

中西医促宫颈成熟的研究现状

薛立文^{1,2} 苑鸿雯¹ 陈滢如³ 舒福政¹ 马良宵¹ 朱江^{1,4}

在分娩过程中,宫颈成熟是分娩发动的必备条件,同时也是引产成功的关键。现代医学认为妊娠末期的机械性刺激、内分泌变化、神经介质释放等多因素均能促使子宫下段形成及宫颈逐渐软化成熟^[1]。妊娠早期宫颈黏膜充血及组织水肿,致使宫颈肥大、蓝紫色及变软。接近临产时,宫颈管变短并出现轻度扩张^[2]。临床上常用 Bishop 评分进行评估^[3,4],Bishop 评分 <6 分者,应进行促宫颈成熟^[5]。“在产程中,宫颈是被动的,而子宫肌层是主动的”这一观点统治了“临床产程管理”达 40 余年^[6],故多年来关于子宫收缩力的研究占据了主导地位。然而,宫颈生理性成熟往往独立于宫缩而发生,宫缩抑制剂并不能使早产延迟 48 ~ 72 h 以上^[7],故分娩的过程不只是子宫肌变化的结果,子宫颈的成熟软化过程同等重要,如果子宫颈未扩张,或扩张不充分,那么即使子宫收缩很强烈,也极易形成难产。本文将对近年来国内外中西医促宫颈成熟临床和基础研究的现状进行分析,具体内容如下。

1 西医促宫颈成熟研究现状

1.1 西医促宫颈成熟临床研究进展

目前现代医学已拥有多种较成熟的促宫颈成熟药物和方法^[5],分别以“宫颈成熟/促宫颈成熟+临床”、“宫颈成熟/促宫颈成熟+疗效”为主题词,检索中国知识基础设施工程(CNKI)中国期刊全文数据库近 5 年相关研究,剔除非相关文献及重复文献,得到 413 篇相关文献。以“cervical ripening/ cervical remodeling/ cervical softening”为关键词,检索美国公共卫生检索系统(Pubmed)数据库,结合“clinical trial + 5 years + humans”选项,得到国外西医促宫颈成熟临床研究相关文献 81 篇,内容涉及各种前列腺素制剂

(控释地诺前列酮栓^[8-10],米索前列醇^[11-13]等)、单硝酸异山梨醇酯^[14,15]、机械性扩张(包括低位水囊^[16-18]、Foleys 管^[13,19,20]、海藻棒^[12,21]等),缩宫素静脉滴注^[8,22],人工破膜术^[23,24]等,在临床中或单独使用,或联合使用,成为人工促分娩的重要手段。西医同时也注意到使用这些药物和方法的局限性,如前列腺素制剂可引起宫缩过频、过强,要专人观察和记录;机械性扩张有潜在感染、胎膜早破、宫颈损伤的可能^[5]。(欣)普贝生(控释前列腺素 E₂ 栓剂,地诺前列酮栓)是目前促宫颈成熟的重点临床研究药物,在国外已应用多年,促宫颈成熟作用明确^[25],国内尚处于研究推广阶段,其有效性及安全性是临床医生关注的焦点。通过 CNKI 检索国内近 5 年普贝生促宫颈成熟相关文献共 300 余篇,证实普贝生是一种有效的促宫颈成熟和引产的药物^[26,27],用药安全^[28,29],可提高阴道分娩成功率,有利于降低剖宫产率。但作为前列腺素制剂,仍存在需专人看守,产妇活动受限,不能扩张宫颈等不足。

1.2 西医促宫颈成熟基础研究进展

近年西医促宫颈成熟基础研究较少,以“宫颈成熟/促宫颈成熟”+“实验/实验研究”互相组合为主题词,检索 CNKI 近 5 年相关研究,只得到 3 篇相关文献。安云婷等^[30]于实验组大鼠阴道内置入胶原酶栓,用高效液相色谱法测定宫颈组织羟脯氨酸的含量并用 HE 染色、Masson 氏结缔组织三合染色法观察宫颈组织学变化,发现胶原酶栓可引起宫颈胶原纤维增粗,排列紊乱疏松,间质增多,可见多量中性粒细胞等变化,得出结论:胶原酶有较强的促宫颈成熟的作用。以“cervical ripening/ cervical remodeling/ cervical softening”为关键词检索 Pubmed 数据库,结合“5 years + other animals”选项,筛选得到国外相关文献 28 篇,涉及前列腺素及受体、补体、孕激素受体、白介素-8 基因、转化生长因子、胶原纤维交联、透明质酸、糖胺聚糖等物质的研究^[31-39]。其中有文献从宫颈支配神经方面研究对宫颈成熟的影响。Clyde LA 等^[40]通过横断宫颈的副交感神经支配(盆神经、迷走神经)观察其对宫颈成熟的影响。神经切除组大鼠超过 75% 分娩延迟 12 h 以上,单独横断盆神经组及横断盆神经加迷走神经组有超过 25% 的大鼠出现了难

