

益母草注射液与缩宫素对子宫缩复作用的随机对照研究*

雷玲, 李力[△], 俞丽丽, 郑英如, 郭建新

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

摘要:目的 研究益母草注射液与缩宫素及二者联合使用对剖宫产和经阴道分娩产后出血的治疗效果。方法 研究对象为因医学因素或社会因素需行剖宫产者 60 例, 经阴道分娩者 54 例, 将其用盲法随机分至 3 组: 益母草组、缩宫素组、益母草+缩宫素组, 各组按特定方式处理, 记录术中及产后 48 h 内出血量, 记录第三产程时间, 所得数据用单因素方差分析法进行统计分析。结果 益母草组剖宫产术中出血量为 (1 014.75±159.10) mL, 益母草+缩宫素组为 (433.88±75.34) mL, 缩宫素组为 (562.30±102.00) mL, 组间比较差异有统计学意义 ($F=67.48, P<0.01$), post hoc LSD 检验显示, 在 $P<0.05$ 水平下, $LSD=109.58$, 提示两组间差异有统计学意义; 经阴道分娩组, 总出血量、产后 2 h 及 2~6 h 出血量 3 组间比较差异均无统计学意义, 其余检测时段差异有统计学意义, 其中益母草组与缩宫素组相比, 24 h 后的出血量相对较少; 剖宫产组 3 组间第三产程比较差异均无统计学意义。结论 益母草用于阴道分娩后, 可以达到与缩宫素类似的效果, 在剖宫产时不建议单独使用。

关键词: 益母草; 催产素; 剖宫产术; 自然分娩; 产后出血

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)02-0152-03

Randomized controlled study of effects of leonurus heterophyllus injection and oxytocin on postpartum hemorrhage*

Lei Ling, Li Li[△], Yu Lili, Zheng Yingru, Guo Jianxin

(Department of Gynecology and Obstetrics, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of leonurus heterophyllus injection and oxytocin and their combination application in treating postpartum hemorrhage. **Methods** Sixty cases of cesarean section due to the medical factors or the social factors and 54 cases of vaginal delivery were randomly divided into 3 groups by the blind method, i. e. the leonurus heterophyllus injection group, the oxytocin group and the leonurus heterophyllus injection plus oxytocin group. Each group was treated by the specific mode. The amounts of intraoperative bleeding and at postpartum 48 h bleeding were recorded, and the time of the third stage of labor was recorded. One way Anova was used to analyze the obtained data. **Results** The intraoperative bleeding amounts were (1 014.75±159.10) mL in the leonurus heterophyllus injection group and the cesarean section group, (433.88±75.34) mL in the leonurus heterophyllus injection plus oxytocin group and (562.30±102.00) mL in the oxytocin group, the difference among the groups were statistically significant ($F=67.48, P<0.01$). The post hoc LSD test showed that under $P<0.05$, $LSD=109.58$, indicating the significant differences between the two groups; in the vaginal delivery group, no statistical difference in the total bleeding amounts, postpartum 2 h and 2-6 h bleeding amounts had no statistical differences among 3 groups, but the other time periods of detection had difference, in which, compared with the oxytocin group, postpartum 24 h bleeding amount in the leonurus heterophyllus injection group was relatively less; in the cesarean section group, the third stage of labor had no statistical difference among 3 kinds of treatment group. **Conclusion** Using leonurus heterophyllus injection after vaginal delivery can reach the similar effect as oxytocin. However, leonurus heterophyllus injection is not recommended to be exclusively used in cesarean section.

Key words: leonurus heterophyllus; oxytocin; cesarean section; natural childbirth; postpartum hemorrhage

每年全球有近 50 万妇女因妊娠或分娩相关原因死亡, 其中约 1/4 归因于第三产程并发症^[1], 即产后 24 h 内出血, 称为原发性产后出血 (postpartum hemorrhage, PPH)^[2]。由于出血量测量方法的精确性问题, 目前对产后出血的定义尚存在一定争议^[3-4]。造成产后出血的原因主要包括子宫收缩张力、胎盘组织排除和剥离的能力, 阴道分娩和剖宫产时产道的损伤, 分娩即刻的凝血机能改变等^[5-6], 但最常见原因还是子宫缩复不良。因此, 促进子宫收缩是治疗原发性产后出血的重要手段。传统医药中的益母草用于治疗产后出血, 已有上千年历史。以益母草注射液, 用于治疗产后出血, 其实际应用效果及安全性尚待评价检验。现将一项对益母草注射液进行的前瞻性多中心临床试验的分中心研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2007 年 8 月至 2008 年 4 月因医学

