

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.014
文章编号: 1005-8982(2020)24-0072-05

宫颈环扎术联合阿托西班治疗 宫颈机能不全的临床效果

许利君¹, 孙誉轩², 傅晓冬¹

(1. 西南医科大学附属医院 妇产科, 四川 泸州 646000; 2. 重庆医科大学, 重庆 400016)

摘要: 目的 评价宫颈环扎术联合阿托西班治疗宫颈机能不全的临床价值。**方法** 选取2015年6月—2019年8月于西南医科大学附属医院行宫颈环扎术治疗宫颈机能不全的患者70例, 32例患者宫颈环扎术后使用阿托西班抑制宫缩作为阿托西班组, 38例术后未使用阿托西班抑制宫缩作为常规组。分析两组的宫缩抑制、不良反应、并发症、延长孕周时间及妊娠结局。**结果** 阿托西班组宫缩抑制27例, 抑制宫缩有效率为84.4%, 仅2例出现轻微不良反应, 未出现因严重不良反应。阿托西班组不良反应发生率较常规组高($P < 0.05$), 常规组早产率较阿托西班组高($P < 0.05$), 新生儿Apgar评分较阿托西班组低($P < 0.05$)。**结论** 阿托西班能有效抑制宫缩, 阿托西班联合宫颈环扎能明显延长孕周, 降低早产率, 无明显不良反应, 妊娠结局良好。

关键词: 环扎术, 宫颈; 阿托西班/处方药; 分娩并发症

中图分类号: R713.4

文献标识码: A

Analysis on clinical efficacy of cervical cerclage combined with atosiban in the treatment of cervical incompetence

Li-jun Xu¹, Yu-xuan Sun², Xiao-dong Fu¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of atosiban combined with cervical cerclage in the treatment of cervical insufficiency. **Methods** Clinical data of 70 patients with cervical insufficiency treated by cervical cerclage in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from June 2015 to August 2019 were collected for retrospective analysis, among which 32 patients who were administered atosiban for the suppression of uterine contraction were set as atosiban group, and 38 cases without the use of atosiban after surgery were included into the routine group. The uterine contraction inhibition, adverse reactions, complications, prolonged duration of pregnancy and pregnancy outcomes were analyzed. **Results** There were 27 cases occurring uterine contraction inhibition in the atosiban group with an effective rate of 84.4% in inhibiting uterine contraction, and only 2 cases occurred slight adverse reactions but no case withdrew atosiban treatment due to severe adverse reactions. Compared with the routine group, the incidences of adverse reactions and premature delivery rate in atosiban group were lower ($P < 0.05$). Besides, the Apgar score of the newborn of the atosiban group was higher than that of the routine group ($P < 0.05$). **Conclusions** Atosiban can effectively inhibit uterine contraction, and can extend the duration of

收稿日期: 2020-06-20

[通信作者] 傅晓冬, E-mail: dongerfu@163.com; Tel: 18090182528

pregnancy and reduce premature delivery rate when combined with cervical cerclage. In addition, no obvious adverse reactions will occur during pregnancy with good pregnancy outcome.

Keywords: cervical cerclage; atosiban; prescription drugs; complication of childbirth

