

- percutaneous vertebral augmentation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(3): E84 - E87.
- 29 Lo YP, Chen WJ, Chen LH, et al. New vertebral fracture after vertebroplasty [J]. J Trauma, 2008, 65(6): 1439 - 1445.
- 30 Villarraga ML, Bellezza AJ, Harrigan TP, et al. The biomechanical effects of kyphoplasty on treated and adjacent nontreated vertebra

- bodies [J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(1): 84 - 91.
- 31 Kwon YJ. Modified vertebroplasty using a curved probe: technique and preliminary results [J]. Minim Invasive Neurosurg. 2008, 51(3): 187 - 191.

[收稿日期 2011-06-27][本文编辑 蓝斯琪 吕文娟]

新进展综述

宫缩抑制剂在早产治疗中的应用进展

朱立新(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 545200 广西, 柳城县妇幼保健院妇产科

作者简介: 朱立新(1966-), 女, 大学专科, 主治医师, 研究方向: 早产的防治。E-mail: lxfyzlx@163.com

[摘要] 妊娠满 28 周至不满 37 周间分娩者为早产。胎儿存活, 无胎儿窘迫, 胎膜未破, 应用宫缩抑制剂抑制宫缩是治疗早产的关键。该文就近年来应用宫缩抑制剂治疗早产的研究进展作简要综述。

[关键词] 早产; 治疗

[中图分类号] R 714.21 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)02-0181-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.02.35

Progress on inhibitors of uterine contraction in treatment of premature delivery ZHU Li-xin, TAN Yi. Department of Obstetrics and Gynecology, the Women and Children's Hospital of Liucheng County, Guangxi 545200, China

[Abstract] Premature delivery means that the delivery appears between over 28 pregnant weeks and 37 pregnant weeks. In the case that fetus survives, no fetal distress appears, fetal membranes are not broken, application of inhibitors of uterine contractions is the key to treatment of premature delivery. This article briefly reviews the research progress of inhibitors of uterine contractions in the treatment of premature delivery in recent year.

[Key words] Premature delivery; Treatment

早产是指妊娠满 28 周至不满 37 周(或妊娠 259 d)分娩者^[1]。早产是围产儿发病和死亡的主要原因之一, 国内早产占分娩总数的 5% ~ 15%, 但早产儿占全部非畸形新生儿死亡的 70%^[1]。因此, 有效地防治早产, 是降低围产儿发病率和病死率的关键。目前, 使用宫缩抑制剂是治疗早产的主要手段。现将硫酸镁、 β_2 肾上腺受体激动剂、钙离子拮抗剂、缩宫素受体拮抗剂等宫缩抑制剂治疗早产的作用机制、用法、疗效评价、母胎安全性等概述如下。

1 硫酸镁的应用进展

硫酸镁自 20 世纪 80 年代初期以来, 一直作为国内治疗早产的首选药物, 是临床上广泛使用的一种宫缩抑制剂, 对于基层医院来说更是不可缺少的保胎药物。硫酸镁抑制宫缩的机制尚不完全明了, 可能是高浓度的镁离子直接作用于子宫肌层细胞,

竞争性抑制钙离子通过细胞膜, 使细胞内的钙离子浓度降低, 阻断肌纤维磷酸化激酶的活性, 使肌细胞膜电位降低, 抑制平滑肌细胞去极化, 从而达到抑制宫缩的目的, 起到延长孕周的作用^[2]。硫酸镁的首次剂量一般是 25% 硫酸镁 20 ml 加入 5% 葡萄糖 250 ml 中, 在 30 ~ 60 min 内静脉滴注完毕, 以 2 g/h 维持, 血镁浓度维持在 1.5 ~ 2.5 mmol/L 可抑制宫缩。每日总量一般不超过 30 g。由于抑制宫缩所需的血镁浓度与中毒浓度接近, 在硫酸镁应用过程中注意监测呼吸、尿量及膝反射情况, 如呼吸 < 16 次/min、尿量 < 25 ml/h、膝反射消失, 应立即停药, 并给予钙拮抗剂。对伴有肾功能不良、肌无力、心肌病等孕妇应慎用或不用。硫酸镁作为保胎药物应用, 可使 80% 的患者孕期延长 24 h 以上^[3]。张敏霞等^[4]观察 112 例早产孕妇用硫酸镁静脉推注加静脉点滴组与单纯