指征或社会因素行剖宫产分娩者共 60 例、经阴道分娩者 54 例, 入选者孕龄均大于 37 周。据末次月经、孕期 B 超结果等证实孕周无误, 排除妊娠合并肝炎、肝功能异常者; 血小板减少、凝血功能异常者; 术前 48 h 内接受抑制宫缩药物治疗者; 前置胎盘、胎盘早剥或胎盘粘连需行人工剥离者和不愿意使用益母草注射液者。患者入院时, 在签署知情同意书后, 按预先准备好的随机数字 (医患双方事先均不知情), 将研究对象分配到以下 3 组: 益母草组、益母草+缩宫素组、缩宫素组。3 组一般资料如年龄、孕周、宫高、腹围和新生儿出生体质量等经统计学检验差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。剖宫产组中初产妇所占比例, 益母草组为 90.0%, 益母草+缩宫素组 80.0%, 缩宫素组 80.0%, 由于分组为随机方式, 故认为初产妇比例的差异为抽样机会差异。具有妊娠并发症者数量, 益母草组 4 例, 益母草+缩宫素组 5 例, 缩宫素组 7 例。其中对出血量有影响的并

发症中,子宫肌瘤:益母草组 3 例,缩宫素组 2 例;巨大儿:缩宫素组 1 例;胎盘植入:缩宫素组 1 例;臀位:缩宫素组 3 例,其中 1 例合并疤痕子宫并不全纵隔子宫。经阴道分娩组中初产妇所占比例,益母草组为 42.9%,益母草+缩宫素组 87.5%,缩宫素组 75%。对出血量有影响的并发症中,巨大儿:缩宫素组 1 例,益母草组 1 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗药物:益母草注射液 1 mL(20 mg),成都市时代药物制剂研究所有限公司生产(批准文号为国药准字 Z51021448,批号为 070101)。缩宫素注射液 10 IU,上海制药厂生产。

剖宫产组治疗如下,(1)益母草注射液组:于剖宫产术中胎儿娩出后立即给予子宫壁注射益母草注射液 40 mg,观察 5 min,若子宫收缩不佳,则加用缩宫素 10 IU。手术后 12 h 肌内注射益母草注射液 10 mg,以后 12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。(2)益母草+缩宫素组:于剖宫产术中胎儿娩出后立即给予子宫壁注射益母草注射液 40 mg 及缩宫素 10 IU,观察 5 min,若子宫收缩不佳,则加用缩宫素 10 IU。手术后 12 h 肌内注射益母草注射液 10 mg,以后 12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。(3)缩宫素组:于剖宫产术中胎儿娩出后立即给予子宫壁注射缩宫素 10 IU,同时缩宫素 10 IU 加入 5%葡萄糖液 500 mL 静脉滴注。观察 5 min,若子宫收缩不佳,则加用缩宫素 10 IU。手术后 12 h 肌内注射缩宫素 10 IU,以后 12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。

经阴道分娩组治疗如下,(1)益母草组:在胎儿前肩娩出后立即臀部肌内注射益母草注射液 40 mg,以后益母草注射液 20 mg 肌内注射,12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。(2)益母草+缩宫素组:在胎儿前肩娩出后立即臀部肌内注射益母草注射液 40 mg 及缩宫素 10 IU,以后益母草注射液 20 mg 肌内注射,12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。(3)缩宫素组:在胎儿前肩娩出后立即臀部肌内注射缩宫素 10 IU,以后缩宫素 10 IU 肌内注射,12 h 1 次,持续至术后第 2 天,共 3 次。

1.2.2 观察指标及测量方法 阴道分娩组:观察并记录受试

者产后 2、6、12、24、48 h 阴道出血量;子宫收缩情况;宫底高度;生命体征及受试者的各种异常叙述和临床表现;阴道分娩出血测量方法:胎儿娩出羊水流尽后,在产妇臀下铺一会阴垫,同时用弯盘收集血液,弯盘中的血液以量杯测量,会阴垫的血液以称重法测量(血液比重为 1.05 g=1 mL),侧切口出血除外,以后的出血量均以会阴垫称重法测量。

剖宫产出血量测定方法参考文献[7]:剖宫产术前所有手术敷料称重,麻醉成功后,在产妇臀下铺一会阴垫;术中切开子宫下段,人工破膜后,尽量吸净羊水;胎儿娩出后改用干纱布蘸吸手术野中出血,直至子宫全层缝合完毕,将此阶段所有蘸血的纱布称重;术毕按压子宫后会阴垫称重;将称重的纱布和会阴垫相加,去除敷料本身重量后,得出手术中出血量(血液比重为 1.05 g=1 mL)。手术后产妇臀下继续铺会阴垫,及时更换并称重(同样去除材料本身重量),记入术后每日出血量。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS15.0 统计软件分析,3 组间计量资料比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P<0.05$ 为差异有统计学意义,当组间差异有统计学意义时,再进行 post hoc LSD 检验,计算 $P<0.05$ 水平下的 LSD 值,以判断 3 个处理组两两间是否有差异。

