· 论著 ·

麦角新碱联合卡孕栓治疗产后出血临床效果分析

段小红*

永新县妇幼保健院妇产科 (江西吉安 343400)

【摘要】目的 探讨麦角新碱与卡孕栓结合治疗产后大出血的临床疗效。**方法** 采用随机数字表随机分组, 将2020年1~2022年1月的产后出血患者80名产妇分为治疗组和对照组。对照组应用卡前列素甲酯栓贴附于阴道进行治疗, 治疗组在此基础上加用臀部肌肉注射马来酸麦角新碱注射液进行治疗。在持续用药1天后, 对两组患者进行疗效观察。比较两组患者产后2h和24h的出血量, 红细胞(RBC)和血红蛋白(Hb)下降值及临床症状(宫缩持续、止血和恶露持续时间的长短), 治疗前后凝血功能[纤维蛋白原、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间]和炎症因子(C反应蛋白、白细胞介素-8和肿瘤坏死因子- α)的含量。对两组患者的不良反应进行了分析。**结果** 治疗组的总有效率为[97.5%(39/40)], 对照组为[82.5%(33/40)]($P<0.05$), 产后的出血量、RBC和Hb下降值、止血时间和恶露持续均明显降低($P<0.05$), 但宫缩持续时间延长($P<0.05$)。治疗后, 两组患者的凝血功能和炎症因子均有明显的改善($P<0.05$); 且治疗组的改善更加显著($P<0.05$)。**结论** 麦角新碱联合卡孕栓对产后出血患者具有确切显著的临床观察疗效, 是有效减轻患者临床症状、促进病情缓解及改善生活质量的最佳有效途径, 并能进一步稳定患者机体及凝血功能状态稳态、减轻体内炎症损伤, 且安全可靠。

【关键词】 产后出血, 麦角新碱, 卡孕栓, 凝血功能, 炎症反应

【中图分类号】 R714.46+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.03.034

Clinical Effect Analysis of Ergoserine Combined with Methyl Carboprost Suppositories in the Treatment of Postpartum Hemorrhage

DUAN Xiao-hong*

Gynecology and Obstetrics Department of Yongxin County Maternal and Child Health Hospital, Ji'an 343400, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of postpartum hemorrhage treat by ergoxin combined with carpregnen suppositories. **Methods** The 80 parturients with postpartum hemorrhage from January 2020 to January 2022 were randomly divided into treatment group and control group by using random number table. The control group was treated with methyl carprost supposal attached to the vagina, and the treatment group was additionally treated with intramuscular injection of ergoxin maleate injection. After 1 day of continuous medication, the efficacy of the two groups of patients was observed. Blood loss, red blood cell (RBC) and hemoglobin (Hb) decline and clinical symptoms (duration of uterine contractions, hemostasis and duration of lochia) were compared. fibrinogen, thrombin time, activated partial thrombin time and C-reactive protein, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α levels. The adverse reactions were analyzed. **Results** The effective rate of the treatment group was [97.5% (39/40)], and the control group was [82.5% (33/40)] ($P<0.05$). Postpartum blood loss, RBC and Hb decline, hemostasis time and lochia duration were significantly decreased ($P<0.05$), but the duration of uterine contraction was prolonged ($P<0.05$). After treatment, coagulation function and inflammatory factors in 2 groups were significantly improved ($P<0.05$). **Conclusion** Ergonovine joint card progesterone plugs in patients with postpartum hemorrhage has significant clinical observation of curative effect, is effectively relieve clinical symptoms, promoting patient and effective way to improve the quality of life the best, and to further the body and blood coagulation function in patients with stable state steady, reduce inflammatory damage in the body, safe and reliable.

