

〔文章编号〕 1007-0893(2021)22-0151-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.22.057

不同药物治疗宫缩乏力性产后出血的效果

谭玉杰 孙亚兰 陈鹤成 冯萃华 刘玉钱

(洛阳市中心医院, 河南 洛阳 471000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨对于宫缩乏力性产后出血患者, 应用卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇治疗对患者 RAS 同源基因家族成员 A (RhoA)、Rho 激酶 I (ROCK I)、Rho 激酶 II (ROCK II) 蛋白水平的影响。**方法:** 选取 2018 年 1 月至 2021 年 3 月洛阳市中心医院收治的 60 例宫缩乏力性产后出血患者为研究对象, 按随机数字表法分成观察组和对照组, 各 30 例。所有患者均给予缩宫素, 对照组采取卡前列甲酯栓治疗, 观察组采取卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇治疗, 比较两组患者产后出血情况、治疗前后蛋白水平、治疗前后血清指标水平变化以及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者产后 2 h、24 h 出血量均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 RhoA、ROCK I、ROCK II 蛋白水平均较治疗前提高, 且观察组 RhoA、ROCK I 与 ROCK II 蛋白水平明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者各项血清指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 B 型利钠肽 (BNP)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平均较治疗前降低, 且观察组各项指标显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 应用卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇治疗宫缩乏力性产后出血, 可以明显减少患者产后出血量, 提高 RhoA、ROCK I、ROCK II 蛋白水平, 降低血清 BNP、FIB、D-D 水平, 且不良反应发生率低。

〔关键词〕 宫缩乏力性产后出血; 卡前列甲酯栓; 卡前列素氨丁三醇

〔中图分类号〕 R 714.46⁺¹ 〔文献标识码〕 B

产后出血是产科常见的一种并发症, 主要是指胎儿娩出 24 h 后产妇子宫出血量超过 500 mL, 出血严重者甚至可见失血性休克, 部分甚至还需被迫将子宫切除以进行止血, 如此严重威胁产妇的生命健康^[1]。引起产后出血的原因多种多样, 其中最常见病因为宫缩乏力, 占有产后出血病因的 80%。针对宫缩乏力性产后出血, 目前采取缩宫素治疗虽然有一定疗效, 但是却无法取得满意的效果^[2]。相关研究表明, 卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇能明显提高子宫收缩力, 对于子宫止血的干预有一定效果^[3]。本研究中, 探讨对于宫缩乏力性产后出血患者, 应用卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇对患者 RAS 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family, member A, RhoA)、Rho 激酶 I (Rho-associated protein kinase I, ROCK I)、Rho 激酶 II (Rho-associated protein kinase II, ROCK II) 蛋白水平的影响, 详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 3 月本院收治的 60 例宫缩乏力性产后出血患者为研究对象, 按随机数字表法分成观察组和对照组, 各 30 例。观察组中, 年龄 21~36 岁, 平均

(27.12 ± 1.45) 岁; 孕周 37~41 周, 平均 (38.72 ± 0.71) 周; 孕次 1~4 次, 平均 (2.23 ± 0.36) 次。对照组中, 年龄 21~37 岁, 平均 (26.98 ± 1.42) 岁; 孕周 37~41 周, 平均 (38.81 ± 0.72) 周; 孕次 1~4 次, 平均 (2.31 ± 0.37) 次。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 均符合《妇产科学》^[4]关于产后出血相关诊断标准, 主要是胎盘娩出后发生突然的阴道出血或者持续性出血, 24 h 内阴道出血量大于 500 mL, 同时经 B 超检查显示宫体松弛及轮廓不清。(2) 临床资料完整并且对本研究所用药物无过敏反应。(3) 患者均知情并同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 凝血功能障碍及软产道裂伤所致产后出血者、重要脏器功能严重障碍者。(2) 合并青光眼、急性盆腔炎及消化道溃疡等疾病者。(3) 行动能力不全及精神疾病者。

