

• 临床研究 •

控释前列腺素 E2 栓剂用于足月妊娠促宫颈成熟 58 例临床分析

华媛媛,熊正爱

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

摘要:目的 观察控释前列腺素 E2 栓剂(普贝生)用于足月妊娠促宫颈成熟的有效性及安全性。方法 选择 58 例足月妊娠、有引产指征的孕妇,以 1 枚普贝生置于阴道后穹窿,分析用药前及用药后 12h 的宫颈 Bishop 评分、临产情况、剖宫产率、对母婴的影响。结果 普贝生促宫颈成熟的有效率达 87.9%,用药至临产时间平均为(654.5±557.3)min,引产成功率 86.2%,剖宫产率 39.7%,有 3 例发生子宫过度刺激,经及时处理无不良后果,新生儿结局良好。结论 普贝生是一种有效和安全的促宫颈成熟和引产药物,对母儿无明显不良影响。

关键词:控释前列腺素 E2 栓剂;普贝生;足月妊娠;引产;宫颈成熟

中图分类号:R719.31;R979.22

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)04-0425-02

Clinical analysis of propess for induction of term pregnancy in 58 cases

HUA Yuan-yuan, XIONG Zheng-ai

(Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

Abstract: **Objective** To explore the effectiveness and safety of continuously released prostaglandin E2 (PGE2) suppository-propess used for induction of term pregnancy. **Methods** Propess was used in 58 cases, the cervical maturity (by Bishop scoring), the time to labor starting, achievement ratio of induction, cesarean section rate, fetal and neonatal condition and the side-effects of drug were observed after inserting of the suppository. **Results** The effective power of propess for ripen the cervix was 87.9%. The time to labor starting was (654.5±557.3)min. The achievement ratio of induction and cesarean section was respectively 86.2% and 39.7%. The hyperstimulation of uterine contraction existed in 3 cases without any bad consequence after promptly management. **Conclusion** Propess can be used for induction of term pregnancy effectively and safely.

Key words: dinoprostone; term pregnancy; labor induction

妊娠晚期引产是指由于母亲或胎儿原因,需要通过人工的方法诱发子宫收缩而终止妊娠。引产能否成功与各种因素有关,其中宫颈成熟度是起决定作用的重要因素。对宫颈条件不成熟的产妇,需在引产前促宫颈成熟。普贝生是 1995 年美国 FDA 批准用于妊娠晚期促宫颈成熟的前列腺素 E2(PGE2)阴道栓剂,虽在国外已有多年的应用经验^[1-4],被证实安全有效,但国内应用不多。现将本院 56 例孕妇应用普贝生引产的情况总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2008 年 1~12 月在本院住院分娩的有产科引产指征、无禁忌证的 58 例孕妇。年龄 20~41 岁(平均 29.1±5.0 岁),孕周 37~42 周,平均(280±7)d,初产妇 40 例,经产妇 16 例(产次小于或等于 3),单胎,头位,宫颈 Bishop 评分小于 7 分,有阴道分娩条件。孕妇无 PGE2 使用禁忌证(哮喘、青光眼、严重肝肾功能不全等)。引产指征:孕周大于或等于 41 周 29 例,妊娠期糖尿病 8 例,妊娠期高血压疾病 6 例,妊娠合并甲状腺功能亢进 4 例,可疑羊水过少 11 例。所有用药的孕妇用药前无应激试验(NST)检查均为有反应型,均已获得认知同意。

1.2 方法 孕妇予消毒外阴后,取普贝生 1 枚横置于阴道后穹窿,产妇卧床 2h 可下地活动,监护胎心及宫缩的情况。若已临产或破膜,宫缩过频、过强,胎心改变、则立即取出栓剂,否则,在给药 24h 后取出。放置 24h 宫颈成熟未临产同意继续引产者,于取药 30min 后使用人工破膜或静脉点滴缩宫素等方法

诱发宫缩。

1.3 观察指标 (1)用药前、用药后 12h 分别进行宫颈 Bishop 评分;(2)宫缩情况、用药到临产时间、产程时间;(3)分娩方式、剖宫产指征、产后出血量;(4)胎心、羊水情况,新生儿 Apgar 评分和体重;(5)观察给药后有无子宫过度刺激^[4]包括子宫收缩过频(10min>5 次宫缩,持续时间超过 20min),以及子宫强直收缩(宫缩持续时间大于等于 2min),胃肠道不适等不良反应。

1.4 疗效判定标准^[5] 宫颈 Bishop 评分大于或等于 6 分者为成熟;显效:用药 12h 后宫颈 Bishop 评分提高大于或等于 3 分或自然临产进入产程;有效:宫颈评分提高大于或等于 2 分;无效:宫颈评分提高小于 2 分。引产成功标准:自引产开始 72h 内出现规律宫缩并伴有宫颈管展平及宫口开大为引产成功。