静脉点滴组治疗的效果,结果两组在 6 h 内有效抑制宫缩分别为 40.35% 和 25.45%;保胎成功率分别为 78.95% 和 54.55%,新生儿体质量及阿氏评分(Apgar 评分)差异比较有统计学意义($P < 0.05$),药物不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。认为静脉推注快速给药使体内达到一定的镁离子的负荷浓度能更有效地抑制宫缩,避免早产。李华等^[5]分析 432 例早产药物治疗患者,192 例单独使用硫酸镁治疗,平均延长孕周 2.4 d;硫酸镁与沙丁胺醇联合治疗 240 例,平均延长孕周 5.7 d;对宫颈扩张 < 3 cm,联合用药组延长孕周最长可达 9.6 d。近年来国外循证医学证据不支持硫酸镁保胎的有效性^[6~8]。Byrne 等^[6]分析了 7 个随机临床试验,共 727 例新生儿,对硫酸镁保胎的系统评价发现,硫酸镁与安慰剂比较,并不能明显降低孕 36 周前的早产率等,却能增加治疗中断率以及胎儿、新生儿病死率,硫酸镁组新生儿病死率为 5% (18/340),其他宫缩抑制剂组为 2% (6/387)。但在我国,经过多年的临床实践证明,硫酸镁在抑制宫缩、延长孕周上有一定的效果,且经济、安全,在今后一定时期内仍然是基层医院治疗早产的常规用药。

2 β_2 肾上腺受体激动剂的应用进展

近年来, β_2 肾上腺受体激动剂逐渐被广泛应用于临床,主要包括羟苄羟麻黄碱(利托君、安宝)、沙丁胺醇(舒喘灵)等。其使用最多的是羟苄羟麻黄碱,由于不良反应少,疗效确切而被美国食品和药物管理局(FDA)唯一批准用于治疗早产的药物,安全等级分类属 B 类,也被我国列入《国家基本药物目录》。我国临床使用的还有沙丁胺醇。抑制宫缩的机制是通过作用于子宫平滑肌细胞膜内的 β 受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内环磷腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的浓度增加。cAMP 在细胞内传递信息,介导一系列的反应,使细胞内钙离子浓度降低,肌球蛋白-肌动蛋白收缩单位对钙离子和前列腺素的敏感性降低,从而导致宫缩减弱,最终抑制宫缩。该抑制宫缩的机制对催产素诱导的宫缩也有效。另一方面, β_2 受体兴奋可使血管平滑肌松弛,动脉血管扩张,子宫胎盘灌流量增加,可改善宫内供氧环境,防止流产。羟苄羟麻黄碱的常规用法为 100 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 500 ml 中(浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$),50 $\mu\text{g}/\text{min}$ (5 滴/min) 开始滴注,每 15 min 增加 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 至宫缩被抑制,最大滴速不超过 350 $\mu\text{g}/\text{min}$ (36 滴/min)。维持用药 24~48 h,以 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 减量,改为口服,10~20 mg/次,1 次/2~

