

· 临床论著 ·

催产助生汤对晚期妊娠宫颈成熟的影响

蔡良良¹ 胡玲卿² 华玉蓉¹

摘要 **目的** 观察中药催产助生汤对晚期妊娠宫颈成熟因素的影响。**方法** 选择需要引产的足月妊娠孕妇共 90 例,分为 3 组,每组 30 例。治疗组口服中药催产助生汤,对照组采用催产素 1U 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中静脉滴注,安慰剂组口服大麦茶,均连用 3 天。观察用药前后采用阴道 B 超测量孕妇宫颈长度、宫颈宽度及颈管直径,参照临床 Bishop 评分,进行超声宫颈成熟度评分;测定 3 组用药前后血液前列腺素 $E_{2\alpha}$ ($PGE_{2\alpha}$)、白细胞介素-8 (IL-8) 及内皮素-1 (ET-1) 水平。**结果** 促宫颈成熟总有效率治疗组为 96.7% (29/30),对照组及安慰剂组分别为 83.3% (25/30) 及 26.7% (8/30),治疗组明显优于对照组及安慰剂组 ($P < 0.05$)。治疗组和对组用药前后比较血中 $PGE_{2\alpha}$ 、IL-8 及 ET-1 水平均升高 ($P < 0.05$);用药后比较,治疗组血中 $PGE_{2\alpha}$ 、IL-8 及 ET-1 水平较安慰剂组升高 ($P < 0.05$),对照组血中 $PGE_{2\alpha}$ 及 IL-8 水平均高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。**结论** 中药催产助生汤通过提高血液中 $PGE_{2\alpha}$ 、IL-8 及 ET-1 水平,改变宫颈组织结构,降低宫颈张力,进而达到促宫颈成熟的作用,增加宫颈评分,诱发产兆,提高阴道分娩率,减少剖宫产率。

关键词 催产助生汤;宫颈成熟;前列腺素 $E_{2\alpha}$;白细胞介素-8;内皮素-1

Effect of Culchan Zhunsheng Decoction for Promoting Cervical Ripening in Late Pregnancy CAI Liang-liang, HU Ling-qing, and HUA Yu-rong *Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Municipal Hospital of Integrative Chinese and Western Medicine, Jiangsu (214041)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Cuichan Zhunsheng Decoction (CZD) on the cervical ripening factors in late pregnancy. **Methods** Ninety women with full-term pregnant ready for labor inducing were equally assigned to 3 groups. The treated group was orally treated with CZD, the control group was with pitocin by adding 1 U into 500 mL of 5% glucose for intravenous dripping in 6 h, and the placebo group was orally treated with simulator of CZD as placebo, with the medication lasted for 3 days. Changes of cervical length and width, and neck tube diameter were measured by vaginal B-ultrasonography to estimate the degree of cervical maturation referring to the clinical Bishop scale; meanwhile, changes in blood levels of prostaglandin $E_{2\alpha}$ ($PGE_{2\alpha}$), interleukin-8 (IL-8) and endothelin-1 (ET-1) were measured. **Results** The total effective rate on cervical ripening was 96.7% in the treated group, which was significantly superior to those in the control group (83.3%) and the placebo group (26.7%, $P < 0.05$). The blood levels of $PGE_{2\alpha}$, IL-8, and ET-1 after treatment in the treated group were significantly higher than those in the placebo group ($P < 0.05$), and levels of $PGE_{2\alpha}$ and IL-8 were higher in the control group than in the placebo group ($P < 0.05$). **Conclusion** CZD can promote the cervical ripening through raising blood levels of $PGE_{2\alpha}$, IL-8 and ET-1, altering the structure of cervical tissue to reduce the cervical tension, which could increase the maturation of cervix, induce delivery sign, so as to elevate the vaginal delivery rate and reduce the percentage of caesarean birth.

