【临床经验】

阿托西班对先兆早产胎膜早破效果及对胎盘血流灌注及母婴结局的影响

华　静，刘景兮，马钦玲，钟松香，郑剑兰*
（中国人民解放军陆军第七十三集团军医院产科，福建厦门 361001）

摘要：目的 探讨阿托西班治疗先兆早产胎膜早破效果及对胎盘血流灌注、母婴结局的影响。**方法** 选择 2022 年 9 月至 2024 年 8 月我院先兆早产胎膜早破患者 103 例，随机分为研究组（n = 52，阿托西班治疗）和对照组（n = 51，盐酸利托君治疗）。比较两组临床疗效、胎盘血流灌注、母婴结局、症状消失时间、妊娠延长时间及不良反应发生情况等。**结果** 治疗后，两组总有效率差异显著（92.31% vs. 78.43%，P < 0.05）。研究组血管化 - 血流指数、血流指数、胎盘血管化指数，以及新生儿窒息、胎儿窘迫、羊水粪染等母婴不良结局发生率均低于对照组（P < 0.05），症状消失时间短于对照组（P < 0.05）。研究组妊娠时间较对照组更长（P < 0.05）。两组不良反应发生情况无显著差异（P > 0.05）。**结论** 在先兆早产胎膜早破中应用阿托西班效果较佳，可辅助稳定胎盘血流灌注，改善母婴结局，提高妊娠安全性。

关键词：阿托西班；先兆早产胎膜早破；胎盘血流灌注；母婴结局
中图分类号：R714.433　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)05-0471-005
引用：华静, 刘景兮, 马钦玲, 等. 阿托西班对先兆早产胎膜早破效果及对胎盘血流灌注及母婴结局的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(5): 471-475. DOI：10.13683/j.wph.2025.05.008

The effect of atosiban on premature rupture of membranes in threatened preterm birth and its influence on placental blood perfusion and maternal and infant outcomes

HUA Jing, LIU Jingxi, MA Qinling, ZHONG Songxiang, ZHENG Jianlan*
(*Department of Obstetrics, the 73rd Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xiamen 361001, Fujian Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of atosiban in the treatment of premature rupture of membranes in threatened preterm birth and its influence on placental blood perfusion and maternal and infant outcomes. ***Methods*** A total of 103 patients with premature rupture of membranes in threatened preterm birth in our hospital from September 2022 to August 2024 were selected and randomly divided into the study group(n=52, treated with atosiban) and the control group(n=51, treated with ritodrine hydrochloride). The clinical efficacy, placental blood perfusion, maternal and infant outcomes, symptom disappearance time, pregnancy prolongation time and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, there was a significant difference in the total effective rate between the two groups(92.31% vs. 78.43%, P<0.05). The vascularization-blood flow index, flow index, placental vascularization index, neonatal asphyxia, fetal distress, amniotic fluid fecal contamination, incidence of maternal and infant adverse outcomes, and symptom disappearance time in the study group were all lower than those in the control group(P< 0.05). The gestation time of the study group was longer than that of the control group(P<0.05). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups(P>0.05). ***Conclusion*** The application of atosiban in premature rupture of membranes in threatened preterm birth has a better effect. It can assist in stabilizing placental blood perfusion, improve maternal and infant outcomes, and enhance pregnancy safety.

Key words: atosiban; premature rupture of membranes in threatened preterm birth; placental blood perfusion; maternal and infant outcomes

收稿日期：2025-01-03
作者简介：华静，副主任医师，研究方向：产科疾病诊治。
通信作者：郑剑兰，主任医师，研究方向：产科疾病诊治。

先兆早产胎膜早破是指未足月临产前胎膜自然破裂，表现为无规律宫缩情况下胎膜发生破裂，可引发继发性宫腔感染，严重甚至造成早产[1—2]。先兆早产胎膜早破原因较复杂，可能由生殖道感染及羊膜腔压力升高等多因素导致。研究[3]显示，感染、胎膜发育不良及宫腔内压力异常等可造成胎膜结构受损，其薄弱部位可能随孕周进展出现破裂，故及时、有效的干预对改善母婴结局有重要意义。

盐酸利托君是一种 β_2 肾上腺素受体激动剂，能有效抑制子宫收缩频率和强度，在改善分娩方式、延长孕龄时间方面均有良好效果，可有效降低胎膜早破型先兆早产不良事件发生率，缩短宫缩时间[4]。阿托西班是一种混合受体拮抗剂，有助延长妊娠时间，为胎儿争取更多发育时间，降低早产风险。研究[5—6]显示，阿托西班可助先兆早产胎膜早破患者延长平均孕周，帮助提高新生儿存活率。胎盘血流灌注是胎儿生长、发育的重要保障，在发生先兆早产胎膜早破时胎盘血流灌注发生异常[7]。关于阿托西班对胎盘血流灌注和母婴结局的影响尚需进一步探讨和分析。现选择我院收治的先兆早产胎膜早破患者，分析阿托西班的临床疗效和安全性，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 9 月至 2024 年 8 月我院先兆早产胎膜早破患者 103 例，本研究已通过院伦理委员会批准（A202209-149568），所有患者均知情同意。

