

## 双胎妊娠对子宫牵张力影响的研究

陶志云 张晓慧 张英 魏兆莲

**摘要** 目的 探讨双胎妊娠子宫牵张力变化对子宫收缩能力的影响。方法 采集单胎妊娠及双胎妊娠孕妇中期妊娠(孕 26 ± 6 周)和晚期妊娠(孕 37 ± 6 周)的子宫平滑肌组织,制作成肌条各 30 份,给予缩宫素浓度梯度刺激,观察单胎妊娠与双胎妊娠的子宫牵张力变化及对子宫收缩力的影响。结果 在 Krebs 液中,单胎妊娠晚孕阶段子宫牵张力大于中孕阶段,双胎妊娠晚孕阶段子宫牵张力大于中孕阶段,中孕阶段的双胎妊娠子宫牵张力大于单胎妊娠,晚孕阶段的双胎妊娠子宫牵张力大于单胎妊娠,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠子宫牵张力随着孕周增加而增大;在缩宫素浓度梯度诱导下,晚孕单胎妊娠子宫牵张力变化引起的子宫收缩较晚孕双胎妊娠明显。结论 双胎妊娠因子宫牵张力增大导致子宫平滑肌收缩力下降。

**关键词** 双胎妊娠; 子宫牵张力; 子宫收缩力; 缩宫素

**中图分类号** R 714.7

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2016)01-0114-04

早产和产后出血严重危害孕产妇及胎儿健康。临床研究<sup>[1]</sup>表明,早产的发病率约为 5%~15%,国内单胎妊娠早产发生有下降趋势,双胎妊娠则呈上升趋势。希腊、美国等国的双胎妊娠早产发生率也呈上升趋势<sup>[2-3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,在分娩死亡的产妇中,很大一部分由产后出血引起。对于早产和产后出血来说,无论是何种原因诱发的,最终都与子宫收缩关系密切,由子宫收缩乏力引起的产后出血占到 70%~80%。妊娠过程中,子宫扩张产生的牵张力,体内的性激素水平的变化,都会引起子宫平滑肌收缩能力的变化,两者共同维持子宫平滑肌舒缩的动态平衡状态,以保证妊娠子宫的相对静止和宫口的封闭状态。足月时,这种平衡逐渐向子宫平滑肌收缩激活的方向发展,从而启动分娩。产后子宫有效收缩,能够帮助子宫复旧,避免发生产后出血、感染等并发症。子宫收缩乏力对母体最常见、最严重的

影响是导致产后出血,而子宫过早过频收缩可导致早产的发生。双胎妊娠时早产及产后出血的发生率明显高于单胎妊娠。该研究通过对活体子宫平滑肌组织进行机械牵张力与子宫收缩力之间的相关实验,评价双胎妊娠时子宫牵张力变化的特点,为临床预防、诊断和治疗双胎妊娠的早产和产后出血提供依据。

### 1 材料与方 法

**1.1 病例资料** 选取 2014 年 10 月~2015 年 3 月在安徽医科大学第一附属医院产科住院,因病情需要手术终止妊娠的孕产妇。采集单胎妊娠及双胎妊娠孕妇中期妊娠(26 ± 6 周)和晚期妊娠(37 ± 6 周)子宫平滑肌组织,每组选取 8 位孕妇,每位孕妇采集的标本制作成 4 份肌条,选取有效肌条各 30 份。孕妇年龄 28~34(30.781 ± 1.996)岁,初产妇,孕期定期产检,羊水量正常,胎儿发育与孕周基本相符,采用缩宫素(oxytocin, OT)浓度梯度刺激,观察单胎妊娠与双胎妊娠的子宫牵张力变化及对子宫收缩力的影响,分析双胎妊娠对子宫牵张力及子宫收缩能力产生的影响。本研究经医学伦理委员会批准,征得孕妇同意,术前均告知实验内容,并签署知情同意书。

