

硫酸镁联合盐酸利托君治疗未足月 早产胎膜早破的临床效果

毛红莉

(中国人民解放军联勤保障部队第九九〇医院妇产科 河南驻马店 463000)

摘要:目的:探讨硫酸镁联合盐酸利托君治疗未足月早产胎膜早破的效果与安全性。方法:按简单随机化法将医院 2019 年 4 月至 2021 年 4 月收治的 84 例未足月早产胎膜早破(PPROM)患者分为两组。对照组(42 例)给予硫酸镁治疗,研究组(42 例)给予盐酸利托君联合硫酸镁治疗。于疗程结束后评估两组临床疗效,对比两组治疗前后致炎因子[白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及干扰素- γ (IFN- γ)]、分娩发生情况相关指标[胎儿纤维连接蛋白(fFN)、人胎盘素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP-1)]水平,统计两组药物不良反应发生情况。结果:研究组治疗总有效率(92.86%)较对照组(73.81%)高($P<0.05$);两组治疗前 IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平相比无显著性差异($P>0.05$);两组治疗后 IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);两组治疗前 fFN、IGFBP-1 水平相比无显著性差异($P>0.05$),两组治疗后 fFN、IGFBP-1 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率相比(11.90% vs 7.14%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:未足月早产胎膜早破患者采用盐酸利托君联合硫酸镁治疗效果明显,可降低致炎因子水平,改善血清指标,且安全性良好。

关键词:胎膜早破;未足月早产;盐酸利托君;硫酸镁;炎症反应
中图分类号:R714.433 **文献标识码:**B **doi:**10.13638/j.issn.1671-4040.2023.01.010

胎膜早破是指胎膜在产前发生自发性破裂,可分为足月与未足月胎膜早破,其中未足月胎膜早破是造成早产的主要原因之一。未足月早产胎膜早破(Preterm Premature Rupture of Membranes, PPRM)是指妊娠 >28 周但 <37 周发生的胎膜早破,而胎膜早破的孕周越小,往往代表围产儿的预后越差^[1]。胎膜早破患者以阴道流出较多液体为主要表现,若未及时干预则会引起妊娠期常见并发症,也是导致早产儿死亡的直接原因^[2]。目前,临床针对未足月早产胎膜早破的治疗以延长孕周、延长未足月胎儿在母体内的发育时间、抑制宫缩等为主要目标。临床已有研究^[3-4]表明,产妇机体受到局部损伤,大量致炎因子释放后可造成宫腔内局部状态发生改变,甚至引起流产。盐酸利托君属于 β_2 肾上腺素受体激动剂,在延长孕期、防止早产等的应用中疗效较好^[5]。硫酸镁是应用于胎膜早破的常用药物,但单用起效相对较慢,且对部分患者效果有限^[6]。本研究探讨未足月早产胎膜早破患者采用盐酸利托君联合硫酸镁治疗的效果与安全性。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按简单随机化法将医院 2019 年 4

月至 2021 年 4 月收治的 84 例未足月早产胎膜早破患者分为两组。对照组 42 例,年龄 23~38 岁,平均(28.42 $\pm$ 1.31)岁;孕周 28~37 周,平均(34.07 $\pm$ 2.43)周;孕次 0~4 次,平均(1.82 $\pm$ 0.43)次。研究组 42 例,年龄 22~37 岁,平均(28.26 $\pm$ 1.35)岁;孕周 28~37 周,平均(34.59 $\pm$ 2.15)周;孕次 1~4 次,平均(1.81 $\pm$ 0.47)次。两组一般资料比较均衡性良好($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理字 201900108 号)。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:胎膜早破符合《胎膜早破的诊断与处理指南(2015)》^[7]中相关诊断标准;未足月早产符合妊娠 >28 周但不足 37 周;为单胎妊娠;本人及家属对本研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书。(2)排除标准:对本研究用药过敏者;羊水指数异常者;严重脏器功能障碍者;合并妊娠期高血压、糖尿病者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予硫酸镁注射液(国药准字 H32024452)静脉滴注治疗,首次给予 25%硫酸镁注射液 20 ml + 5%葡萄糖注射液 100 ml 混合静脉滴注,在 30 min 内滴注完成后将硫酸镁注射液的剂量

调整为 2 g/h,在宫缩消失后再将剂量调整为 1 g/h。

1.3.2 研究组 在上述基础上联合盐酸利托君注射液(国药准字 H20067444)静脉滴注治疗,将 100 mg 加入至 5%葡萄糖注射液 500 ml 中静脉滴注治疗。两组在治疗期间均严格监测血压、心率、胎心率等母婴生命体征。两组均治疗至宫缩消失时。