KEYWORDS Cuichan Zhusheng Decoction; cervical ripening; prostaglandin $E_{2\alpha}$; interleukin-8; endothelin-1

宫颈成熟是引产成功的关键,也是分娩发动的必备

条件^[1]。目前,国内外学者均已认识到宫颈成熟度与分娩发动、引产成败及产程长短密切相关。但临床上使用的多种促宫颈成熟方法与理想的促宫颈成熟方法相比仍有一定的距离。为了得到较好的母婴结局,国内外学者对宫颈成熟与促宫颈成熟课题进行了大量的研究,希望能探索出一个简单、有效、安全、经济、易于推广应用的方法。本课题选用中药催产助生汤在前期动物实验

基金项目:江苏省中医药管理局立项课题(锡科鉴字[2007]第 117 号)

作者单位:1. 江苏省无锡市中西医结合医院(无锡市第三人民医院,江苏 214041); 2. 江苏省无锡市妇幼保健院

通讯作者:胡玲卿, Tel:0510 - 82605050, E-mail: hllq62@ hotmail.

com

研究基础上进行临床观察,借助现代医学的研究手段,探索其作用机制和安全性,以期临床解决晚期妊娠促宫颈成熟问题提供一个简单易行、安全可靠的新办法。

资料与方法

1 一般资料 所选病例均来源于 2005 年 4 月—2007 年 5 月在我院确诊住院的足月妊娠初产妇(孕 37~42 周)共 90 例,随机分为催产助生汤治疗组(治疗组)、催产素对照组(对照组)和大麦茶安慰剂组(安慰剂组),每组 30 例。入选标准:(1)足月妊娠产妇有引产指征而无引产禁忌症;(2)中医辨证^[2]:气虚血瘀证;(3)年龄 21~35 岁;(4)宫颈评分^[3]≤5 分;(5)B 超提示单胎头位,排除胎头异常及胎儿畸形等。(6)服药前履行充分告知,孕妇及其丈夫意愿记录在医患沟通单内。3 组孕妇的年龄、孕周及宫颈评分比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组孕妇一般情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	宫颈评分(分)
治疗	30	33.4±2.9	40.0±2.5	4.0±0.5
对照	30	32.1±2.7	40.0±2.2	4.0±0.6
安慰剂	30	33.7±2.8	40.0±2.3	4.0±0.4

2 用药方法 治疗组口服催产助生汤(组成:当归、益母草、红花、川芎、牛膝、枳壳、冬葵子、党参、五味子,由我院中药房统一煎制),每天 1 剂,水煎 300 mL,早饭前 30 min 顿服(用药过程中若出现宫缩≥3 次/h 即停药);对照组采用催产素(10 U/支,上海禾丰制药有限公司生产,批号:030906)1 U 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中静脉滴注,6 h 滴完,每天 1 次,催产素静脉滴注过程中持续胎心监护,观察宫缩胎心变化(用药过程中若出现宫缩≥3 次/h 即停药);安慰剂组口服大麦茶(本组选用大麦茶一取其助消化,二取其色近似中药汤剂,且用量很少,时间仅 3 天,不会影响内分泌功能诸如回乳等),每天 1 袋(5 g) 300 mL 开水泡茶,早饭前 30 min 顿服。均连续用药 3 天。

3 检测指标

3.1 宫颈成熟度超声评分 用药前及用药 72 h 后分别采用阴道超声测量孕妇宫颈长度、宫颈扩张度、宫颈位置、胎儿先露位置及宫颈回声强度,参照 Bishop 评分^[3],进行超声宫颈成熟度评分。其中每项指标均测量 3 次取平均值,固定由 1 人操作并记录。宫颈成熟疗效标准^[3]:(1)显效:临产时或停药次日宫颈评分较用药前增加≥3 分;(2)有效:停药次日宫颈评分增加 1~2 分或停药 24 h 内自然临产进入产程者;(3)无效:用药前后宫颈评分无变化。

3.2 血液标本采集 用药前及用药 72 h 后分别

取肘静脉血 5 mL,其中 4 mL 在室温下 3 000 r/min 离心 10 min 后,留取上清液 -30 ℃ 保存待测白细胞介素-8(IL-8)和前列腺素 E_{2α}(PGE_{2α});另 1 mL 注入含 30 μL 10% EDTA-Na₂ 和 40 μL 抑肽酶的试管中混匀,40 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆 -20 ℃ 以下保存,待测内皮素-1(ET-1)。以上指标均采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定,试剂盒由大连泛邦化工技术开发有限公司提供。

