

宫缩抑制剂防治早产的合理选择

周玮¹, 漆洪波^{2*}

基金项目:国家重点研发计划“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”重点专项(项目编号 2016YFC1000400, 课题编号 2016YFC1000407)

作者单位:1. 401147 重庆,重庆市妇幼保健院产科; 2. 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科

作者简介:周玮,重庆医科大学妇产科学博士,副主任医师,从事母胎医学相关研究;漆洪波,重庆医科大学博士,主任医师,教授,博士生导师,长期从事母胎医学研究,在高危妊娠和胎儿发育异常等方面有很深造诣,现任重庆市医师协会围产医师分会主任委员、中华医学会围产医学分会常委、中国医师协会母胎医学专委会副主任委员、中华医学会妇产科分会产科学组委员、中华医学会围产医学分会胎儿医学组副组长、中华医学会妇产科分会妊娠期高血压疾病学组委员。

* 通讯作者, E-mail: qihongbo728@163.com

【关键词】早产;宫缩抑制剂;临床选择

【中图分类号】R 714.2 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)11-008-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.11.02

宫缩抑制剂是指具有不同程度抑制子宫平滑肌收缩作用的一类药物,产科临床常用来缓解各种原因导致的过早发生的子宫收缩,避免孕龄不足 34 周或更提前的即刻早产发生,也被称作“保胎药”或“安胎药”。随着产科临床实践的发展进步,人们对宫缩抑制剂的认识和应用也在不断变化。虽然,宫缩抑制剂的使用在各类早产指南的治疗章节均有涉及,但是临床工作中宫缩抑制剂的不合理使用甚至滥用情况仍然十分严重,因而导致的直接或间接医疗不良事件层出不穷。本文结合国内外相关指南规范以及循证医学结果,对宫缩抑制剂的合理选择应用予以简要阐述。

1 宫缩抑制剂的分类和选择

宫缩抑制剂的具体分类一直在不断地动态调整。现阶段,广义上的宫缩抑制剂包括:钙通道阻滞剂、 β 受体激动剂、缩宫素受体拮抗剂、环氧合酶抑制剂、硫酸镁、一氧化氮供体、孕激素制剂、松弛素等^[1]。这些药物能够各自通过不同的作用机制降低子宫平滑肌收缩力和频率,但综合考虑其分布程度、临床效果、不良反应、

价格等因素,其中 5 种在临床中最为常用,即钙通道阻滞剂、 β 受体激动剂、缩宫素受体拮抗剂、环氧合酶抑制剂和硫酸镁^[2]。

1.1 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂通过阻断钙离子通道,降低平滑肌细胞内钙离子浓度,从而抑制钙离子依赖性的肌球蛋白和肌动蛋白相互作用,起到松弛平滑肌、抑制宫缩的效果,代表药物就是硝苯吡啶。硝苯吡啶又被称作心痛定,是临床用于治疗高血压等心血管系统疾病的常规制剂。虽然 WHO 已经将硝苯吡啶列为首选推荐的宫缩抑制剂^[1],但是在国内很多机构,因为长期以来对该药物根深蒂固的认识和受说明书的影响,产科医生仍然对应用“降压药”抑制宫缩心存疑虑,一是怀疑其效果,二是担心因血压下降带来不良影响。但是已经有大量的研究和系统评价证实,硝苯吡啶抑制宫缩、延长孕龄的作用和 β 受体激动剂没有差异,而其不良反应和母儿不良结局显著低于 β 受体激动剂,包括降低早产儿常见的坏死性小肠炎、脑室出血、呼吸窘迫综合征等严重并发症^[3]。综合实际疗效、不良反应、价格等因素,钙通道阻滞剂硝

苯吡啶可作为临床一线的宫缩抑制剂^[4]。

1.2 β 受体激动剂

β 受体激动剂主要通过作用于 β_2 受体发挥舒张平滑肌、抑制收缩的作用,其代表药物利托君是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)唯一批准用于抑制宫缩的药物,也是近年来国内预防早产治疗应用较多的宫缩抑制剂。曾经在国内被大量用于保胎治疗的硫酸沙丁胺醇(舒喘灵)和另一种平喘药特布他林(间羟舒喘灵)也属于该类制剂。虽然和安慰剂相比,利托君能够减少先兆早产患者即刻分娩的风险,可以有效延长孕周达48 h以上^[5],但是和其他类型的宫缩抑制剂比较优势并不明显,而且用药过程中会有一系列不良反应,包括:头痛、心悸、胸痛、高血糖、低血钾、恶心、呕吐、肢体震颤等。更严重的是利托君引起的肺水肿、严重心律失常、低血压、横纹肌溶解等威胁孕妇生命健康的并发症时有报道^[6-7],因此在越来越多的指南和专家共识中都建议不再用该类药物作为早产的宫缩抑制^[1,8]。产科医生在多胎妊娠、高血压等血流动力异常的病例中应用该药物,须尤其谨慎。针对特布他林的不良反应, FDA已经在2011年做出警示,口服制剂不用于早产治疗^[9],其静脉制剂仅用于产时宫缩抑制进行胎儿宫内复苏。