Keywords: Postpartum Hemorrhage, Ergometrine, Methyl Carboprost Suppositories, Coagulation Function, Inflammatory

产后出血指胎儿完全娩出后24h内, 经阴道分娩者出血量 $\geq 500\text{mL}$ 或经剖宫产分娩者出血量 $\geq 1000\text{mL}$ ^[1]。典型临床表现为阴道持续性流血和失血性休克。据妇幼卫生2016年统计数据, 我国孕产妇死亡率高达19.9/10万, 其中产后出血位居首位, 占总人数的1/4, 尤其在一些偏远落后地区^[2]。由于产后出血往往难以预测, 病情危急, 常危及患者生命, 因此需立即进行临床干预, 目前处理原则包括补充血容量+子宫按摩或压迫法+药物治疗(止血药物、缩宫剂、卡前列素氨丁三醇等)+手术治疗等治疗方案, 旨在有效止血, 纠正血容量状态, 加强子宫收缩, 维护组织器官的灌注, 改善患者预后^[3]。麦角新碱是一种强效的促进子宫收缩类药物, 强效地作用于子宫平滑肌促使其强直性收缩, 压迫胎盘种植处子宫肌束间的血管发生闭合止血, 其作用效果强、迅速见效且疗效更持久, 是治疗产后出血的常见药^[4]。卡孕栓属于一种前列腺素类药物, 是治疗产后出血抢救的一线用药, 能直接强效收缩子宫, 不同走向的肌纤维迅速收缩压迫创面的血管和血窦止血, 且作用时间长、不良反应少, 临床中常用于预防与治疗顺产或剖宫产引起的子宫出血^[5]。因此, 本研究主要对产后出血患

者采取了麦角新碱与卡孕栓联合用药进行治疗, 取得了比较满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2020年1月~2022年1月先后收治成功的共80例产后出血患者基本资料, 包括经阴道自然分娩者42例和剖宫产患者38例; 年龄25~36岁, 平均年龄(29.5 $\pm$ 4.8)岁; 孕周32~42周, 平均孕周(36.1 $\pm$ 2.3)周。将这80例患者按照随机数字表法分成治疗组和对照组。治疗组40例包括经阴道分娩者22例和剖宫产者17例; 年龄25~34岁, 平均年龄(28.1 $\pm$ 3.7)岁; 孕周33~42周, 平均孕周(37.2 $\pm$ 1.8)周。对照组40例包括经阴道分娩者20例和剖宫产者21例; 年龄26~36岁, 平均年龄(31.6 $\pm$ 4.2)岁; 孕周32~40周, 平均孕周(35.7 $\pm$ 2.1)周。两组的一般研究资料的对比在统计学上无明显差异($P>0.05$), 具有可比性。

纳入标准: 符合我国的产后出血诊断标准要求^[1]; 对麦角新碱、卡孕栓无使用禁忌症; 患者及其家属自愿签署知情同意书。排除标准: 高血压患者; 伴有凝血功能障碍、肾功能不全、恶性肿

【第一作者】段小红, 女, 主治医师, 主要研究方向: 妇产科临床。E-mail: 280383306@qq.com

【通讯作者】段小红

瘤等；分娩过程中伴软产道裂伤、胎盘残留等；不配合治疗者。

1.2 方法 所有对象均给予相同的常规治疗，包括维持体液及电解质平衡、吸氧、营养支持和并发症防治。在此基础上，对照组：胎儿完全娩出后，将1mg卡前列甲酯栓(东北制药集团沈阳第一制药，规格0.5mg/枚，产品批号1901025、2012215、2109153)贴附于患者阴道前壁下的1/3处约2分钟。治疗组：在对照组基础上，臀部肌肉注射0.2mg马来酸麦角新碱注射液(华润双鹤药业，规格1mL:0.2mg，产品批号20200113、20201203、20210525)治疗，必要时可2~4小时重复注射一次，最多连用5次。在持续用药1天后，对两组患者进行疗效进行观察。