宫颈机能不全是指在达到足月妊娠之前, 由于宫颈无痛性扩张出现胎膜脱垂入阴道, 使得胎膜破裂导致不成熟的胎儿娩出, 也称之为子宫颈口松弛症或子宫颈内口闭锁不全, 是导致我国早产和流产的主要原因之一^[1]。据统计, 宫颈机能不全患者早产率是非宫颈机能不全者的 3.3 倍, 占全部早产的 8% ~ 9%^[2]。在妊娠 22 ~ 26 周每延迟分娩 1 天的新生儿可增加 3% 的存活率^[3]。因此, 恰当的产前干预可延长孕周, 以改善早产儿的妊娠结局。宫颈环扎术是治疗宫颈机能不全的唯一有效的手术方式。阿托西班牙是一种缩宫素受体抑制剂, 临床研究证实其在治疗先兆早产方面疗效显著, 使用时限为孕 24 ~ 33 周 6 天, 在宫颈机能不全方面的疗效尚不清楚。故本研究回顾性分析宫颈环扎术联合宫缩抑制剂治疗宫颈机能不全的患者临床资料, 探讨宫颈环扎术联合阿托西班牙治疗宫颈机能不全的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月—2019 年 8 月于西南医科大学附属医院行宫颈环扎术联合宫缩抑制剂治疗宫颈机能不全的患者 70 例。根据不同治疗方法将患者分为阿托西班牙组和常规组, 分别有 32 和 38 例, 两组患者除术后用药不同外其余处理均相同。纳入标准: ①既往有明确的多次自然流产史尤其是妊娠中期自然流产史。无先兆流产症状, 无腹痛, 宫颈管缩短甚至展平, 宫口扩张至羊膜囊膨出; ②妊娠中期超声提示宫颈长度 <25 mm 或宫颈内口扩张呈 V 型 (漏斗形) 或 U 形; ③阴道检查提示宫颈质软, 宫颈管短于正常水平, 宫口开大甚至有羊膜囊膨出于宫颈管内。排除标准: ①明确胎儿存在致死性畸形或胎死宫内; ②临床表现考虑存在宫内感染; ③活动性子宫出血、胎盘早剥; ④未足月胎膜早破及早产临产情况都不适宜行环扎术; ⑤存在不能继续妊娠的并发症。阿托西班牙组平均年龄 (29.84 ± 4.43) 岁; 妊娠 1 ~ 8 次; 初产妇 21 例, 经产妇 11 例; 单胎 29 例, 双胎 3 例; 既往有

反复流产史 17 例, 有人流史 14 例; 既往宫颈环扎史者 4 例; 平均 (18+1 ± 4) 手术孕周。常规组平均年龄 (28.60 ± 4.16) 岁; 妊娠 1 ~ 7 次; 初产妇 29 例, 经产妇 9 例; 单胎 36 例, 双胎 2 例; 既往有反复流产史者 22 例, 有人流史者 12 例; 既往宫颈环扎史者 2 例; 平均 (17+2 ± 3) 手术孕周。两组患者年龄、孕产次、既往史及平均手术孕周比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。阿托西班牙超按说明书使用, 并经医院药事委员会准予。患者术前均签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 入院后全面询问病史, 行妇科检查了解宫颈长度, 宫颈内口扩张程度及羊膜囊凸入宫颈情况; 行产科超声检查, 了解胎儿情况, 排除胎儿畸形、前置胎盘等因素; 常规检测血常规、肝功能、肾功能、凝血、输血前检查、尿常规及心电图; 行阴道分泌物常规检查, 合并阴道炎者需经治疗, 复查阴性后方可手术。术前取臀高头低位卧床休息, 肌注黄体酮注射液 20 mg, 2 次/d, 共 3 ~ 7 d 以松弛子宫肌肉, 降低子宫活动能力。

1.2.2 手术步骤 腰麻成功后, 患者取膀胱截石位, 常规消毒铺巾, 患者术前已排空膀胱。Allis 钳钳夹宫颈, 再次消毒宫颈、阴道及外阴, 于宫颈近穹窿水平, 逆时针 10、7、4 及 1 点方向进针, 以 10 号丝线作荷包缝合, 收紧缝线, 以宫颈口容一小指尖为宜。线结后留尾线 2 cm。如胎囊已凸出宫颈外口处, 取头低臀高位, 用生理盐水浸湿的纱球或手指轻轻将胎囊送回。术毕安置尿管。

1.2.3 用药方案 阿托西班牙组: 首剂醋酸阿托西班牙注射液 6.75 mg (0.9 ml) 加入 5 ml 0.9% 氯化钠注射液后缓慢静脉推注 (时间 >1 min), 接着将醋酸阿托西班牙注射液 37.5 mg (5 ml) 加入 45 ml 0.9% 氯化钠注射液中, 先以 24 ml/h 速度静脉泵入 3 h, 再以 8 ml/h 静脉泵入直至宫缩明显抑制, 一般疗程约 48 h, 必要时可根据宫缩情况调整泵入速度及疗程。本文 32 例患者应用醋酸阿托西班牙治疗时间约为 24 ~ 111 h, 平均