1.1.1 样本量计算

以“临床有效率”为主要疗效评估指标计算样本量，采用有效率计算公式 $n = [p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)] / (p_2 - p_1)^2 \times (\mu_\alpha + \mu_\beta)^2$，取 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.10$，则 $\mu_\alpha = 1.96$，$\mu_\beta = 1.28$，预试验中观察组有效率为 90%，对照组 64%，$n = [(0.90 \times 0.10) + (0.64 \times 0.36)] \times (1.96 + 1.28)^2 / (0.90 - 0.64)^2$，计算得 $n = 49$，两组最少需要 98 例，实际入组 106 例。中途退出研究 3 例，最终完成研究 103 例。

1.1.2 排纳标准

纳入标准：①符合《先兆早产胎膜早破的诊断与处理指南》[8]相关诊断标准，经产科检查、B 超检查确诊为先兆早产胎膜早破。②单胎妊娠。③胎儿头位、孕妇骨盆正常。④孕周为 28 ～＜ 34 周。⑤血常规及心、肾功能无异常。

排除标准：①妊娠期糖尿病。②羊水量过少。③认知功能障碍。④胎儿宫内生长受限或畸形。⑤对本研究药物有使用禁忌。⑥合并胎儿窘迫、羊水指数异常、急慢性宫内感染、免疫及血液系统疾病、生殖道畸形等。⑦孕妇血、尿常规，或肝肾功能、血糖及心电图存在异常。

剔除标准：因病情变化、个人因素等中途退出者。

1.2 方法

采用简单排序随机方案，利用 SAS 软件产生 106 个大小不等的两位数随机数字，按其大小从小到大排序，随机分为研究组和对照组各 53 例。最终，中途研究组退出研究 1 例，对照组退出研究 2 例。

两组患者均严格卧床休息，避免任何增加腹压的动作，摄入高热量、高蛋白饮食。对照组予注射用盐酸利托君（海南中化联合制药，50 mg，20211015）100 ml 加入 500 mL 0.9% 氯化钠溶液中静脉滴注，将溶液滴速控制在 0.05 mg/min，每隔 10 min 增加 0.05 mg/mL，直至宫缩消失或分娩。研究组予醋酸阿托西班注射液（南京海纳制药有限公司，5 mL/37. 5 mg，2021123）20 mL 加入 180 mL 0.9% 氯化钠溶液中静脉滴注，滴速控制在 300 μg/mL，滴注 3 h 后滴速调至 100 μg/min，直至宫缩达到预期效果，总量不超过 300 μg。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

以临床有效率为主要指标[7]。显效：宫缩得到抑制，即规律宫缩频率降低或消失，治疗后每小时

宫缩≤ 4 次；有效：宫缩得到一定程度抑制，即宫缩频率降低 50% 以上，且妊娠维持超过 48 h；无效：用药后宫缩未缓解或加重，或妊娠无法维持 48 h。$R = (n_x + n_y)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为总有效率，n_x 为显效例数，n_y 为有效例数，n_{tot} 为总例数。

1.3.2 次要指标

胎盘血流灌注：采用 GE Voluson E-8 型超声诊断仪检查，具体指标包括血管化 - 血流指数（vascularization-blood flow index，VFI）、血流指数（flow index，FI）及胎盘血管化指数（vascularization index，VI）。母婴结局：记录包括新生儿窒息、胎儿窘迫、羊水粪染、产后出血及保胎失败等情况，并计算不良结局发生率。观察记录患者症状（腰酸、腹痛和阴道出血）消失和妊娠延长时间。不良反应：观察记录患者不良反应发生情况，如头痛、胸闷及心动过速等。

1.4 统计学方法

以 SPSS24.0 软件处理、分析本研究数据，计量资料如符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组年龄 20 ～ 33 岁，孕周 23 ～ 34 周，体质量指数 21.02 ～ 24.26 kg/m^2；对照组年龄 19 ～ 32 岁，孕周 22 ～ 33 周，体质量指数 21.00 ～ 24.30 kg/m^2。两组一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效比较