1.3 缩宫素受体拮抗剂

目前临床应用的缩宫素受体拮抗剂阿托西班,它通过和缩宫素竞争性结合子宫平滑肌以及蜕膜上的缩宫素受体,阻断内源性缩宫素对子宫平滑肌的收缩作用,达到降低子宫张力、抑制宫缩的效果。由于作用靶点的选择性更强,阿托西班在临床应用中的表现优于其他宫缩抑制剂^[10],特别是在不良反应方面,除了少数患者可能伴发轻微的呼吸困难、母儿心动过速,目前尚未发现严重的、对母儿健康有害的不良反应^[11]。2017年欧洲围产医学协会在早产管理建议中,提出将阿托西班作为一线应用的宫缩抑制剂。虽然阿托西班在国内也已经上市,但高昂的价格是阻碍其推广应用的主要原因。

1.4 环氧合酶抑制剂(前列腺素合成抑制剂)

以阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸为代表的一类抗炎药物,通过抑制环氧合酶,减少内源性前列腺素的合成,从而抑制子宫收缩。吲哚美辛(消炎痛)是临床应用较多的制剂^[12]。除了可能引起孕妇恶心、呕吐、胃食管返流、胃痛、血小板功能异常等不良反应,临床医生更担心的是吲哚美辛可能导致的胎儿动脉导管早闭、新生儿动脉导管未闭、羊水过少、早产儿坏死性小肠炎等一系列新生儿的不良结局^[13]。这些胎儿及新生儿不良反应的发生多数和孕32周后用药及治疗超过48 h有关。因此,如果不可避免地要使用该类药物,一定注意这两个重要的时间节点。

1.5 硫酸镁

硫酸镁中的二价镁离子可抑制中枢神经兴奋性,抑制神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放,阻断神经肌肉联接处的传导,抑制平滑肌收缩,起到扩张血管和缓解宫缩的作用。曾经因为大剂量长期使用对胎儿骨骼的影响,硫酸镁被从宫缩抑制剂中剔除掉,但是硫酸镁能够降低中枢神经兴奋性,减少耗氧量;扩张血管,增加中枢供氧;抑制机体炎症反应对神经系统的损害,其针对32周以前胎儿中枢神经系统的保护作用已经得到充分证实^[14]。虽然目前还缺乏硫酸镁与安慰剂对照的资料证据,但是已经有研究显示,在抑制宫缩的效果上硫酸镁并不逊色于利托君,其不良反应相对利托君还有较大优势,因此硫酸镁仍然可作为妊娠不足32周的首选宫缩抑制剂^[15]。

1.6 其他类宫缩抑制剂

孕激素常用于早孕期黄体功能不足和胚胎移植后的支持治疗,对有显著早产高危因素的患者也可应用 17α 羟己酸孕酮酯、微粒化黄体酮胶囊、孕酮凝胶等预防早产。孕激素能够通过多通路、多途径抑制子宫平滑肌收缩:①减少子宫肌细胞之间由连接蛋白43形成的缝隙连接;②抗炎症作用使内源性前列腺素释放减少;③其体内代谢产物氢化黄体酮抑制缩宫素受体信号传递。一项针对妊娠26~34周的早产对照研究显示,单次黄体酮肌注的效果和口服硝苯吡啶无明显差异^[16],而且孕激素是目前唯一可以用来预防高危孕妇早产的宫缩抑制药物。硝酸甘油属一氧化氮供体类宫缩抑制剂,其静脉制剂可能引发严重的低血压,经皮缓释制剂用药方便,无痛苦,有很好的应用前景。

2 应用时机和选择

治疗自发性早产是宫缩抑制剂最主要的应用目标。真正诊断的自发性早产也仅有约10%会在1周内分娩,这也就意味着如果对自发性早产过度诊断,有超过90%的患者会被不当使用宫缩抑制剂。诊断早产要具备两个条件,一是规律宫缩;二是宫颈消退或/和扩张。即使早产诊断明确,也只有在孕周介于胎儿具有存活能力和孕34周之间(欧洲为22~34周,根据国内情况,建议孕24~34周),才考虑应用宫缩抑制剂^[2,17]。孕周过小的自发性早产往往同胚胎异常、感染、子宫畸形等相关,宫缩抑制剂的治疗没有确切的意义,反而会引发一系列严重不良反应^[18]。有个别特例,在胎儿具有存活能力之前,可以考虑应用宫缩抑制剂,即具有明确外源性早产诱因的患者,例如妊娠合并附件扭转术后,考虑腹腔操作刺激引起的宫缩。