治疗时间 (53.63 ± 17.41) h。常规组: 负荷剂量平衡液 500 ml+25% 硫酸镁注射液 40 ml, 前 100 ml 快速静脉滴注 (15 ~ 20 min), 继而硫酸镁 1 ~ 2 g/h 静脉滴注维持。硫酸镁 24 h 最大用药量可以加至 20 ~ 25 g, 或可口服盐酸利托君片。若无宫缩, 硫酸镁或利托君逐渐减量或停药。

1.2.4 术后处理 卧床休息, 保持大便通畅, 保持外阴清洁干燥, 留置尿管 24 ~ 48 h, 术后 24 h 使用抗生素预防感染。密切观察患者体温、腹痛、阴道流血流液及分泌物情况, 继续保持臀高头低位。因长期卧床可导致双下肢静脉血栓的风险增加, 术后常规间断行双下肢气压治疗。宫颈缝线于有规律宫缩、胎膜早破、有明确感染迹象或妊娠至 36 ~ 37 周时拆除。超声定期监测宫颈长度、形态及宫颈内口开大情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组宫缩抑制有效率比较

两组宫缩抑制有效率比较, 差异无统计学意义

($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组药物不良反应比较

阿托西班组有 2 例患者出现轻微不良反应 (轻微头痛、呕吐), 未出现严重不良反应。常规组有 7 例患者出现轻微不良反应 (轻微心悸、身软乏力及恶心), 有 2 例出现严重心律失常停止使用利托君治疗。两组不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 阿托西班组较常规组低。见表 1。

2.3 两组胎膜早破、感染发生率比较

阿托西班组有 7 例患者发生未足月胎膜早破, 其中 2 例发生绒毛膜羊膜炎。1 例患者足月分娩因“巨大儿”发生宫颈裂伤, 出血约 400 ml。常规组有 12 例发生未足月胎膜早破。有 3 例患者宫颈环扎术后合并感染而终止妊娠。无宫颈撕裂患者。两组胎膜早破、感染发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 两组妊娠结局比较

阿托西班组新生儿共 35 例, 29 例存活良好, 活产率为 82.9%, 常规新生儿共 40 例, 30 例存活良好, 活产率为 75.0%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.687, P = 0.407$)。两组早产率、新生儿 Apgar 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 常规组早产率较阿托西班组高, 新生儿 Apgar 评分较阿托西班组低。见表 2。

表 1 两组患者宫缩抑制情况、不良反应及并发症发生率比较 例 (%)

组别	n	宫缩抑制	不良反应	胎膜早破	感染
阿托西班组	32	27 (84.4)	2 (6.3)	8 (25.0)	2 (6.3)
常规组	38	30 (78.9)	9 (23.7)	12 (31.6)	3 (7.9)
χ^2 值		0.338	3.986	0.368	0.071
P 值		0.561	0.046	0.544	0.790

表 2 两组患者妊娠结局比较

组别	n	延长妊娠时间 / 终止妊娠时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	足月产例 (%)	早产例 (%)	流产例 (%)	新生儿体重 / (g, $\bar{x} \pm s$)	新生儿 Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)	
阿托西班组	32	121.00 \pm 50.47	35+3 \pm 6	23 (71.9)	3 (9.4)	6 (18.8)	2861 \pm 717	9.58 \pm 0.86
常规组	38	118.08 \pm 46.77	33+5 \pm 6	19 (50.0)	11 (28.9)	8 (21.1)	2905 \pm 852	9.00 \pm 1.31
t/χ^2 值		-0.251	-1.105	3.464	4.159	0.058	-0.212	2.016
P 值		0.803	0.273	0.063	0.041	0.810	0.832	0.048