4 h,24 h 后改为 10 mg/次,1 次/8 h^[9]。每日药物总量可通过逐渐增加用药次数来控制,当治疗后宫缩反复发生,可随时重复用药^[10]。羟苄羟麻黄碱保胎效果确切、疗效较好。冯淑娜^[11]对 100 例先兆早产患者分别给予羟苄羟麻黄碱(观察组)和硫酸镁(对照组)治疗,结果观察组足月分娩占 76% (38/50),明显高于对照组的 58% (29/50) ($P < 0.05$)。石洁花^[12]观察到使用羟苄羟麻黄碱的治疗组起效时间、有效时间、延长孕期时间均显著高于使用硫酸镁对照组($P < 0.05$);治疗组新生儿状况改善,不良反应率下降,患者治疗时间与住院时间明显缩短($P < 0.05$)。张新颖等^[13]观察了 168 例先兆早产及早产的孕妇使用硫酸镁抑制宫缩后改口服羟苄羟麻黄碱维持治疗,与单用硫酸镁治疗对照,结果前者在起效时间、治疗有效率、治疗日数与平均住院日等方面优于后者(P 均 < 0.05),说明紧急治疗中,硫酸镁联合羟苄羟麻黄碱治疗组起效时间短,能更快更好地控制病情。由于 β_2 肾上腺受体存在于多种组织中,因而不良反应也较多,如孕妇心率增快,心肌耗氧量增加,收缩压升高,舒张压下降。高浓度的 β_2 肾上腺受体激动剂有抗利尿作用,可发生孕妇肺水肿、糖代谢紊乱、血清钾一过性降低等。在胎儿方面,可出现胎儿心率和心排出量增加;可导致新生儿低血糖、低血钙、高胆红素血症等。虽然 β_2 肾上腺受体激动剂治疗早产有许多不良反应,但是以羟苄羟麻黄碱为代表的药物,仍是目前治疗早产不可缺少的常用药物^[1]。

3 钙离子拮抗剂的应用进展

钙离子拮抗剂是通过影响肌细胞膜表面的钙通道,阻止细胞外钙离子内流,降低细胞内钙离子浓度,达到抑制宫缩的目的。常用药物是硝苯地平(心痛定),美国 FDA 安全等级分类属 C 类。动物实验和人类子宫肌细胞体外试验表明,该类药物能抑制前列腺素诱导的宫缩和催产素诱导的宫缩,抑制宫缩的效果与剂量有关^[1]。硝苯地平半衰期约 80 min,70% 经肾脏排出,30% 经肠道排泄。常用剂量 20 mg/次,每 6 h 重复 1 次。宫缩抑制后可以用缓释剂维持疗效。给药方法有口服和舌下含服两种,应用舌下含服有起效快的特点,并且当出现低血压并发症时便于把药物取出。Laohapojanart 等^[14]报道其治疗早产的使用方法是:起初口服 10 mg,在开始的 1 h 如有必要可每 20 min 再口服 10 mg,之后每 4 h 口服 20 mg,维持至 72 h。黄琳等^[15]评价硝苯地平治疗孕妇早产的疗效及安全性,共对 18 篇

文献进行 Meta 分析,结果在妊娠延长 48 h、72 h、7 d 以上的人数、降低新生儿疾病方面,硝苯地平组优于基础治疗组 ($P < 0.05$),但孕妇不良反应发生率较高 ($P < 0.05$);硝苯地平显效时间优于硫酸镁和阿托西班 ($P < 0.05$);保胎成功率优于硫酸镁 ($P < 0.05$),与 β_2 肾上腺受体激动剂、阿托西班效果相当 ($P > 0.05$);孕妇不良事件较阿托西班高,较硫酸镁和 β_2 肾上腺受体激动剂低 (P 均 < 0.05)。2008 年 Van De Water 等^[16]进行了一项包括 93 例孕妇的随机对照试验,与羟苄羟麻黄碱对照,两组在早产率、新生儿出生体重、1 min Apgar 评分上差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),但硝苯地平的不良反应发生率低于羟苄羟麻黄碱 ($P < 0.05$)。硝苯地平治疗早产的不良反应主要有一过性低血压、潮红、恶心、头痛等,应密切注意孕妇心率及血压变化。因其对母儿不良反应少,患者依从性好等优点,因而在对孕妇保胎治疗时,钙离子拮抗剂硝苯地平是一个值得期待的宫缩抑制剂,可作为一线保胎药物应用。