1.4 观察指标 (1)临床疗效。经治疗后患者的宫缩、阴道出血等症状消失,胎心监测为正常,能够继续妊娠为显效;宫缩较治疗前明显改善,阴道无出血,但孕龄延长 ≥ 3 d 为有效;宫缩现象与治疗前无任何变化,阴道可见出血,且胎心监测无任何变化为无效。总有效 = 显效 + 有效。(2)血清指标。于治疗前后收集清晨空腹静脉血 6 ml 置于无菌抗凝试管中,取 3 ml 以 3 000 r/min 离心处理 12 min 后取血清,采用酶联免疫吸附检测(ELISA)法检测白细胞介素 -2 (Interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 - α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、胎儿纤维连接蛋白(Fetal Fibronectin, fFN)、干扰素 - γ (Interferon- γ , IFN- γ)、人胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (Insulin-like Growth Factor-binding Protein-1,

IGFBP-1)水平。(3)药物不良反应,包括心率加快、头痛及恶心呕吐等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件处理数据,致炎因子及分娩发生情况相关指标等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;临床疗效及药物不良反应等计数资料用%表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 研究组治疗总有效率高 于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	13 (30.95)	18 (42.86)	11 (26.19)	31 (73.81)
研究组	42	17 (40.48)	22 (52.38)	3 (7.14)	39 (92.86)
χ^2					5.486
<i>P</i>					0.019

2.2 两组致炎因子水平对比 两组治疗前 IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平相比无显著性差异($P > 0.05$);两组治疗后 IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后致炎因子水平对比($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	IL-2 (pg/ml)		TNF- α (ng/ml)		IFN- γ (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	87.42 $\pm$ 10.72	74.37 $\pm$ 8.82*	3.74 $\pm$ 0.52	3.15 $\pm$ 0.34*	8.24 $\pm$ 1.36	6.78 $\pm$ 2.30*
研究组	42	88.35 $\pm$ 11.63	65.92 $\pm$ 6.65*	3.53 $\pm$ 0.61	2.51 $\pm$ 0.31*	8.17 $\pm$ 1.53	5.45 $\pm$ 1.29*
<i>t</i>		0.381	4.958	1.698	9.015	0.222	3.269
<i>P</i>		0.704	0.000	0.093	0.000	0.825	0.002

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清 fFN、IGFBG-1 水平对比 两组治疗前 fFN、IGFBG-1 水平相比无显著性差异 ($P > 0.05$);两组治疗后 fFN、IGFBG-1 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 fFN、IGFBG-1 水平对比(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	fFN		IGFBG-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	16.48 $\pm$ 3.46	9.26 $\pm$ 2.18*	67.24 $\pm$ 10.56	60.58 $\pm$ 9.74*
研究组	42	15.88 $\pm$ 3.74	7.35 $\pm$ 1.83*	68.34 $\pm$ 11.27	52.67 $\pm$ 10.34*
<i>t</i>		0.763	4.349	0.462	3.609
<i>P</i>		0.448	0.000	0.646	0.001

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

发生率相比(11.90% VS 7.14%),差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况对比[例(%)]				
组别	<i>n</i>	恶心呕吐	头痛	心率加快
对照组	42	2 (4.76)	1 (2.38)	0 (0.00)
研究组	42	3 (7.14)	1 (2.38)	1 (2.38)
χ^2				0.553
<i>P</i>				0.457

3 讨论

正常生理情况下,产妇的胎膜相对牢固,可对胎儿的生长发育起到重要的保护作用,但受到生殖道感染、羊膜腔压力升高、胎膜受力不均等因素的影

2.4 两组不良反应发生情况对比 两组不良反应

响,可导致胎膜早破的发生^[8]。未足月早产胎膜早破会引起产妇羊水溢出,胎儿在受到阻力的影响下可导致发育迟缓,出现呼吸窘迫的现象,故尽早对未足月早产胎膜早破患者进行治疗具有重要意义。目前,临床针对胎膜早破的治疗多采用药物抑制宫缩,延长妊娠期,以保证胎儿的发育时间。

硫酸镁属于临床常用的保胎药物,其中镁离子可抑制乙酰胆碱的释放,从而阻断神经与肌肉的传导,同时还可通过抑制子宫收缩、改善胎盘的血液供应等作用机制,达到延长孕周、保护胎儿脑神经的目的^[9]。盐酸利托君可激动子宫平滑肌中的 β_2 受体,对子宫平滑肌的收缩频率起到显著的抑制效果,并可减少子宫活动,从而延长妊娠期。本研究结果显示,研究组治疗总有效率较对照组高,提示盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产胎膜早破患者疗效更佳,这可能与上述药理作用有关。庞陆凤等^[10]采用盐酸利托君联合硫酸镁治疗 96 例未足月早产胎膜早破患者,结果发现观察组(盐酸利托君联合硫酸镁)治疗总有效率为 95.83%,明显高于对照组(单用硫酸镁)的 79.17%,这与本研究结果近似。

