

米索前列醇联合马来酸麦角新碱治疗产后出血90例分析

杨帆^{1a}, 郑雪绒^{1a}, 杨鉴冰², 杨磊^{1b*}, 张瑾^{1a}

(1. 西安医学院第二附属医院 a. 产二科; b. 神经外科, 西安 710038; 2. 陕西中医药大学附属医院 妇科, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】目的 探索米索前列醇联合马来酸麦角新碱治疗产后出血的效果。**方法** 选取2017年1月至2019年1月西安医学院第二附属医院收治的产后出血患者90例作为研究对象, 采用分层随机抽样分为单药组和联合组, 各45例。单药组患者使用马来酸麦角新碱治疗, 联合组患者联合使用马来酸麦角新碱和米索前列醇治疗。对2组患者产后出血情况、治疗效果及不良反应发生情况进行统计, 并检测2组患者治疗前后凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、子宫平滑肌组织中RhoA和ROCK的蛋白表达水平。**结果** 联合组患者止血时间短于单药组, 用药后各时间点出血量低于单药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者FIB、D-二聚体、APTT、PT水平均低于治疗前, 且联合组患者FIB、D-二聚体、APTT、PT水平低于单药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者子宫平滑肌组织中RhoA、ROCK蛋白表达水平均高于治疗前, 且联合组患者子宫平滑肌组织中RhoA、ROCK蛋白表达水平高于单药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者治疗总有效率高于单药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者治疗过程中总不良反应发生率高于单药组, 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 米索前列醇联合马来酸麦角新碱可有效改善产后出血患者的凝血功能, 抑制出血症状, 降低机体应激反应, 增强患者子宫平滑肌收缩作用, 效果显著。

【关键词】 米索前列醇; 马来酸麦角新碱; 产后出血; Rho激酶; D-二聚体

【中图分类号】 R984

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)01-0069-05

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020.01.016

The effect of misoprostol combined with ergonovine maleate on the treatment of postpartum hemorrhage

YANG Fan^{1a}, ZHENG Xue-rong^{1a}, YANG Jian-bing², YANG Lei^{1b*}, ZHANG Jin^{1a}

(1. a. Department of Obstetrics and Gynecology; b. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China; 2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of misoprostol combined with ergonovine maleate on the treatment of postpartum hemorrhage. **Methods** Ninety patients with postpartum hemorrhage admitted to Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College from January 2017 to January 2019 were selected as the subjects. They were randomly divided into single drug group and combined group with 45 cases each. The patients in single-drug group were treated with ergonovine maleate, while the patients in combined group were treated with ergonovine maleate and misoprostol. The hemorrhage, therapeutic effect and adverse reactions were analyzed. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), RhoA and ROCK protein levels in uterine smooth muscle tissue were measured before and after treatment. **Results** The hemostasis time of the combined group was shorter than that of the single drug group, and the amount of bleeding at each time point was lower than that of the single drug group ($P < 0.05$). After treatment, FIB, D-dimer, APTT and PT in the 2 groups was lower than those before treatment, FIB, D-dimer, APTT and PT in the combined group was lower than those in the single drug group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RhoA ROCK protein in uterine smooth muscle tissue of the 2 groups

作者简介: 杨帆, 女, 硕士研究生, 主治医师; 研究方向: 中西医治疗子宫疾病的临床与实验研究; E-mail: yam3474@163.com

*通信作者: 杨磊, 硕士研究生, 副主任医师; 研究方向: 神经科学; E-mail: dao5878@163.com

were higher than those before treatment, and the levels of RhoA ROCK protein in uterine smooth muscle tissue of the combined group were higher than that of the single drug group ($P < 0.05$). The total effective rate of the combined group was higher than that of the single drug group ($P < 0.05$). The incidence of total adverse reactions in the combined group was higher than that in the single drug group, and there was no significant difference between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Misoprostol combined with ergonovine maleate can effectively improve the coagulation function, inhibit the symptoms of postpartum hemorrhage, reduce the body's stress response, and enhance the contraction of uterine smooth muscle in patients with postpartum hemorrhage.