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No.30973793);国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No.2012CB518506, No.2006CB504503);教育部博士点基金资助项目(No.20090013110005)。

作者单位:1.北京中医药大学针灸推拿学院(北京 100029);2.首都医科大学附属北京中医医院针灸科(北京 100010);3.中国中医科学院针灸研究所(北京 100700);4.国家中医药管理局针灸特色疗法评价重点实验室(北京 100029)

通讯作者:朱江, Tel:010-64287719; E-mail: jzhjzh@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0250

产,神经切除组相较于假手术组大鼠的血清黄体酮增加,神经切除组相较于假手术组大鼠在产前的驻留型巨噬细胞是减少的。表明子宫颈的副交感神经经导局部炎症性过程、循环中黄体酮消退和正确的分娩时间。该研究支持了目前关于宫颈改变和分娩时间的过程涉及到免疫细胞迁移和提高神经支配的观点。Holt R 等^[41]比较了小鼠足月和早产时不同的宫颈成熟分子机制。通过对组织形态、重量、基因表达、胶原蛋白含量以及免疫细胞群的评价,发现孕激素受体拮抗剂米非司酮诱导的早产宫颈成熟以及产后修复中部分促炎反应和免疫过程是足月宫颈成熟的加速过程。而炎症早产小鼠模型中的宫颈成熟是由另一个不同的机制导致,该机制主要与中性粒细胞涌入宫颈、强大的促炎反应以及前列腺素环氧化酶过氧化物合酶 2 的表达增加等因素有关。该项研究表明宫颈成熟可以由一种以上的机制发动,不一定是足月宫颈成熟的生理加速过程。这些结果将影响到确定早产具体病因和后续治疗。

2 中医促宫颈成熟研究现状

以“宫颈成熟/促宫颈成熟”+“中医/中药/针灸/针刺”互相组合为主题词,检索 CNKI 近 5 年相关研究,得到国内中医药促宫颈成熟相关文献 21 篇;以“cervical ripening/ cervical remodeling/ cervical softening”+“chinese medicine/herbs/acupuncture”互相组合为关键词,通过 Pubmed 检索近 10 年相关英文文献,得到国外中医药促宫颈成熟相关文献 7 篇。分析发现目前中医药促宫颈成熟研究以临床研究为主(国内 12/21,国外 3/7),基础研究相对不足(国内 5/21,其中一篇同时有临床研究,国外 0/7),综述或系统评价占一定比例(国内 5/21,国外 3/7),另有一篇国外横断面调查文献。

2.1 中医临床研究进展

临床研究中中医治疗方法多样:涉及中药内服(促宫颈成熟汤、催产助生汤、催生饮等)、针灸疗法(温针灸、毫针、电针)、中药灌肠、中药联合乳头按摩等^[42-49]。研究方法多采用中药或针灸与常规西药(催产素、米索前列醇、蒂洛安等)进行对比,促宫颈成熟效果或优于西药^[42,45],或差异无统计学意义^[46,47],提示中医药有促宫颈成熟作用。罗安娜等^[50]在研究促宫颈成熟汤与催产素引产效果比较时使用了双模拟的研究方法,结果显示该汤剂促宫颈成熟及引产成功率均高于对照组,但文章未提及是否双盲。马秀玲^[51]在常规西医治疗的基础上辅予中药催产汤促宫颈成熟,催产汤中含有可降低宫颈肌张力及解除痉挛的当归、益母草、红花、川牛膝及川芎等药物,研究表明中

