

早产的预测、诊断和治疗进展

黄慧 张蕊

(浙江中医药大学第一附属医院 杭州 350018)

关键词: 早产; 宫颈; 诊断; 治疗; 综述

中图分类号: R 714.21

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2008)06-0091-02

早产 (Preterm Labor) 表现为孕 28~37 周由于各种原因引起的子宫收缩, 宫颈扩张综合征, 是妊娠常见的并发症, 占 5%~15%。早产是导致围生儿发病率、死亡率较高的主要原因, 部分存活者也会因此而留下智力障碍等神经系统后遗症。随着多胎妊娠的增加, 对产科并发症的干预增强, 早产儿产后监护日益成熟及超声准确估计胎龄, 早产的发生率有增加趋势。现就有关早产的预测、诊断和治疗综述如下:

1 早产的预测与诊断

20 世纪 80 年代以来, 人们曾希望通过对早产因素的分析而寻找一个能预测早产的评分系统, 都未取得理想结果, 但从中发现了一些有价值的因素。

1.1 病史 前次有早产史者本次早产的可能性增加, 众多资料表明有早产史尤其是前两次或多次早产史者早产的机率很大, 而且早产有家族倾向性, 会传给亲代。Craiq E Pennell 等^[1]认为基因和环境是两大早产病因。因此, 过去分娩史及家族史是可以作为判断本次妊娠是否可能发生早产的依据。

1.2 症状及体征 腹部规则的阵发性腹痛, 腹部酸胀, 阴道出现水或血性分泌物, 均预示早产的发生, 对于一些无痛性宫缩, 有些学者认为其与 Braxton-Hicks 宫缩难以区分, 但若患者自觉宫缩较平时频繁, 则仍有预示意义。临床上以规则的阵发性腹痛作为先兆早产, 以规则的阵发性腹痛加剧和宫颈消退、宫口扩张作为难免早产。Sakai M 等^[2]对 185 名胎膜完整的先兆早产孕妇进行研究发现上述症状、体征有较大预测价值。但 Melissal Mcpheeters 等^[3]对 2 534 例孕妇进行前瞻性队列研究发现, 因早产症状而入院者为 234 例, 其入院率为 9%, 90 例 (38%) 因难免早产而结束分娩, 许多先兆早产并未继发难免早产。Meekai S 等^[4]亦认为其阳性率不够。

1.3 宫颈扩张情况及宫颈长度 人类宫颈有大量纤维结缔组织 (内含胶原纤维、基质和水) 以及少量的弹性纤维和平滑肌组织, 宫颈成熟过程主要涉及胶原纤维和基质的变化。阴道 B 超引入宫颈扩张的研究后, 妊娠宫颈长度对早产预测有很大的意义。Botsis D 等^[5]通过阴道超声及酶联免疫试验检测早产孕妇, 结果真正早产及 7d 内分娩者宫颈长度和血清基质金属蛋白酶 (MMP) 联合应用敏感性为 90.9%, 特殊性为 98.3%。Ricardo Gomez 等^[6]用阴道超声对 401 名孕妇进行宫颈检查证实宫颈长度 <15mm 孕妇与宫颈长度 ≥15mm 孕妇早产率分别为 26.3%、3.8%, $P < 0.05$ 。宫颈长度 <15mm 孕妇于 35 周、32 周前及 7d 内、48h 内的自然早产率更大, 而宫颈长度 >30mm 的孕妇则羊膜腔感染率以及 35 周、32 周、7d 内、48h 内的早产率非常低。不少学者^[5,6]的研究皆证实存在有症状的妇女, 宫颈长度在 30mm 以上是比较理想的阈值, 可以除外早产的诊断, 而宫颈长度在 18~20mm 者则是阳性预测值。Jenkins SM 等^[7]对 23~24 孕周 (gestational age, GA) 且有早产症状的妇女行超声检查, 47% 的孕妇存在宫颈长度动态变化, 宫颈长度动态变化孕妇与没有动态变化者最初宫颈

长度分别为 27mm 和 36mm, $P = 0.001$; 最小宫颈长度分别为 20mm 和 33mm, $P < 0.001$; 以及检查期间最大变化分别为 10mm 和 4mm, $P < 0.001$; 早产时间分别为 36.8GA 和 38.6GA, $P > 0.05$; 早产率分别为 27% 和 11%。由此看出, 宫颈动态变化与最短宫颈有关, 宫颈较长的孕妇中, 宫颈动态变化能增加早产的可能性, 宫颈最短值对早产的预测优于宫颈最初长度。

