

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.009

黄体酮联合地塞米松对胎膜早破孕妇分娩时间及母婴结局的影响*

陈惠娇¹, 李慧², 冯少涓¹, 吴冬琼¹

(1. 海南省澄迈县人民医院妇产科, 海南 澄迈 571900; 2. 海南医学院第一附属医院产科, 海南 海口 570100)

摘要:目的 探讨黄体酮联合地塞米松对胎膜早破孕妇分娩时间及母婴结局的影响。方法 选取海南省澄迈县人民医院2019年3月至2020年3月收治的胎膜早破孕妇120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组孕妇均予基础治疗及地塞米松磷酸钠注射液肌肉注射,观察组孕妇加用黄体酮注射液肌肉注射。结果 观察组孕妇分娩时间为(86.25±7.45)h,显著长于对照组的(56.25±4.25)h($P < 0.05$);治疗后48h,观察组孕妇的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素2(IL-2)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平均显著低于对照组($P < 0.05$);两组孕妇并发症(产褥感染、产后出血、羊膜腔感染)发生率,顺产、助产、剖宫产情况,以及新生儿不良事件(肺部感染、胎儿宫内窘迫、死亡)发生率、新生儿体质量均无显著差异($P > 0.05$);观察组新生儿1 min及5 min Apgar评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 黄体酮联合地塞米松可有效抑制胎膜早破孕妇CRH的分泌,降低炎症因子水平,相对延长分娩时间,从而提高新生儿Apgar评分。

关键词:黄体酮;地塞米松;胎膜早破;孕妇;分娩时间;母婴结局

中图分类号:R969.4;R977.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)01-0035-04

Effect of Progesterone Combined with Dexamethasone on Delivery Time and Maternal - Infant Outcomes of Pregnant Women with Premature Rupture of Membranes

CHEN Huijiao¹, LI HUI², FENG Shaojuan¹, WU Dongqiong¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chengmai People's Hospital, Chengmai, Hainan, China 571900; 2. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570100)

Abstract: Objective To investigate the effect of progesterone combined with dexamethasone on delivery time and maternal - infant outcomes of pregnant women with premature rupture of membranes. **Methods** Totally 120 pregnant women with premature rupture of membranes admitted to Chengmai People's Hospital from March 2019 to March 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 60 cases in each group. The pregnant women in the two groups were given basic treatment and intramuscular injection of Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, on this basis, the pregnant women in the observation group were given intramuscular injection of Progesterone Injection. **Results** The delivery time of pregnant women in the observation group was (86.25±7.45) h, which was significantly longer than (56.25±4.25) h in the control group ($P < 0.05$). 48 h after treatment, the levels of tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 2 (IL - 2), procalcitonin (PCT), C - reactive protein (CRP) and corticotropin releasing hormone (CRH) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications (puerperal infection, postpartum hemorrhage, amniotic cavity infection), neonatal adverse events (pulmonary infection, fetal distress, death), and the newborns' body mass spontaneous delivery, midwifery and cesarean section between the two groups ($P > 0.05$). The neonatal Apgar scores in the observation group at 1 min and 5 min were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Progesterone combined with dexamethasone can effectively inhibit the secretion of CRH, reduce the levels of inflammatory factors, and relatively prolong the delivery time in pregnant women with premature rupture of membranes, so as to improve the neonatal Apgar score.

Key words: progesterone; dexamethasone; premature rupture of membranes; pregnant women; delivery time; maternal - infant outcomes

胎膜早破是指临产前胎膜自然破裂,临床表现为无征兆阴道排液,不仅可诱发早产,还易增加孕产妇宫内感染及产褥感染风险,严重影响预后^[1]。糖皮质激素类药物地塞米松可有效促进胚胎成熟^[2],可加强胎盘内促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的促宫缩作用,缩短分娩时间,增加了新生儿不良事件发生风险,存在使用限制^[3]。黄体酮为孕激素,不仅可纠正内分泌紊乱,还可抑制地塞米松的促分娩发动作用,有利于延长孕周^[4]。临