药催产汤可使产程缩短,特别是对正常产力情况下宫颈口扩张缓慢或停滞、宫颈质硬而厚、有宫颈水肿者尤为适用。值得关注的是一些学者对中、西医促宫颈成熟干预措施的安全性及不良反应进行了比较,结果显示中医药无明显不良反应^[48],安全性高(新生儿窒息发生率低^[52],剖宫产率低^[47],产后出血量少^[49]、无产科并发症^[47]),较易被产妇接受^[46]。Gribel GP 等^[47]所做引产前电针刺激促宫颈成熟的随机临床试验表明,电针刺激可获取与米索前列醇类似的促宫颈成熟结果,但针刺组没有产科并发症,具有更长的产力持续时间($P = 0.036$)和更高的患者满意度($P = 0.046$)。而米索前列醇组有更高的剖宫产率($P = 0.014$)和产科并发症(9.3%)。

2.2 中医基础研究进展

基础研究中各学者借助西医研究手段,探讨中医药促宫颈成熟的可能机制。薛立文等^[53]通过对孕晚期大鼠宫颈成熟相关指标基质金属蛋白酶 9 (MMP9)及 IL-8 的实验研究,发现优化的传统针刺助产处方(先电针合谷穴 20 min,再加刺三阴交穴 5 min,疏密波,2/50Hz)通过提高晚孕大鼠宫颈组织 MMP9、IL-8 的含量,参与并介导宫颈成熟,从分子生物学层面阐明了针刺促宫颈成熟的作用机理。有学者通过免疫组化及核酸原位杂交的方式监测妊娠晚期大鼠宫颈胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子-1 mRNA (insulin-like growth factor 1 mRNA, IGF-1 mRNA)的表达,证实中药汤剂促宫颈成熟具有可行性及可靠性^[54]。蔡良良等^[55]通过离体宫颈张力测定,宫颈组织学观察(Van-Gieson 氏胶原纤维染色法和 Weigert 氏弹力纤维染色法),得出结论:中药催产助生汤能降低大鼠宫颈张力,并能改变宫颈组织胶原纤维含量和排列。

3 讨论

在产程中,宫颈的生化和生理特性随时间逐渐改善,宫颈组织密度降低,胶原纤维减少,排列紊乱,同时血管扩张明显,间质中出现大量的白细胞及成纤维细胞^[56]。此时宫颈组织的细胞成分与细胞外基质相互作用发生一系列生化反应,宫颈成熟过程主要涉及胶原纤维和基质的变化。目前宫颈成熟的主要机制不十分清楚,学说主要涉及胶原重构、炎性级联反应、血管透过性增加及白细胞浸润、水合作用增加、糖蛋白的变化等方面。这些学说大都与胶原纤维产生联系,如炎性级联反应通过诱发白细胞脱颗粒释放的蛋白酶与胶原纤维网络相遇,引起组织损伤;宫颈血管透过性增

加,浸润的白细胞通过合成胶原酶、剪切酶及金属蛋白对糖蛋白和胶原进行重构;水合增加改变了结构性糖胺聚糖的生理特性,引起胶原纤维的分散。总体结果是胶原浓度减低,胶原纤维解聚^[6]。现阶段国内外中西医结合研究也多围绕这些学说展开。

从目前资料分析,近年中西医促宫颈成熟研究有以下几个特点:(1)临床研究多于基础研究;基础研究中西医基础研究多于中医基础研究;中医基础研究中国内研究多于国外研究。(2)大量临床研究不仅为临床合理应用促宫颈成熟药物或方法提供了理论依据,同时也指出了其不足之处,如一些药物或方法可造成宫缩过强、潜在感染、胎膜早破、宫颈损伤等,为进一步提高促宫颈成熟干预手段水平指明了方向。在这一点上,中医体现出明显优势,多项研究显示中医促宫颈成熟安全性高,较易被患者接受。(3)中西医促宫颈成熟基础研究相对薄弱,至今机制仍不十分清楚,除较公认的几个学说(胶原重构、炎性级联反应、血管透过性增加及白细胞浸润、水合作用增加、糖蛋白的变化等)外,一些专家的研究成为亮点,如大鼠宫颈神经支配的研究,早产与足月小鼠不同宫颈成熟机制的研究^[40,41]。(4)中医促宫颈成熟手段多样,多选用具有益气、活血、通络的药物或穴位,研究设计日趋严谨。个别研究选用药物或穴位稍显随意,对古代文献的挖掘整理工作重视不够。鉴于中医中药研究的独特性,应尽量制定统一可行的标准,如对药材产地、煎煮方法、乳头按摩力度、针刺顺序等与研究结果相关的影响因素进行规范或优化,以提高临床实用性及实验的可重复性。