临床已有研究^[11]证实,过度炎症反应可损伤机体局部组织,对宫腔内局部状态造成负性影响,从而导致流产的发生。IL-2 能够诱导并增强细胞毒活性,对自然杀伤细胞的增殖与活化具有增强作用;TNF- α 可诱导急性期蛋白的合成,在细胞增殖与分化中扮演重要角色,作为重要的致炎因子可参与自身免疫病的病理损伤;IFN- γ 可直接复制病毒,该指标异常表达被认为与多种自身炎症及免疫疾病密切相关^[12]。本研究结果显示,研究组治疗后 IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平比对照组低,表明盐酸利托君联合硫酸镁可有效降低患者的致炎因子水平。分析原因为,硫酸镁可抑制钙离子内流并减少钙离子的含量,从而可松弛子宫平滑肌;同时,其可对三磷酸腺苷酶起到激活作用,从而释放酶活性,抑制子宫收缩,从而减少致炎因子的产生^[13]。而联合盐酸利托君后能选择性结合 β_2 受体,再激活子宫平滑肌细胞内腺苷环化酶可进一步提高子宫平滑肌松弛;此外,盐酸利托君还能够改善子宫胎盘的血液循环,有利于维持胎盘对胎儿屏障的保护作用,抑制致炎因子与

免疫耐受作用^[14]。

fFN 与 IGFBP-1 是临床公认的机体分娩机制发动相关指标,两者水平升高可提示机体处于高表达分泌状态。本研究结果显示,研究组治疗后 fFN、IGFBG-1 水平比对照组低,提示盐酸利托君联合硫酸镁可改善血清 fFN、IGFBG-1 水平,降低高表达分泌状态。胡琦芬^[15]研究发现,盐酸利托君 + 硫酸镁可改善未足月早产胎膜早破患者血清 fFN、IGFBG-1 水平,这与本研究结果一致。本研究尚存在一些不足,如随访时间较短,只体现治疗的近期疗效,对长期疗效及预后缺乏足够的论证;病例来源单一,且样本量较少,故后期需更大样本量和延长观察时间的进一步研究,以论证本研究结论。

综上所述,未足月早产胎膜早破患者采用盐酸利托君联合硫酸镁治疗效果明显,可降低致炎因子水平,改善血清指标,且安全性良好。

参考文献

[1]Tchirikov M,Schlabritz-Loutsevitch N,Maher J,et al.Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome[J].J Perinat Med,2018,46(5):465-488.

[2]Lorthe E.Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines [J].Gynecol Obstet Fertil Senol,2018,46(12):1004-1021.

[3]蔡树梅,王亚敏,陈辉,等.胎膜早破患者绒毛膜羊膜炎的发生情况及 NLRP3 炎症小体表达与炎症因子、蛋白酶的相关性[J].中国医药导报,2020,17(6):107-110.

[4]张美.盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产胎膜早破的临床疗效及对炎症因子水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(5):807-809.

[5]Yamasmit W,Chaithongwongwatthana S,Tolosa JE,et al.Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy[J].Cochrane Database Syst Rev,2015(12):CD004733.

[6]易菁,梁海英,刘国成,等.盐酸利托君和硫酸镁联合治疗对先兆早产患者血清 NO、IL-6、PGE₂ 水平的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(10):2150-2152.

[7]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].中华妇产科杂志 2015,50(1):3-8.

[8]Boettcher LB,Clark EAS.Neonatal and childhood outcomes following preterm premature rupture of membranes [J].Obstet Gynecol Clin North Am,2020,47(4):671-680.

[9]Mendez-Figueroa H,Chauhan SP.Tocolytic therapy in preterm premature rupture of membranes [J].Obstet Gynecol Clin North Am,2020,47(4):569-586.

(下转第 49 页)

患者呼吸衰竭状态,并改善血液循环。沐舒坦雾化是临床应用较广的黏液溶解剂,通过促进气道液与肺表面活性物质的分泌,可增强黏液纤毛运输的清除能力,从而促进排痰。

国内外研究^[13-14]表明,致炎因子与 AECOPD 并 II 型呼吸衰竭的病情严重程度密切相关。本研究结果显示,两组治疗后 IL-6、IL-18 及 CRP 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组,提示联合治疗可有效抑制患者致炎因子分泌,降低炎症反应。分析原因,联合沐舒坦雾化可改变肺泡膜结构与功能,扩张肺泡的毛细血管,增快血流速度,有利于内部所含的抗菌药物渗透在肺泡内,从而达到杀菌消炎的作用。无创 - 有创序贯通气能够及时纠正呼吸衰竭,改善血液循环,促进气道分泌物的排出,减轻机体高反应性及刺激性,从而降低致炎因子水平。谢金霞等^[15]对 70 例老年重症哮喘并发 II 型呼吸衰竭患者进行无创 - 有创序贯通气联合雾化吸入治疗,结果发现,联合治疗可降低 IL-6 及 IL-18 因子水平,提示沐舒坦雾化吸入联合无创 - 有创序贯通气治疗可减轻致炎因子水平。

