

· 临床 ·

益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇预防剖宫产后出血的疗效及对患者 FIB, D-二聚体水平的影响

杨兴爽¹, 熊亮^{2*}

(1. 临沂市沂水中心医院, 山东 临沂 276400; 2. 成都中医药大学, 成都 610000)

[摘要] 目的:探讨益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇预防剖宫产术后出血疗效及对患者纤维蛋白原(FIB), D-二聚体(D-dimer)水平的影响。方法:140例具有产科剖宫产指征及宫缩乏力高危因素的产妇按随机数字表法随机分为对照组($n=70$)和观察组($n=70$)。对照组在胎儿娩出后给予卡前列素氨丁三醇子宫宫体注射,观察组在对照组的基础上联合应用益母草注射液肌肉注射。观察比较两组患者术后2, 24 h出血量、产后出血发生率、药物注射后宫缩持续时间、产后子宫底下降速度、恶露持续时间、治疗前后 FIB, D-dimer 水平及不良反应发生情况。结果:与对照组相比,观察组术后2, 24 h出血量显著减少(234.5 ± 50.2) VS (356.2 ± 51.5), (309.7 ± 64.5) VS (443.3 ± 68.6) mL, 产后出血发生率明显降低(4.3% VS 14.3%), 药物注射后宫缩持续时间显著延长(3.43 ± 1.03) VS (1.62 ± 0.54) h, 产后子宫底下降速度更快(1.15 ± 0.24) VS (0.56 ± 0.13) $\text{cm} \cdot \text{d}^{-1}$, 恶露持续时间明显缩短(14.8 ± 4.7) VS (21.5 ± 6.2) d, FIB, D-dimer 水平显著下降(3.50 ± 0.24) VS (4.61 ± 0.42) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (1.21 ± 0.23) VS (3.47 ± 0.29) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 比较都有统计学差异($P < 0.05$)。治疗过程中,未出现严重不良反应,且不良反应发生率组间比较无统计学差异(18.6% VS 21.4%)。结论:益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇是剖宫产术后出血的一种有效预防方案,能够显著减少术后出血量,降低产后出血发生率,延长宫缩时间,促进产后恢复,改善血液高凝状态,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

[关键词] 益母草注射液; 卡前列素氨丁三醇; 剖宫产; 产后出血; 纤维蛋白原; D-二聚体

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0159-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180159

Curative Efficacy of Yimucao Injection Combined with Carboprost Tromethamine in Preventing Cesarean Section Postpartum Hemorrhage and on FIB and D-dimer Levels YANG Xing-shuang¹, XIONG Liang^{2*}
(1. Yishui Central Hospital of Linyi, Linyi 276400, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the curative efficacy of Yimucao injection combined with carboprost tromethamine in preventing cesarean section postpartum hemorrhage and on levels of fibrinogen (FIB) and D-dimer. **Method:** One hundred and forty cases of obstetric indications for cesarean section and with high risk factors of uterine inertia were divided into 2 groups equally according to random number table: the control group ($n=70$) and the observation group ($n=70$). After delivery of the fetus in cesarean section, the control group was treated with uterus injection of carboprost tromethamine, while the observation group was treated with intramuscular injection of Yimucao injection and uterus injection of carboprost tromethamine. Their 2, 24 h postoperative blood loss, the incidence of postpartum hemorrhage, duration of uterine contraction after the drug injection, lowering speed of uterine bottom after delivery, duration of lochia, level of FIB, D-dimer and adverse reactions were observed and compared. **Result:** In comparison with the control group, 2, 24 h postoperative blood loss were significantly lower (234.5 ± 50.2) VS (356.2 ± 51.5), (309.7 ± 64.5) VS (443.3 ± 68.6) mL and the

[收稿日期] 20150115(011)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81303209)

[第一作者] 杨兴爽, 副主任医师, 从事产科疾病的中西医结合治疗, Tel:13625492002, E-mail: qiyongqing19677@163.com

[通讯作者] *熊亮, 博士, 副教授, 从事中药提取有效成分的药理学及临床研究, Tel:028-87786531, E-mail: jj197501@163.com

incidence of postpartum hemorrhage was significantly lower (4.3% VS 14.3%) in the observation group (both $P < 0.05$). After the drug injection, the observation group had a significantly longer duration of uterine contraction (3.43 ± 1.03) VS (1.62 ± 0.54) h, quicker lowering speed of uterine bottom (1.15 ± 0.24) VS (0.56 ± 0.13) $\text{cm} \cdot \text{d}^{-1}$ and shorter duration of lochia (14.8 ± 4.7) VS (21.5 ± 6.2) d than those in the control group (all $P < 0.05$). And level of FIB (3.50 ± 0.24) VS (4.61 ± 0.42) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-dimer (1.21 ± 0.23) VS (3.47 ± 0.29) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ in the observation group was respectively lower than that in the control group after the treatment (both $P < 0.05$). During the treatment, there was no case of severe adverse reaction and no statistical difference in inter-group comparison of the incidence of adverse reactions (18.6% VS 21.4%). **Conclusion:** Therapy of Yimucao injection combined with carboprost tromethamine was effective in the prevention of cesarean section postpartum hemorrhage, and could effectively reduce postoperative blood loss, decrease the incidence of postpartum hemorrhage, lengthen duration of uterine contraction, promote postpartum recovery and mitigate high blood coagulation, with minor adverse reactions. It is worth further studies in clinic.