4 缩宫素受体拮抗剂的应用进展

缩宫素受体拮抗剂用于治疗早产的有效性和安全性已得到认可,英国皇家妇产科学院推荐为治疗早产的一线药物。阿托西班(依保)是用于治疗自发性早产的药物,具有子宫特异性。其作用机制是阿托西班能与缩宫素竞争位于子宫肌细胞膜、蜕膜、胎膜上的缩宫素受体,抑制细胞内肌质网 Ca^{2+} 的释放,阻断 Ca^{2+} 内流。同时,抑制缩宫素诱导的前列腺素 $\text{F}_{2\alpha}$ 的产生,从而受体水平呈剂量依赖性抑制缩宫素对子宫的收缩作用。阿托西班的治疗方法是采用标准的三步给药,早产一经诊断,应尽早以 7.5 mg/ml 的浓度给予初次剂量,静脉推注 6.75 mg,然后在 3 h 内以 300 mg/min 维持,继之以 100 mg/min 小剂量输注,治疗时间 48 h。近年来,也有长时间应用阿托西班预防早产作维持治疗的个案以及联合其他药物治疗早产的病例报道,但还需继续研究^[17]。Kashanian 等^[18]比较阿托西班与弥新平(钙离子通道阻断剂)对早产孕妇紧急治疗的效果及安全性。方法:对伊朗德黑兰 Akbar 教学医院的 80 例孕 26 ~ 34 周的早产孕妇,进行了一项随机对照试验研究,阿托西班组和弥新平组分别纳入 40 例孕妇。结果:对于延缓早产 > 48 h,阿托西班组的有效率为 82.5%,弥新平组的有效率为 75%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.67, P > 0.05$)。对于推迟早产 > 7 d,阿托西班组的有效率为 75%,弥新平组的有效率为 65%,两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.95, P >$

0.05)。副作用的发生率阿托西班组为 17.5%,弥新平组为 40%,阿托西班组低于弥新平组 ($\chi^2 = 4.94, P < 0.05$)。据此认为阿托西班是用于早产孕妇紧急治疗有效且安全的药物,副作用较小,是早产孕妇的一种选择性治疗药物,特别适用于患心脏疾病的孕妇和多胎妊娠的孕妇。由于阿托西班的子宫特异性高,对孕妇的不良反应通常很温和,没有对胎儿或新生儿已知的不良反应。阿托西班的不良反应主要有恶心(短期)、呕吐、头痛和胸痛,几乎没有心血管不良反应。但该药物价格较贵,涉及到孕妇家庭经济条件是否能够承受,要征得孕妇及家属同意后方能用药,故临床应用受到限制。

5 结语

目前,治疗早产抑制宫缩药物的研究方向是:有效延长孕周,对母婴副作用小,不影响婴儿长远结局。硫酸镁一直是国内广泛使用的抑制宫缩的常规药物,具有作用缓和、保胎效果肯定、价格低廉的优点,在今后一段时期内仍然是国内基层医院首选的保胎药物。 β_2 肾上腺受体激动剂对治疗早产起效快,疗效确切,特别是 48 h 内静脉应用确能有效抑制宫缩,但不良反应较明显,禁忌证多,价格较贵,在基层医院应用受到限制。口服硝苯地平治疗方便,其疗效不低于羟苄羟麻黄碱及硫酸镁,同时能改善新生儿结局,不良反应少,值得临床推广应用。阿托西班抑制宫缩具有特异性,治疗早产的有效性和安全性已得到认可,对早产患者应用 β_2 肾上腺受体激动剂、硫酸镁治疗无效或出现不良反应时,仍有明显延长妊娠时间的作用,但由于价格较贵,在国内应用受到限制。总之,应用宫缩抑制剂治疗早产,应根据孕妇病情、经济状况、药物不良反应进行选择,从而有效地延迟分娩,改善围产儿预后,提高新生儿存活率及生存质量。

参考文献

- 1 庄依亮. 现代产科学[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2009: 552 - 578.
- 2 郭兆君, 张树英. 硫酸镁配伍安宝片治疗先兆早产临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(13): 122.
- 3 袁洪波, 朱毅, 王芳. 早产药物治疗及其进展[J]. 职业卫生与病伤, 2007, 22(4): 277 - 279.
- 4 张敏霞, 彭雪, 胡洋红. 硫酸镁静脉推注加静脉点滴与单用静脉点滴治疗早产的临床疗效比较[J]. 实用临床医学, 2008, 9(10): 97 - 99.
- 5 李华, 白丽华, 王兆贤. 547 例早产危险因素与临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(26): 3693 - 3694.
- 6 Byrne B, Morrison JJ. Preterm birth[J]. Clin Evid, 2003, (10): 1700 - 1715.