### 1.2 实验方 法

**1.2.1 实验标本获取** 选取符合上述条件的孕妇,详细记录病例资料备查。于手术开始前将 20 ml 等渗盐水放置于无菌培养皿中,待胎儿娩出后,于子宫切口上缘,以组织剪沿肌束走向剪取子宫平滑肌组织 4 份,每份规格长约 10 mm,直径约 3 mm,放入准备好的器皿中,置于 4 °C 冰箱中,24 h 内进行实验,最终选取有活性的中孕单胎妊娠、双胎妊娠肌条及晚孕单胎妊娠、双胎妊娠肌条各 30 份进行实验。

**1.2.2 实验装置的连接及肌条安装** 连接离体组织器官恒温灌流系统各装置,设定恒温浴槽温度为 37 °C,打开氧气开关,用 Krebs 液清洗离体组织器官水浴槽。将采集的肌条修剪整齐,距离两端 1 mm 处系好绳子,下端丝线环固定浴槽内,上端丝线悬挂固定于张力换能器,调节微调使肌条悬挂丝渐拉直。

2015-10-20 接收

基金项目 “十二五”国家科技支撑计划项目(编号:2012BAI32B01)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介:陶志云,女,主治医师,硕士研究生;

魏兆莲,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: weizhaolian\_1@126.com

**1.2.3 实验过程及记录数据** 启动 RM6240BD 生物信号采集处理系统,定标后,先用 96 mmol/L KCl 溶液 5 ml 刺激肌条的生理活性,诱导肌条最大收缩能力。用 Krebs 液清洗肌条 3 遍,每遍 5 min,保留 Krebs 液 5 ml,依次加入  $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-2}$ 、 $10^{-1}$ 、 $10^0$ 、 $10^1$ 、 $10^2$ 、 $10^3$  mol/L 最终浓度的 OT 液,诱导肌条收缩,每次间隔 3 min。保存数据,肌条称重并记录。根据系统截图分析并换算成单位质量的肌条牵张力;子宫平滑肌的收缩力,按照收缩波与其下面积大小判断。单胎妊娠中孕、晚孕,双胎妊娠中孕、晚孕的子宫牵张力,各取 30 份肌条测得平均值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。

**2 结果**

**2.1 中孕单胎妊娠与晚孕单胎妊娠子宫牵张力及对 OT 浓度梯度变化比较** 在 Krebs 溶液中,单胎妊娠晚孕阶段子宫牵张力大于中孕阶段,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 OT 浓度达到  $10^0 \sim 10^1$  mol/L 时,子宫牵张力局部上升幅度最大,见表 1。当 OT 浓度达  $10^1$  mol/L 时,子宫收缩力达最强;并且在 OT 浓度梯度变化中,中孕单胎妊娠子宫牵张力变化引起的子宫收缩力变化早、波峰高、频率快,较晚孕单胎妊娠子宫牵张力变化对子宫收缩力影响更明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

表 1 中孕与晚孕单胎妊娠子宫牵张力平均值及 OT 浓度梯度变化 ( $g, n=30, \bar{x} \pm s$ )

项目	单胎中孕	单胎晚孕	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Krebs	6.025 ± 0.637	9.542 ± 0.503	23.734	< 0.05
$10^{-4}$ mol/L OT	5.150 ± 0.389	8.236 ± 0.709	20.901	< 0.05
$10^{-3}$ mol/L OT	5.970 ± 0.641	9.272 ± 0.557	21.298	< 0.05
$10^{-2}$ mol/L OT	7.095 ± 0.626	10.222 ± 0.625	19.362	< 0.05
$10^{-1}$ mol/L OT	7.980 ± 0.640	11.738 ± 0.590	23.647	< 0.05
$10^0$ mol/L OT	11.780 ± 0.597	13.402 ± 0.811	8.822	< 0.05
$10^1$ mol/L OT	24.230 ± 0.676	23.614 ± 1.391	2.182	< 0.05
$10^2$ mol/L OT	27.050 ± 0.583	25.512 ± 1.273	6.017	< 0.05
$10^3$ mol/L OT	26.605 ± 0.573	25.110 ± 1.105	6.579	< 0.05