3.3 安全性检测 包括血、尿、粪常规,肝、肾功能,胎盘功能监测[B 超检测胎儿双顶颈(BPD)、羊水指数(AFI)、胎盘成熟度及血供情况,结合无负荷试验(NST)预测胎儿宫内储备功能],记录用药开始到临产时间(指从孕妇开始用药至诊断临产的时间)、总产程时间、产后出血情况、新生儿 Apgar 评分^[3]、新生儿体重以及各种异常情况。

4 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件对结果进行分析。所有数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为显著性检验标准。

结 果

1 各组促宫颈成熟效果比较(表 2) 促宫颈成熟总有效率治疗组 96.7%,对照组 83.3%,安慰剂组 26.7%。治疗组促宫颈成熟明显优于对照组及安慰剂组($P<0.05$);对照组优于安慰剂组($P<0.05$)。

表 2 各组促宫颈成熟效果比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	30	19(63.3)	10(33.3)	1(3.3)	29(96.7)
对照	30	12(40.0)	13(43.3)	5(16.7)	25(83.3) ^Δ
安慰剂	30	3(10.0)	5(16.7)	22(73.3)	8(26.7) [*]

注:与治疗组比较, $^*P<0.05$;与安慰剂组比较, $^{\Delta}P<0.05$

2 各组用药前后 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 水平比较(表 3) 治疗组和对照组用药后血中 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 水平均升高($P<0.05$);用药后比较,治疗组血中 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 水平较安慰剂组升高($P<0.05$),对照组血中 PGE_{2α} 及 IL-8 水平均高于安慰剂组($P<0.05$)。

表 3 各组用药前后 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	PGE _{2α} (mg/L)	IL-8(g/L)	ET-1(ng/L)
治疗	30	用药前	5.3±2.2	0.2±0.2	2.4±0.2
		用药后	8.6±2.4 ^{*Δ}	0.4±0.4 ^{*Δ}	3.0±0.4 ^{*Δ}
对照	30	用药前	5.0±1.6	0.2±0.2	2.5±0.4
		用药后	8.0±2.7 ^{*Δ}	0.4±0.4 ^{*Δ}	2.8±0.5 [*]
安慰剂	30	用药前	4.9±1.5	0.2±0.2	2.5±2.7
		用药后	6.8±2.8	0.2±0.2	2.7±0.3

注:与本组用药前比较, $^*P<0.05$;与安慰剂组用药后比较, $^{\Delta}P<0.05$

3 各组产妇分娩结果比较(表 4) 治疗组临产时间较对照组和安慰剂组明显提前,差异有统计学意义($P < 0.05$),其阴道分娩率大于对照组及安慰剂组,剖宫产率小于对照组及安慰剂组($P < 0.05$)。

表 4 各组产妇分娩结果比较 [例(%)]

组别	例数	阴道分娩	剖宫产	临产时间(h)			
				21~48	48*~72	72*~96	>96
治疗	30	21(70.0)	9(30.0)	2(6.7)	5(16.7)	20(66.7)	3(10.0)
对照	30	17(56.7)*	13(43.3)*	0	3(10.0)	17(56.7)*	10(33.3)
安慰剂	30	15(50.0)*	15(50.0)*	0	0	6(20.0)*	24(80.0)

注:与治疗组比较,* $P < 0.05$

各组间剖宫产指征:(1)胎儿窘迫:治疗组 1 例,对照组 2 例,安慰剂组 2 例。(2)相对性头盆不称:治疗组 3 例,对照组 4 例,安慰剂组 4 例。(3)宫颈因素:治疗组 2 例,对照组 3 例,安慰剂组 6 例。(4)社会因素(如孕妇惧痛不愿坚持、家属担心意外发生放弃阴道分娩等):治疗组 3 例,对照组 5 例,安慰剂组 3 例。

4 各组产妇安全性观察(表 5) 3 组新生儿 Apgar 评分、总产程、新生儿体重及产妇产后出血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。说明治疗组用于促宫颈成熟的确安全、有效、可靠。