具体药物选择需要根据患者的病情决定。32周以

前的自发性早产,需要兼顾宫缩抑制和胎儿中枢神经保护,排除相关禁忌后首选硫酸镁,负荷剂量4~6 g/20~30 min,此后维持剂量2 g/h达24 h或分娩;32周以上者建议给予硝苯吡啶口服,首次剂量20 mg口服,此后10~20 mg,每6~8 h/次,根据宫缩调整剂量;当存在明确的其他宫缩抑制剂禁忌时,阿托西班可作为很好的备用药物选择;由于吲哚美辛对胎儿可能的不利影响,目前只推荐用于32周前硫酸镁治疗效果不满意时的联合用药,首次100 mg直肠给药,根据宫缩1 h后可重复1次,维持剂量为50 mg/4~6 h。

产前出血性疾病的保守治疗也常需要应用宫缩抑制剂。前置胎盘是晚孕期出血的主要疾病之一,即使多数宫缩抑制剂都将产前出血性疾病在说明书中列为禁忌,但是在保守治疗过程中,出血会刺激宫缩,宫缩也会加重出血,适当地使用宫缩抑制剂可以防止因宫缩诱发的进一步出血,并且赢得促胎肺成熟治疗时机^[19]。但必须强调的是,用药过程中切记严密监测出血的动态变化和母儿一般情况,当出血严重、合并孕妇血流动力学改变和胎盘灌注不足等表现时,所有的宫缩抑制剂都不能使用。而且前置胎盘使用宫缩抑制剂时,仍然随时可能因大量出血需要剖宫产终止妊娠,此时势必会增加严重产后出血的风险。

和前置胎盘不同的是,部分胎盘早剥存在宫内隐性出血,使用宫缩抑制剂可能会掩盖疾病的进展和严重程度,因此绝大多数的胎盘早剥病例禁止使用宫缩抑制剂。但这一点也存在争议,BMJ在2018年2月更新的胎盘早剥最佳实践中指出,24周以上的胎盘早剥采取保守治疗时,如果有宫缩,需要十分谨慎地使用宫缩抑制剂,现有的小规模的研究证实这种情况下小心使用宫缩抑制剂对母儿是安全的^[20]。

3 禁忌和注意事项

所有宫缩抑制剂的禁忌包括:死胎、严重胎儿畸形、胎儿状况不明、重度子痫前期和子痫、孕妇出血伴血流动力学不稳定、绒毛膜羊膜炎、明确感染引起的未足月胎膜早破,以及各类宫缩抑制药物本身的禁忌。例如: β 受体激动剂禁用于心血管疾病、甲亢、闭角性青光眼、糖尿病;吲哚美辛禁用于母体凝血功能障碍、胎儿肺动脉异常、羊水过少等,具体用药前必须依照说明书认真核对孕妇及胎儿是否存在相应的禁忌证。

从目前研究结果来看,没有任何一种宫缩抑制剂能够通过延长孕周直接改善新生儿预后,减少不良结局。临床应用宫缩抑制剂的目的是适当地延长孕周,争取时间进行针对早产儿的糖皮质激素治疗、中枢神经保护和积极的胎儿宫内转运。对多数情况而言,用药48 h以内

就足以达到目的。而且宫缩抑制剂的作用就在于防止即刻的早产,持续使用并不能得到更好的效果。阿托西班是目前唯一持续使用延长孕周效果优于安慰剂的药物,但是也仅仅能延长孕周,对新生儿预后并无明显积极作用。很多情况下,早产的宫缩只是潜在原发疾病的表现,例如宫内亚临床感染、不典型的早期胎盘早剥等,适时终止妊娠对母儿预后都有益处,盲目延长用药时间很可能会因为掩盖症状,导致严重的不良结局。并且将用药时间限制在48 h内也能够大幅减少因药物不良反应导致的风险和伤害,所以不推荐抑制宫缩超过48 h的维持治疗和预防性用药。由于作用靶点的选择性不强,多数宫缩抑制剂都有明显的心血管系统等不良反应,联合用药不能提高治疗效果却会显著增加不良反应以及相关不良事件的发生。除硫酸镁治疗效果不满意,必要时可加用吲哚美辛抑制宫缩,其他的联合用药均不推荐^[17]。

