

利托君防治早产的效果观察

陈红波, 黄大雁, 吴自平

[摘要] **目的:** 观察利托君抑制子宫收缩的效果及副作用, 探讨其临床应用价值。 **方法:** 将 100 例早产(包括先兆早产)孕妇分为观察组和对照组。观察组 60 例给予利托君静脉滴注, 以 0.05 mg/min 逐渐调整滴速至子宫收缩完全停止后再维持 12~18 h, 然后改为口服维持 7 天。对照组 40 例给予硫酸镁 4 g 于 30 min 左右静脉滴注完毕, 然后改为 1~2 g/h 静脉滴注至子宫收缩完全抑制。比较两组保胎成功率、延长孕周时间、抑制子宫收缩的显效时间、低钾血症发生率、心率变化、产后出血发生率以及对围生儿的影响。 **结果:** 观察组保胎失败率为 11.7%, 对照组为 12.5%; 观察组延长孕周(1.00 ± 0.7)周, 对照组延长孕周(0.87 ± 0.6)周, 两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组抑制子宫收缩显效时间短于对照组($P < 0.05$), 低钾血症发生率高于对照组($P < 0.01$)。两组产后出血率、新生儿体重、新生儿 Apgar 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论:** 利托君抑制早产孕妇的子宫收缩疗效确切, 显效快, 但需注意防范低血钾等副作用。

[关键词] 分娩, 早期; 利托君; 硫酸镁; 血钾过少

[中国图书资料分类法分类号] R 714.259

[文献标识码] A

The study of the effect of ritodrine in the premature labor

CHEN Hong-bo, HUANG Da-yan, WU Zi-ping

(Department of Gynecology and Obstetrics, Hefei Maternal and Child Health Hospital, Hefei Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the effect and side effect of ritodrine in the premature labor and investigate the clinical significance. **Methods:** One hundred cases of premature labor were randomly divided into observation group and control group. Observation group consisted of 60 cases were given with ritodrine at 0.05 mg/min concentration firstly, and the concentration was added gradually until the uterine contraction was vanished and the medication was continued for 12-18 hours, then the medicine taken orally last for 7 days. Control group consisted of 40 cases were given with magnesium sulfate intravenously, the first 4 g was given within 30 minutes, then 1-2 g per hour was given until the uterine contraction was vanished. The success rate of fetus protection, the time of uterine contraction vanished, the incidence of hypotassaemia, the changes of heart rate, the effect of prolong gestational age, the rate of postpartum hemorrhage rate, neonatal weight and the Apgar score were compared between the two groups. **Results:** Percent of failure cases is 11.7% in observation group and 12.5% in control group; prolong gestational age is (1.00 ± 0.7) week in observation group and (0.87 ± 0.6) week in control group, which was shown no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The time of uterine contraction vanished in observation group was shorter than in control group ($P < 0.05$). The incidence of hypotassaemia was higher in observation group ($P < 0.01$). The rate of postpartum hemorrhage, neonatal weight and the Apgar score were no significant difference. **Conclusions:** Ritodrine can inhibit uterine contraction of pregnant woman which prevent the occurrence of premature labor effectively, but the incidence of hypotassaemia and other side effects will be cautioned.

[Key words] labor, premature; ritodrine; magnesium sulfate; hypotassaemia

早产儿存活率低, 各种并发症发生率高, 其救治及并发症的长期治疗大大加重了医疗和经济负担。目前尚不能从病因学的角度对早产进行预防, 但有效延长孕龄、获取宫内治疗时间从而改善胎儿预后一直是产科关注的方向。常用的子宫收缩抑制剂有硫酸镁、沙丁胺醇、钙通道拮抗剂等。盐酸利托君是唯一被美国食品和药品管理局批准的治疗早产的药物, 也被我国列入《国家基本药物目录》, 目前已应用于早产的防治。盐酸利托君是一种 β_2 受体激动