1.2 方法

两组患者在胎儿娩出后即刻给予缩宫素注射液 (马鞍山丰原制药有限公司, 国药准字 H34020474) 20 U 静脉滴注。

在此基础上为对照组应用卡前列甲酯栓 (东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 国药准字 H10800007, 规格

〔收稿日期〕 2021-09-16

〔作者简介〕 谭玉杰, 女, 副主任医师, 主要研究方向是产科。

250 mg) 治疗, 于产后 1 h 将 2 粒药物塞入患者肛门, 每隔 6 h 用药 1 次, 产后 24 h 停止用药。观察组则是在对照组的 治疗基础上, 为患者加用卡前列素氨丁三醇注射液 (Pharmacia & Upjohn Company, 批准文号 H20120388, 规格 1 mL:250 μg) 治疗, 于产后给予子宫肌内注射 1 mL 的药物, 每隔 15 min 重复应用, 剂量维持在每天 2 mg 以下, 产后 24 h 停止用药。

1.3 观察指标

(1) 统计产后 2 h、24 h 出血量, 主要经称重法或者容积法进行测量。使用称重法换算成血液毫升数的计算公式主要是手术布类在手术前后的重量之差 (g) /1.05, 消毒卫生垫在使用前后的重量之差 (g) /1.05。(2) 治疗前后应用蛋白质印迹法测定子宫平滑肌组织 RhoA 蛋白、ROCK I 与 ROCK II 蛋白水平。(3) 血清指标水平。治疗前、治疗 3 d 后, 均采集两组患者空腹静脉血液 4 mL, 加入抗凝试管中, 以 3000 r · min⁻¹ 的速度持续离心 15 min 分离血清, 应用酶联免疫分析法检测 B 型利钠肽 (B type natriuretic peptide, BNP) 水平; 采取免疫比浊法检测纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平; 采取酶联免疫吸附法检测 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 水平。(4) 不良反应。主要包括消化道反应、心率加快、面色潮红。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者产后出血量比较

观察组患者产后 2 h、24 h 出血量均低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者产后出血量比较 (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$, mL)

组别	产后 2 h	产后 24 h
对照组	211.15 ± 30.25	245.56 ± 34.42
观察组	148.25 ± 26.65 ^a	166.25 ± 28.86 ^a

与对照组同时点比较, ^a*P* < 0.05

2.2 两组患者治疗前后 RhoA、ROCK I 与 ROCK II 蛋白水平比较

治疗前, 两组患者各蛋白水平均无显著差异 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者 RhoA、ROCK I、ROCK II 蛋白水平均较治疗前提高, 且观察组 RhoA、ROCK I 与 ROCK II 蛋白水平明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 RhoA、ROCK I 与 ROCK II 蛋白水平比较 (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$, g · L⁻¹)

组别	时间	RhoA	ROCK I	ROCK II
对照组	治疗前	0.37 ± 0.08	0.31 ± 0.08	0.32 ± 0.06
	治疗后	0.51 ± 0.11 ^b	0.36 ± 0.12 ^b	0.36 ± 0.08 ^b
观察组	治疗前	0.36 ± 0.08	0.31 ± 0.07	0.32 ± 0.06
	治疗后	0.58 ± 0.14 ^{bc}	0.42 ± 0.13 ^{bc}	0.39 ± 0.11 ^{bc}

与同组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05

注: ROCK I—Rho 激酶 I; ROCK II—Rho 激酶 II; RhoA—RAS 同源基因家族成员 A

2.3 两组患者治疗前后血清指标水平比较

治疗前, 两组患者各项血清指标比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者血清 BNP、FIB、D-D 水平均较治疗前降低, 且观察组各项指标显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清指标水平比较 (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BNP/pg · mL ⁻¹	FIB/g · L ⁻¹	D-D/mg · L ⁻¹
对照组	治疗前	199.25 ± 24.84	4.85 ± 0.61	3.62 ± 0.53
	治疗后	81.14 ± 8.41 ^d	4.05 ± 0.51 ^d	2.21 ± 0.29 ^d
观察组	治疗前	198.89 ± 25.01	4.82 ± 0.62	3.65 ± 0.55
	治疗后	46.25 ± 5.51 ^{de}	3.21 ± 0.42 ^{de}	1.45 ± 0.22 ^{de}