寻求接近自然分娩过程、有效、安全、易被患者接受的促宫颈成熟方法是中西医共同面临的问题。中医在这一方面显示出一定的优势,针灸作为中医特色疗法,自古以来在临床催生中扮演着重要的角色。因此,有必要深入开展针刺促宫颈成熟研究,以进一步阐明针刺助产的科学内涵,为针刺辅助自然分娩提供客观支持。

参 考 文 献

- [1] 乐杰主编. 妇产科学(全国高等学校教材)[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:60.
- [2] 张玉珍主编. 中医妇科学(全国高等中医药院校规划教材)[M]. 第2版. 北京:中国中医药出版社, 2007:380-385.
- [3] 鲁泽春,周玲,杜建新,等. 宫颈 Bishop 评分与地诺前列酮计划分娩效果的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(22): 3405-3408.
- [4] 马秀华,宋凤丽,马丽丽,等. 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 与宫颈 Bishop 评分在预测临产时间中的比较[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(10): 1724-1726.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠晚期促宫颈成熟与引产指南(草案)[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(1): 75.
- [6] Joseph A. Jordan 主编. 子宫颈学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2006:171-176.
- [7] Goldenberg RL. The management of preterm labor[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5 Pt 1): 1020-1037.
- [8] 祝莹. 地诺前列酮阴道栓剂与缩宫素用于延期和过期妊娠引产的疗效比较[J]. 海峡药学, 2013, 25(1): 148-149.
- [9] 华春英. 地诺前列酮栓用于妊娠晚期促宫颈成熟及引产 80 例[J]. 中国药业, 2012, 21(7): 93-94.
- [10] Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, et al. A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207(2): e1-e7.
- [11] 张凤仙. 米索前列醇用于晚期妊娠引产的临床观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(7): 1278-1279.
- [12] 王鸿儒. 米非司酮米索前列醇联合海藻棒终止 10~14 周妊娠的临床分析[J]. 河北医药, 2012, 34(11): 1701.
- [13] Carbone JF, Tuuli MG, Fogertey PJ, et al. Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(2 Pt 1): 247-252.
- [14] Agarwal K, Batra A, Batra A, et al. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 118(3): 205-209.
- [15] Hatanaka AR, Moron AF, Auxiliadora de Aquino MM, et al. Interruption of a study of cervical ripening with isosorbide mononitrate due to adverse effects[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(2): 175-180.
- [16] 李芳,李祥雯. 低位水囊在晚期妊娠引产中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(33): 69-71.
- [17] 许丽湖. 低温低位小水囊用于足月妊娠引产的疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(35): 7635-7636.
- [18] 熊甜甜. 低位小水囊引产临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(31): 86-87.
- [19] 张娜,李红. 中期妊娠引产应用 Foley 尿管联合利凡诺尔治疗的临床观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(35): 7685-7686.
- [20] 王志梅,王璐,韩莉莉,等. 普贝生栓与 Foley 尿管水囊促宫颈成熟用于足月妊娠引产的前瞻性随机对照研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(10A): 3264-3267.
- [21] 牛玉梅. 海藻棒联合依沙吖啶终止中期妊娠临床疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(277): 125-126.
- [22] 李雪莹. 缩宫素和米索前列醇用于足月引产疗效观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(6): 98-99.