**2.2 中孕双胎妊娠与晚孕双胎妊娠子宫牵张力对 OT 浓度梯度变化特点** 在 Krebs 溶液中,双胎妊娠晚孕阶段子宫牵张力大于中孕阶段,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 OT 浓度达到  $10^0 \sim 10^1$  mol/L 时,子宫牵张力波动最大,中孕双胎妊娠平均子宫牵张力为 13.395 ~ 24.490 g,晚孕双胎妊娠的子宫牵张力为 12.478 ~ 18.414 g,见表 2; 当 OT 浓度达

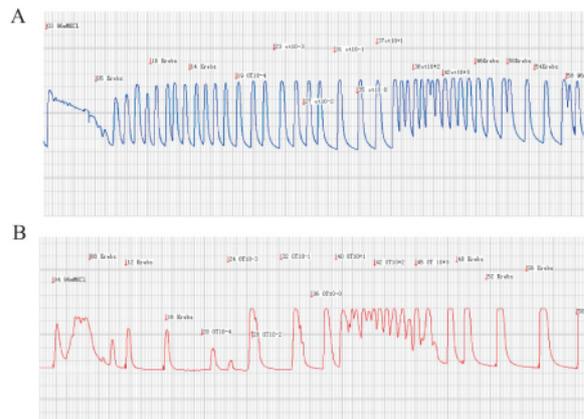


图 1 单胎妊娠中、晚孕子宫牵张力与 OT 梯度浓度收缩力变化 A: 中孕; B: 晚孕

$10^1$  mol/L 时,子宫收缩力达最强;在对 OT 浓度梯度变化中,中孕双胎妊娠子宫牵张力变化引起的子宫收缩力变化早、波峰大、频率快,较晚孕双胎妊娠子宫牵张力变化对子宫收缩力影响更明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

表 2 中孕与晚孕双胎妊娠子宫牵张力平均值及 OT 浓度梯度变化 ( $g, n=30, \bar{x} \pm s$ )

项目	单胎中孕	单胎晚孕	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Krebs	7.090 ± 0.560	10.896 ± 0.311	32.544	< 0.05
$10^{-4}$ mol/L OT	6.270 ± 0.470	9.202 ± 0.427	25.290	< 0.05
$10^{-3}$ mol/L OT	7.320 ± 0.699	10.018 ± 0.310	19.326	< 0.05
$10^{-2}$ mol/L OT	8.275 ± 0.658	10.804 ± 0.389	18.122	< 0.05
$10^{-1}$ mol/L OT	9.105 ± 0.556	11.574 ± 0.328	20.949	< 0.05
$10^0$ mol/L OT	13.395 ± 0.380	12.478 ± 0.684	6.419	< 0.05
$10^1$ mol/L OT	24.490 ± 0.301	18.414 ± 0.680	44.752	< 0.05
$10^2$ mol/L OT	27.450 ± 0.566	18.414 ± 0.680	46.347	< 0.05
$10^3$ mol/L OT	27.765 ± 0.661	19.362 ± 0.683	48.423	< 0.05