[Key words] Yimucao injection; carboprost tromethamine; cesarean section; postpartum hemorrhage; fibrinogen; D-dimer

产后出血是指胎儿娩出后的 24 h 内产妇失血量超过 500 mL 的产科常见严重并发症,如果治疗不及时,病情可能进展为呼吸窘迫综合征、循环衰竭,威胁产妇生命,是导致产妇死亡的首位原因。与正常阴道分娩相比,剖宫产产妇产后出血发生率显著增加^[1-2]。相关数据显示,产后出血病因中,50% 以上是由子宫收缩乏力导致^[3-4]。因此,加强子宫收缩,防治子宫收缩乏力性出血对降低剖宫产产后出血发生率具有重要临床意义。目前,临床上有多种加强子宫收缩的药物,但疗效不一^[5],有待进一步的研究探讨其疗效及安全性。卡前列素氨丁三醇是一种钙离子载体,能够通过提高钙离子浓度而刺激促进子宫平滑肌收缩,在产后出血的预后和治疗中取得一定疗效^[6-7]。益母草是一种中药制剂,在缩宫止血、促进子宫复旧方面具有重要作用^[8]。临床研究显示^[9-10],无论是单药治疗,还是联合用药,益母草在预防产后出血中均具有良好疗效。目前,关于益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇预防剖宫产产后出血的研究较少,尤其是二者联合治疗对剖宫产患者纤维蛋白原(fibrinogen, FIB), D 二聚体(D-dimer)水平的影响研究甚少。本研究旨在探讨益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇预防剖宫产产后出血疗效及对患者 FIB, D-dimer 水平的影响,以期预防剖宫产产后出血的选药提供更多临床证据。

1 对象与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月—2014 年 10 月于本科住院的符合入选标准的产妇共 140 例,作为研究对象,随机分为对照组($n = 70$)和观察组($n = 70$)。对照组年龄 21 ~ 37 岁,平均(29.0 ± 5.2)岁;

孕周 36 ~ 42 周,平均(38.3 ± 2.6)周;高危因素包括:巨大儿 24 例,羊水过多 15 例,双胎妊娠 8 例,前置胎盘 23 例。对照组年龄 20 ~ 35 岁,平均(28.8 ± 6.0)岁;孕周 36 ~ 42 周,平均(37.9 ± 2.3)周;高危因素:巨大儿 22 例,羊水过多 18 例,双胎妊娠 10 例,前置胎盘 20 例。两组产妇在年龄、孕周、高危因素比例等一般资料方面比较差异不显著,具有可比性。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:所有产妇符合剖宫产指征,且存在子宫收缩乏力的高危因素;排除标准:排除自身免疫系统疾病、血液系统疾病、高血压、肝肾疾病及药物应用禁忌产妇;本研究经本院伦理委员会批准,产妇及家属对研究中的治疗方案知情同意,依据自愿原则参与本研究。

1.3 治疗 所有入选产妇均采用子宫下段横切口剖宫产术,胎儿娩出后,对照组给予卡前列素氨丁三醇注射液(常州四药制药有限公司,国药准字 H20094183)250 μg 宫体内注射,观察组在对照组治疗的基础上联合应用益母草注射液(成都第一药业有限公司,国药准字 Z51021448)40 mg 肌肉注射,之后 20 mg 肌肉注射,连续 2 d。

1.4 观察指标 应用称重法测量产妇产后出血量,计算方法:出血量 = [胎儿娩出后接血敷料湿重(g) - 接血前敷料干重(g)]/1.05(血液比重, $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。计算比较两组产妇术后 2, 24 h 出血量、产后出血发生率、药物注射后子宫收缩持续时间、子宫底下降速度、恶露持续时间。于治疗前后,抽取产妇静脉血,检测比较血浆 FIB 及 D-dimer 水平,其中 FIB 采用免疫比浊法, D-dimer 采用 ELISA 法(试剂

