

蛇毒血凝酶联合缩宫素治疗高龄产妇剖宫产术后出血的临床研究

田 洁, 李晓兰*, 周栩茹, 谢玲玲, 许宏宇

宜昌市第二人民医院 三峡大学第二人民医院 妇产科, 湖北 宜昌 443000

摘要: 目的 探讨蛇毒血凝酶联合缩宫素治疗高龄产妇剖宫产术后出血的临床疗效。方法 选取 2016 年 1 月—2018 年 4 月宜昌市第二人民医院收治的剖宫产术后出血的高龄产妇 376 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 188 例。对照组在胎儿娩出后立即向切口上方的子宫肌壁注射缩宫素注射液 20 U, 然后将 20 U 缩宫素注射液加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 以后每天静脉滴注缩宫素 20 U。治疗组在对照组的基础上在胎儿娩出后立即向切口上方的子宫肌壁注射蛇毒血凝酶注射液 1 U, 以后每天肌肉注射蛇毒血凝酶注射液 1 U, 两组均连续治疗 3 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的产后出血率、出血量、第三产程时间、恶露持续时间、住院时间、子宫底高度、D-二聚体、血红蛋白 (Hb)、血浆纤维蛋白原 (FIB) 水平发生情况。结果 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是 77.13%、89.36%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组产后出血率、出血量、第三产程时间、恶露持续时间、住院时间、子宫底高度均显著小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 D-二聚体、Hb、FIB 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 D-二聚体、Hb、FIB 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 蛇毒血凝酶联合缩宫素治疗剖宫产术后出血具有较好的临床疗效, 可显著降低术中及术后出血量和出血率, 缩短第三产程时间、恶露持续时间, 促进子宫复旧。

关键词: 蛇毒血凝酶注射液; 缩宫素注射液; 产后出血; D-二聚体; 血红蛋白; 血浆纤维蛋白原

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)02 - 0472 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.044

Clinical study of hemocoagulase combined with oxytocin in treatment of postpartum hemorrhage after cesarean section in older maternal

TIAN Jie, LI Xiao-lan, ZHOU Xu-ru, XIE Ling-ling, XU Hong-yu

Department of Gynecology, Second People's Hospital of Yichang City, Second People's Hospital of Three Gorges University, Yichang 443000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of hemocoagulase combined with oxytocin in treatment of postpartum hemorrhage after cesarean section in older maternal. **Methods** Patients (376 cases) with postpartum hemorrhage after cesarean section in Second People's Hospital of Yichang City from January 2016 to April 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 188 cases. Patients in the control group were iv administered with Oxytocin Injection 20 U in uterine muscle wall above the incision after the foetus parturition, and iv drip with Oxytocin Injection, 20 U added into 0.9% Sodium Chloride Injection 250 mL, every day. Patients in the treatment group were iv administered with Hemocoagulase Injection 1 U in uterine muscle wall above the incision after the foetus parturition, and then im administered with Hemocoagulase Injection 1 U every day. Patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and postpartum hemorrhage rate, bleeding volume, third process time, lochia duration, hospital stay, postpartum uterine fundus height, D-dimer, hemoglobin (Hb), and fibrinogen (FIB) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.13% and 89.36%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, postpartum hemorrhage rate, bleeding volume, third process time, lochia duration, hospital stay, and postpartum uterine fundus height in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, D-dimer,

收稿日期: 2018-09-17

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 ([2015CFB574])

作者简介: 田 洁, 女, 主治医师, 本科, 研究方向为产科临床。E-mail: tianjie009@126.com

*通信作者 李晓兰, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为产科临床。E-mail: 274561305@qq.com

Hb, and FIB in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, D-dimer, Hb, and FIB levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Hemocoagulase combined with oxytocin has clinical curative effect in treatment of postpartum hemorrhage after cesarean section, can significantly reduce bleeding volume and postpartum hemorrhage rate, shorten third process time and lochia duration, and accelerate the recovery of uterus.