3 讨论

宫颈机能不全的病因仍不明确, 一方面为先天性因素, 主要为先天性宫颈结构发育异常, 宫颈胶原纤维成分比例失调或缺乏以及药物影响(如己烯雌酚)。另一方面为获得性因素, 包括手术(如宫颈锥切术、宫颈环形电切术)或产伤(如分娩、人流或中孕引产造成的宫颈裂伤)引起的机械性损伤^[4]。另外发现宫颈炎、年龄、体重及种族与遗传也可能与宫颈机能不全有关^[4]。宫颈机能不全主要表现为反复性中晚期自然流产或早产, 目前尚缺乏客观诊断标准, 主要根据多次中期妊娠自然流产史、典型临床表现和超声检查, 在排除其他明确原因导致的中晚期流产和早产后做出诊断。既往诊断该疾病典型的病史为有 ≥ 3 次的中晚期自然流产或早产, 近年来有学者建议对于首次发生晚期自然流产的患者, 只要存在典型的临床表现, 就应该考虑诊断宫颈机能不全, 并建议及时行宫颈环扎术^[5]。但也有报道称对于仅有过 1 次晚期自然流产的患者, 建议行连续超声检查动态监测宫颈长度变化, 行宫颈环扎术可能增加早产、新生儿发病及死亡的风险^[6]。宫颈环扎术是治疗宫颈机能不全有效的手术方式, 经阴道宫颈环扎术包括 McDonald 和 Shirodkar 术式, 目前尚无资料准确指出哪一种术式更好, 但因 McDonald 术相对简易且有效, 是目前经阴道宫颈环扎术推荐的首选术式^[7]。

影响宫颈环扎术成功的因素很多, 其中术前或术后宫缩不能抑制是重要原因之一。多数患者术前无明显宫缩, 但由于手术操作刺激可诱发宫缩, 本研究患者术后均出现不同程度的坠胀感或可扪及不规则宫缩。目前临床常用的宫缩抑制剂包括钙通道阻滞剂、前列腺素抑制剂、 β 肾上腺素能受体激动剂和缩宫素受体拮抗剂。硫酸镁曾作为常用的宫缩抑制剂, 但近年的研究提示硫酸镁在抑制宫缩方面疗效存在争议, 我国指南未再视其为宫缩抑制剂^[8]。其用于早产或晚期流产患者的治疗目的主要是保护胎儿中枢神经系统, 减少新生儿脑瘫的风险。利托君是常用的 β 肾上腺素能受体激动剂, 在临床上广泛使用, 但其在兴奋 $\beta 2$ 受体的同时也能兴奋 $\beta 1$ 受体, 不良反应明显, 故临床上对合并心脏病、甲状腺功能亢进、未控制的糖尿病、妊娠期高血压疾病、产前大出血等孕妇慎用或禁用。本研究阿托西班组中有 2 例因合并亚临床甲状腺功能亢进和 1 例血糖控制不佳的 II 型糖尿病

患者慎用利托君而改用阿托西班。阿托西班是一种缩宫素的类似物, 通过竞争结合子宫肌层和蜕膜上的缩宫素受体, 阻止钙离子内流, 从而抑制由缩宫素所诱发的子宫收缩。有研究显示阿托西班在抑制宫缩方面疗效与利托君比较无明显差异, 但由于阿托西班的高度选择性, 用药相对安全, 其母体不良反应率显著低于利托君^[9]。有报道称其对母体中、重度不良反应率为 $\beta 2$ 肾上腺素能受体激动剂的 5%^[10]。本研究阿托西班组中仅 2 例出现轻微不良反应, 未出现因严重不良反应停止使用阿托西班治疗的情况, 而常规组有 7 例患者出现轻微不良反应, 有 2 例出现严重心律失常停止使用利托君治疗。笔者考虑阿托西班组发生 2 例不良反应与其使用疗程有关, 此 2 例患者间断使用阿托西班时间均 $>100\text{h}$, 各国指南均推荐阿托西班使用疗程为 48h, 但最终患者宫缩明显抑制^[11]。但因该药价格昂贵, 获得途径有限, 限制其在临床上广泛应用。有学者从经济学方面对阿托西班和 β 受体激动剂(包括利托君、异舒普林、非诺特罗)治疗早产进行成本核算发现, 在达到类似临床疗效情况下, 阿托西班比 $\beta 2$ 肾上腺素能受体激动剂有更好的成本-效益比^[12]。