2 结果

2.1 术中、术后出血量比较 益母草组剖宫产术中出血量(1 014.75±159.10)mL,益母草+缩宫素组(433.88±75.34)mL,缩宫素组(562.30±102.00)mL,One-Way ANOVA 分析显示组间差异有统计学意义($F=67.48, P<0.01$),post hoc LSD 检验显示,在 $P<0.05$ 水平下,LSD=109.58,提示两组间差异均有统计学意义。产后 12~24 h 及 24~48 h 间出血量,3 组间比较差异均无统计学意义,产后 2 h,2~6 h,6~12 h 差异有统计学意义,见表 1。经阴道分娩组,总出血量、产后 2 h 及 2~6 h 出血量 3 组间差异均无统计学意义,其余检测时段差异有统计学意义,其中益母草组与缩宫素相比,24 h 后的出血量较少,如:24~36 h 出血量两组分别为(39.28±8.19)mL 和(55.75±13.70)mL($P<0.01$),36~48 h 出血量分别为(23.57±6.50)mL 和(46.62±7.5)mL($P<0.01$)。见表 2。

表 1 剖宫产组产妇出血量比较($\bar{x}\pm s$)

时间	益母草组(n=20)	益母草+缩宫素组(n=20)	缩宫素组(n=20)	One-Way ANOVA		
				F	P	LSD(P<0.05)
术中	1 014.75±159.10	433.88±75.34	562.30±102.00	67.48	<0.01	109.58
产后 2 h	51.87±15.40	45.62±9.30	60.00±10.85	3.53	0.043	11.32
产后 6 h	27.25±6.30	36.00±7.50	52.50±11.10	22.50	<0.01	7.97
产后 12 h	27.50±5.90	33.75±8.01	61.25±7.18	64.26	<0.01	6.61
产后 24 h	55.00±13.39	49.37±11.96	58.75±12.63	1.39	0.27	—
产后 48 h	76.25±12.12	75.37±12.80	75.37±16.20	0.01	0.98	—
合计	1 252.63±198.11	674.00±87.60	876.42±10.88	54.99	<0.01	116.81

—:此项无数据。

表 2 经阴道分娩组产妇出血量比较($\bar{x}\pm s$)

时间	益母草组(n=16)	益母草+缩宫素组(n=20)	缩宫素组(n=18)	One-Way ANOVA		
				F	P	LSD(P<0.05)
产后 2 h	357.85±93.70	337.44±55.48	370.25±45.20	0.60	0.56	—
产后 6 h	63.57±18.82	52.78±12.25	49.00±10.96	2.40	0.11	—
产后 12 h	43.57±7.21	35.56±5.03	51.87±9.45	11.58	<0.01	7.25
产后 24 h	55.00±15.00	71.89±11.04	54.12±7.48	7.30	<0.01	11.21
产后 36 h	39.28±8.19	53.33±11.10	55.75±13.70	5.17	0.01	11.14
产后 48 h	23.57±6.50	41.66±6.56	46.62±7.50	26.14	<0.01	6.76
合计	582.85±99.77	597.67±61.41	627.62±61.28	0.81	0.46	—

—:此项无数据。

表 3 剖宫产及经阴道分娩第三产程比较($\bar{x}\pm s$, min)

组别	n	益母草组	益母草+缩宫素组	缩宫素组	One-Way ANOVA		
					F	P	LSD(P<0.05)
剖宫产组	60	9.05±5.21	8.72±4.34	7.42±3.41	0.35	0.71	—
经阴道分娩组	54	8.00±3.30	11.56±2.96	6.50±0.73	9.71	<0.01	2.53

—:此项无数据。

2.2 第三产程 剖宫产组益母草组第三产程为(9.05±5.21) min, 益母草+缩宫素组(8.72±4.34) min, 缩宫素组(7.42±3.41) min, 益母草+缩宫素组与缩宫素组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经阴道分娩组中, 益母草组第三产程为(8.00±3.30) min, 益母草+缩宫素组(11.56±2.96) min, 缩宫素组(6.50±0.73) min, 益母草组与缩宫素组间比较差异无统计学意义, 但这两组与益母草+缩宫素组间比较差异有统计学意义, 见表 3。