【Key words】 misoprostol; ergonovine maleate; postpartum hemorrhage; Rho kinase; D-dimer

产后出血是指胎儿娩出后24 h内,阴道分娩者出血量 ≥ 500 mL,剖宫产者 ≥ 1000 mL,属于分娩的严重并发症,也是我国孕产妇死亡的首要原因^[1]。目前临床上多应用宫缩素对产后出血进行治疗,但效果并不理想^[2]。马来酸麦角新碱是一种广泛的促进子宫收缩药物,可直接作用于子宫平滑肌,促进子宫平滑肌强直收缩,压迫胎盘种植处的子宫肌内血管,最终起到止血效果,目前临床上马来酸麦角新碱主要被用于预防产后或流产后预防和治疗由于子宫收缩无力或缩复不良所致子宫出血^[3]。米索前列醇是一种前列腺素E衍生物类物质,可增强子宫内压和子宫张力,充分软化宫颈中的纤维组织,调节产妇产后子宫收缩幅度和频率,进而起到子宫止血的效果,且其在口服2.5 min后即可引起子宫收缩,半衰期为1.5 h,作用持续时间较长,可维持子宫处于较长时间的收缩状态,用于产妇产后2 h内出血的止血治疗中^[4]。本研究旨在探索2种药物联用是否可进一步增强产后出血患者子宫平滑肌的收缩功能,改善出血症状。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2017年1月至2019年1月西安医学院第二附属医院(以下简称我院)收治的产后出血患者90例作为研究对象。纳入标准:符合《妇产科学》2013年版^[5]中产后出血的诊断标准,24 h内阴道分娩者失血量超过500 mL,剖宫产者失血量达到1000 mL。排除标准:对本次研究药物过敏;存在前列腺类药物禁忌证;因软产道损伤、凝血功能障碍、胎盘等所致的产后出血患者;合并妊娠合并症;合并子宫肌瘤、生殖道畸形;心、肝、肾功能不全的患者。本次研究所有患者及其家属均知情,均签署了知情同意书,且经过我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 为避免疾病较轻或者较重患者分

配不均,采用分层随机抽样将所有患者分为单药组和联合组,各45例。

1.2.2 治疗方法 2组患者在新生儿肩分娩后给予常规的缩宫素5 u混合补液静脉滴注,当患者阴道出血量超过300 mL时给予卡贝缩宫素。单药组在此基础上臀部肌肉注射马来酸麦角新碱注射液(生产厂家:成都倍特药业有限公司,规格:1 mL:0.5 mg,批准文号:国药准字H32024525),注射剂量为0.2 mg。联合组联合使用马来酸麦角新碱和米索前列醇(生产厂家:华润紫竹药业有限公司,规格:0.2 mg,批准文号:国药准字H20000668),阴道置入米索前列醇,每次200 μ g,根据患者病情必要时舌下含服米索前列醇,直至患者出血得到控制,马来酸麦角新碱用法用量同单药组。

1.2.3 观察指标 ①出血情况评价。对2组患者止血时间进行统计,并记录患者用药后0.5、2、24 h出血量,所有患者均使用会阴垫,在不同时间点对患者会阴垫使用前称重,2者的差即为血液的重量,根据1 mL=1.05 g,换算出血量。②凝血功能评价。分别抽取2组患者治疗前和治疗后6 h空腹静脉血3 mL,以3000 r/min,20 min离心处理,取上层血清,-80 $^{\circ}$ C环境中保存,待用。使用全自动凝血分析仪(迈瑞BS-490)对2组患者治疗前后凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体(D-dimer)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)变化进行检测。③RhoA、ROCK蛋白水平检测。治疗前出现子宫质软、出血增多以及子宫轮廓不清时切取患者子宫下段切口上缘少许子宫平滑肌组织,治疗后取患者子宫下段切口上缘少许子宫平滑肌组织,之后迅速将取得的子宫平滑肌组织置于备好的4 $^{\circ}$ C K-H溶液中保存,待用。使用Western blot检测2组患者治疗前后子宫

平滑肌组织中RhoA、ROCK蛋白表达量,使用软件分析蛋白条带灰度值,设置内参蛋白为GAPDH。④疗效。参照《产后出血的预防和处理指南》^[6]对患者治疗效果进行评价,分为显效、有效、无效3个评价等级,显效为治疗后患者子宫收缩力显著增强,阴道出血量减少;有效为治疗后患者子宫显著收缩,阴道出血量显著减少;无效为患者多次用药后子宫收缩无改变,伴随着持续性出血。治疗总有效率(%)=显效率(%) + 有效率(%)。⑤不良反应。统计比较2组患者治疗过程中出现的头晕、头痛、恶心、呕吐、血压升高、心悸等不良反应发生情况。