1.5 统计学方法 运用 SP2213.0 统计软件进行统计学处理,采用 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促宫颈成熟情况 用药前宫颈 Bishop 评分为(3.7±1.0)分,用药后 12h 宫颈 Bishop 评分为(7.9±2.2)分,较用药前明显升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。促宫颈成熟的有效率达 87.9%(51/58),显效率达 79.3%(46/58)。放置 24h 宫颈成熟率 91.4%(53/58);宫颈未成熟者 5 例;3 例取药后行人工破膜和静脉滴注缩宫素,均引产失败;2 例拒绝继续引产要求剖宫产。

2.2 引产结果 引产成功率为 86.2%(50/58),8 例引产失败

者用药前宫颈评分较低,平均 2.4 分,先露-3。用药至临产时间最短 100min,最长 2 500min,平均(654.5±557.3)min。12h 临产率为 53.4%(31/58),24h 临产率为 81.0%(47/58)。使用普贝生促宫颈成熟后,86%(43/50)的产妇可以直接进入产程,14%(7/50)的产妇需要使用催产素诱发规律宫缩。

2.3 分娩情况 阴道分娩 35 例,总产程(425.7±159.0)min,其中急产 2 例,均系经产妇。剖宫产 23 例,剖宫产率为 39.7%。剖宫产指征分析:引产失败 8 例;胎儿窘迫 3 例;产程异常 7 例,其中 5 例持续性枕横、后位,2 例巨大儿;社会因素(要求手术)5 例。

2.4 对产妇的影响 产后出血平均(188.1±108.42)mL。2 例产后出血,1 例系胎盘娩出后宫缩乏力,促宫缩治疗后很快好转;1 例系胎盘粘连,行徒手剥离胎盘。有 3 例出现子宫过度刺激不伴胎心改变,1 例将终止带轻轻向外带出,2 例取出,均未采用其他抑制宫缩的措施,10min 左右均好转,经阴道顺产,母子均无不良预后。无发热、恶心、呕吐等不良反应。

2.5 新生儿结局 58 例新生儿中体重最重 4 120g,最轻 2 430g,平均(3 401±465)g。胎心异常 1 例,为中重度变异减速,羊水污染Ⅱ度 3 例,Ⅲ度 3 例,因胎儿窘迫 3 例行剖宫产,1 例发生新生儿青紫窒息,进行新生儿抢救后,5min Apgar 评分 10 分,新生儿预后良好。

3 讨论

3.1 普贝生的特点及作用机制 普贝生是一种控释地诺前列酮阴道栓剂,经 FDA 及 SFDA 批准用于足月引产促宫颈成熟,是目前欧美国家促宫颈成熟药物的首选制剂。普贝生具有控释和可回复性,含有地诺前列酮(PGE₂)10mg,每小时释放约 0.3mg,持续达 24h 而不会丧失药效。普贝生栓剂被置于一个回复装置中,易于置入和取出,操作简单,无需借助任何器械。

前列腺素 E₂ 是在机体大多数组织中以低浓度存在的天然化合物。为局部激素,在宫颈成熟的复杂生化和结构改变过程中起重要作用。PGE₂ 促宫颈成熟的作用机理有以下 3 点:(1)通过增加宫颈细胞外基质中水分与透明质酸含量,降低硫酸角质素含量,软化宫颈;同时作用于宫颈结缔组织,使之释放多种胶原溶解酶,降解胶原纤维,软化宫颈,使宫颈成熟。(2)增加子宫平滑肌细胞间缝隙连接,诱发宫缩;同时增加子宫平滑肌对内源性及外源性催产素的敏感性。(3)外源性前列腺素 E₂ 可刺激内源性前列腺素 E₂ 的释放,影响宫颈和子宫平滑肌,使宫颈平滑肌松弛,宫颈扩张,宫体平滑肌收缩,牵拉宫颈^[6]。

3.2 普贝生用于足月引产的有效性 本研究观察结果显示,应用普贝生后 12h, Bishop 评分平均 79.3%的产妇提高了 4.2 分,87.9%的产妇提高大于或等于 2 分,产妇 Bishop 评分均提高大于或等于 3 分。盖铭英等^[5]报道普贝生促宫颈成熟有效率可达 93%,显效率可达 87%。对普贝生促宫颈成熟效果不好的病例除用药前宫颈评分较低外,可能原因有放置方法的问题,如没有放置到阴道后穹窿,栓剂没有横置,产妇阴道太干,无法吸水膨胀,释放药物,产妇卧床时间不够,终止带过长,活动后将栓剂位置带浅等。本研究采取的办法有分泌物过少时用生理盐水浸泡一下,过多则适当擦拭,将终止带规律卷起,塞入阴道口。