Key words: Hemocoagulase Injection; Oxytocin Injection; postpartum hemorrhage; D-dimer; Hb; FIB

产后出血是产科常见并发症,发生率为 2%~3%,若不能及时控制出血,产妇极易发生出血性休克而导致死亡,约占孕产妇死亡的 30%,是全球孕产妇死亡率和发病率增高的主要原因之一^[1]。宫缩乏力是引起产后出血的主要病因,发生率为 50%~70%,约占产后出血的 2/3^[2]。缩宫素是 2012 年世界卫生组织治疗产后出血指南中指出推荐作为治疗剖宫产产后出血的宫缩药物^[3]。蛇毒血凝酶注射液是一种来源于蛇的蛋白酶类止血药,具有毒性低、起效快、药效持久等优点,现已成为治疗外科手术后出血的主要药物^[4-5]。晷聃等^[6]研究发现,剖宫产产妇在胎儿娩出后,立即采用蛇毒血凝酶纱条填塞能显著减少术中及术后出血量,同时子宫复旧良好,减少术后并发症。张志伟等^[7]也研究发现,剖宫产产妇在术前 30 min 静脉注射 1 U 蛇毒血凝酶,术后继续静脉注射 1 U,能显著减少术中及术后出血量,且安全性好,对产妇及新生儿均无不良反应发生。本研究以宜昌市第二人民医院拟行剖宫产,且伴有产后出血高危因素的高龄产妇为研究对象,观察蛇毒血凝酶注射液联合缩宫素用药的疗效和安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月—2018 年 4 月宜昌市第二人民医院收治的剖宫产术后出血的高龄产妇 376 例,年龄 (25.2 ± 2.7) 岁,孕周 (38.3 ± 5.1) 周,孕次 (1.9 ± 0.6) 次,新生儿体质量 (3.3 ± 0.7) kg,高危因素:前置胎盘 87 例,胎盘早剥 73 例,巨大儿 29 例,妊娠高血压 81 例,子痫前期 54 例,其他 52 例。

纳入标准:年龄 > 37 岁,对缩宫素、蛇毒血凝酶无用药禁忌症,凝血功能正常,同意并接受此次治疗。排除标准:合并子宫肌瘤、卵巢囊肿,合并自身免疫缺陷症,合并严重心肺疾患,合并严重肝肾肾功能不全,合并中重度贫血,术前使用抗凝药物。

1.2 药物

缩宫素注射液由马鞍山丰原制药有限公司提

供,规格 1 mL:10 U,产品批号 141128-1、161215-1;蛇毒血凝酶注射液由合肥兆科药业有限公司提供,规格 1 mL:10 U,产品批号 20150322。

1.3 分组和给药方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 188 例。对照组患者年龄 (24.7 ± 3.1) 岁,孕周 (38.4 ± 5.6) 周,孕次 (1.9 ± 0.5) 次,新生儿体质量 (3.2 ± 0.4) kg,高危因素:前置胎盘 44 例,胎盘早剥 36 例,巨大儿 14 例,妊娠高血压 40 例,子痫前期 27 例,其他 27 例。治疗组年龄 (25.3 ± 3.2) 岁,孕周 (38.5 ± 5.7) 周,孕次 (2.1 ± 0.6) 次,新生儿体质量 (3.4 ± 0.5) kg,高危因素:前置胎盘 43 例,胎盘早剥 37 例,巨大儿 15 例,妊娠高血压 41 例,子痫前期 27 例,其他 25 例。两组患者年龄、孕周、孕次、新生儿体质量和高危因素等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组在胎儿娩出后立即向切口上方的子宫肌壁注射缩宫素注射液 20 U,然后将 20 U 缩宫素注射液加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中,静脉滴注,以后每天静脉滴注缩宫素 20 U。治疗组在对照组的基础上在胎儿娩出后立即向切口上方的子宫肌壁注射蛇毒血凝酶注射液 1 U,以后每天肌肉注射蛇毒血凝酶注射液 1 U,两组患者均连续治疗 3 d。