1.3 统计分析

采用SPSS 20.0统计软件进行分析处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,本组内不同时间点两两比较采用重复测量方差分析;计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

单药组平均年龄(30.5 ± 1.5)岁,平均产次(1.5 ± 0.5)次,平均孕周(38.5 ± 2.3)周,初产妇23例,经产妇22例,剖宫产19例,顺产26例。联合组平均年龄(30.6 ± 1.8)岁,平均产次(1.4 ± 0.3)次,平均孕周

(38.3 ± 2.5)周,初产妇20例,经产妇25例,剖宫产22例,顺产23例。2组患者在性别、平均年龄、平均产次、平均孕周等一般资料中对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 2组患者出血情况比较

联合组患者止血时间短于单药组,用药后各时间点出血量均低于单药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 2组患者治疗前后凝血功能指标比较

2组患者治疗前凝血功能指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者FIB、D-二聚体、APTT、PT均低于治疗前,且联合组患者FIB、D-二聚体、APTT、PT低于单药组,具有统计学差异($P < 0.05$),见表3。

2.4 2组患者治疗前后RhoA、ROCK蛋白表达水平比较

2组患者治疗前子宫平滑肌组织中RhoA、ROCK蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组RhoA、ROCK蛋白表达水平平均高于治疗前,且联合组患者RhoA、ROCK蛋白表达水平值高于单药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4、图1。

2.5 2组患者治疗效果比较

联合组患者显效28例,有效11例,无效6例,治疗总有效率为86.67%;单药组患者显效34例,有效10例,无效1例,治疗总有效率为97.78%。2组患者总有效率

表1 2组患者基本情况

组别	例数	平均年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	平均产次 ($\bar{x} \pm s$)	平均孕周(周) ($\bar{x} \pm s$)	初/经产妇(例)		分娩方式(例)	
					初产妇	经产妇	剖宫产	顺产
单药组	45	30.5 ± 1.5	1.5 ± 0.5	38.5 ± 2.3	23	22	19	26
联合组	45	30.6 ± 1.8	1.4 ± 0.3	38.3 ± 2.5	20	25	22	23
t/χ^2 值		0.286	1.150	0.395	0.401		0.403	
P 值		0.775	0.253	0.694	0.527		0.525	

表2 2组患者出血情况比较(mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药后0.5 h	用药后2 h	用药后24 h
单药组	45	232.12 ± 13.24	$196.57 \pm 10.12^*$	$146.59 \pm 8.20^{*#}$
联合组	45	189.67 ± 8.45	$115.26 \pm 6.32^*$	$79.56 \pm 3.45^{*#}$
t 值		18.130	45.720	50.540
P 值		0.001	0.001	0.001

注: *表示与同组用药后0.5 h比较, $P < 0.05$; #表示与同组用药后2 h比较, $P < 0.05$

表3 2组患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/mL)		D-二聚体(mg/L)		APTT(s)		PT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	45	4.50±0.38	4.12±0.23*	3.68±0.27	2.62±0.14*	36.45±3.12	34.58±2.45*	14.56±1.12	13.58±0.67*
联合组	45	4.46±0.35	3.70±0.09*	3.71±0.25	1.60±0.09*	36.50±3.10	32.15±1.01*	14.50±1.09	12.45±0.24*
t值		0.519	11.410	0.547	41.110	0.076	6.151	0.258	10.650
P值		0.605	0.001	0.586	0.001	0.939	0.001	0.797	0.001

注:*与同组治疗前比较, $P < 0.05$; FIB, 纤维蛋白原; APTT, 活化部分凝血活酶时间; PT, 凝血酶原时间表4 2组患者治疗前后 RhoA、ROCK 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RhoA		ROCK I		ROCK II	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	45	0.38±0.09	0.48±0.03*	0.32±0.08	0.36±0.07*	0.34±0.09	0.36±0.06*
联合组	45	0.37±0.10	0.56±0.15*	0.33±0.09	0.39±0.02*	0.33±0.08	0.40±0.01*
t值		0.499	3.508	0.557	2.764	0.557	4.411
P值		0.619	0.001	0.579	0.007	0.579	0.001