1.4 胎儿纤维连接蛋白 (fetal fibronectin, fFN) fFN 是各种不同细胞分泌的表现为 20 种不同形式的糖蛋白, 位于宫颈阴道分泌物中, 在母血和羊水中有很高的浓度, 与细胞间的黏附、胎膜与蜕膜之间的附着密切相关。许多相关研究认为 fFN 确为预测早产的有效指标, 以 fFN 作为预测早产及实施干预治疗的指标表现出巨大的经济效益。用免疫酶联吸附法测, 如 fFN > 50ng/mL 则为阳性, 提示胎膜与蜕膜分离, 有早产可能, 但如有血及羊水污染则意义不大。Tekesin I 等^[8]对 170 名 24~34GA 有早产症状者进行了双盲试验, 124 名 fFN 阴性者和 46 名 fFN 阳性者生产时间分别为 (38.63 ± 2.5) GA 和 (35.71 ± 3.0) GA, $P < 0.001$, 从出现早产症状到早产的间隔分别为 (63.4 ± 29.2) d 和 (36.1 ± 29.9) d, $P < 0.001$, fFN 对预测孕妇 7d、14d、21d 内生产的可能性较可靠 (敏感性分别为 81.8%、87.5% 和 77.3%, 特殊性分别为 76.7%、79.2% 和 80.4%) 且其阳性预测值分别为 19.6%、30.4% 和 37.0%, 阴性预测值分别为 98.4%、98.4% 和 96.0%。由于 fFN 对早产的有效预测, 故排除了许多假性早产。最近 Garcī a Alosa LA 等^[9]对 462 名 24~34GA 且有早产症状的妇女进行了为期 6 个月的调查, 基于阴道宫颈分泌物中的 fFN 而诊断是否早产并实施相关治疗, 其中 304 人因 fFN 阴性而回家不接受任何治疗, 另外 158 人因 fFN 阳性而住院接受治疗。Abenhaim HA 等^[10]的研究结果亦符合上面结论。

1.5 其他生化指标 除了 fFN, 唾液中的雌激素 (E) 及血中的促肾上腺皮质激素释放激素、缩宫素、炎症因子等都有明显的增多。唾液中雌激素的浓度为血中雌激素浓度的千分之一, 妊娠过程中与血中浓度保持稳定的一致性, 但此测定尚需进一步研究。Leitch H^[11]认为阴道 B 超和胎儿纤维连接蛋白方便了诊断早产, 而其他一些因子, 如炎症因子 (IL-6、IL-8、TNF-α) 等虽然也可以预测早产, 但临床不常用。

2 早产的治疗

处理早产的主要原则是延长孕期以减少新生儿发生呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS), 凡具备以下条件应予继续妊娠: 胎儿存活, 无窘迫表现, 估计出生后其生活能力低于正常, 胎膜未破, 宫颈口扩张 < 4cm, 伴有内外科并发症或并发症但并不加重母体病情亦不影响胎儿生长。

2.1 早产的一般治疗 卧床休息十分重要, 对伴有胎膜早破者应绝对休息。静脉输液治疗是必要的, 可增加子宫的血流, 降低垂体抗利尿激素和催产素的分泌, 起到抑制宫缩的作

用,可采用氯化钠注射液或乳酸林格氏液静脉滴入。

2.2 抑制宫缩 临床上较为传统的用药为 β 肾上腺素能受体兴奋剂(代表药:利托君、沙丁安醇等),硫酸镁,钙离子通道阻滞剂(代表药:硝苯地平)和前列腺素合成酶抑制剂(代表药:吲哚美辛、阿托西班)。同时 NO 供体和 17 α - 乙酸羟孕酮正作为一种新的尝试进入早产的治疗领域。

2.2.1 NO 供体 硝酸甘油(Nitroglycerin)能通过生物转化而形成 NO,NO 进一步通过一系列的生化反应而松弛平滑肌。现已证明 NO 是内皮衍生的松弛因子,内源性 NO 减少时,则外源性硝酸酯可补充内源性 NO 的不足。Graeme N Smith 等^[12]进行随机双盲对照试验研究硝酸甘油对早产的治疗,随机抽取 153 例 24~32GA 的妇女,74 例皮下注射硝酸甘油,79 例对照,结果观察组新生儿患病率、死亡率 OR 为 0.29,95%CI 为 0.08~1.00, $P=0.048$;28GA 前出生的婴儿也减少了,OR 为 0.50,95%CI 为 0.23~1.09。也有些学者^[13]认为仍需要大量研究进一步去认识此类药物的作用,硝酸甘油对母体有较大的副作用,如颜面潮红、搏动性头痛、反射性心率加快和低血压等。

2.2.2 17 α - 乙酸羟孕酮 (17alpha hydroxyprogesterone caproate,17P) Joanne^[14]通过调查发现用 17P 预防早产有效而成本低。Endardo B Fonseca 等^[15]预防性的每天置 17P 栓剂 100mg 于 24~34GA 高危早产孕妇阴道内,观察组与对照组的宫缩率分别为 23.6%与 54.3%, $P<0.05$,早产率为 13.8%和 28.5%, $P<0.05$,34GA 前出生率为 2.7%和 18.5%, $P<0.05$ 。预防性阴道用 17P 在 34GA 前明显降低了宫缩率和早产率。同时,Michal A Eloritz 等^[16]和 Roberta Mackenzie 等^[17]对 17P 的治疗作用,尤其是围生儿的患病率、死亡率持保留意见。此药物的确切作用有待进一步研究。