与同组治疗前比较, ^d*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^e*P* < 0.05

注: BNP—B 型利钠肽; FIB—纤维蛋白原; D-D—D-二聚体

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者发生 2 例不良反应, 1 例为消化道反应, 1 例为心率加快, 总发生率为 6.67% (2/30); 对照组患者发生 2 例消化道反应、1 例心率加快及 1 例面色潮红, 总发生率为 13.33% (4/30)。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 并且不良反应均较轻, 无需对症干预可自行缓解, 不影响疗程。

3 讨论

产后出血是产妇分娩后常见的情况, 是分娩期严重的并发症, 是导致孕产妇死亡的四大原因之一。在我国产后出血近年来一直是引起孕产妇死亡的第一位原因, 特别是在医疗落后地区这一情况更加突出。产后出血的原因多样, 其中宫缩乏力性产后出血的占比高, 这也是引起产妇死亡的主要原因之一。临床中对宫缩乏力性产后出血多是应用缩宫素治疗, 该药物可模拟人体正常子宫平滑肌的收缩作用, 然而在作用发挥时需依赖体内缩宫素受体, 因而导致药物浓度降低, 引起一些不良反应发生^[5]。

卡前列甲酯栓是常用的收缩子宫的药物, 无需经胃肠道吸收, 是产后大出血的常用抢救药物, 然而药物半衰期较短, 往往需重复多次给药, 期间容易产生不良反应, 因而致使患者耐受性较差^[6]。本研究探讨对宫缩乏力性产后出血, 在卡前列甲酯栓的基础上加用卡前列素氨丁三醇治疗的效果。研

究结果显示观察组产后 2 h、24 h 出血量均低于对照组，提示联合用药的干预效果满意。分析原因主要是卡前列素氨丁三醇可通过钙离子载体，对缝隙连接产生刺激性，加强子宫平滑肌收缩张力及增加子宫内压力，迅速关闭创面血窦及血管^[7]。将卡前列素氨丁三醇联合卡前列甲酯栓一同干预产后出血，可以起到联合作用的效果，有效预防并减少产后出血的发生。

ROCK 属于丝苏氨酸蛋白激酶，主要包含 ROCK I、ROCK II 两种异构体，属于 RhOA 蛋白下游靶分子，受到活化的 RhOA、ROCK 均可明显增强子宫平滑肌的收缩力，若是 RhOA 蛋白的表达量下降，可以明显抑制 RhOA/ROCK 的作用，抑制子宫平滑肌的收缩，从而使宫缩乏力性产后出血的发生率降低^[8]。宫缩乏力性产后出血的患者，子宫平滑肌组织部位的 RhOA 蛋白表达水平降低，体内肽类激素的合成受到明显抑制，致使 ROCK I、ROCK II 蛋白表达水平下降。本研究结果显示，经治疗后两组患者 RhOA、ROCK I、ROCK II 蛋白水平均较治疗前提高，而观察组治疗后各项指标显著高于对照组，提示卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇一同给药干预宫缩乏力性产后出血的效果显著。