盒购于上海研谨生物科技有限公司)检测。治疗过程中,观察不良反应发生情况。

1.5 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 20.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较分析,计数资料采用 χ^2 检验比较分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后出血量及产后出血率比较 与对照组相比,观察组术后 2,24 h 出血量显著减少,且产后出血发生率显著降低,比较都有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组术后出血量及产后出血率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)
Table 1 Comparison of bleeding volume after operation and incidence of postpartum hemorrhage between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	术后 2 h 出血量	术后 24 h 出血量	产后出血 /例 (%)
	/mL	/mL	
对照	356.2 ± 51.5	443.3 ± 68.6	10 (14.3)
观察	234.5 ± 50.2 ¹⁾	309.7 ± 64.5 ¹⁾	3 (4.3) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.2 两组宫缩持续时间、子宫底下降速度及恶露持续时间比较 与对照组相比,观察组药物注射后宫缩持续时间显著延长,产后子宫底下降速度更快,恶性持续时间明显缩短,比较都有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组宫缩持续时间、子宫底下降速度及恶露持续时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 2 Comparison of duration of uterine contraction, lowering speed of uterine bottom and duration of lochia ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	宫缩持续时间	子宫底下降速度	恶露持续时间
	/h	/cm·d ⁻¹	/d
对照	1.62 ± 0.54	0.56 ± 0.13	21.5 ± 6.2
观察	3.43 ± 1.03 ¹⁾	1.15 ± 0.24 ¹⁾	14.8 ± 4.7 ¹⁾

2.3 两组治疗前后 FIB, D-dimer 比较 治疗后,对照组 FIB, D-dimer 水平无明显改变,观察组上述指标较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 FIB, D-dimer 水平显著下降,比较都有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应 对照组共 15 例 (21.4%) 发生不良反应,一过性血压升高 4 例,恶心 3 例,呕吐 3 例,胸闷 5 例;观察组共 13 例 (18.6%) 发生不良反应,一过性血压升高 3 例,恶心 3 例,呕吐 4 例,胸闷 3 例。对症处理后,患者症状均缓解。治疗过程中,无

表 3 两组治疗前后 FIB, D-dimer 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 3 Comparison of level of FIB, D-dimer before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	FIB/g·L ⁻¹		D-dimer/mg·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.65 ± 0.30	4.61 ± 0.42	3.51 ± 0.32	3.47 ± 0.29
观察	4.70 ± 0.51	3.50 ± 0.24 ^{1,2)}	3.54 ± 0.41	1.21 ± 0.23 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

其他严重不良反应,且不良反应发生率组间比较无统计学意义。

3 讨论

产后出血是产科常见的并发症,其发病原因多样,主要有宫缩乏力、胎盘组织功能异常、软产道损伤以及凝血功能障碍,其中宫缩乏力最为常见^[11-12]。与正常阴道分娩相比,剖宫产产妇通常存在巨大儿、多胎妊娠、前置胎盘等引起宫缩乏力的高危因素,再加上麻醉、手术操作的影响,其产后出血发生率显著增加,给产妇及婴儿带来严重威胁^[13]。因此,预防剖宫产产后出血是剖宫产术过程中的一个重要环节。

卡前列素氨丁三醇注射液是前列腺素 2 α 的一种衍生物,是一种钙离子载体,主要通过提高肌细胞内、胞浆内钙离子浓度及直接刺激缝隙连接形成诱发平滑肌收缩的机制达到刺激子宫肌层协调有力收缩的作用^[14-15]。该药半衰期相对较长,生物活性显著优于传统前列腺素类物质,已经应用到产后出血的预防治疗中^[16]。益母草注射液是传统的中药药物,具有活血化瘀、缩宫止血、促进子宫复旧、修复子宫内膜损伤等多种功效^[17-18]。现代药理学已经证实,该药能够增加子宫收缩的幅度、频率及张力,其强度与剂量呈正比,且无血压升高等不良反应^[19]。姚叶珊等^[20]研究发现,在缩宫素的基础上联合应用益母草注射液,可以显著减少产后出血量,缩短恶露时间,在预防及治疗产后出血中疗效确切。本研究中,与对照组相比,观察组术后出血量减少,产后出血发生率减低,且胎儿娩出后子宫收缩时间延长、子宫底下降速度增快、恶露持续时间缩短,结果表明益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇可以通过协同作用,共同促进子宫收缩及产后子宫恢复,更有效地预防产后出血发生。