药, 有抑制子宫收缩作用, 但同时存在低钾血症、心率增快等副作用。张宇等^[1]对国内外应用利托君治疗早产的 Meta 分析显示, 利托君可有效延长孕周, 但不能降低早产的发生率。现对本院近年来临床应用利托君与硫酸镁进行保胎治疗的疗效及副作用作一分析, 探讨利托君的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照中华妇产科学曹泽毅标准^[2]选择观察对象, 早产的诊断为孕 28~37 周出现规律子宫收缩伴子宫颈缩短、扩张; 先兆早产的诊断为不规则子宫收缩。所有孕妇无胎盘早剥、脐带脱垂、子宫宫颈手术史等严重合并症, 孕妇无心脏病、青光眼及哮喘、糖尿病等 β_2 受体激动剂的禁忌证。选取

[收稿日期] 2008-10-28

[作者单位] 安徽省合肥市妇幼保健院 妇产科; 安徽医科大学妇幼保健临床学院, 230001

[作者简介] 陈红波(1977-), 男, 主治医师。

2007年1月至2008年8月在我科住院符合上述入选标准的孕妇100例。(1)观察组60例:初产妇54例,经产妇6例,年龄(27.45±5.09)岁,孕期(32.91±2.08)周,孕次(1.9±1.25)次。(2)对照组40例:初产妇32例,经产妇8例,年龄(29.83±5.95)岁,孕期(33.37±2.37)周,孕次(2.08±1.08)次。两组孕妇孕产次、孕周、年龄均具可比性。

1.2 研究方法 (1)观察组予利托君100 mg加入5% GS 500 ml 静脉滴注(静滴),初始速度为0.05 mg/min,以后根据子宫收缩调整滴速,每10 min增加0.05 mg,直到子宫收缩抑制且孕妇心率维持于100~140次/分,通常保持在0.15~0.35 mg/min(15~35滴/分),子宫收缩抑制后继续静滴12~18 h;静滴结束前30~60 min始口服利托君片,每2 h口服10 mg;第2天为每4 h口服20 mg,维持7天。(2)对照组予25%硫酸镁注射液16 ml加入5% GS 250 ml,30 min静滴完毕,继用25%硫酸镁注射液40 ml加入5% GS 500 ml,1~2 g/h静滴至子宫收缩停止。硫酸镁每天总量<25 g,病情反复者可重复用药。孕妇均取左侧卧位并予吸氧、地塞米松促胎肺成熟等治疗,不具备继续保胎指征时停用保胎药物。

1.3 观察指标 观察两组抑制子宫收缩有效率、孕妇心率和低钾血症发生率,保胎有效者中比较两组显效时间(用药到子宫收缩消失的时间)、孕龄延长周数(不包括达37周),并比较两组用药后分娩者(包括保胎失败者,但不包括孕龄达37周者)新生儿Apgar评分、产后出血率、新生儿体重。24 h内宫口开大>3 cm或不能耐受副反应放弃保胎者认为无效,子宫收缩消失并出院者统计为延长孕龄达37周。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、 t 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组有效率为88.3%,对照组有效率为87.5%,两组差异无统计学意义($P>0.05$),但两组显效时间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组孕周均得以延长,观察组与对照组延长孕周时间和延长至37周者差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

2.2 两组妊娠结局比较 用药后分娩者(包括保胎失败)观察组53例,对照组34例。观察组新生儿窒息率为20.8%,对照组为23.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。新生儿体重观察组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。产后出血发生率观察组为9.4%,对照组为14.7%;观察组剖宫产率

41.5%,对照组35.3%,差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表2)。

表1 两组保胎有效、显效时间及延长孕周时间比较

分组	n	无效	有效	显效时间			延长孕周 时间(周)	延长至 孕37周
				≤4 h	4~24 h	>24 h		
观察组	60	7	53	38	11	4	1.00±0.7	7
对照组	40	5	35	17	13	5	0.87±0.6	6
合计	100	12	88	55	24	9	—	13
χ^2	—	0.04			2.14*		0.96 Δ	0.24
P	—	>0.05			<0.05		>0.05	>0.05

*示 u_c 值; Δ 示 t 值

表2 两组妊娠结局比较

分组	n	出生体重 (g)	Apgar 评分		剖宫产	产后 出血
			≥8分	≤7分		
观察组	53	2 170±552	42	11	22	5
对照组	34	2 314±554	26	8	12	5
合计	87	—	68	19	34	10
t	—	1.19	0.09*	0.34*	0.17*	
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