2.3 不良反应 无论是剖宫产组还是经阴道分娩组, 3 组用药后未见有确切发热、过敏、皮疹, 继发出血、恶心、呕吐等消化道症状及血压升高等不良反应, 局部注射部位未见有红肿、硬结等异常反应, 新生儿未见有与之确切相关的异常。

3 讨论

产后出血仍是导致我国孕产妇死亡最主要的原因。阴道分娩产后出血发生率占分娩总数的 3%~5%。引起产后出血的主要原因有子宫收缩乏力、胎盘因素、软产道损伤和凝血功能障碍。其中, 子宫收缩乏力是导致出血最常见的原因。如何预防产后出血是降低孕产妇死亡率的关键。目前缩宫药物最常用的是缩宫素, 便宜、使用方便, 但存在较大的个体差异。前列腺素类缩宫药物价格较昂贵、变态反应较重^[7-8]。

益母草治疗产后出血, 在我国已有上千年的历史, 其口服作用可靠。益母草注射液的药理作用是兴奋离体、在体动物与人体子宫, 促进子宫肌肉收缩, 半衰期为 6 h^[9], 维持子宫收缩时间长于缩宫素。在本研究中, 剖宫产组中益母草组术中出血量明显多于益母草+缩宫素组及缩宫素组, 这提示单纯益母草起效较慢, 对处理急性出血并无优势。在益母草组中, 有 3 例术中出血量大, 单纯益母草注射液处理不能有效止血, 而不得不加用缩宫素。术中与产后总出血量所方面, 益母草组也最高, 这可能与总出血量中术中出血量占比例较大有关。手术结束后至 2 h 及 2 h~12 h 期间, 益母草组及益母草+缩宫素组出血量较缩宫素组少, 而 12~24 h 及 24~48 h 各组阴道出血量差异无统计学意义。经阴道分娩组中, 各处理组总出血量及分娩后早期出血量比较差异无统计学意义, 但在分娩后 6 h 以后的时段, 益母草组出血量少于缩宫素组。在第三产程方面, 本研究中剖宫产组三种处理间差异均无统计学意义, 但经阴道分娩组中, 益母草+缩宫素组第三产程最长, 这可能与该组初产妇比例最高有关, 由于分组是随机进行的, 这个问题需靠扩大样本量来解决。本结果与林建华等^[10-11]的研究结果类似, 他们发现, 经阴道分娩时, 益母草组和益母草+缩宫素组, 缩宫素组, 在产后 24 h 总出血量、产后出血发生率方面, 3 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 而产后 12 h 时段益母草组阴道流血量较其他两组少($P<0.05$), 其余时段阴道流血量差异无统计学意义; 对于剖宫产, 益母草单独使用对术中出血量的控制效果不如缩宫素或缩宫素+益母草, 但产后 2、6、12、24、48 h 各组阴道出血量差异无统计学意义。

本研究结果提示, 益母草注射液具有一定的促子宫复旧的作用, 在经阴道分娩时, 可以达到与缩宫素类似的效果, 但在剖

宫产时, 鉴于其起效较慢, 不建议单独使用, 但可以与缩宫素联合应用。另外, 益母草注射液似在产后显示出较好的止血作用, 且其不良反应小, 无明显禁忌证。限于本研究观察病例样本量较小, 为获得更明确可靠的结论, 还需进行更大样本量的研究。

参考文献:

- [1] Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1985 to 2005 [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(6): 1302-1309.
- [2] World Health Organization. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage[S]. Geneva: World Health Organization, 2007.
- [3] Baskett TF. Complications of the third stage of labour [M]//Essential Management of Obstetrical Emergencies. 3rd ed. Bristol, England: Clinical Press, 1999: 196-201.
- [4] Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Conduct of normal labor and delivery [M]//Williams Obstetrics. New York: McGraw-Hill, 2001: 320-325.
- [5] Jackson KW Jr, Allbert JR, Schemmer GK, et al. A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of postpartum hemorrhage [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(4): 873-877.
- [6] Sheiner E, Sarid L, Levy A, et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 18(3): 149-154.
- [7] Patel A, Goudar SS, Geller SE, et al. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2006, 93: 220-224.
- [8] Winikoff B, Dabash R, Durocher J, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9710): 210-216.
- [9] 阮金兰, 杜俊蓉, 曾庆忠, 等. 益母草的化学、药理和临床研究进展 [J]. *中草药*, 2003, 34(11): 15-19.
- [10] 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.
- [11] 林建华, 林其德, 刘兴会, 等. 益母草注射液预防剖宫产产后出血的多中心临床研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(3): 175-178.