- [23] 任玉萍.人工破膜产程临床观察及分析[J]. 求医问药, 2012, 10(11): 590.
- [24] 王菊英.人工破膜术缩短产程 100 例观察[J]. 中外医学研究, 2011, 9(27): 46-47.
- [25] Basirat Z, Barat SH, Ghanbarpour A, et al. Does vaginal pH affect the efficacy of dinoprostone in cervical ripening/labor duration[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(4): 522-525.
- [26] 陈辉.欣普贝生应用足月胎膜早破引产的临床分析[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(1): 53-54.
- [27] 靖丽娟,李丹,林杨.欣普贝生在产科促宫颈成熟中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(4): 704-705.
- [28] 彭晓华,钟晓仙,王雪舟.控释地诺前列酮栓应用于足月胎膜早破引产 30 例[J]. 中国药业, 2013, 22(1): 71-72.
- [29] 倪娟.普贝生在初产妇足月计划分娩中的临床效果评价[J]. 皖南医学院学报, 2012, 31(5): 397-399.
- [30] 安云婷,马水清,艾有生,等.胶原酶对妊娠大鼠宫颈成熟的影响[J]. 实用临床医学, 2008, 9(12): 9-11.
- [31] Gu G, Gao Q, Yuan X, et al. Immunolocalization of adipocytes and prostaglandin E_2 and its four receptor proteins EP_1 , EP_2 , EP_3 , and EP_4 in the caprine cervix during spontaneous term labor[J]. Biol Reprod, 2012, 86(5): 159, 1-10.
- [32] Hinton AC, Grigsby PL, Pitzer BA, et al. Hormonal regulation of prostaglandin E_2 receptors: localization and expression in rat cervical tissue[J]. Reprod Sci, 2010, 17(2): 136-146.
- [33] Gonzalez JM, Dong Z, Romero R, et al. Cervical remodeling/ripening at term and preterm delivery: the same mechanism initiated by different mediators and different effector cells[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26877.
- [34] Yellon SM, Oshiro BT, Chhaya TY, et al. Remodeling of the cervix and parturition in mice lacking the progesterone receptor B isoform[J]. Biol Reprod, 2011, 85(3): 498-502.
- [35] Li XH, Kishore AH, Dao D, et al. A novel isoform of microphthalmia-associated transcription factor inhibits IL-8 gene expression in human cervical stromal cells[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(8): 1512-1528.
- [36] Dailey T, Ji H, Long V, et al. The role of transforming growth factor beta in cervical remodeling within the rat cervix[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 201(3): 322.
- [37] Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, et al. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of extracellular proteins in the mouse[J]. Biol Reprod, 2011, 84(5): 1053-1062.
- [38] Soh YM, Tiwari A, Mahendroo M, et al. Relaxin regulates hyaluronan synthesis and aquaporins in the cervix of late pregnant mice[J]. Endocrinology, 2012, 153(12): 6054-6064.
- [39] Akgul Y, Holt R, Mummert M, et al. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth[J]. Endocrinology, 2012, 153(7): 3493-3503.
- [40] Clyde LA, Lechuga TJ, Ebner CA, et al. Transection of the pelvic or vagus nerve forestalls ripening of the cervix and delays birth in rats[J]. Biol Reprod, 2011, 84(3): 587-594.
- [41] Holt R, Timmons BC, Akgul Y, et al. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth[J]. Endocrinology, 2011, 152(3): 1036-1046.
- [42] 罗安娜,王忠轩.促宫颈成熟汤在足月妊娠引产中的疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2009, (4): 29-30.
- [43] 蔡良良,胡玲卿,华玉蓉.催产助生汤对晚期妊娠宫颈成熟的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 682-685.
- [44] 郭华.中药促生饮在计划分娩中催宫颈成熟的疗效分析[J]. 海南医学, 2008, 19(11): 136-137.
- [45] 黄爱萍,潘奔前,林青梅,等.温针灸促宫颈成熟的临床观察[J]. 新中医, 2008, 40(2): 68-69.
- [46] Harper TC, Coeytaux RR, Chen W. A randomized controlled trial of acupuncture for initiation of labor in nulliparous women[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006, 19(8): 465-470.
- [47] Gribel GP, Coca-Velarde LG, Moreira de Sá RA. Electroacupuncture for cervical ripening prior to labor induction: a randomized clinical trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(6): 1233-1238.
- [48] 伍颖玲,许育娴.归鳖汤保留灌肠促宫颈成熟临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2008, (7): 8-9.
- [49] 杨芹英.中药与按摩乳头联合应用防治过期妊娠[J]. 河北医药, 2008, 30(6): 877-878.
- [50] 罗安娜,王忠轩.促宫颈成熟汤在足月妊娠引产中的疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2009, (4): 29-30.
- [51] 马秀玲.催产汤在促宫颈成熟与引产中的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(20): 2911-2912.
- [52] 陈文慧,林建.中药薏仁用于 40 例过期妊娠引产的效果观察[J]. 广东医学院学报, 2009, 27(3): 280-281.
- [53] 薛立文,苑鸿雯,陈滢如,等.优化传统针刺助产处方对孕晚期大鼠宫颈成熟的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(12): 1105-1107.
- [54] 韩霞,张烨.活血化瘀法对妊娠晚期大鼠宫颈细胞因子影响的实验研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(7): 1138-1139.
- [55] 蔡良良,刘洪兴,朱明月.催产助生汤对妊娠晚期大鼠宫颈张力及组织学影响的实验研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12): 108-109.
- [56] Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of uterine cervix[J]. Clin Obstet Gynecol, 2000, 43(3): 433-439.