近年来由于手术安全性的提高,剖宫产率上升,但围生儿病死率并未出现相应的下降。相反,发生手术并发症的概率增

加。因此,产科医师需要合理掌握剖宫产指征。本组资料结果显示 24h 临产率为 81.0%,总产程平均(425.7±159.0)min,剖宫产率为 39.7%,剖宫产率低于文献报道的近 10 年的平均水平。据 Bolnick 等^[7]报道,普贝生促宫颈成熟和催产素引产配合使用,24h 内阴道分娩率可达 81%。应用普贝生在一定程度上降低了剖宫产率,分析原因为:普贝生促宫颈成熟效果好,降低了宫颈难产和引产失败的发生率;在促宫颈成熟的基础上,酌情加用缩宫素,短期内临产率较高,使得孕妇及家属能积极地配合医生的处理,从而减轻了孕妇及家属在期待分娩过程中的种种忧虑,使得以社会因素为指征的剖宫产的比例降低。值得注意的是,普贝生有效缩短产程启动时间及产程,由于活跃期进展较快,应提前做好接生准备。

大多数控释地诺前列酮以前的一些研究是以 12h 应用为基础的,而后研究者发现 12h 应用后栓剂中还残留相当数量的 PGE₂,药物持续稳定释放达 24h,不同时段释放率无显著差异^[8]。这些实验显示当使用普贝生 12h 未能使宫颈足够成熟或未能诱发临产时延长使用时间的可能性,可以 24h 应用。本研究使用地诺前列酮达 24h,未发现有不良反应。

3.3 普贝生用于足月引产的安全性 由于普贝生带有可复性装置,取药十分容易,因此,在发生宫缩、胎心异常的情况,可随时方便取出,保证了其使用的安全性。本研究共有 3 例产妇发生子宫过度刺激,将终止带轻轻向外带出或取出药物后好转。普贝生不增加羊水异常、胎心改变及产后出血发生率,新生儿结局良好^[9]。

本研究中子宫过度刺激的发生率为 5.1%,与文献^[10]报道的 5%相符。移除药物后 15min 左右大部分能够自行恢复,小部分不能自行恢复的产妇,在使用相关药物治疗后也能恢复正常。子宫过度刺激是阴道上药后取药的首要指征,占中途取药的 80%,并且其发生与取药时机的掌握有关。如取药时间过早引产的成功率低且再次上药的机率高,如取药时间过迟则易发生宫缩过频、过强,产程过快等。发生细小过频宫缩时,产妇通常没有疼痛感。如果胎心正常,可将普贝生留在原位加强观察,或酌情应用宫缩抑制剂(如硫酸镁或安宝)。

综上所述,本研究认为普贝生能促宫颈成熟,引产所需时间短,引产成功率较高,对母子无明显不良影响。用药便捷,具控释及可复性装置特点,但须掌握适应证,并注意观察产程,减少不良反应的发生。

参考文献:

- [1] Kalkat RK, McMillan E, Cooper H, et al. Comparison of dinoprostone slow release pessary (Propess) with gel (Prostin) for induction of labour at term-a randomised trial[J]. J Obstet Gynaecol, 2008, 28(7): 695.
- [2] Arduini M, Giri C, Giannone L, et al. "prepidil versus propess": pharmacological induction of labour with dinoprostone[J]. Minerva Ginecol, 2008, 60(2): 127.
- [3] El-Shawarby SA, Connell RJ. Induction of labour at term with vaginal prostaglandins preparations: a randomised controlled trial of prostin vs propess[J]. J Obstet Gynaecol, 2006, 26(7): 627.
- [4] Rath W. A clinical evaluation of controlled-release dinoprostone for cervical ripening-a review of (下转第 429 页)

糖类抗原起反应,属低聚糖类抗原。胚胎期间胎儿胰腺、胆囊、肝、肠等组织中存在这种抗原,但在正常人体组织中含量甚微。在消化系恶性肿瘤患者血清中 CA19-9 含量明显升高。CA125 是胚胎发育过程中体腔上皮表达的一种大分子糖蛋白,是一种似黏液蛋白复合物,最初认为有卵巢癌特异性,经深入研究为一种广谱标志物,近年来报道在胃癌、结直肠癌、胰腺癌有较高的阳性检出率。CA242 为一种与黏蛋白有关的肿瘤抗原,也是一种唾液酸化的糖脂类抗原。CA242 优点为恶性肿瘤时升高,而良性疾病时一般不高,据报道对晚期癌症其敏感性和特异性高于 CA125、CA19-9。AFP 是卵黄囊瘤、畸胎瘤、肝细胞癌等多种肿瘤的重要标志物。正常情况下 AFP 主要存在于胚胎早期血清中,出生 1 年后血清 AFP 降至正常成人水平。