表 5 各组产妇安全性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	新生儿 Apgar 评分	总产程(h)	新生儿体重(kg)	产后出血量(mL)
治疗	30	9.9 ± 0.3	6.3 ± 4.0	3.6 ± 0.5	176.7 ± 67.9
对照	30	9.7 ± 0.7	6.8 ± 4.6	3.4 ± 0.3	177.4 ± 25.3
安慰剂	30	9.6 ± 0.8	8.0 ± 4.6	3.4 ± 0.5	183.3 ± 92.2

讨 论

宫颈成熟和扩张是分娩发动和进展的必备条件,处理欠妥,将会使难产率大大增加,危及母子生命。在许多需及时终止妊娠的初产妇,能否顺利分娩均与宫颈软化程度密切相关,若宫颈不成熟时,则需先促宫颈成熟,诱发宫缩,引动分娩。本课题把催产素促宫颈成熟作用作为对照组,通过观察治疗组和对照组在宫颈成熟过程中的物理、生化指标的变化,来探讨中药催产助生汤促宫颈成熟的作用机理,观察其疗效及安全性,以期为临床用药提供理论依据。

1 催产助生汤促宫颈成熟的机制 中医学认为本病的发生不外虚实两个方面,虚者,气虚不运而难产,实者,血滞而难产。《妇人大全良方》曰:“妇人以血为主,唯气顺则血和,胎安则产顺”。古人即有用活血化瘀法治疗难产的先例。本课题选用中药催产助生汤作前瞻性的研究,所选观察对象以中医气虚血瘀型为主,组方选药以当归、益母草、红花、川芎、牛膝、枳

壳、冬葵子、党参、五味子为主。方中当归既能补血,又能活血,有补而不滞之功。益母草能行血养血,行血而不伤新血,养血而不滞瘀血,佐牛膝、枳壳、红花、川芎、党参诸药,则行气活血之力更增,并用冬葵子炒爆作引,五味子宁心安神,诸药合用使气血充足,瘀滞畅行,共达行气活血、通气下胎之功效。现代药理研究已证实,当归中非挥发性晶体成分能兴奋子宫肌层,使子宫收缩加强;益母草兴奋子宫类似与脑垂体后叶激素,无论对已孕、未孕子宫均可使子宫收缩显著加强,且持续时间长。红花和川芎对子宫平滑肌均具有兴奋作用。动物实验表明本方中当归、益母草、红花、川芎、丹参均有直接扩张外周血管,抑制血小板凝集,扩张血管,增加红细胞变形性和改善微循环等作用^[4-7]。怀牛膝^[8]通过牛膝皂甙 A 兴奋子宫作用可能与 PG 的合成与释放有关。传统的催产素用于促宫颈成熟虽能使宫颈评分增高,但其缺点是滴注时间较长,通过子宫收缩间接达到促宫颈成熟,对于一些如过期妊娠、妊高征、胎儿宫内发育迟缓等伴有胎盘功能不良的高危病例,对胎儿往往有潜在的危险性。

2 催产助生汤对妊娠晚期孕产妇 PGE_{2α}、IL-8 和 ET-1 水平的影响 现代医学研究证明:宫颈由胶原、平滑肌和宫颈结缔组织及其基质组成,宫颈成熟和软化过程主要取决孕期宫颈胶原纤维的降解及重新排列,各种氨基酸糖量的相对变化。宫颈胶原纤维含量过高影响宫颈成熟。PGE₂ 直接作用于宫颈,可使胶原和氨基多糖的相对浓度发生改变,从而促宫颈成熟^[9]。本课题前期实验研究^[10]显示:催产助生汤能使妊娠晚期大鼠 PGE_{2α} 水平升高,宫颈组织胶原纤维明显减少、肿胀、卷曲、断裂、呈疏松网状,排列紊乱,胶原纤维发生降解,基质成分增多,间质中出现大量白细胞及成纤维细胞,随着药物剂量增加,组织改变更加明显,其作用效果与催产素相似。同时,该研究结果亦显示:宫颈组织血管扩张明显,并有大量炎性细胞浸润,间质中出现大量白细胞和纤维细胞,其作用机制可能是通过药物促进大鼠体内花生四烯酸代谢,在血管内皮细胞和子宫肌层平滑肌细胞合成血管活性物质——前列环素(PGI₂),引起细动脉和毛细血管前细动脉舒张^[11],同时在子宫内膜合成 PGF₂ 促进子宫收缩,在子宫颈合成 PGE₂,使宫颈组织疏松,密度降低,在宫颈局部激活胶原溶解酶,影响宫颈胶原酶活性,使胶原纤维破坏,断裂,排列紊乱,血管扩张充血,短时间内促使宫颈软化,达到促宫颈成熟的作用。

