娠中抑制宫缩方面效果与利托君相当, 但其起效时间较短, 不良反应小。在新生儿结局方面, 3 组新生儿窒息率, 新生儿出生体质量比较差异无统计学意义。因此对于宫缩强、宫颈已消失的双胎孕妇可首选阿托西班进行保胎, 为促胎肺成熟赢得宝贵时间。

3.2 药物不良反应 由于双胎孕妇循环血量明显增加, 心肺负担较重, 在保胎治疗过程中, 更易发生药物相关的心血管事件, 孙彩萍等^[5]对围生期急性肺水肿病例进行分析表明, 双胎、应用 β2 肾上腺素能受体激动剂及不恰当补液为围生期肺水肿的高危因素, 因此双胎妊娠孕妇在保胎治疗过程中应密切关注心力衰竭的早期表现, 注意药物选择、输液量及输液速度。

β2 肾上腺素能受体分布于全身许多器官与系统, 因此应用利托君保胎可引起全身性的药物不良反应, 如心悸、胸闷、胸痛、心律失常及血糖升高等。Shinohara 等^[6]研究发现, 在双胎妊娠孕妇中应用利托君进行保胎, 利托君的总剂量与肺水肿的发生相关。阿托西班无明显心血管系统不良反应, 不增加心率, 无明确禁忌证^[7], 但价格昂贵, 在双胎妊娠中尚无规范化的治疗标准。本研究双胎孕妇应用利托君时心律过快(>120 次/min)、肺水肿发生率增加, 有 40 例双胎妊娠孕妇因不能耐受利托君的不良反应, 中途更换为阿托西班。合并贫血、低蛋白血症的双胎孕妇胶体渗透压低, 稀释性血容量增加, 应用利托君可增加肺水肿的发生率, 导致母儿发生严重并发症。本研究有 1 例双胎妊娠孕妇合并低蛋白血症(白蛋白 25 g/L), 应用利托君保胎治疗 2 d(总量 200 mg), 宫缩无法抑制, 早产临产, 心肺负荷加重, 出现肺水肿, 而阿托西班组及联合应用组更换为阿托西班后无明显药物不良反应, 表明更适合于双胎妊娠的保胎治疗, 对于应用利托君不良反应明显者, 可及时更换为

- obstruction recanalization by ozone[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(2): 290-294.
- [24] De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, et al. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2017, 32(4): 836-852.
- [25] Wiedemann R, Sterzik K, Gombisch V, et al. Beyond recanalizing proximal tube occlusion: the argument for further diagnosis and classification[J]. Hum Reprod, 1996, 11(5): 986-991.
- [26] Zheng X, Han H, Guan J. Clinical features of fallopian tube accessory ostium and outcomes after laparoscopic treatment [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 129(3): 260-263.
- [27] Maignien C, Santulli P, Gayet V, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(3): 280.e1-280.e9.
- [28] Maheux-Lacroix S, Nesbitt-Hawes E, Deans R, et al. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis [J]. Hum Reprod, 2017, 32(11): 2243-2249.
- [29] Boujenah J, Santulli P, Mathieu -d'Argent E, et al. First line management without IVF of infertility related to endometriosis: Result of medical therapy? Results of ovarian superovulation? Results of intrauterine insemination? CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines[J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018, 46(3): 331-337.
- [30] Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, et al. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2015, 30(5): 1079-1088.

(收稿日期: 2018-03-23)

[本文编辑 王琳]

(上接 p400)

阿托西班, 治疗效果无明显差异。

Tsatsaris 等^[2]认为阿托西班可作为急性早产性宫缩治疗的一线用药, 但在中国由于经济条件的限制, 将阿托西班作为双胎妊娠保胎的首选药物仍存在一定困难, 如何选择合适人群, 降低心血管事件的发生率是急需解决的问题。本研究分析对利托君不良反应明显的患者发现, 贫血、低蛋白血症、基础心率快的患者出现利托君药物不良反应的风险大, 建议应用药物时对患者进行筛选, 对白蛋白水平 ≤ 30 g/L、血红蛋白水平 ≤ 100 g/L、基础心率 ≥ 100 次/min 的双胎孕妇应用阿托西班作为一线药物治疗。

综上所述, 阿托西班用于双胎妊娠的保胎治疗是安全有效的, 针对宫缩强、白蛋白水平 ≤ 30 g/L、血红蛋白水平 ≤ 100 g/L、基础心率 ≥ 100 次/min 的孕妇首选阿托西班进行治疗, 可减少利托君治疗中所导致的不良反应, 且对于无法耐受利托君不良反应者尽早应用阿托西班, 仍有明显抑制宫缩的效果, 且妊娠结局良好, 有条件的患者亦可直接选择阿托西班进行治疗。

参 考 文 献

- [1] Wei J, Wu QJ, Zhang TN, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China[J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30797-30803.
- [2] Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour[J]. Drugs, 2004, 64(4): 375-382.
- [3] Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(6): 336-341.
- [4] 罗晓华, 冉利敏, 张莹莹, 等. 阿托西班与利托君治疗双胎妊娠晚期流产及早产的临床疗效分析 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(6): 455-457.
- [5] 孙彩萍, 李筱梅, 张珂, 等. 18 例围产期急性肺水肿的临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2465-2466.
- [6] Shinohara S, Sunami R, Uchida Y, et al. Association between total dose of ritodrine hydrochloride and pulmonary oedema in twin pregnancy: a retrospective cohort study in Japan [J]. BMJ Open, 2017, 7(12): e018118.
- [7] Weissman A, Tobia RS, Burke YZ, et al. The effects of oxytocin and atosiban on the modulation of heart rate in pregnant women [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(3): 329-333.

(收稿日期: 2018-04-02)

[本文编辑 王琳]