床已有关于两药联用对分娩时间影响的报道,但未观察其母婴结局^[5]。本研究中探讨了黄体酮联合地塞米松对胎膜早破孕妇分娩时间及母婴结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《妇产科学(第9版)》^[6]有关胎膜早破诊断标准;对本研究拟用药物不过敏。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:海南省自然科学基金面上项目[813265]。

第一作者:陈惠娇,女,大学本科,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)chenhuijiao0898@163.com。

排除标准:存在宫缩、宫颈管展平、宫口张开;严重肝、肾功能不全;多胎;合并血栓性静脉炎、肺栓塞疾病。

病例选择与分组:选取海南省澄迈县人民医院2019年3月至2020年3月收治的胎膜早破孕妇120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组孕妇一般资料比较($n = 60$)

Tab.1 Comparison of the pregnant women's general data between the two groups($n = 60$)

组别	年龄	孕周	入院时破膜时	体质量指数	产次(例)	
	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 周)	间($\bar{X} \pm s$, h)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	初产	经产
观察组	28.23 ± 3.14	34.25 ± 1.24	2.12 ± 0.35	19.58 ± 2.34	36(60.00)	24(40.00)
对照组	28.14 ± 4.72	34.31 ± 1.42	2.16 ± 0.51	19.25 ± 2.51	32(53.33)	28(46.67)
t/χ^2 值	0.123	0.247	0.501	0.745	0.543	
P 值	0.902	0.806	0.617	0.458	0.461	

1.2 方法

两组孕妇均予抗感染、保胎等基础治疗,并予地塞米松磷酸钠注射液(辰欣药业股份有限公司,国药准字H37021969,规格为每支1 mL:5 mg)肌肉注射,每次6 mg,每12 h 1次。观察组孕妇加用黄体酮注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020534,规格为每支1 mL:10 mg)肌肉注射,每次20 mg,每12 h 1次。

1.3 观察指标

分娩时间:观察自破膜至新生儿娩出的时间。

炎性因子:分别于治疗前、治疗后48 h,采集静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清液,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司)测定患者血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素2(IL-2)水平,采用增强化学发光法(试剂盒购自上海一研生物科技有限公司)测定降钙素原(PCT)水平,采用化学发光免疫分析法(试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司)测定C反应蛋白(CRP)水平。严格按试剂盒说明书操作。

疾病相关指标:分别于治疗前、治疗后48 h,采集静脉血2 mL,采用宝灵曼BM830型全自动血细胞分析仪(潍坊嘉松医疗器械有限公司)检测白细胞计数(WBC),采用放射免疫法(试剂盒购自上海将来实业股份有限公司)测定CRH水平。

母婴结局:记录孕妇妊娠终止方式(顺产、助产、剖宫产)及母婴结局[孕妇并发症(产褥感染、产后出血、羊膜腔感染)、新生儿不良事件(肺部感染、胎儿窘迫、死亡)、新生儿体质量、新生儿阿波卡(Apgar)评分]。胎儿宫内窘迫标准为新生儿心率 ≥ 160 次/分,或 ≤ 110 次/分。于胎儿娩出1 min及5 min后采用新生儿Apgar评分^[7]

评估,按胎儿出生后的皮肤颜色、心率、呼吸、肌张力及对外界的反射5项进行评分,得分8~10分为正常。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组孕妇分娩时间为(86.25 ± 7.45)h,显著长于对照组的(56.25 ± 4.25)h($P < 0.05$)。

表2 两组孕妇TNF- α ,IL-2,PCT,CRP水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab.2 Comparison of TNF- α ,IL-2,PCT and CRP levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	TNF- α (ng/mL)	IL-2(pg/mL)	PCT(pg/mL)	CRP(mg/mL)
观察组	治疗前	3.94 ± 1.26	85.83 ± 7.94	62.16 ± 5.34	7.83 ± 1.14
	治疗后	2.14 ± 0.47* [△]	65.59 ± 5.28* [△]	30.71 ± 4.11* [△]	3.54 ± 0.97* [△]
对照组	治疗前	3.96 ± 1.37	86.06 ± 9.12	61.17 ± 6.35	7.86 ± 1.11
	治疗后	3.03 ± 0.38*	74.17 ± 7.11*	42.89 ± 4.14*	4.70 ± 1.19*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。表3同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$; Compared with that in the control group after treatment,[△] $P < 0.05$.