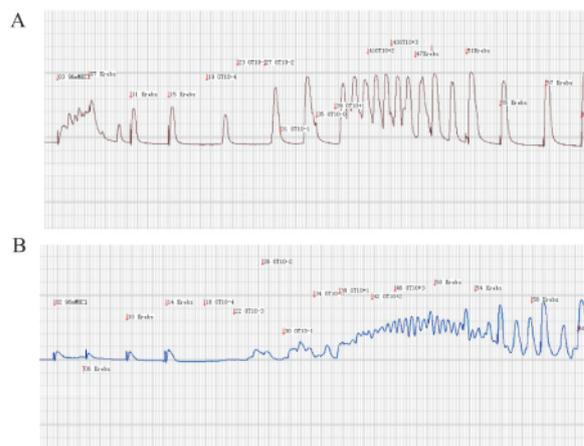


图 2 双胎妊娠中、晚孕子宫牵张力与 OT 梯度浓度收缩力变化 A: 中孕; B: 晚孕

**2.3 中孕单胎妊娠与中孕双胎妊娠子宫牵张力对 OT 浓度梯度变化特点** 在 Krebs 溶液中, 双胎妊娠中孕阶段子宫牵张力大于单胎妊娠中孕阶段, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 OT 浓度达到  $10^0 \sim 10^1$  mol/L 时, 子宫牵张力变化波动最大, 中孕单胎妊娠平均子宫牵张力为 11.780 ~ 24.230 g, 中孕双胎妊娠的平均子宫牵张力为 13.395 ~ 24.490 g, 见表 3; 此时( OT 浓度达  $10^1$  mol/L 时) 子宫收缩力达最强, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1 ~ 2。

表 3 中孕单胎妊娠与双胎妊娠子宫牵张力平均值及与 OT 浓度梯度变化(  $g, n = 30, \bar{x} \pm s$  )

项目	单胎中孕	单胎晚孕	t 值	P 值
Krebs	6.025 ± 0.637	7.090 ± 0.560	6.878	<0.05
$10^{-4}$ mol/L OT	5.150 ± 0.389	6.270 ± 0.470	10.055	<0.05
$10^{-3}$ mol/L OT	5.970 ± 0.641	7.320 ± 0.699	7.797	<0.05
$10^{-2}$ mol/L OT	7.095 ± 0.626	8.275 ± 0.658	7.116	<0.05
$10^{-1}$ mol/L OT	7.980 ± 0.640	9.105 ± 0.556	7.268	<0.05
$10^0$ mol/L OT	11.780 ± 0.597	13.395 ± 0.380	12.500	<0.05
$10^1$ mol/L OT	24.230 ± 0.616	24.490 ± 0.301	2.077	<0.05
$10^2$ mol/L OT	27.050 ± 0.583	27.450 ± 0.566	2.696	<0.05
$10^3$ mol/L OT	26.605 ± 0.573	27.765 ± 0.661	7.263	<0.05

**2.4 晚孕单胎妊娠与晚孕双胎妊娠子宫牵张力对 OT 浓度梯度变化特点** 在 Krebs 溶液中, 晚孕阶段双胎妊娠较单胎妊娠子宫牵张力大, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 OT 浓度达到  $10^0 \sim 10^1$  mol/L 时, 子宫牵张力变化波动最大, 晚孕单胎妊娠平均子宫牵张力为 13.402 ~ 23.614 g, 晚孕双胎妊娠的平均子宫牵张力为 12.478 ~ 18.414 g, 见表 4; 当 OT 浓度达  $10^1$  mol/L 时, 子宫收缩力达最强; 在对 OT 浓度梯度变化中, 晚孕单胎妊娠子宫牵张力变化引起的子宫收缩力变化早、波峰大、频率快, 而晚孕双胎妊娠子宫牵张力变化对子宫收缩力的影响不如单胎妊娠 ( $P < 0.05$ )。见图 1 ~ 2。

表 4 晚孕单胎妊娠与双胎妊娠子宫牵张力及与 OT 浓度梯度变化比较(  $g, n = 30, \bar{x} \pm s$  )

项目	单胎中孕	单胎晚孕	t 值	P 值
Krebs	9.542 ± 0.503	10.896 ± 0.311	12.540	<0.05
$10^{-4}$ mol/L OT	8.236 ± 0.709	9.202 ± 0.427	6.393	<0.05
$10^{-3}$ mol/L OT	9.272 ± 0.557	10.018 ± 0.310	6.410	<0.05
$10^{-2}$ mol/L OT	10.222 ± 0.625	10.804 ± 0.389	4.330	<0.05
$10^{-1}$ mol/L OT	11.738 ± 0.590	11.574 ± 0.328	1.331	<0.05
$10^0$ mol/L OT	13.402 ± 0.811	12.478 ± 0.684	4.770	<0.05
$10^1$ mol/L OT	23.614 ± 1.391	18.414 ± 0.680	18.395	<0.05
$10^2$ mol/L OT	25.512 ± 1.273	19.780 ± 0.708	21.553	<0.05
$10^3$ mol/L OT	25.110 ± 1.105	19.362 ± 0.683	24.236	<0.05