2.3 其他

2.3.1 控制感染^[18,19] 在早产原因的探讨中可以看到感染问题已经日益受到重视。抗生素的应用对早产新生儿肺炎及坏死性小肠炎及孕妇阴道炎有一定的疗效,但对颅内出血、RDS 及新生儿脓毒症无效。预防感染可在产前每日静脉滴注氨苄青霉素。

2.3.2 预防新生儿呼吸窘迫综合征 对妊娠 35 周前的早产,应用肾上腺糖皮质激素 24h 后至 7d 内,能促进胎儿肺成熟,明显降低新生儿 RDS^[20,21]。此类药物有地塞米松、倍他米松、氢化可的松等。

2.3.3 镇静剂的使用 可以加强宫缩抑制剂的作用,并使病人安静,得到心理上的安慰。宫颈机能不全者可以于 14~16GA 做宫颈环扎术或对合缝合术。

随着促排卵药物的应用,助孕技术的发展,以及围产期监护的日益完善,早产率有增加趋势。目前早产发生机制尚不十分清楚,有待于妇产科医生和儿科医生共同致力于其分娩启动机制、围生儿监护以及防治早产有效药物的研究,为今后预防、诊断和治疗早产提供新的依据。

参考文献

[1]Craiq E Pennell, Bo Jacobsson, Scott M,et al.Genetic epidemiological studies of preterm birth: Guidelines for research [J].Am J Obstet Gynecol,2006;380-382
[2]Sakai M, Sasaki Y, Yamagishi N,et al. The preterm labor index and fetal fibronectin for prediction of preterm delivery with intact membranes[J].Obstet Gynecol,2003,101:123-128
[3]Melissal Mcpheeters, William C Miller, Katherine E Hartmann,et al. The epidemiology of threatened preterm labor :A prospective cohort

study[J].Am J Obstet Gynecol,2005,192:1 325-1 329
[4]Meekai S,Eduardo B,Francisca S,et al.Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins[J].Am J Obstet Gynecol,2006,194:1 360-1 365
[5]Botsis D, Makrakis E, Papagianni V,et al.The value of cervical length and plasma proMMP-9 levels for the prediction of preterm delivery in pregnant women presenting with threatened preterm labor[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2006,128:108-112
[6]Ricardo Gomez, Robert Romero, Jyhkae Nien,et al.A short cervix in women with preterm labor and intact membranes:A risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity [J].Am J Obstet Gynecol, 2005,192:678-689
[7]Jenkins SM, Kurtzman JT,Osann K.Dynamic cervical change: is real-time sonographic cervical shortening predictive of preterm delivery in patients with symptoms of preterm labor[J]?Ultrasound Obstet Gynecol,2006,27:373-376
[8]Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L.Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery [J].Obstet Gynecol, 2005,105:280-284
[9]Garcí a Alosa LA, Ayala Mé ndez JA, Jimé nez Solí s G,et al. Economical impact of preterm delivery management based on fetal fibronectin results[J].Ginecol Obstet Mex,2004,72:385-393
[10]Abenhaim HA, Morin L, Benjamin A.Does availability of fetal fibronectin testing in the management of threatened preterm labour affect the utilization of hospital resources[J]? J Obstet Gynaecol Can, 2005,27:689-694
[11]Leitch H.Controversies in diagnosis of preterm labour [J].BJOG, 2005,112(S):61-63
[12]Graeme N Smith, Mark C Walker, Ame Ohlsson M ,et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor[J].Am J Obstet Gynecol,2007,37:1-8
[13]Diejomaoh MF,Omu AE, Taher S,et al. Nitric oxide metabolites in preterm and induced labor [J].Gynecol Obstet Invest,2003,56: 197-202
[14]Joanne Armstrong.17 progesterone for preterm birth prevention:a potentation \$2 billion opportunity [J].Am J Obstet Gynecol,2007:194-195
[15]Endardo B Fonseca,Roberto E Bittar,Mario HB Carvalho, et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk :A randomized placebo-controlled double-blind study [J].Am J Obstet Gynecol,2003,188:419-424
[16]Michal A Eloritz,Coneevaram Mrinalini.The use of progestational agents for preterm birth:lessons from a mouse model[J].Am J Obstet Gynecol,2006,195:1 004-1 010
[17]Roberta Mackenzie, Mark Walker, Anthony Armson,et al. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk:A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Am J Obstet Gynecol,2006,194:1 234-1 242
[18]Armin Witt,Angelica Berger,Christian J Gruber,et al. Increased intrauterine frequency of Ureaplasma urealyticum in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery [J].Am J Obstet Gynecol,2005,193: 1 663-1 669
[19]Michael G Gravett,Kristina M Adams,Drew W Sadonsky,et al. Immunomodulators plus antibiotics delay preterm delivery after experimental intraamniotic infection in a nonhuman primate model [J].Am J Obstet Gynecol, 2007,197:518
[20]Madarek EO,Najati N.The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery [J].J Perinat Med,2003,31:441-443
[21]Grgi G, Fatusi Z,Bogdanovi G.Stimulation of fetal lung maturation with dexamethasone in unexpected premature labor [J].Med Arh, 2003,57:291-294

(收稿日期: 2007-12-25)