相关研究显示,血液高凝与产后出血密切相关^[21]。FIB 和 D-dimer 是反映机体血液流变学的常用指标。其中, FIB 由肝脏合成,其水平升高时,容

易形成血栓^[22]。*D*-dimer 是交联纤维蛋白的一种降解产物,其水平升高表明机体高凝状态及纤溶亢进,对产后出血具有一定预测作用^[23-24]。及时纠正产妇血浆 FIB,*D*-dimer 水平对产后出血的预防及治疗具有重要意义。研究表明^[25],益母草注射液具有显著改善血液流变学的作用,可以明显抑制血小板、红细胞聚集及血栓形成,在一定程度上解除凝血功能障碍,从而有效改善出血结局。然而,目前关于益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇对剖宫产后血浆 FIB,*D*-dimer 水平影响的研究较少。本研究中,与对照组相比,观察组治疗后血浆 FIB,*D*-dimer 水平显著下降,结果表明该联合方案可以降低产妇 FIB,*D*-dimer 水平,有效改善血液高凝状态,这可能是其减少术后出血、降低产后出血发生率的一个作用机制。

综上所述,益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇是剖宫产产后出血的一种有效预防方案,能够显著减少术后出血量,降低产后出血发生率,延长宫缩时间,促进产后恢复,改善血液高凝状态,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

[参考文献]

[1] Sahhaf F, Abbasalizadeh S, Ghojzadeh M, et al. Comparison effect of intravenous tranexamic acid and misoprostol for postpartum haemorrhage[J]. Niger Med J, 2014, 55(4):348-353.

[2] 罗琳,赵晓霖. 产后出血的急救措施及原因分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3):188-190.

[3] 张兰. 子宫缝合术联合欣母沛治疗子宫收缩乏力性产后出血的临床研究[J]. 医学综述, 2014, 20(10):1901-1902.

[4] 赵相娟,张梅娜,张涛,等. 产后出血的影响因素分析及预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(2):108-111.

[5] 左月英,韦卉. 产后出血药物治疗进展[J]. 海南医学, 2009, 20(9):132-134.

[6] 汪新妮,彭幼,朱燕虹,等. 预防性宫体注射卡前列素氨丁三醇在产后出血高危因素孕妇剖宫产术中的效果[J]. 广东医学, 2012, 33(5):696-697.

[7] 马小娟,魏新亭,谷爱伟,等. 卡前列素氨丁三醇预防妊娠期高血压患者产后出血的效果观察[J]. 山东医药, 2014(24):38-39.

[8] 王忠华. 缩宫素联合益母草注射液预防产后出血的临床疗效[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 35(5):3917-3919.

[9] 刘华容. 益母草注射液在剖宫产缩宫止血中的应用及安全性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35

(12):32-34.

[10] 俞秋珍. 益母草注射液联合卡孕栓预防产后出血 128 例[J]. 中国药业, 2012, 21(12):92-93.

[11] 肖兵,熊庆. 产后出血诊疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(1):2-4.

[12] 张方芳,徐永莲,刘兴会,等. 产后出血原因及相关危险因素 135 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(2):144-146.

[13] Fotopoulou C, Dudenhausen J W. Uterine compression sutures for preserving fertility in severe postpartum haemorrhage: an overview 13 years after the first description[J]. J Obstet Gynaecol, 2010, 30(4):339-349.

[14] 谢蓉蓉. 卡前列素氨丁三醇注射液治疗产后出血 78 例[J]. 中国药业, 2012, 21(23):95-96.

[15] 陈惠芬. 卡前列素氨丁三醇注射液治疗产后出血 40 例的疗效观察及护理体会[J]. 中国药业, 2013, 22(5):85-86.

[16] 谷红梅. 118 例宫缩乏力性产后出血的治疗分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(30):33-35.

[17] 何丽,杨俊毅,张静,等. 益母草注射液与缩宫素联合应用预防产后出血的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(11):1571-1573.

[18] 吴小妹,李跃萍,胡春霞,等. 益母草注射液在双胎妊娠剖宫产中的应用观察[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(8):691-692.

[19] 林建华,林其德,刘兴会,等. 阴道分娩中益母草注射液预防产后出血促进子宫收缩的多中心临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(1):44-47.

[20] 姚叶珊,文斌,曾雨玲,等. 益母草注射液联合缩宫素预防产后出血的效果[J]. 广东医学, 2012, 33(16):2501-2503.

[21] Chauleur C, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Some hemostasis variables at the end of distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(12):2067-2074.

[22] 李怀玉. 常规凝血指标及 *D*-二聚体与产后出血的关系研究[J]. 中国基层医药, 2009, 16(1):30-31.

[23] 崔文华,葛军,李娜,等. 低分子肝素钙改善妊娠晚期血钙、FIB、*D*-二聚体水平预防产后出血的研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(23):3751-3752.

[24] 郑君,张春花,林森,等. 临产孕妇血浆 *D*-二聚体水平对产后 DIC 的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 34(10):1253-1255.

[25] 赵小梅,谢晓芳,熊亮,等. 益母草注射液主要提取成分对凝血系统影响的筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4):128-130.

[责任编辑 邹晓翠]