- 7 Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit[J]. Obstet Gynecol, 2006, 108(4): 986-989.
 - 8 Di Renzo GC, Roura LC, European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor[J]. J Perinat Med, 2006, 34(5): 359-366.
 - 9 Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 23(1): CD006395.
 - 10 廖晓琼, 陈晓菲, 徐惠芳. 盐酸利托君治疗先兆早产的临床效果探讨[J]. 海峡药学, 2009, 21(10): 153-154.
 - 11 冯淑娜. 两种药物治疗先兆早产结果分析[J]. 医学新知杂志, 2010, 20(6): 611-612.
 - 12 石洁花. 盐酸利托君在治疗先兆早产中的应用[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(15): 376-377.
 - 13 张新颖, 毕婉青, 吕曼, 等. 硫酸镁联合安宝治疗早产的疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(20): 2640-2642.
 - 14 Laohapojanart N, Soorapan S, Wacharaprechanont T, et al. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(11): 2461-2469.
 - 15 黄琳, 任晓蕾, 李玉珍. 硝苯地平治疗孕妇早产的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(4): 300-305.
 - 16 Van De Water M, Kessel ET, De Kleine MJ, et al. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(3): 340-345.
 - 17 de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study[J]. BMJ, 2009, 338: b744.
 - 18 Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2005, 91(1): 10-14.
- [收稿日期 2011-10-08][本文编辑 刘京虹 蓝斯琪]

新进展综述

冠状动脉易损斑块及其形态学检测技术的新认识

曾宪友(综述), 朱济文, 刘志宏(审校)

作者单位: 415900 湖南, 汉寿县人民医院心内科

作者简介: 曾宪友(1976-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 心内科临床诊治和管理。E-mail: zc1040338@126.com

通讯作者: 刘志宏(1962-), 男, 研究生学历, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 内科临床和医院管理。E-mail: Lzh19631199@163.com

[摘要] 冠心病患者发生严重急性冠状动脉事件约 70% 是由易损斑块(VP)所致。不稳定斑块的破裂是急性冠状动脉综合征(ACS)发生的核心机制, 其较冠状动脉狭窄程度及病变范围更能反映冠心病患者发生急性心血管事件。现代影像学技术的进展, 特别是血管内超声(IVUS)及光学相干断层成像(OCT)对识别和判断 VP 的形态学特征, 包括斑块的形态、成分, 甚至功能状态提供了快速、可靠的信息支持, 在诊断和评价冠状动脉斑块方面, 高分辨率的 OCT 检测水平已近似于组织学检测水平。该文就 VP 形态学检测技术的进展和认识作一简要综述。

[关键词] 冠状动脉疾病; 易损斑块; 形态学; 影像技术

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)02-0184-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.02.36

New recognition of vulnerable plaques in coronary artery and its detection technology of morphology ZENG Xian-you, ZHU Ji-wen, LIU Zhi-hong. Department of Heart Internal Medicine, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China

[Abstract] About 70% of severe acute coronary events in patients with coronary artery disease are caused by vulnerable plaques (VP). The rupture of unstable plaques is core mechanism of occurrence of acute coronary syndrome (ACS) and which effects is more important than that of degrees of coronary artery stenosis and ranges of illness with coronary artery in occurrence of acute cardiovascular events. The modern progress of imaging technology, especially intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT), provides supports of fast and reliable information for identification and judgment of morphological features of VP, including form, composition, and even function condition of VP. In diagnosis and evaluation of coronary artery plaques, the detection level of OCT with high