阿托西班在临床上主要用于治疗晚期流产及早产, 应用于宫颈机能不全的文章较少, 主要为联合紧急环扎术治疗宫颈机能不全。王秋明^[13]等分析了 27 例紧急宫颈环扎术联合阿托西班的疗效, 结果显示可延长孕周 (8.6 ± 5.4) 周, 分娩孕周为 (31.8 ± 4.7) 周, 手术成功率为 74.1%, 明显延长了妊娠时间, 改善妊娠结局。本研究中两组患者均明显延长孕周。妊娠结局方面, 阿托西班组足月产率及新生儿 Apgar 评分高于常规组, 早产率低于常规组, 一方面考虑为常规组术前合并阴道炎较阿托西班组多, 虽然经治疗后复查阴道分泌物为阴性, 但潜在炎症因子仍能刺激宫颈平滑肌细胞, 释放蛋白酶类促使宫颈软化成熟, 诱发早产。另一方面是常规组宫口扩张程度较重, 手术难度高。但随着产科及新生儿科医疗技术水平的提高, 人民生活质量的改善, 活产率及新生儿体重无明显差异, 但早产儿入 NICU 费用无疑给整个家庭带来巨大压力及负面影响。

综上所述, 阿托西班联合宫颈环扎术治疗宫颈机能不全的疗效显著, 能明显延长孕周, 降低早产率, 提高活产率, 改善妊娠结局, 对于有条件的医院或家庭推荐使用。

参 考 文 献:

- [1] 孙华盛. 腹腔镜下宫颈内口环扎术与 McDonald 子宫环扎术对阴道超声诊断下宫颈机能不全患者足月分娩率的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 32(7): 1654-1656.
- [2] 何庆兰, 廖晓红, 曾红英. 宫颈机能不全经腹部与经阴道超声检查诊断的临床效果观察 [J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(4): 176-177.
- [3] LAMONT C D, JØRGENSEN J S. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour[J]. Expert Opinion On Drug Safety, 2016, 15(9): 1163-1173.
- [4] 王永清, 赵扬玉. 宫颈机能不全的病因与诊断的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(6): 630-633.
- [5] 王伟, 姚书忠. 妊娠期宫颈机能不全诊治 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 90-93.
- [6] 王祎祎, 段华, 汪沙, 等. 2019 年 SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(8): 880-884.
- [7] 唐林, 李克敏, 罗国林. 非孕期腹腔镜与孕期经阴道宫颈环扎术对治疗宫颈机能不全的疗效比较 [J]. 西部医学, 2018, 30(5): 53-56.
- [8] 夏恩兰.《ACOG 宫颈环扎术治疗宫颈机能不全指南》解读 [J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(6): 652-656.
- [9] 朱伟英, 艾玲. 阿托西班牙与利托君治疗早产疗效对比的 Meta 分析 [J]. 浙江医学, 2018, 40(17): 1937-1944.
- [10] 郭建汝, 郭建伶, 庞路勤, 等. 对进行预防性改良宫颈环扎术的宫颈机能不全患者实施护理配合的效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 206-207.
- [11] 刘小艳, 王然, 冯欣. 153 例阿托西班牙合理用药分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(2): 82-84.
- [12] WEX J, ABOU-SETTA A M, CLERICI G. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects[J]. European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology, 2011, 157(2): 128-135.
- [13] 王秋明, 武海英, 党群. 紧急宫颈环扎术联合阿托西班牙在宫颈机能不全治疗中的临床价值 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2017, 36(5): 392-395.

(李科 编辑)

本文引用格式: 许利君, 孙誉轩, 傅晓冬. 宫颈环扎术联合阿托西班牙治疗宫颈机能不全的临床效果 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 72-76.