表3 两组孕妇CRH和WBC水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab.3 Comparison of CRH and WBC levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	CRH(ng/mL)	WBC($\times 10^9/L$)
观察组	治疗前	23.75 ± 3.25	5.53 ± 0.89
	治疗后	24.15 ± 6.51 [△]	5.91 ± 0.97
对照组	治疗前	23.36 ± 3.48	5.56 ± 0.94
	治疗后	52.36 ± 5.26	6.01 ± 0.98

表4 两组孕妇顺产、助产、剖宫产情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab.4 Comparison of spontaneous delivery, midwifery and cesarean section between the two groups[case(%), $n = 60$]

组别	顺产	助产	剖宫产
观察组	26(43.33)	5(8.33)	29(48.33)
对照组	21(35.00)	6(10.00)	33(55.00)
χ^2 值	0.874	0.100	0.534
P 值	0.350	0.752	0.465

3 讨论

胎膜早破多发生于妊娠中晚期,国外发病率为5%~15%,国内发病率为2.7%~7.0%,其不仅可诱发早产,还可增加孕产妇各类并发症发生风险,尤其是未足月胎儿,考虑其胚胎发育不完全,一旦胎膜早破较易发生胎儿宫内窘迫等症状,从而死亡^[8-9]。其发病机制尚未明确,考虑与创伤、宫颈口松弛、胎膜发育不良等有关。地塞米松作为糖皮质类激素,可有效促进胎肺成熟,利于降低新

表5 两组孕妇并发症、新生儿不良事件、新生儿体质量、新生儿 Apgar 评分比较 (n = 60)

Tab. 5 Comparison of maternal complications, neonatal adverse events, neonatal body mass and neonatal apgar score between the two groups (n = 60)

组别	孕妇并发症[例(%)]			新生儿不良事件[例(%)]			新生儿体质量 ($\bar{X} \pm s, \text{kg}$)	新生儿 Apgar 评分($\bar{X} \pm s, \text{分}$)	
	产褥感染	产后出血	羊膜腔感染	肺部感染	胎儿宫内窘迫	死亡		1 min	5 min
观察组	2(3.33)	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	0(0)	0(0)	2.28 ± 0.24	8.58 ± 1.23	9.19 ± 0.26
对照组	5(8.33)	6(10.00)	3(5.00)	4(6.67)	2(3.33)	0(0)	2.24 ± 0.35	7.36 ± 1.34	8.25 ± 1.03
χ^2/t 值	0.607	0.480	0.259	0.175	0.508	-	0.730	5.195	6.854
P 值	0.436	0.488	0.611	0.675	0.476	1.000	0.467	0.000	0.000

生儿不良事件发生率^[10],还可调节妊娠分娩,促进宫缩及分娩,导致分娩时间缩短,增加早产风险^[11]。

孕产子宫基层及胎盘等部位存在 CRH 相应受体,妊娠情况下 CRH 水平较低,分娩时呈高亲和状态,其水平显著升高,促进前列腺素释放,引发强烈宫缩,最终启动分娩^[12-13]。童重新等^[14]研究发现,地塞米松对早期未足月胎膜早破孕妇起到理想促胎肺成熟作用的同时,还易缩短分娩时间,治疗后的新生儿呼吸窘迫综合征发生率可达 25.6%。徐漫飞等^[15]的研究显示,胎膜早破者与非胎膜早破者相比,CRH 浓度有显著差异,且该指标可作为早产的预测指标。本研究结果显示,观察组孕妇治疗后的分娩时间明显长于对照组,且 CRH 水平明显低于对照组,证实单用地塞米松确实可导致 CRH 水平的升高,与文献^[16]报道一致。地塞米松单用时促使宫缩频率加快,胎盘滋养细胞及 mRNA 表达增加,导致外周血 CRH 水平显著上升,引起前列腺素物质的大量合成及释放,最终缩短了孕妇分娩时间。联合黄体酮后,孕妇的 CRH 水平升高趋势得到明显控制,可能是因为胎盘滋养细胞上存在糖皮质激素受体,而不存在黄体酮受体,使用黄体酮后抑制了胎盘滋养细胞上 CRH mRNA 的表达及多肽的分泌,且黄体酮与糖皮质激素类药物可竞争性结合,抑制 CRH 水平的上升,从而适当延长孕周。