综上所述,AECOPD 并 II 型呼吸衰竭患者采用沐舒坦雾化吸入联合无创 - 有创序贯通气治疗的效果明显,可改善血气分析指标,稳定肺功能,降低致炎因子水平。

参考文献

[1]慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
[2]么蕊,张静,毛宏军,等.无创呼吸机通气联合抗胆碱能药物雾化吸入疗法对老年 COPD 急性加重并 II 型呼吸衰竭病人 IL-17、LT-B4 水平的影响[J].实用老年医学,2022,36(5):505-507.
[3]郑艳会,陈秀梅,邵丽娜.不同有创 - 无创序贯通气切换点在慢性阻

(上接第 35 页)

[10]庞陆凤,许丽湖,阮和云.盐酸利托君联合硫酸镁对未足月早产胎膜早破患者 fFN、IGFBP-1 及炎症状态的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(24):43-45.
[11]刘会雪,尹红亚,童重新,等.外周血淋巴细胞亚群、细胞因子在未足月胎膜早破孕妇中水平变化及与绒毛膜羊膜炎发生的相关性研究[J].临床误诊误治,2021,34(2):82-87.
[12]Melchor JC,Navas H,Marcos M,et al.Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit:

塞性肺疾病所致 II 型呼吸衰竭并肺性脑病患者中应用效果的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(3):66-70.

[4]翟红瑞,罗松平,林磊,等.无创 - 有创机械通气序贯性治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重中切换时机的临床研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(2):161-165.
[5]陈俊,石建国,陈想贵,等.经鼻高流量氧疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者有创呼吸机序贯治疗中的临床效果[J].内科急危重症杂志,2019,25(5):394-396,406.
[6]马群.双水平正压通气联合雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭中的应用[J].山西医药杂志,2018,47(10):1172-1174.
[7]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
[8]Christenson SA,Smith BM,Bafadhel M,et al.Chronic obstructive pulmonary disease[J].Lancet,2022,399(10324):2227-2242.
[9]王洪武,黄琳惠,蔡兴俊,等.有创 - 无创序贯机械通气治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者的临床疗效及影响因素[J].山东医药,2020,60(13):79-82.
[10]温晓红,潘慧斌,戴竹泉,等.基于“无创辅助通气治疗模式”的自主呼吸试验流程在 AECOPD 患者有创 - 无创序贯通气治疗的效果分析,一项混合性队列研究[J].中华急诊医学杂志,2020,29(6):859-863.
[11]刘振宽,张宇.无创机械通气联合雾化吸入药物治疗 AECOPD 并发呼吸衰竭的临床观察[J].中国药房,2016,27(20):2833-2835.
[12]余丽霞,黄欢.无创 - 有创序贯通气联合药物雾化吸入治疗老年重症哮喘并 II 型呼吸衰竭对肺功能及血气指标的影响[J].实用老年医学,2020,34(1):35-37,53.
[13]柯耀棋,李向阳,杨帅,等.不同时期慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液及血清 IL-17、IL-18、IL-32、KL-6 表达水平[J].临床肺科杂志,2018,23(10):173-175.
[14]万秋风,郭志金,才开·莎热丽,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清成纤维细胞生长因子 7 及相关炎症因子的表达[J].中华危重病急救医学,2021,33(4):421-426.
[15]谢金霞,张海全.无创 - 有创序贯通气联合药物雾化吸入治疗老年重症哮喘并发 II 型呼吸衰竭患者的效果探究[J].中国现代药物应用,2021,15(17):21-24.

(收稿日期: 2022-08-14)

retrospective cohort study[J].Ultrasound Obstet Gynecol,2018,51(5):644-649.

[13]李婧,杨红.间苯三酚联合盐酸利托君对前置胎盘患者胎盘血流指标及血清 Eph A5、SFlt-1 的影响[J].影像科学与光化学,2022,40(6):1545-1549.
[14]谢萍,肖燕,罗汝琼,等.B 族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、β-hCG 的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值[J].中国现代医学杂志,2021,31(21):78-85.
[15]胡琦芬.盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产胎膜早破的疗效及预后分析[J].湖南师范大学学报:医学版,2019,16(2):151-153.

(收稿日期: 2022-11-16)