1.3 疗效判定标准 显效：患者生命体征维持平稳状态，子宫完全出现强直性收缩，无明显继续出血迹象；有效：患者生命体征趋于稳定状态，子宫明显出现强直性收缩，子宫出血也较前明显减少；无效：患者生命体征逐渐恶化，子宫无任何收缩的迹象，子宫出血持续性加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)出血量、止血时间：用量杯收集受试者产后2h及24h子宫流出的血液，采用容积法评估患者产后的出血量，用无菌消毒的纱布吸收血液，采用称重法评估患者产后出血量^[6]。(2)临床表现：观察并完整记录每位患者宫缩持续的时间、止血时间和恶露持续的时间。(3)在治疗前和治疗后1d，分别采集每位患者肘静脉血6 mL，取其中的2 mL运用全自动血液分析仪(美国贝克曼库尔特公司，型号DxH 600)快速检测红细胞(RBC)和血红蛋白(Hb)含量，并计算治疗前后RBC和Hb下降值；另4 mL经过抗凝剂处理后，连续2000 r/min离心10 min，收集上层血清标本，使用凝血分析仪(日本Sysmex公司，型号CA7000)测定血清中纤维蛋白原(FIB)、D二聚体(D-D)和活化部分凝血活酶时间(APTT)，采用全自动酶标仪(美国赛默飞世尔公司，型号LabservK3)级酶联免疫法(试剂盒均由深圳晶美生物提供)测定血清C反应蛋白(CRP)、和白细胞介素(IL)-8和肿瘤坏死因子(TNF)-α水平，操作均都按说明书。

1.5 不良反应 汇总所有受试者用药后出现的不良反应。

1.6 统计学分析 使用统计软件SPSS 23.0进行所有数据统计分析，计数资料行 χ^2 检验，计量资料行t检验。P<0.05被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组的总有效率为[97.5%(39/40)]，明显高于对照组[82.5%(33/40)](P<0.05)。见表1。

2.2 两组出血量、RBC和Hb下降值比较 治疗组的产后出血量、RBC和Hb下降值均明显降低(P<0.05)。见表2。

2.3 两组临床表现比较 治疗组的止血时间和恶露持续均明显降低(P<0.05)，但宫缩持续时间延长(P<0.05)。见表3。

2.4 两组凝血功能比较 两组治疗后FIB、TT及APTT均显著低于治疗前(P<0.05)；与对照组相比，治疗组的改善更加显著(P<0.05)。见表4。

2.5 两组炎症因子比较 两组治疗后CRP、IL-8和TNF-α和均显著高于治疗前(P<0.05)；与对照组相比，治疗组的改善更加显著(P<0.05)。见表5。

2.6 两组不良反应比较 治疗组的不良反应率为[15.0%(6/40)]，对照组为[12.50%(5/40)]，两者之间差异无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表1 两组临床疗效比较

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	40	12()	21()	7()	33(82.5)
治疗组	40	24()	15()	1()	39(97.5)
χ^2					5.000
P					0.025

表2 两组出血量、RBC和Hb下降值比较(n=40)

组别	出血量/(mL)		RBC下降值/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb下降值/($g \cdot L^{-1}$)
	产后2h	产后24h		
对照组	195.27±16.82	312.84±26.92	1.18±0.07	38.52±8.15
治疗组	150.32±15.26	254.71±21.38	0.53±0.02	15.72±2.03
t	12.518	10.694	56.468	17.169
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组临床表现比较(n=40)

组别	宫缩持续时间/(h)	止血时间/(min)	恶露持续时间/(h)
对照组	1.82±0.44	45.52±8.16	20.85±3.21
治疗组	3.88±1.05	31.63±4.28	13.72±2.09
t	11.444	9.534	11.773
P	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组炎症因子比较(n=40)

组别	观察时间	CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	IL-8/($pg \cdot mL^{-1}$)	TNF-α/($pg \cdot mL^{-1}$)
对照	治疗前	6.26±1.41	50.83±4.81	8.36±1.52
	治疗后	37.82±5.02*	74.92±6.27*	28.62±5.71*
治疗	治疗前	6.01±1.04	51.03±5.21	8.82±2.06
	治疗后	20.52±4.51**	63.02±6.14**	20.16±4.27**

注：与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗后比较：#P<0.05

表4 两组凝血功能比较(n=40)

组别	观察时间	FIB/($g \cdot mL^{-1}$)	TT/(s)	APTT/(s)
对照组	治疗前	4.83±0.54	33.03±6.27	61.05±10.32
	治疗后	3.34±0.31*	28.62±5.71*	48.37±8.46*
治疗组	治疗前	4.92±0.69	33.75±7.18	63.12±11.26
	治疗后	2.74±0.26**	20.16±4.27**	41.94±7.42**

注：与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗后比较：**P<0.05

表6 两组临床疗效比较

组别	呕吐	面部潮红	腹泻	恶心	头痛	总有效率/%
对照组(n=40)	2	1	1	1	0	5(12.50)
治疗组(n=40)	0	2	2	0	2	6(15.00)
χ^2						0.105
P						0.745