*示 χ^2 值

2.3 两组药物副作用 观察组孕妇心率100~138次/分,自觉心悸,有6.7%因不能耐受停药。部分孕妇胎心率增快,经左侧卧位、吸氧后缓解。对照组孕妇多有潮热、头晕不适,停药后症状自然消失,有7.5%因不能耐受停药。观察组低钾血症发生率为33.3%,对照组为10.0%。两组心率、低钾血症发生率差异有统计学意义($P<0.01$),但因不能耐受停药者差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组有25%的孕妇血糖增高(>5.6 mmol/L),对照组有17.5%的孕妇血糖增高,差异无统计学意义($P>0.05$)(见表3)。

表3 两组各项副反应发生率比较

分组	n	心率 (次/分)	低钾 血症	血糖 增高	不能耐受 停药
观察组	60	115±11	20	15	4
对照组	40	85±18	4	7	3
合计	100	—	24	22	7
t	—	9.43	7.16*	0.79*	0.06*
P	—	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

*示 χ^2 值

3 讨论

盐酸利托君是 β_2 受体激动剂,与子宫平滑肌细胞膜表面的受体结合后,可激活细胞膜的腺苷酸环化酶,使三磷酸腺苷转化为环磷酸腺苷,从而降低肌浆蛋

白轻链激酶的活性,并使细胞内 Ca^{2+} 浓度降低,抑制收缩蛋白作用而抑制子宫收缩,减少子宫活动,延长妊娠期^[3];利托君同时可改善胎盘血液循环,利于胎儿在子宫内生长发育,提高新生儿成熟度及存活率。但其对 β_2 受体选择性不强,同时也作用于心脏等部位的 β_1 受体,可发生心悸、胸闷、心律失常、血压降低、血糖升高、恶心、呕吐等反应,严重者可引起肺水肿致死。

本研究发现,利托君组抑制子宫收缩的有效率与硫酸镁组相似,且显效时间短($P < 0.05$),与孙文辉等^[4]报道一致。对利托君进行的 Meta 分析^[1]认为利托君疗效与硫酸镁相比无差异,且硫酸镁为公认一线保胎药物;但硫酸镁作用温和,显效慢,孕妇担心保胎失败的心理负担明显。利托君能有效延长孕周,但不能有效延长孕周至足月。利托君的短期抑制子宫收缩作用与 β_2 受体的脱敏使抑制子宫收缩作用呈一过性有关,另外早产的病因病理复杂,利托君只是针对早产的最后病理阶段,不能从根本上降低早产率。

应用利托君后孕妇心率明显增快,同时低钾血症的发生率也明显升高。章卫等^[5]认为心率上升主要是因为 β_1 受体被激动;另外低血钾使心肌兴奋性增强,同样使得心率增加,且心率与血钾呈明显负相关。但孕妇心率的增加有一定限度,不超过 140 次/分。在最初用药时孕妇心率明显增加,随着用药剂量的增加,心率呈逐渐稳定甚至下降的趋势。其机制可能是一方面活化 β_1 受体数量有限,当机体大部分或全部活化的 β_1 受体被利托君中和以后,心率不再受影响,或者恢复至用药前相对较低的水平;另一方面低血钾是由于细胞外血钾暂时性进入细胞内过多,血钾重分布,而非体内血钾的真正减少。这种现象多于 6~8 h 后钾重新返回细胞外,血钾浓度恢复正常,心率也逐渐降低或恢复至正常。孕妇心率增加,使每分钟心输出量增加约 2.5 L/min,同时利托君有直接扩张母体胎盘血管的作用,可以保证母胎重要器官的血液供应,尤其是胎儿中枢神经系统等。在利托君治疗早产时心率增加基本上是必然表现,心率可作为评价利托君药物疗效的指标之一。在应用利托君过程中胎心率也有增加,但胎儿窘迫发生率增加不明显,本研究显示两组间新生儿窒息率无显著差异。相对而言,硫酸镁应用后易致胎心监护无反应性比例增加导致诊断过度。在滴注利托君过程中应监测胎儿状况,如胎儿状况恶化,应立即中止给药。孕妇心率增加临床上可有心悸、胸闷、气急、胸痛等不适,一般经吸氧或侧卧位后缓解,孕妇