对宫缩乏力性产后出血患者，发病后在凝血指标上会发生改变，具体表现为 BNP、FIB、D-D 水平的升高。其中 BNP 主要是由心房以及心室内心肌细胞受刺激后分泌的氨基酸物质，主要的作用是扩张血管以及使肾脏排出多余的水分、盐分以及抑制神经过度兴奋，现阶段 BNP 属于最为常见的心衰生物标志物之一，对于评估心衰严重程度以及预后具有积极作用。FIB 则是有肝细胞合成并且分泌的一种糖蛋白，能够参与到机体凝血以及止血过程，在血小板发生破裂后会释放出凝血致活酶，经钙离子作用催化凝血酶原转为凝血酶^[9]。FIB 能够起到阻塞血管的作用，阻止机体过度出血，但是 FIB 的产物陷窝蛋白却可降低凝血酶活性水平，促进组织血运的重建以及使伤口愈合、组织修复。D-D 属于最简单的一种纤维蛋白降解产物，该项指标的增高常常表明机体处在血液高凝状态以及继发性纤维蛋白溶解亢进，该指标的测定对血栓性疾病诊断、疗效评估以及预后判断的价值突出^[10]。本研究结果显示，两组患者治疗后在 BNP、FIB、D-D 水平上较治疗前降低，而观察组治疗后各指标显著低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示采取卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇可明显改善产后出血情况，并且安全性好。分析原因主要是卡前列甲酯栓具有调节宫缩能力的作用，协同缩宫素用药使得宫缩发生及减少产后出血量；卡前列素氨丁三醇则是刺激肌细胞间隙连接，可阻断环磷腺苷的形成，明显提高钙离子含量及促进宫缩，通过联合给药方式

可减少产后出血情况，使得凝血功能改变。此外本研究结果还显示，两组患者治疗期间不良反应总发生率无显著差异 ($P > 0.05$)，提示联合给药的安全性高。分析原因主要是药代动力学上，卡前列甲酯栓在停药后血液中药物会迅速降至对机体无反应的水平，给药后大约 6~9 h 主要是从尿液代谢排出。卡前列素氨丁三醇同样代谢迅速，一般注射 2 h 后浓度会降至较低值，临床中给予药物联合干预安全性较好。但是本研究也存在一定的局限性，主要是研究属于单中心研究方式，且研究样本较少，使得研究结果可能存在一些局限性，所以后续也可通过多中心大样本研究获得更有价值的结果。

综上所述，应用卡前列甲酯栓联合卡前列素氨丁三醇治疗宫缩乏力性产后出血的效果较好，可减少产后出血量，提高 RhOA、ROCK I、ROCK II 蛋白水平，降低血清 BNP、FIB、D-D 水平，同时患者治疗期间不良反应发生率低。

[参考文献]

- (1) 李春霞. 卡前列素氨丁三醇联合卡前列甲酯栓及缩宫素注射液在难治性宫缩乏力性产后出血患者中的应用 (J). 河南医学研究, 2019, 28(16): 2997-2998.
- (2) 李萍. 卡前列甲酯栓辅助治疗对患者应激指标及产后出血的影响 (J). 临床研究, 2018, 26(8): 50-52.
- (3) 姜小华, 王敏, 冯亚娟, 等. 卡前列甲酯栓与卡前列素氨丁三醇联合缩宫素对瘢痕子宫剖宫产患者产后出血的影响 (J). 当代医学, 2019, 25(16): 14-16.
- (4) 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 (M). 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- (5) 刘敬莉. 卡前列素氨丁三醇注射液联合护理干预治疗宫缩乏力性产后出血患者的疗效 (J). 中国继续医学教育, 2018, 10(23): 171-172.
- (6) 曲晓文. 卡前列素氨丁三醇联合卡前列甲酯栓预防剖宫产患者产后出血的效果 (J). 中国民康医学, 2020, 32(7): 66-68.
- (7) 白静, 李毅, 李娜, 等. 卡前列素氨丁三醇联合宫腔纱条填塞治疗宫缩乏力性产后出血效果观察 (J). 西部医学, 2018, 30(5): 728-731.
- (8) 吴宏宇. 卡前列甲酯栓与米索前列醇治疗产后出血效果及对血清 NO、NOS 水平的影响 (J). 中国计划生育学杂志, 2018, 26(11): 1048-1051.
- (9) 曹元秀, 姚建均, 刘双林, 等. 联合检测血清 BNP 及血浆纤维蛋白原、D-二聚体、抗凝血酶 -II 对产妇产后出血预测的应用价值 (J). 国际检验医学杂志, 2017, 38(A1): 108-110.
- (10) 熊英, 马宏莲, 罗红霞. 卡前列素氨丁三醇在产后出血者中的临床效果及对 FIB、D-D 水平的影响 (J). 河北医科大学学报, 2019, 40(7): 807-809, 814.