

临床研究

生化汤治疗宫缩乏力性产后出血的临床疗效
及对 RhoA、ROCK 蛋白的影响朱云霞¹ 杨华升² 王 明¹ 边 茜¹ 李 波¹ 马晓鹏¹ 赵 雯¹ 卓秀平¹

(1 首都医科大学附属北京佑安医院妇幼中心,北京,100069; 2 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心,北京,100069)

摘要 目的:探讨生化汤治疗宫缩乏力性产后出血(PHH)的临床疗效及对患者应激指标及 RhoA 蛋白、Rho 激酶 I (ROCK I)和 Rho 激酶 II (ROCK II)蛋白水平的影响。方法:选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月我院收治的 PHH 患者 100 例,随机分为实验组和对照组,各 50 例。对照组在胎儿娩出后注射卡贝缩宫素,实验组在对照组的基础上服用生化汤,观察比较 2 组止血时间、产后出血量、产后血红蛋白(Hb)水平、血压及应激指标变化、RhoA 蛋白、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平及不良反应情况。结果:治疗后实验组止血时间、产时、产后 2 h、产后 24 h 出血量、Hb 下降值、E、NE、R、Ang II 水平均低于对照组($P < 0.01$);2 组间及治疗前后 SBP、DBP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 RhoA、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平均显著高于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但 2 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:生化汤联合卡贝缩宫素治疗 PHH 无明显不良反应且疗效显著,能缩短患者的止血时间,减少出血量,降低机体应激反应,增强患者子宫平滑肌的收缩作用。

关键词 宫缩乏力性产后出血;生化汤;出血量;RhoA 蛋白;Rho 激酶

**Clinical Effect of Shenghua Decoction for Treatment of Atonic Postpartum Hemorrhage
and its Effect on RhoA and ROCK protein**

Zhu Yunxia¹, Yang Huasheng², Wang Ming¹, Bian Qian¹, Li Bo¹, Ma Xiaopeng¹, Zhao Wen¹, Zhuo Xiuping¹

(1 Maternal and Child Health Center of Beijing You'an Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2 Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Shenghua decoction for treatment of atonic postpartum hemorrhage (PHH) and its effect on stress indices and protein levels of RhoA, Rho kinase I (ROCK I) and Rho kinase II (ROCK II). **Methods:** A total of 100 cases with PHH were randomly divided into experimental group and control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with carbetocin, while the experimental group was treated with shenghua decoction on the basis of control group. The hemostatic time, amount of bleeding, postpartum hemoglobin (Hb) level, blood pressure and stress indices, RhoA protein, Rho protein and ROCK protein levels and adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results:** After treatment, hemostatic time, postpartum hemorrhage, the decrease of Hb, levels of E, NE, R and Ang II of the experimental group were lower than those of the control group ($P < 0.01$); SBP and DBP of two groups before and after treatment have no significant difference ($P > 0.05$); RhoA, ROCK I and ROCK II protein levels of 2 groups after treatment were significantly higher after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Use Shenghua decoction combined with carbetocin in treating PHH patients have significant effect and no obvious adverse reactions, which can shorten hemostatic time, reduce postpartum hemorrhage and stress reaction, enhance the function of patients with uterine smooth muscle contraction.

Key Words Atonic postpartum hemorrhage; Sheng hua soup; Amount of bleeding; RhoA protein; Rho kinase

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.012

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(编号:2014-3-086)

作者简介:朱云霞(1974.07—),女,大学本科,副主任医师,首都医科大学附属北京佑安医院妇幼中心副主任,国家级公共营养师,擅长妊娠合并肝病等危重症诊疗及抢救,传染病产科为主(尤其合并肝病,梅毒,艾滋病),E-mail:zyxno7@163.com

产后出血是指产妇在娩出胎儿后 24 h 内出血量 ≥ 500 mL,是产科常见的严重的并发症之一,严重威胁产妇的生命安全^[1]。子宫平滑肌收缩乏力、胎盘及产道因素、凝血障碍等都可引起产后出血,其中宫缩乏力是最主要的原因。因此,预防宫缩乏力性产后出血(Postpartum Hemorrhage,PHH)是降低产妇死亡率的关键^[2]。临床上常采用缩宫素治疗,其能够使子宫强直收缩,从而达到止血的目的,但是患者在使用过程中会出现胃肠不适、血压升高、呼吸困难等不良反应^[3-4]。相比而言,中医药治疗产后出血具有明显的优势与特色,中西医结合论治能够取长补短,减少不良反应。我们采用生化汤联合卡贝缩宫素治疗 PHH,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月首都医科大学附属北京佑安医院收治的 PHH 患者 100 例,将患者随机分为实验组和对照组,各 50 例。实验组平均年龄(24.5 ± 2.6)岁;产次(1.2 ± 0.5)次;孕周(38.5 ± 2.6)周;宫缩乏力因素:原发性宫缩乏力 9 例,继发性宫缩乏力 41 例。对照组平均年龄(25.3 ± 2.2)岁;产次(1.1 ± 0.6)次;孕周(39.1 ± 2.5)周;宫缩乏力因素:原发性宫缩乏力 11 例,继发性宫缩乏力 39 例。2 组患者在年龄、孕次、孕周、宫缩乏力因素等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 胎盘娩出后,突然发生阴道大量出血或持续性出血,24 h 内出血量 ≥ 500 mL,且 B 超诊断显示子宫宫体松弛、轮廓不清则诊断为 PHH。