1.4 临床疗效评价标准

参照《产后出血预防与处理指南(2014)》^[9],根据术后出血量及子宫收缩情况将临床疗效分为显效、有效和无效,显效:术后子宫收缩明显,术后 2 h 子宫出血量 < 100 mL;有效:术后子宫收缩明显,术后 2 h 子宫出血量 100~200 mL;无效:术后子宫无收缩或收缩不明显,术后 2 h 子宫出血量 > 200 mL。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 产后出血量 采用称重法进行血液收集及计量,手术前后上台纱布纱垫称质量,质量之差/1.05 计算血量,胎儿娩出后吸净后羊水,以大纱垫围在切口下方以收集血液,吸引瓶在吸净羊水后换瓶实

测血量, 术毕阴道出血测实际量, 以上累计为术中出血量; 在术后 2 h 和 24 h 所用护垫称质量, 置于密闭塑料袋内, 前后称质量, 按质量之差/1.05 计算术后 2 h 和 24 h 出血量。产后 24 h 内如果出血量达到或超过 500 mL 为产后出血。

1.5.2 子宫复旧情况 在产后 1、3、7 d 同一时间点, 测量前嘱产妇排空膀胱, 按摩宫体使子宫收缩变硬后, 由同一研究人员使用皮尺测量耻骨联合上缘处至宫底距离。

1.5.3 第三产程时间 记录从胎儿娩出至胎盘娩出的时间。

1.5.4 恶露持续时间 记录从产后第一天开始到第三产程和恶露干净的天数。

1.5.5 D-二聚体、纤维蛋白原 (FIB) 和血红蛋白 (Hb) 分别于剖宫产前和产后第 3 天抽取产妇静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测 D-二聚体水平, 采用免疫比浊法检测 FIB 水平, 使用法国曼保医药技术有限公司提供试剂盒, 并严格按照操作说明书操作; 采用 HF-3800 血红细胞自动分析仪 (海力孚基础医疗公司) 检测 Hb 水平。

1.5.6 住院时间 记录从剖宫产术后开始到出院的天数。

1.6 不良反应观察

记录产妇用药后出现恶心呕吐、头痛头晕、心动过速、面部潮红等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数

资料采用频数及构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 89 例, 有效 56 例, 临床总有效率为 77.13%; 治疗组显效 108 例, 有效 60 例, 临床总有效率为 89.36%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组产后出血率和出血量比较

治疗组的出血率为 4.25%, 显著低于对照组的 12.77%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗组术中、术后 2、24 h 的出血量均显著小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组第三产程时间、恶露持续时间及住院时间比较

与对照组比较, 治疗组第三产程时间、恶露持续时间及住院时间均显著缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组子宫复旧情况比较

与对照组比较, 治疗组产后第 1、3、7 天的子宫底高度均显著减少, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血浆 D-二聚体、Hb、FIB 水平比较

治疗后, 两组 D-二聚体、Hb、FIB 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 D-二聚体、Hb、FIB 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	188	89	56	43	77.13
治疗	188	108	60	20	89.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组产后出血率和出血量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on postpartum hemorrhage rate and bleeding volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	产后出血例数	产后出血率/%	出血量/mL		
				术中	术后 2 h	术后 24 h
对照	188	24	12.77	178.6 ± 31.4	72.3 ± 11.6	63.4 ± 10.3
治疗	188	8	4.25*	53.7 ± 23.6*	68.2 ± 5.7*	59.6 ± 6.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组第三产程时间、恶露持续时间及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on third process time, lochia duration, and hospital stay between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	第三产程时间/h	恶露持续时间/h	住院时间/d
对照	188	7.65 ± 2.13	21.23 ± 4.55	10.16 ± 3.27
治疗	188	4.81 ± 1.75*	15.72 ± 3.41*	6.64 ± 2.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表4 两组产后子宫底高度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on postpartum uterine fundus height between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	子宫底高度/cm		
		产后第1天	产后第3天	产后第7天
对照	188	21.45 ± 2.23	16.74 ± 1.28	12.85 ± 1.12
治疗	188	16.38 ± 1.87*	13.54 ± 1.21*	9.78 ± 1.03*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表5 两组D-二聚体、Hb和FIB水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on D-dimer, Hb, and FIB between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hb/(g L ⁻¹)	FIB/(g L ⁻¹)	D-二聚体/(mg L ⁻¹)
对照	188	治疗前	114.83 ± 22.57	4.56 ± 1.01	3.28 ± 0.87
		治疗后	108.33 ± 20.58*	4.27 ± 0.86*	3.04 ± 0.73*
治疗	188	治疗前	116.74 ± 23.34	4.67 ± 1.06	3.32 ± 0.94
		治疗后	92.65 ± 20.17* [▲]	3.13 ± 0.73* [▲]	1.42 ± 0.66* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