### 3 讨论

双胎妊娠, 子宫牵张力增大更为明显, 主要是由于胎儿发育引起子宫腔内体积增加<sup>[5]</sup>。从实验中看出, 晚孕阶段, 双胎妊娠具有比单胎妊娠更大的持续牵张力, 长时间的过度的子宫牵张, 使得子宫平滑肌在张力储备和收缩力储备上都出现了疲劳现象, 在接受不同浓度梯度的 OT 诱导后, 虽然子宫的牵张力都在增加, 但单胎妊娠牵张力上升幅度要大于双胎妊娠, 单胎妊娠牵张力变化引起子宫收缩反应较双胎妊娠明显, 牵张力变化幅度与子宫收缩力呈正相关, 这可能是双胎妊娠产后出血高发的一个影响因素。

在 OT 浓度梯度诱导下, 子宫牵张力也随之变化, 这种变化主要源于子宫收缩的影响。本实验显示, 同期双胎妊娠相比于单胎妊娠, 对 OT 反应性低下。由于双胎妊娠时子宫牵张力过大, 更容易达到牵张力的变化不应期, 导致产生并发症后, 药物干预不理想。

双胎妊娠子宫牵张力过大, 是双胎妊娠早产和产后出血发生概率增高的可能因素之一。早产是产科常见的并发症之一, 双胎妊娠时子宫牵张力大, 子宫平滑肌舒缩平衡易被打破, 同时, 过度机械牵拉伴有宫颈早熟现象, 更易发生早产。本实验显示双胎妊娠子宫牵张力高于同期单胎妊娠, 子宫牵张力变化可能在早产中产生一定的影响。

研究<sup>[6]</sup>表明, 大鼠的子宫牵张力增加, 可导致子宫的基质金属蛋白酶( matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达和活性增加, 使得子宫平滑肌的收缩能力下降。MMPs 家族是一组需要  $Ca^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$  等离子作为辅助因子的可以水解细胞外基质的蛋白裂解酶家族, 子宫组织可表达 MMP-2、MMP-7、MMP-9 等 MMPs 家族成员, 并且参与月经周期及妊娠期子宫内膜和子宫平滑肌的一系列改变。

通过对 MMPs 在子宫各个时期的表达研究, 其在早产的发生机制上, 发挥着重要的影响。Gonzalez et al<sup>[7]</sup>通过对大鼠早产分娩和足月分娩时宫颈的成熟与重建研究发现, 两者都可促进宫颈组织中的 MMPs 释放, 其 MMPs 来源不同。而 Dubicke et al<sup>[8]</sup>研究发现, 临产的孕妇宫颈中的 MMPs 水平高于非临产孕妇宫颈中的表达, 进一步说明了 MMPs 与早产的宫颈管消退、诱发分娩有关。

子宫收缩力的变化与  $Ca^{2+}$  通道相关的 MLC 磷酸化和 RhoA/Rho 激酶信号传导系统的关系密

切<sup>[9-10]</sup>,导致子宫组织重构和收缩力改变,MMPs的表达参与了这个过程。研究<sup>[6]</sup>表明,机械牵张刺激通过增加MMPs的表达,可使骨骼肌和血管平滑肌的收缩力下降。牵张力变化对子宫收缩力的影响,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors,HIF)起到重要的核转录因子作用。当肌纤维收到牵张刺激以后,增加HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 的mRNA的表达,主要调节MMPs蛋白的表达与活性,尤其是MMP-9,牵张力通过提高MMPs的表达使子宫的收缩能力下降<sup>[11]</sup>,本研究中双胎妊娠子宫牵张力增大,子宫收缩力下降,对缩宫素的反应性下降,易发生产后出血,与动物实验的分子水平的研究<sup>[11]</sup>结果一致。