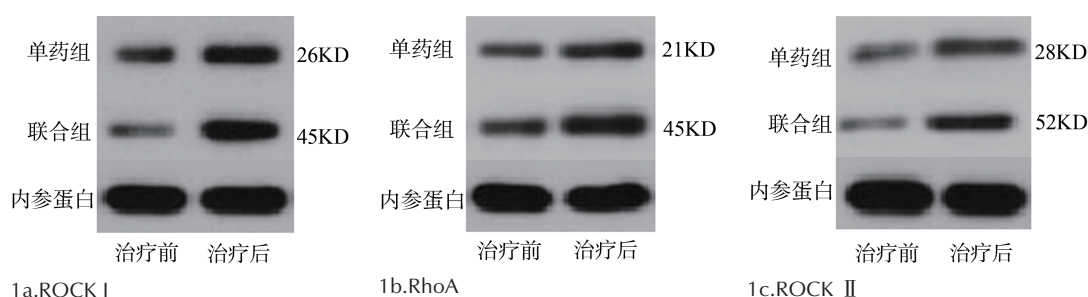
注:*与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 

图1 Western bolt 检测 2组患者治疗前后 RhoA、ROCK 蛋白表达水平

比较,差异具有统计学意义($\chi^2=3.873, P=0.049$)。

2.6 2组患不良反应发生情况比较

联合组患者治疗过程中头晕、头痛1例,恶心、呕吐1例,心悸1例,总不良反应发生率为6.67%;单药组患者治疗过程中头晕、头痛2例,恶心、呕吐1例,血压升高2例,心悸1例,总不良反应发生率为13.33%。2组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.494, P=0.482$)。

3 讨论

子宫收缩乏力、胎盘因素、软产道裂伤以及凝血功能障碍为产后出血的主要原因,这些原因共存、相互影响或者互为因果,其中最主要因素为子宫平滑肌收缩乏力,因此临床上普遍认为增强产妇子宫平滑肌

收缩功能是治疗产后出血的关键^[7]。

马来酸麦角新碱属于半合成麦角生物碱,能够对子宫平滑肌产生刺激作用,使子宫平滑肌兴奋,且对临产和分娩后的子宫较为敏感,可对子宫颈部产生较为强烈的收缩作用,还能促进子宫颈产生强直性收缩^[8-10]。目前马来酸麦角新碱已经广泛应用于产后出血的预防和治疗,但效果并不理想。米索前列醇与其他合成的前列腺素类似物,不需要冷藏、保质期较长,在全球范围内均有使用,是目前临床上用来防治产后出血的有效药物,特别是对于高危妊娠患者^[11-15]。本次研究联合应用马来酸麦角新碱、米索前列醇治疗,探究其治疗产后出血的效果,并明确治疗机制,为临床上产后出血的研究提供参考。

目前临床上常使用凝血功能指标判断出血性疾病的严重程度,其中PT水平反映外源性凝血功能是

否正常,APTT水平反映内源性凝血功能是否正常,FIB在血液凝固中有重要意义^[16]。D-二聚体可评价血栓继发性纤溶状态^[17]。本次研究对2组患者治疗前后FIB、D-二聚体、APTT、PT水平进行评价,结果显示,治疗后2组患者FIB、D-二聚体、APTT、PT均得到显著改善,但联合组的改善程度更为明显,说明2者联合可能是通过协同作用改善患者凝血功能,最终起到止血目的。

妊娠晚期子宫平滑肌组织中ROCK I及ROCK II表达增多,当加入溶血磷脂酸时可诱发Rho激酶表达增多,平滑肌收缩增强^[18]。有研究表明^[19],当产后出血患者子宫平滑肌组织内的RhoA出现异常的低表达后会抑制机体肽类激素、内皮素的合成,进而导致子宫平滑肌中的ROCK I、ROCK II蛋白含量减少。ROCK属于一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,包括ROCK I、ROCK II 2种异构体,属于RhoA蛋白下游的靶点。当RhoA活化后可与ROCK结合,增强子宫平滑肌收缩。当RhoA的表达下降时会抑制ROCK表达,进而减弱子宫平滑肌收缩,诱发产后出血的发生^[20]。米索前列醇、马来酸麦角新碱均有促进子宫平滑肌收缩的药理作用,因此在本次研究中对2组患者治疗前后子宫平滑肌中ROCK I、ROCK II、RhoA蛋白表达水平进行检测,结果显示治疗后2组患者均较治疗前有所升高,但联合治疗的患者蛋白表达水平升高程度更为明显,说明米索前列醇联合马来酸麦角新碱可能通过协同作用,促进产后出血患者子宫平滑肌中ROCK I、ROCK II、RhoA的表达,从而起到增强子宫收缩,促进止血的目的。