多数早产不需要干预,而宫缩抑制剂作用也很有限,其目的是防止即刻早产争取促胎肺成熟和宫内转运的机会,对“保胎”治疗来讲,绝非越久越好。相反的,宫缩抑制剂引起的不良反应对母儿可能是致命性的威胁。正确认识宫缩抑制剂的作用,合理应用宫缩抑制剂,最大程度上保障母儿安全与获益,是每位产科医生必须掌握的技能。

【参考文献】

- [1] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Z], 2015,19 (1):234-243.
- [2] Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F. Preterm labor and birth management; Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine [J]. The Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine, 2017,30 (17):2011-2030.
- [3] FLENADY V, WOJCIESZEK A M, PAPTSONIS D N, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 43 (3):192-198.
- [4] KOMATSU Y, MCKAIN L, POWELL M. Prevention of spontaneous preterm birth; Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Z], 2017; 130.
- [5] ANOTAYANONTH S, SUBHEDAR N V, GARNER P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014,2 (2):CD004352.
- [6] SMITH V, DEVANE D, BEGLEY C M, et al. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009, 142 (1): 3-11.

- [4] Hui SY, Chor CM, Lau TK, et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30: 283 - 288.
- [5] BULLETIN A P. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 123 (2 Pt 1): 372 - 379.
- [6] LAZAR P, GUEGUEN S, DREYFUS J, et al. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1984, 91 (8): 731 - 735.
- [7] RUSH R W, ISAACS S, MCPHERSON K, et al. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1984, 91 (8): 724 - 730.
- [8] Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians, Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG working party on cervical cerclage [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 100 (6): 516 - 523.
- [9] 时春艳. 疑似宫颈机能不全的保守治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30 (2): 96 - 99.
- [10] TO M S, ALFIREVIC Z, HEATH V C, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9424): 1849 - 1853.
- [11] BERGHELLA V, KEELER S M, TO M S, et al. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, 35 (4): 468 - 473.
- [12] 时春艳, 王健, 金燕志. 宫颈机能不全的早期超声诊断及治疗 [J]. *中国医刊*, 2008, 43 (10): 61 - 63.
- [13] BERGHELLA V, RAFAEL T J, SZYCHOWSKI J M, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2011, 117 (3): 663 - 671.
- [14] 孙笑, 丁秀萍, 时春艳, 等. McDonald 子宫环扎术的临床疗效及其影响因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51 (2): 87 - 91.
- [15] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南 (2015) [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18 (3): 161 - 167.
- [16] FOX N S, GUPTA S, LAM - RACHLIN J, et al. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2016, 127 (4): 625 - 630.

(收稿日期: 2018-05-09 编辑: 向晓莉)

(上接第 10 页)

- [7] OGOYAMA M, TAKAHASHI H, KOBAYASHI Y, et al. Ritodrine-induced rhabdomyolysis, infantile myotonic dystrophy [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2017, 43 (2): 403 - 407.
- [8] DORET M, KAYEM G. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes [J]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 2016, 45 (10): 1374 - 1398.
- [9] FDA. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. 2011 [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>.
- [10] PAPTATSONIS D, FLENADY V, COLE S, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm Labour [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 110 (1): 180 - 181.
- [11] JØRGENSEN J S, WEILE L K, LAMONT R F. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2014, 15 (5): 585 - 588.
- [12] REINEBRANT H E, PILEGGI - CASTRO C, ROMERO C L, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm Labour [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (6): CD001992.
- [13] SOOD B G, LULIC - BOTICA M, HOLZHAUSEN K A, et al. The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis [J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (1): e54 - e62.
- [14] CROWTHER C A, MIDDLETON P F, VOYSEY M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal Magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis [J]. *PLOS Medicine*, 2017, 14 (10): e1002398.
- [15] KIM M K, LEE S M, OH J W, et al. Efficacy and side effect of ritodrine and Magnesium sulfate in threatened preterm labor [J]. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2018, 61 (1): 63 - 70.
- [16] HAGHIGHI L, RASHIDI M, NAJMI Z, et al. Comparison of intramuscular progesterone with oral nifedipine for treating threatened preterm labor: A randomized controlled trial [Z]. 2017: 56.
- [17] 刘洋铭, 王寒冰, 漆洪波. 美国妇产科医师学会早孕管理指南 2016 年补充公告解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32 (12): 1189 - 1192.
- [18] ROMERO R, DEY S K, FISHER S J. Preterm labor: one syndrome, many causes [J]. *Science (New York, N. Y.)*, 2014, 345 (6198): 760 - 765.
- [19] 中华医学会妇产科分会产科学组. 前置胎盘的诊断与处理指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48 (2): 148 - 150.
- [20] YINKA O, ANTHONY M V. Placental abruption [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2006, 7 (5): 398 - 399.

(收稿日期: 2018-03-14 编辑: 向晓莉)