3 讨论

产后出血因其高死亡率而备受国内外学者的关注,最近有数据统计显示产后出血的发生率约为2%~3%,出现产后出血会严重影响母婴健康,甚至会威胁患者生命安全^[7]。2019年美国妇产科医师学会列出一些产后出血的高危因素,包括子宫收缩乏力、胎盘组织残留、生殖道损伤、凝血功能异常,这些因素可以同时存在,也可以互为因果关系,因此提出可用这些高危风险产前评估产后出血的发生风险,并建议对这些患者应加强监测^[8]。多种内源性和外源性因素均可引起产后出血,其中子宫收缩乏力位居首位,约占所有病因的50%^[9]。相比凝血功能异常、软产道损伤、胎盘残留等引起的继发性产后出血,可以通过各项精确的检查发现,加强监测,提前为开展早期出血抢救工作做好准备,而子宫收缩乏力引起的产后出血往往不可预测,具有一定的突发性,可以发生在任何患者、任何产程^[10]。目前认为子宫收缩剂是治疗子宫收缩乏力引起的出血的第一线用药。卡孕栓作为一种前列腺素的衍生物,与天然前列腺素相比,其生物活性可增强20倍,通过增加子宫平滑肌细胞释放游离的Ca²⁺,使肌动蛋白与肌球蛋白相互结合形成收缩蛋白,刺激子宫平滑肌纤维收缩变短,压迫子宫肌间的血管组织,促使子宫内破裂的血管和血窦闭合,发挥强效的止血作用^[11]。同时,卡孕栓因其半衰期可长达30 min~6 h,直肠给药可直达病灶,而快速、持续发挥刺激子宫收缩的作用^[12]。而反复多次使用前列腺素类制剂并不能进一步加强子宫收缩,反而可引起胃肠道、心血管等系统症状。笔者认为产后出血应采取多元化的策略,需要联合用药。

麦角新碱主要由D-麦角酸和β-氨基丙醇组成,作为目前一种较安全有效的子宫收缩一线用药,半衰期长达30 min~2h,肌注后2~3 min起效,特异性结合于α-肾上腺素能受体,激活IP/Ca²⁺通路,促使子宫肌浆网释放大量Ca²⁺,作用于子宫纤维组织及血管组织,使其强直性收缩压迫胎盘种植处子宫肌内血管,继而起到止血的效果,甚至可作用于子宫全部组织^[13,14]。有研究表明,在常规子宫收缩剂治疗基础上加用麦角新碱治疗效果显著,促进子宫修复,有效改善患者产后凝血功能、氧化应激、炎症因子等,且并不增加副作用的发生风险。本研究显示,治疗组将麦角新碱与卡孕栓二者联用后总有效率达到97.5%,较单用卡孕栓的对照组显著提高;与对照组相比,治疗组患者产后出血量、RBC、Hb下降值、止血时间和恶露持续时间均显著下降,而宫缩持续时间则显著升高。另外,本研究从药物副作用角度对麦角新碱与卡孕栓联合用药方案进行了分析,结果发现,麦角新碱的联合用药并未明显增加其药物副作用的发生率,且患者耐受性良好。提示,将麦角新碱与卡孕栓二者联合用于治疗产后出血是安全且有效的。

目前临床认为,患者产前的凝血功能异常是产后出血的重要原因之一,妊娠期间母体内促凝物质的增多,同时伴抗凝物质的减少,导致母体始终处于高凝状态。FIB是血浆一种凝血活性因子,由肝细胞之间合成后分泌,当浓度升高时,可以增加血小板的黏附和聚集能力,容易产生血栓,血栓随后发生继发性纤溶,因此其血浆含量的测定也能判断血液高凝与纤溶亢进状态,可以早期诊断产后出血发生的风险^[15]。TT是一种测定机体抗凝水平的敏感指标,反应内外源性凝血反应途径中FIB转变为纤维蛋白的过程,当水平异常时可提示机体的凝血功能发生异常^[16]。APTT主要反应内源性凝血反应过程,通过促进凝血因子VIII、IX、XI、XII等的升高,可以导致血液处于高凝状态^[17]。子宫大量出血后,机体会发生一系列氧化应激反应和炎症反应,大量炎症因子通过级