综上所述,米索前列醇联合马来酸麦角新碱可有效改善产后出血患者凝血功能,抑制出血症状,降低机体应激反应,增强患者子宫平滑肌收缩作用,效果显著。

【参考文献】

[1] 杜淑玲.高龄产妇产后出血的影响因素及预防措施[J].中国计划

生育学杂志,2019,27(4):530-532.

- [2] 张英波.米索前列醇联合缩宫素治疗宫缩乏力性产后出血观察护理分析[J].中国药物与临床,2019,19(7):1216-1217.
- [3] 宋小侠,卢燕玲,翁廷松,等.马来酸麦角新碱、卡贝缩宫素及卡前列素氨丁三醇预防和治理宫缩乏力性产后出血效果的比较[J].广东医学,2017,38(18):2850-2852,2855.
- [4] 唐海燕,王炎.米索前列醇联合缩宫素预防产后出血的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2015,25(1):96-97.
- [5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:211.
- [6] 刘铭,段涛.产后出血的预防和处理指南[J].现代妇产科进展,2007,16(3):175-185.
- [7] Ononge S, Mirembe F, Wandabwa J, et al. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda [J]. Reprod Health, 2016,14(13):38.
- [8] 王金香,王爱丽,梁虹.马来酸麦角新碱联合益母草注射液辨证治疗产后子宫收缩的临床研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(3):565-568.
- [9] 杨晓辉.麦角新碱联合垂体后叶注射液治疗产后出血的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(5):864-866.
- [10] 张小红.马来酸麦角新碱与缩宫素预防高危产妇产后出血效果比较[J].中国药业,2017,26(14):69-71.
- [11] 张华凤,戴小萍.卡前列素氨丁三醇注射液联合米索前列醇片治疗妊娠宫缩乏力性产后出血的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(5):431-434.
- [12] 沈菊凤.米索前列醇在妇产科及计划生育中的应用价值[J].中国全科医学,2018,21(z1):244-246.
- [13] 刘会玲,钟菁芸,伞湘雯.米索前列醇治疗产后子宫收缩乏力性出血的临床观察[J].中国地方病防治杂志,2018,33(3):319-320.
- [14] 朱筱丹.米索前列醇不同给药方式终止中期妊娠的临床疗效及安全性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(22):2220-2222.
- [15] 蒋京京,杨佩.米索前列醇联合缩宫素对孕产妇血钙及凝血功能的影响分析[J].中国妇幼保健,2018,33(16):3677-3679.
- [16] 徐苏娟,许烨,许鹏飞.剖宫产患者凝血四项及血小板水平变化及意义[J].山东医药,2015,55(20):72-73.
- [17] Endo-Kawamura N, Obata-Yasuoka M, Yagi H, et al. Higher D-dimer level in the early third trimester predicts the occurrence of postpartum hemorrhage [J]. J Perinat Med, 2016, 44(5):551-556.
- [18] 朱云霞,杨华升,王明,等.生化汤治疗宫缩乏力性产后出血的临床疗效及对RhoA、ROCK蛋白的影响[J].世界中医药,2017,12(5):1007-1010.
- [19] 颜建英,周志梅,廖秋萍,等.蛋白激酶Cα、β及Rho激酶对宫缩乏力性产后出血产妇产后子宫平滑肌收缩功能影响研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):235-238.
- [20] 吴景霞.产妇产后子宫平滑肌组织RhoA/Rho激酶及Hsp27表达和宫缩乏力性产后出血的关系探讨[J].现代诊断与治疗,2014,25(12):2760-2761.

收稿日期:2019-07-10

本文编辑:许媛媛