随着研究的不断深入,越来越多的报道指出,外周血血清炎性细胞因子与新生儿围产期感染率及胎膜早破发生风险具有显著预测意义,考虑与炎性因子对绒毛膜-脱膜的破坏作用及分娩时机体的应激反应有关,尽早进行相关指标水平检测可辅助判断胎膜早破及新生儿围产期感染情况^[17]。目前,炎性细胞因子的选择存在一定分歧,本研究中选取 TNF- α , IL-2, PCT, CRP 等常见炎性因子作为观察指标,其中 TNF- α 及 IL-2 水平过高将导致宫腔状态及局部组织受损,属临床常用检测指标,对于感染性疾病的早期预测具有重要意义^[18]。本研究结果显示,观察组孕妇治疗后的炎性因子水平更低,表明两药联用更有利于抑制炎性反应,考虑可能与两药的协同作用有关。观察组新生儿 1 min 及 5 min Apgar 评分均明显高于对照组,可能是因为本研究中观察对象孕周均未满 37 周,新生儿胚胎未发育完全,较易因孕周

等影响预后,联合用药更有利于新生儿发育。

综上所述,黄体酮联合地塞米松可有效抑制胎膜早破孕妇 CRH 的分泌,降低炎性因子水平,相对延长分娩时间,从而提高新生儿 Apgar 评分。

参考文献

- [1] 胡玉娟,卓贞顺. 早产胎膜早破相关因素与保胎方法研究[J]. 中国药业,2015,24(Z2):209-210.
- [2] PARK CW, PARK JS, MOON KC, et al. Preterm labor and preterm premature rupture of membranes have a different pattern in the involved compartments of acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis: Patho-physiologic implication related to different clinical manifestations[J]. Pathology International, 2016, 66(6):325-332.
- [3] 陈江丽,王晓东,邢爱耘,等. 糖皮质激素对体外培养的胎盘组织促肾上腺皮质激素释放激素分泌水平的影响[J]. 华西医学,2012,27(8):1181-1184.
- [4] 谢萍. 黄体酮疗法治疗先兆流产对妊娠期合并症及围生儿结局的影响[J]. 医学综述,2016,22(2):356-358.
- [5] 罗霞,周仲元,王谦. 地塞米松、黄体酮对未足月胎膜早破患者 CRH 及分娩时间影响的研究[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(9):669-671.
- [6] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:43-46.
- [7] 谢利娟,朱建幸. 正确认识 Apgar 评分和新生儿窒息诊断的现状[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(9):648-651.
- [8] IOANNIS T, APOSTOLOS M, ELENI-MARKELLA CP, et al. Preterm Premature Rupture of Membranes[J]. Obstetrical & Gynecological Survey, 2018, 73(6):368-375.
- [9] 时春艳,漆洪波,杨慧霞. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(1):161-167.
- [10] 吴琦,杨淑莉,王颖,等. 妊娠 32~33⁺⁶ 周末足月胎膜早破新生儿结局的影响因素[J]. 中国妇幼保健,2016,31(20):4196-4199.
- [11] PEACEMAN AM, LAI YL, ROUSE DJ, et al. Length of Latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' Gestation[J]. American Journal of Perinatology, 2015, 32(1):57-62.
- [12] ROSEBOOM PH, FOX AS, JONATHAN OLER JA, et al. Overexpression of Corticotropin-releasing Hormone(CRH) in the dorsal amygdala alters anxious temperament and brain metabolic activity[J]. Biological Psychiatry, 2015, 193(2):48s-49s.