本实验显示子宫牵张力在递增的过程中,子宫收缩能力下降,主要表现为子宫平滑肌收缩的峰值、频度下降,增加了临床上双胎妊娠早产、产后出血的发生,从而给母儿带来危害。对待双胎妊娠要高度关注,劝导定期产检,如果妊娠晚期子宫持续过度高张状态,结合胎儿成熟情况,适时终止妊娠,并要积极防治产后出血。

### 参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 58-61.
- [2] Baroutis G, Mousiolis A, Mesogitis S, et al. Preterm birth trends in Greece, 1980-2008: a rising concern [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013, 92(5): 575-82.
- [3] Goldenberg R L, Culhane J F, Jams J D, et al. Epidemiology and causes of preterm birth [J]. Lancet 2008, 371(9606): 75-84.
- [4] Ajenifuja K O, Ovetunli I O, Orji E O, et al. Post-partum urinary retention in a teaching hospital in southwestern Nigeria [J]. J Obstet Gynaecol Res 2013, 39(8): 1308-13.
- [5] Li Y, Gallant C, Malek S, et al. Focal adhesion signaling is required for myometrial ERK activation and contractile phenotype switch before labor [J]. J Cell Biochem, 2007, 100(1): 129-40.
- [6] Yin Z, Sada A A, Reslan O M, et al. Increased MMPs expression and decreased contraction in the rat myometrium during pregnancy and in response to prolonged stretch and sex hormones [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(1): E55-70.
- [7] Gonzalez J M, 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.
- [8] Dubicke A, Akerud A, Sennstrom M, et al. Different secretion patterns of matrix metalloproteinases and IL-8 and effect of corticotropin-releasing hormone in preterm and term cervical fibroblasts [J]. Mol Hum Reprod, 2008, 14(11): 641-7.
- [9] 颜建英, 陈爱月, 黄科华, 等. 子宫平滑肌 RhoA/Rho 激酶表达与宫缩乏力性产后出血的关系 [J]. 国际妇产科杂志, 2012, 39(6): 601-5.
- [10] Friel A M, Curley M, Ravikumar N, et al. Rho A/Rho kinase mRNA and protein levels in human myometrium during pregnancy and labor [J]. Soc Gynecol Investiq, 2005, 12(1): 20-7.
- [11] Fujiwara S, Nakaqawa K, Harada H, et al. Silencing hypoxia-inducible factor-1 alpha inhibits cell migration and invasion under hypoxic environment in malignant gliomas [J]. Int J Oncol, 2007, 30(4): 793-802.

## The effects of twin pregnancy on uterine pull tension

Tao Zhiyun, Zhang Xiaohui, Zhang Ying, et al

(Dept of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To study the effects of the uterine contraction when the uterine pull tension of twin pregnancy has changed. **Methods** The uterine smooth muscle of single and twin pregnant women in the second trimester of pregnancy ( $26 \pm 6$ ) W and late pregnancy ( $37 \pm 6$ ) W were collected to be made into 30 strips each group, observed the change of uterine pull tension of single and twin pregnancy and the effects to uterine contraction, when oxytocin concentration gradient was stimulated. **Results** In Krebs solution, the uterine pull tension of late single pregnancy was bigger than that in the second trimester, and the uterine pull tension of late twin pregnancy was bigger than that in the second trimester, and the uterine pull tension of the second trimester of twin pregnancy was bigger than that of single pregnancy at the same time, and the uterine pull tension of late twin pregnancy was bigger than that of single pregnancy at the same time. There was statistical significance ( $P < 0.05$ ). With the progress of pregnancy, the uterine pull tension was enlarged. Moreover, the uterine contraction of late single pregnancy caused by the change of uterine pull tension was more obvious than that of late twin pregnancy under the oxytocin concentration gradient. There was statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The uterine contraction begins to decline with the uterine pull tension of twin pregnancy increases.

**Key words** twin pregnancy; uterine pull tension; uterine contraction; oxytocin