联放大反应破坏机体细胞,使子宫平滑肌组织及血管组织造成损伤,严重影响患者的预后。CRP是衡量机体炎症反应的严重程度的指标,随着其水平的升高,机体内组织损伤越严重^[18]。TNF-α和IL-6都是与炎症相关的重要细胞因子,通过调节免疫和炎症反应发挥机体防御作用,由淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等炎症细胞合成并分泌,激活单核细胞趋化蛋白-1的产生,趋化中性粒细胞和单核细胞到达病灶处,促进炎症反应的级联反应的发生^[19]。本研究显示治疗组对血清FIB、TT、APTT、CRP、TNF-α和IL-6水平改善作用比对照组更显著,提示麦角新碱与卡孕栓进一步减轻产后出血患者体内凝血功能和炎症反应,从而减少对子宫平滑肌及血管的损伤。

综上所述,麦角新碱与卡孕栓对产后出血的整体疗效满意,是减轻患者症状、促进病情缓解及改善生活质量的有效途径,并能进一步稳定患者机体凝血功能状态稳态、减轻体内炎症损伤,且安全性较好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘兴会. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 641-646.
- [2] 刘兴会, 陈钰. 基于大数据的产后出血临床处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 33-37.
- [3] 中华医学会围产医学分会. 晚期产后出血诊治专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(9): 1008-1013.
- [4] 全亚娟. 麦角新碱注射联合Bakri球囊填塞预防凶险性前置胎盘产妇产后出血的临床效果[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(3): 66-68.
- [5] 杨孜, 段华, 金力. 卡前列甲酯临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1091-1097.
- [6] 漆洪波, 贾小燕. 如何准确评估出血量及产后出血的早期识别[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4): 254-256.
- [7] 姚印霞. 卡前列素氨丁三醇联合益母草对产后出血的预防效果[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(8): 1076-1078.
- [8] ACOG Practice Bulletin No. 205: Vaginal Birth After Cesarean Delivery[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(2): e110-e127.
- [9] 张小珍. 生化汤联合卡前列素氨丁三醇治疗宫缩乏力性产后出血的临床疗效[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(1): 59-61.
- [10] 杨孜. 原发子宫收缩乏力产后出血预防行动的基点和预警[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 679-684.
- [11] 范海霞, 赵慧霞. 卡前列甲酯在预防宫缩乏力性产后出血中的应用[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2047-2049.
- [12] 袁丽. 卡前列甲酯联合卡前列素氨丁三醇注射液防治宫缩乏力性产后出血的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2019, 25(2): 95-97.
- [13] 金萍, 石少权. 麦角新碱联合缩宫素治疗临产后剖宫产出血的临床观察[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 302-304.
- [14] 刘永艳, 张春萍. 马来酸麦角新碱联合米索前列醇对产后宫缩乏力性出血患者的凝血功能及炎症因子、氧化应激指标及子宫复旧状况的影响[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(3): 403-405.
- [15] 蒋一遵, 李力, 刘宿, 等. 纤维蛋白原在产后出血中的临床应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(5): 498-503.
- [16] 陈小宁. 米索前列醇联合缩宫素对剖宫产瘢痕子宫产后出血、凝血功能的疗效及安全性研究[J]. 心电图杂志(电子版), 2019, 8(1): 41-42.
- [17] 路琳君, 孙梦甜, 刘春晖, 等. 血浆血红蛋白、血小板计数、D-二聚体及凝血4项检测预测孕晚期产妇产后出血的临床价值[J]. 中国医学工程, 2019, 27(6): 25-27.
- [18] 顾成敏, 王瑞华, 冯敏, 岳远更. 补气凉血汤联合卡前列素氨丁三醇对产后出血产出血量、血清CRP水平的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 450-452.
- [19] 韩娜, 方海艳, 韩姗姗, 许茜, 张丽芳. 补气凉血汤联合米索前列醇治疗产后出血的疗效及对氧化应激和炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2784-2787.

(收稿日期: 2022-05-14)

(校对编辑: 孙晓晴)