对照组发生不良反应 21 例, 发生率为 11.17%, 治疗组发生不良反应 15 例, 发生率为 7.98%, 两组比较差异无统计学意义。所有不良反应经对症处理后明显好转, 均无其他严重不良反应发生。

3 讨论

剖宫产是解决难产的有效措施, 而剖宫产时的产后出血一般均较阴道分娩者多, 常危及产妇生命, 倪飞英^[10]报道贵州省遵义市妇女儿童医院剖宫产产后出血发生率为 4.34%, 阴道分娩产后出血发生率为 2.29%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。付景丽等^[11]报道中国人民解放军第一七四医院 2006—2009 年产妇产后出血率为 2.41%, 其中剖宫产产后出血率为 4.18%, 平均出血量 (1 055.2 ± 794) mL, 阴道分娩产后出血率为 1.77%, 平均出血量 (701.5 ± 380) mL, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。王新彦等^[12]报道, 胎盘因素、巨大胎儿为剖宫产产后出血发生的相关危险因素。

缩宫素用于治疗产后出血的疗效和安全性已得到临床认可, 但也存在明显的缺陷: (1) 对子宫下段平滑肌作用较弱, 尤其是在目前剖宫产、前置胎盘、瘢痕子宫发病率逐渐增高情况下更为突出^[2]; (2) 半衰期及作用时间均较短, 随着妊娠期产程的增加, 缩宫素的药效浓度降低^[1]; (3) 存在受体饱和现象, Balki 等^[13]研究发现当缩宫素使用 >60 U 以后, 缩宫素的受体饱和, 再增加药物的剂量, 促子宫收缩的效果不明显, 且用药效果也受到给药途径的影响; (4) 大剂量应用时可引起高血压、水钠潴留和心血管副反应; 快速静脉注射可导致低血压、心动过速和 (或) 心律失常^[3]。蛇毒凝血酶的主要机制为直接作用于内源性凝血系统, 使纤维蛋白原 A 链上的 Arg16-Gly17 链降解, 释放纤维蛋白原 A, 生成不稳定的可溶性纤维蛋白 I 单体, 进一步形成纤维蛋白 I 多聚体, 在血管破损处促进血小板聚集, 加速血小板血栓形成, 促进初期止血^[14]。蛇毒凝血酶注射液对正常无血管破损情况没有活性, 无血小

板黏附聚集,也不释放凝血因子 3,不激活凝血酶原转变为凝血酶,因此对正常血管无血栓形成的风险,仅在破损毛细血管处能加快凝血,减少手术出血量^[15]。同时蛇毒血凝酶的半衰期较长,药效持久,对呼吸、心率、血压等影响较小,具有较高的安全性。因此,蛇毒血凝酶注射液联合缩宫素能通过不同作用机制增强子宫收缩,减少术后出血,药效持久,可减少失血量,安全性较高,具有协同效应。