由于胃癌与结直肠癌在肿瘤标志物的阳性表达方面具有高度相似性,因此作者将胃癌与结直肠癌合并研究。本研究结果显示,胃肠道肿瘤的肿瘤标志物阳性率普遍偏高,且与临床疗效及病情具有相关性,其中 CA19-9、CA242 与临床疗效及病情相关性最高,其次为 CEA,三者在胃肠道肿瘤患者中亦有较高的阳性率,因此三者联合应用将有助于胃肠道肿瘤患者临床疗效的监测。本研究还发现尽管 AFP 在本研究病例中仅有 5% 阳性表达,但其表达与胃肠道肿瘤患者的临床疗效及病情分级具有较高的相关性,尤其当出现复发进展与转移时,其数值明显升高。而事实上本研究 AFP 5% 阳性表达均出现于疾病发生远处转移过程中。据国外研究报道,胃癌患者可表达 AFP 受体,少数患者同时还可以高水平分泌 AFP,而 AFP 阳性的胃肠道肿瘤患者具有易转移、预后差等特点^[4-6]。因此 AFP 虽然不能作为胃肠道肿瘤的诊断指标,但可以用于胃肠道肿瘤患者临床疗效的监测,并指导预后。本研究 29 例患者中,有 9 例患者在反复检测中肿瘤标志物均为阴性,其中只有 1 例处于病情进展阶段,而其余均为术后或病情处于好转阶段。因此蛋白芯片检测能够监测胃肠道肿瘤病情的发展。

判别方程主要是针对以下目的建立的:(1)以较少成本监测患者有无复发或远处转移;(2)影像学上或临床表现不典型但又无法取得细胞学或病理学资料者。判别方程联合相关性较高的肿瘤标志物的变化水平将会增加判别的准确性。此外,

由于判别方程综合各肿瘤标志物的单独指示作用,所得 Y 值可以进行前后比较,因此也可用于临床疗效的观测,对于同一个患者,所得 Y 值增加,提示病情进展;所得 Y 值减少,提示病情好转。由于本判别方程是基于胃肠道肿瘤诊断明确患者在治疗过程中或治疗后肿瘤标志物变化的资料而建立的,因此只适用于判别有无复发、进展及远处转移或协助临床疗效的观察,而不能用于肿瘤的诊断,即对肿瘤和健康者进行鉴别^[7]。

参考文献:

- [1] Von Eggeling F, Dades H, Lomas L, et al. Tissue-specific microdissection coupled with protein chip array technologies; applications in cancer research[J]. *Biotechniques*, 2000, 29(5):1066.
- [2] Weinberger SR, Dalmaso EA, Fung ET. Current achievements using protein chip array technology[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6(1):86.
- [3] Sun Z, Fu X, Zhang L, et al. A protein chip system for parallel analysis of multi-tumor markers and its application in cancer detection[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2C):1159.
- [4] Yachida S, Fukushima N, Nakanishi Y, et al. Alpha-feto-protein-producing carcinoma of the colon: report of a case and review of the literature[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(6):826.
- [5] Tsuboi S, Taketa K, Nouse K, et al. High level of expression of alpha-fetoprotein receptor in gastric cancers[J]. *Tumour Biol*, 2006, 27(6):283.
- [6] Ishigami S, Natsugoe S, Nakashima H, et al. Biological aggressiveness of alpha-fetoprotein (AFP)-positive gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(69):338.
- [7] 仲召阳, 王东, 李增鹏, 等. 多肿瘤标志物蛋白质芯片检测系统对结直肠癌诊断的临床意义[J]. *重庆医学*, 2007, 36(23):2406.
- [8] Lyrenäs S, Clason I, Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour[J]. *BJOG*, 2001, 108(2):169.
- [9] 余艳萍, 何淑明. 普贝生用于足月妊娠引产对胎心、宫缩及羊水性状的影响[J]. *中山医科大学学报(医学科学版)*, 2007, 28(3S):182.
- [10] Crane JM, Bennett KA. A meta-analysis of controlled-release prostaglandin for cervical ripening and labour induction[J]. *J SOGC*, 2000, 22(9):692.
- [11] current evidence in hospital and outpatient settings[J]. *J Perinat Med*, 2005, 33(6):491.
- [12] 盖铭英, 张建平, 李扬, 等. 控释前列腺素 E2 栓剂——普贝生用于足月引产的临床研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(4):210.
- [13] Witter FR. Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical Ripening[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2000, 43(3):469.
- [14] Bolnick JM, Velazquez MD, Gonzalez JL, et al. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(1):124.

(收稿日期:2009-07-11 修回日期:2009-08-06)

(收稿日期:2009-08-16 修回日期:2009-09-10)