多能耐受,本研究有 6.7% 孕妇不能耐受停药。Braden 等^[6]发现,静滴利托君 2 min 后孕妇血钾开始降低,这种低血钾发生快,早于血糖和胰岛素的变化,推测是由于 β_2 受体激动剂与 β_2 受体结合后,细胞内环磷腺苷浓度升高,随后激活 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \text{-ATP}$ 酶,导致细胞重吸收 K^+ 增多,细胞外 K^+ 流入细胞内。同时早产孕妇心理负担重,入院前后饮食不正常,也增加低钾血症的发生率。本研究发现两组血糖均有升高,但差异无统计学意义,血糖的升高与入院后补液有一定关系,利托君本身也会对血糖造成影响。国内资料也表明利托君用药期间,平均血糖水平未受明显影响,其所引起的血糖升高是轻微的且为一过性的,血糖随反复用药可有波动,在严密检测血糖情况下仍可考虑应用于妊娠期糖尿病患者。但利托君能通过胎盘屏障,应注意可使新生儿心率改变和出现低血糖。尽管利托君引起孕妇血糖升高是轻微的、一过性的,但仍可引起胎儿血糖的相应波动,刺激胎儿胰岛素的分泌,使胎儿体内糖、蛋白的合成加强,脂肪分解减少,胎儿过度生长。本研究同时注意到两组用药后分娩者产后出血发生率无统计学意义,因子宫收缩抑制剂可增加子宫收缩乏力引起的产后出血危险,故不具备继续保胎治疗指征者宜及时停药。终止妊娠方式在两组间无统计学意义,国内目前普遍存在剖宫产率较高现象,担心早产儿不能耐受子宫收缩等社会因素在其中起着重要作用。

利托君可造成的最严重副作用是致母体肺水肿,与糖皮质激素合用尤易产生。有报道^[7]静滴利托君发生肺水肿致孕妇死亡,庄依亮^[8]报道应用该类物质肺水肿的发生率达 5%,本研究临床应用中未出现肺水肿患者,但应予警惕。为减少其副作用,需严格掌握适应证及禁忌证,从低剂量开始,根据孕妇的反应调整滴速达到有效剂量,加强对血压、心率、血糖的监测。在应用利托君过程中要注意药物的相互作用^[4]:(1)应避免与 R 受体激动剂或 β 阻滞剂同时使用;(2)用皮质类激素时警惕可能导致肺水肿;(3)与硫酸镁、二氮嗪、哌替啶同时使用,可加重对心血管的影响,特别是心律失常或低血压;(4)在副交感神经阻滞剂如阿托品存在下可能导致高血压;(5)与其他副交感神经拮抗剂并用时,应有足够的给药间隔。

Moutquin 等^[9]的研究中,缩宫素阻滞剂阿托西班牙和利托君治疗早产的疗效、胎儿成活率无统计学意义。闵光宁等^[10]对保胎药物的系统评价认为,阿托西班牙治疗早产发生心血管系统等不良事件发生率最低,但目前阿托西班牙在国内尚未大批量上市。疏

酸镁治疗过程中因治疗浓度与中毒浓度较接近,安全阈小,可有潮热、血管搏动性头痛而致治疗中断,且显效时间长,使其临床使用受到一定限制。利托君治疗早产延长孕周确切,但效果有限,长期应用应注意药物副反应的预防。防治早产需要对早产的病因、危险因素、病理过程进一步研究认识,结合各项有效指标进行预测诊断,采取有针对性的有效的治疗措施。

[参 考 文 献]

[1] 张 宇,李小毛. 子宫收缩抑制剂利托君治疗早产的 Meta 分析[J]. 循证医学,2002,2(3):141-145.
 [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2004:362-371.
 [3] 张建平,王振花. 羟苯羟麻黄碱抑制宫缩的临床应用[J]. 中国处方药,2005,42(9):45-47.
 [4] 孙文辉,王 鹏. 盐酸利托君[J]. 中国新药杂志,2007,16