近年研究表明,细胞因子具有广泛的生理功能,特别是炎症因子参与了分娩发动。Maradny^[12]的研究

表明,细胞因子 IL-8 对宫颈具有明显的促成熟作用。同时亦有研究显示:ET-1 作用主要是通过自身分泌和旁分泌而实现,它们参予局部作用,通过增加血中 PGE₂ 而促进诱导子宫的收缩^[13]。本研究结果显示:用中药催产助生汤后,孕产妇血中 PGE_{2α}、IL-8、ET-1 水平较安慰组有明显升高($P < 0.05$),与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),由此推论:中药催生助产汤有提高晚期妊娠孕产妇血中 PGE_{2α}、IL-8、ET-1 水平的作用。其促宫颈成熟作用的机制可能是通过若干不同机制共同作用的结果而实现的,这其中包括 PG 合成与释放的轻微变化,也包括起源于中性粒细胞的胶原酶作用及与此密切相关的一些宫颈组织血管和一些组织因子的局部变化。

3 催产助生汤临床效果评析 理想的促宫颈成熟的方法,应该是与宫颈自然成熟的过程相仿,不会引起子宫收缩及过度刺激,不引起胎膜早破,不影响母体子宫血流量及胎儿。本研究应用催产助生汤后孕产妇血液中 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 水平明显升高,与前期动物实验结果相仿。治疗组宫颈成熟有效率明显提高,临产时间提前,阴道分娩率提高,剖宫产率降低。由此可见,中药催产助生汤通过提高血液中 PGE_{2α}、IL-8 及 ET-1 的水平,改变宫颈组织形态结构,降低宫颈张力,从而达到促宫颈成熟作用,增加宫颈评分,诱发产兆,提高阴道分娩率,减少剖宫产率,不失为一种行之有效的解决晚期妊娠促宫颈成熟问题的方法,因而具有临床推广应用价值。

参 考 文 献

- [1] 李强, 单家治. 宫颈成熟与促宫颈成熟[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 28(6):369.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002: 254-255.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第 11 版. 北京:人民卫生出版社, 1999: 343.
- [4] Zhu Y, Ouyang JP, Li YM, et al. Experimental study of the antiatherogenesis effect of Chinese medicine angelica and its mechanisms[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 22(4):305-310.
- [5] Wang X, Wei L, Ouyang JP, et al. Effects of an angelica extract on human erythrocyte aggregation, deformation and osmotic fragility[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2001, 24(3):201-205.
- [6] Liao F. Herbs of activating blood circulation to remove blood stasis[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 23(2-4):127-131.
- [7] 王娟. 常用活血化瘀中药的现代研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10):2082-2083.
- [8] 郭胜民, 车锡平, 范晓雯. 怀牛膝皂甙 A 对离体大鼠子宫兴奋作用机理的研究[J]. 西安医科大学学报, 1997, 18(4):473-475.
- [9] Granstrom L, Ekman G, Malmstrom A, et al. Insufficient remodeling of the uterine connective tissues in women with protracted labor[J]. Br J Obstet Gynecol, 1991, 98(12):1212-1216.
- [10] 胡玲卿, 蔡良良, 朱明月. 催产助生汤促大鼠宫颈成熟中宫颈组织及血管的改变[J]. 中国微循环, 2006, 10(6):425-427.
- [11] 王钧, 唐慧君, 吴白涛, 等. 中药促生汤促小鼠宫颈成熟的实验研究[J]. 实验动物科学与管理, 1999, 16(2):14.
- [12] El-Maraddny E, Kanayama N, Halima A, et al. Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits. Am J Obstet Gynecol, 1994, 171(1):77.
- [13] Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines[J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6(4):375-381.

(收稿:2009-07-03 修回:2009-12-06)