治疗后，研究组显效 23 例（44.23%），有效 25 例（48.08%），无效 4 例（7.69%），总有效 48 例（92.31%）；对照组显效 19 例（37.25%），有效 21 例（41.18%），无效 11 例（21.57%），总有效 40 例（78.43%）。研究组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 3.985$，$P < 0.05$）。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	研究组（n=52）	对照组（n=51）	χ^2/t值	P值
年龄/岁	31.19±6.28	30.25±7.96	0.666	0.507
孕周/周	30.25±1.99	30.94±2.18	1.678	0.096
孕产情况/n(%)			0.843	0.358
初产妇	20(38.46)	18(35.29)		
经产妇	32(61.54)	33(64.71)		
体质量指数/kg·m^{-2}	22.06±2.17	21.36±2.02	1.694	0.093

2.3 两组胎盘血流灌注比较

治疗前，两组胎盘血流灌注指标比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组胎盘血流灌注指标均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 两组母婴结局比较

研究组新生儿窒息、胎儿窘迫及羊水粪染等母婴不良结局发生率低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 两组症状消失时间和妊娠延长时间比较

观察组症状消失时间短于对照组［(3.86±0.38) d vs. (5.94±1.00) d，$t = 14.005$，$P < 0.05$］，妊娠延长时间高于对照组［(27.96±4.07) d vs. (20.89±3.62) d，$t = 9.309$，$P < 0.05$］。

2.6 两组不良反应比较

观察组有 1 例心动过速、1 例头痛、2 例胸闷，不良反应总发生率为 7.69%；对照组有 1 例心动过速、2 例头痛、1 例低血钾症、2 例胸闷，不良反应总发生率为 11.76%。两组不良反应比较，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.487$，$P = 0.485$）。

3 讨论

胎膜可保护胎儿安全，正常胎膜较坚韧，宫腔压力过大、胎膜发育不良会增加胎膜脆性，易增加先兆早产胎膜早破的发生风险。先兆早产胎膜早破

表 2 两组胎盘血流灌注指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of placental blood perfusion indicators between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	VFI		FI		VI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组（n=52）	2.10±0.83	1.21±0.18*	14.42±1.40	10.78±1.96*	0.19±0.06	0.06±0.01*
对照组（n=51）	2.37±1.16	1.35±0.39*	14.61±1.53	12.85±2.11*	0.20±0.04	0.11±0.02*
t值	1.361	2.346	0.658	5.159	0.993	16.094
P值	0.177	0.021	0.512	0.000	0.323	0.000

注：与治疗前相比，*P < 0.05。

Note:vs. before treatment, *P<0.05.

表 3 两组母婴结局比较［n(%)］

Table 3 Comparison of maternal and Infant Outcomes between the two groups［n(%)］

组别	胎儿结局)					产妇结局		
	新生儿窒息	胎儿窘迫	羊水粪染	宫内感染	总计	产后出血	保胎失败	总计
研究组（n=52）	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	1(1.92)	3(5.77)	0(0.00)	1(1.92)	3(1.92)
对照组（n=51）	3(5.88)	2(3.92)	2(3.92)	3(5.88)	10(19.61)	3(5.88)	3(5.88)	8(11.76)
χ^2值					4.471			3.937
P值					0.034			0.047

是常见妊娠并发症之一，是造成早产的主要原因，其早期症状不明显，会造成早产、感染及胎盘早剥等，进而导致胎儿窘迫、胎儿发育不良，影响母婴结局[9—10]。近年来，先兆早产胎膜早破发病率呈上升趋势，早产胎儿数量增加，且其生长、发育受影响，须予以重视[11]。

盐酸利托君作用于子宫平滑肌 β2 受体，可抑制子宫平滑肌收缩频率和强度，帮助延长妊娠时间、阻止早产，但可能引发母体心率加快、血糖升高等不良反应，对胎儿心率亦可存在间接影响[12]。阿托西班是一种缩宫素受体拮抗剂，能促使钙离子结合到肌浆内质网，减少胞浆内游离钙离子含量，抑制先兆早产胎膜早破患者子宫收缩，延长妊娠时间，为胎儿争取更多发育时间，降低早产风险[13]。

本研究中，观察组治疗后总有效率高于对照组。研究[14]显示，阿托西班与缩宫素受体结合可降低钙离子浓度，提升保胎成功率，对晚期先兆流产疗效确切，且有助于调节血清性激素水平，改善母婴结局，与本研究结果一致。推测机制为阿托西班阻断子宫平滑肌上催产素受体，减低子宫活动频率及强度，通过增加细胞内环磷酸腺苷浓度，促进平滑肌松弛，进而控制子宫收缩，降低早产风险。

先兆早产胎膜早破致宫腔内压力发生变化，导致胎盘与子宫壁贴合度降低，影响胎盘血流灌注；羊水流失使子宫壁直接压迫胎盘，进一步限制胎盘血流[15]。研究[15—16]显示，若胎盘血流灌注不足，胎儿因无法获得足够氧气供应而发生缺氧症状。VFI、FI 及 VI 是评估胎盘血流灌注的重要参数，在先兆早产胎膜早破发生后会异常升高，故可用于评估方案的疗效。其中，VFI 反映脐动脉血流阻力，数值增高提示胎盘血流灌注减少；FI 变化反映胎盘血流状态；VI 反映脐静脉血流速度，数值异常可能提示胎盘功能异常或胎儿宫内状况不佳。