本研究结果显示,治疗组产妇出血率,术中、术后 2、24 h 出血量,第三产程时间均显著低于对照组同期。文献报道第三产程时间越短,子宫收缩力越强,胎盘分离娩出越快,产后出血量越少,产后出血发生率越低^[16],说明蛇毒血凝酶联合缩宫素可增强妊娠期产妇产后子宫收缩,减少剖宫产术中及术后出血率。治疗组恶露持续时间,产后第 1、3、7 天的子宫底高度显著低于对照组。恶露持续时间和子宫底高度是评价产妇产后子宫复旧良好的主要指标。现代医学认为产妇产后恶露不尽或持续时间延长多为子宫复旧不良,宫腔内蜕膜胎膜残留或子宫内膜炎所致,恶露持续时间过长可能剖宫产切口感染或全身感染,及晚期产后大出血,甚至失血性休克等^[17],说明蛇毒血凝酶联合缩宫素可显著促进子宫复旧。治疗组 FIB 和 D-二聚体水平小于对照组,相关研究显示血液高凝与产后出血密切相关,其中 FIB 和 D-二聚体是反映机体血液流变学的常用指标,及时纠正产妇血浆 FIB 和 D-二聚体水平对产后出血的治疗具有重要意义^[18],说明蛇毒血凝酶联合缩宫素可有效改善产妇血液高凝状态。两组妊娠期妇女不良反应发生率比较差异均无统计学意义,说明蛇毒血凝酶联合缩宫素并未增加不良反应的发生。

综上所述,蛇毒血凝酶联合缩宫素是治疗剖宫产术后出血的有效方案,可显著降低术中及术后出血量和出血率,缩短第三产程时间、恶露持续时间,促进子宫复旧,改善血液高凝状态,且安全性较好,值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, *et al.* Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(1): 99-104.
- [2] 严宇,孙江川,常淑芳. 宫缩乏力性产后出血治疗现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26(2): 149-151.
- [3] 付晨薇,刘俊涛. 如何规范产后出血的药物治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(4): 262-265.
- [4] 陈孝平,吴在德. 蛇毒血凝酶研究进展和在临床应用安全性评价 [J]. *重庆医学*, 2011, 49(3): 27-29.
- [5] 杨亚琼,陈宁,郭建,等. 蛇毒类血凝酶用于外科手术切口有效性和安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(11): 1309-1316.
- [6] 瞿聃,李智,渠秀茹. 蛇毒血凝酶纱条宫腔填塞术治疗剖宫产术中大出血及治疗妊娠期特发性血小板减少性紫癜剖宫产产后出血的探讨 [J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(3): 316-317.
- [7] 张志伟,韩瑞花. 蛇毒血凝酶在剖宫产术中的应用 [J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(6): 953-954.
- [8] 刘兴会,张力,张静. 《产后出血预防与处理指南(草案)》(2009)及《产后出血预防与处理指南(2014年版)》解读 [J]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2015, 11(4): 433-447.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 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.
- [10] 倪飞英. 剖宫产产后出血 186 例临床分析 [J]. *海南医学*, 2009, 20(5): 55-57.
- [11] 付景丽,郑剑兰,张小琼,等. 剖宫产产后出血的临床分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2012, 24(3): 215-217.
- [12] 王新彦,李洪霞,冀涛,等. 剖宫产产后出血的相关因素病例对照研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(6): 1052-1056.
- [13] Balki M, Ronayne M, Davies S, *et al.* Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(1): 45-50.
- [14] Tang S S, Zhang J H, Tang B S, *et al.* Biochemical and hemostatic mechanism of a novel thrombin like enzyme [J]. *Thromb Res*, 2008, 104(5): 631-639.
- [15] 张军,柳苍生,王生华,等. 蛇毒血凝酶对肺结核患者术中出渗血量与凝血功能的影响 [J]. *山东医药*, 2010, 50(40): 21-23.
- [16] 陈步云,胡品佳,黄焕馨. 第三产程时间与产后出血的关系 [J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(1): 113-115.
- [17] 徐晓艳. 正常产褥期妇女恶露时间及影响因素的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [18] 张婧,陈莉,李小英. 孕妇产前产后凝血四项预测产后出血的检验分析 [J]. *中国性科学*, 2018, 25(2): 85-88.