(3):255-256.
 [5] 章 卫,林 鑫. 利托君抑制子宫收缩时孕妇心率变化的初步研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2001,17(4):228-230.
 [6] Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, et al. Ritodrine-and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences[J]. Kidney Int,1997,51(6):1867-1875.
 [7] Gezginc K, Gül M, Karatayli R, et al. Noncardiogenic pulmonary edema due to ritodrine usage in preterm labor [J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2008,47(1):101-102.
 [8] 庄依亮. 子宫收缩剂的药理与临床应用[J]. 中国新药与临床杂志,1999,18(3):172-173.
 [9] Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study[J]. Am J Obstet Gynecol,2000,182(5):1191-1199.
 [10] 闵光宇,刘 芳,翟所迪,等. 沙丁胺醇治疗早产的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(8):591-600.

[文章编号] 1000-2200(2009)08-0714-02

· 临床医学 ·

非鹰嘴截骨双钢板加压固定术治疗肱骨远端 C3 型骨折

许 旭,朱 辉,李学则,佟长征,任大营,胡正军

[摘要]目的:评价非鹰嘴截骨平行双钢板加压固定术治疗肱骨远端 C3 型骨折的疗效。方法:回顾分析采用非鹰嘴截骨入路、平行双钢板加压技术治疗肱骨远端 C3 型骨折 12 例临床资料。结果:按 Cassbaum 评分:优 2 例,良 6 例,可 4 例,优良率为 66%。结论:非鹰嘴截骨入路平行双钢板加压术治疗肱骨远端 C3 型骨折固定牢固,能早期功能锻炼,且不截骨易为患者接受,是治疗 C3 型骨折的可靠方法。

[关键词] 肱骨骨折;粉碎性骨折;骨折固定术,内;加压术

[中国图书资料分类法分类号] R 683.41 [文献标识码] A

肱骨间粉碎性骨折 C3 型骨折^[1]是肘关节的一种严重损伤,治疗较难,常因固定方法不当,或不能早期功能锻炼而致疗效欠佳。2005~2007 年,我院采用非鹰嘴截骨双钢板加压固定术治疗此种骨折 12 例,疗效满意,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 12 例中男 8 例,女 4 例;年龄 22~58 岁。左侧 5 例,右侧 7 例;车祸伤 7 例,摔伤 3 例,挤压伤 2 例。开放性骨折 2 例(均为 Gnstilo I 型),闭合损伤 10 例。合并尺神经损伤 1 例。12 例骨折均符合 Muller 分型中的 C3 型。术前均摄肘关节正、侧位 X 线片及 CT 三维重建检查,伤后 8 h 内手术 6 例,8 h~3 d 手术 2 例,1 周后手术 4 例。

1.2 手术方法 采用臂丛麻醉,侧卧位,屈肘 90°,

置于支架上。经上臂后方弧形切口,越过肘关节向远侧游离尺神经,然后从肱骨上剥离肱三头肌内侧部分,沿肌间隔分离至后关节囊水平,继续向远侧切开前臂浅筋膜至尺骨鹰嘴肱三头肌附着点下方 3 cm,切至骨膜。从内侧到外侧小心将骨膜和筋膜作为一个整体分离至尺骨内侧肘肌连续部后翻转,取伸直位可减少张力,广泛显露脱位尺骨鹰嘴后整个肘关节。

利用桡骨头和尺骨鹰嘴作参照物,复位肱骨远端关节面,以直径 1.5 mm 克氏针临时固定骨块,然后复位肱骨远端的碎骨块,重建肱骨髁解剖形态,使骨折变为髁上骨折,缺损较大的植骨充填。塑形钢板使内侧板置于肱骨内上髁嵴表面,外侧板置于外侧柱的外侧而非后侧。使用点状复位钳适度加压髁间骨块及髁上远近端骨块。通过钢板拧入螺钉固定。远端的螺钉,尽可能的长及尽可能多的固定骨块,螺钉交错固定。使用爱惜康 0 号可吸收线缝合骨膜筋膜层。术后伸直位石膏固定 3 天,第 4 天行关节功能锻炼。

[收稿日期] 2009-05-19

[作者单位] 江苏省邳州市东方医院 骨科,221300

[作者简介] 许 旭(1967-),男,副主任医师。