本研究中，观察组治疗后 VFI、FI 及 VI 低于对照组，新生儿窒息、胎儿窘迫及羊水粪染等母婴不良结局发生率亦短于对照组，症状消失时间短于对照组，妊娠延长时间长于对照组，说明阿托西班可改善先兆早产胎膜早破患者胎盘血流灌及母婴结

局，且效果更优。结合文献[17—18]，分析为阿托西班可通过抑制前列腺素 F2α 活性，起到抑制宫缩作用，为胎儿提供更多营养物质和氧气；同时阿托西班可稳定胎盘血流灌注情况，提高胎盘早破临床疗效。此外，两组治疗期间均未发生严重不良反应，两种方案安全性均尚可，观察组安全性更优。结合既往研究[19]，认为出现的心动过速、头痛、胸闷及低血钾症等可能是保胎失败的潜在因素，提示临床应针对患者不良反应及时干预，提高保胎率。

4 结论

综上所述，在先兆早产胎膜早破中应用阿托西班疗效显著，可帮助改善胎盘血流灌注及母婴结局。然而，本研究样本量较小，可能存在选择偏倚，且观察时间较短，未来有待改进。

参考文献：

[1] 田晨光, 高静, 张家宽. 硝苯地平联合盐酸利托君对先兆早产胎膜早破的疗效及对Toll样受体4、高迁移率族蛋白B1和α1-抗胰蛋白酶的影响[J]. 中国临床药学杂志, 2024, 33(7): 529-534.

[2] 张美. 盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产先兆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.

[3] 邹昌军, 师蕊, 蔡树梅, 等. 倍他米松联合硫酸镁治疗未足月先兆早产胎膜早破的疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(3): 43-46.

[4] 田玉珍, 吴海平. 盐酸利托君治疗胎膜早破型先兆早产的效果和患者不良反应分析[J]. 北方药学, 2020, 17(11): 173.

[5] 彭宪钗, 赵聪颖, 陈红月. 阿托西班治疗高龄初产妇先兆早产的疗效及安全性观察[J]. 河北医药, 2021, 43(12): 1830-1833.

[6] 卢智欢, 赖美华, 陈龙丁. 阿托西班与利托君治疗高龄孕妇先兆早产的疗效观察[J]. 北方药学, 2025, 22(1): 174-175.

[7] 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.

[8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 先兆早产胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2016, 23(6): 33-37.

[9] 李丽春, 吴春春, 沈龙德. 乳酸菌阴道胶囊辅助治疗对未足月先兆早产胎膜早破的疗效及对其阴道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(7): 819-822.

[10] FEDUNIW S, PRUC M, CIEBIERA M, *et al*. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes - a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8027.

[11] 王倩倩, 刘颖. 盐酸利托君联合乳酸菌阴道胶囊对早产先兆早产胎膜早破患者ICAM-1TREM-1表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(17): 3188-3191.

[12] 张毅. 盐酸利托君和硫酸镁应用在早产先兆早产胎膜早破治疗中的临床效果分析[J]. 生命科学仪器, 2022, 20(1): 335.

[13] 王晓燕, 朱健英, 赵青玲, 等. 黄体酮软胶囊联合阿托西班治疗先兆早产的疗效及对患者血清指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1266-1268.

[14] 郭利红, 魏彩芬, 王芳, 等. 保胎灵胶囊联合阿托西班治疗晚期先兆流产的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 452-455.

[15] 高静, 张家宽, 邢书琴, 等. 硝苯地平联合盐酸利托君治疗早产先兆早产胎膜早破患者的疗效及其对外周血炎症细胞因子的影响[J]. 广西医学, 2024, 46(4): 519-523.

[16] 徐元元, 许健, 施卫平, 等. 子痫前期孕妇胎盘血流灌注指标预测胎盘早剥的价值及血流灌注指标与胎盘病理评分的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 76-82.

[17] 吉文倩, 焦波, 王艳, 等. 阿托西班联合硝苯地平对先兆早产先兆早产胎膜早破患者的效果及对母婴结局的影响[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(4): 153-156.

[18] 魏彦萍, 李树深, 吴变霞, 等. 超声微血管成像定量评估妊娠期高血压疾病患者胎盘血流灌注的价值及与胎儿不良妊娠结局的关系[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(15): 2921-2924.

[19] 胡春, 王萍. 盐酸利托君对孕中期先兆流产孕妇疗效的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(1): 12-16.

（编辑：虞 瑛）