1.3 纳入标准 无青光眼、急性盆腔炎、哮喘、消化道溃疡等并发症者;无本研究所用药物禁忌者;知情自愿选择服用患者。

1.4 排除标准 因凝血功能障碍、软产道裂伤以及胎盘等因素所致的产后出血者;行为能力不全、精神疾病患者。

1.5 脱落或剔除标准 中途退出治疗者;病历资料不完整者。

1.6 治疗方法 对照组采用卡贝缩宫素治疗:胎盘娩出后,给子宫体注射卡贝缩宫素(商品名:巧特欣,规格:250 $\mu\text{g/mL}$),1 mL/次,1 次/d,可根据实际情况调整剂量。实验组在对照组的基础上口服生化汤治疗,生化汤组成:川芎、党参、红花、五灵脂、炮姜各 10 g,当归、益母草各 15 g,败酱草、茜草各 20 g,桃仁 9 g,甘草 6 g。水煎服,100 mL/次,2 次/d。2 组均连续治疗 7 d。

1.7 观察指标 观察 2 组患者止血时间及产时、产后 2 h、产后 24 h 出血量,比较产后 24 h 血红蛋白(Hb)下降值及收缩压(SBP)、舒张压(DBP),并记录治疗后不良反应情况。比较 2 组患者应激指标变化情况:止血后,用酶联免疫法检测 2 组血清中肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、肾素(R)以及血管紧张素 II(Ang II)的含量。用蛋白质印迹法检测子宫平滑肌组织 RhoA 蛋白、Rho 激酶 I(ROCK I)和 Rho 激酶 II(ROCK II)蛋白水平。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对上述检测数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者止血时间、出血量比较 实验组止血时间、产时、产后 2 h、产后 24 h 出血量均低于对照组,2 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者 Hb 下降值及 SBP、DBP 比较 实验组治疗前后 Hb 下降值显著低于对照组($P < 0.01$);治疗后 2 组 SBP、DBP 与治疗前差异无统计学意义,且 2 组间差异也无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗后应激反应指标水平比较 治疗后实验组 E、NE、R、Ang II 水平均显著低于对照组,2 组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 2 组患者 RhoA、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平比较 治疗后 2 组 RhoA、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平均显著高于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者止血时间、出血量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	止血时间(min)	产时出血量(mL)	产后 2 h 出血量(mL)	产后 24 h 出血量(mL)
实验组($n = 50$)	25.64 $\pm$ 5.16	117.32 $\pm$ 17.94	179.12 $\pm$ 22.42	241.85 $\pm$ 33.17
对照组($n = 50$)	42.41 $\pm$ 8.64	168.55 $\pm$ 20.73	260.67 $\pm$ 20.92	336.94 $\pm$ 40.66
t	11.783	13.214	18.805	12.814
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 2 组患者 Hb 下降值及 SBP、DBP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb 下降值 (g/L)	SBP(mm Hg)				DBP(mm Hg)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
实验组(<i>n</i> = 50)	9. 61 ± 2. 12	111. 45 ± 11. 96	108. 64 ± 11. 92	1. 177	0. 242	77. 34 ± 9. 63	75. 45 ± 9. 53	0. 986	0. 326
对照组(<i>n</i> = 50)	11. 45 ± 2. 87	113. 45 ± 10. 67	110. 94 ± 12. 19	1. 096	0. 276	76. 86 ± 9. 14	74. 28 ± 9. 31	1. 398	0. 165
<i>t</i>	3. 646	0. 882	0. 954	/	/	0. 256	0. 621	/	/
<i>P</i>	0. 000	0. 380	0. 342	/	/	0. 799	0. 536	/	/

注:1 mm Hg = 0. 133 kPa。

表 3 2 组患者治疗后应激反应指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E/(ng · mL)	NE/(ng · mL)	R/(pg · mL)	AT II/(pg · mL)
实验组(<i>n</i> = 50)	103. 12 ± 16. 91	144. 64 ± 18. 52	2. 81 ± 0. 49	30. 29 ± 5. 39
对照组(<i>n</i> = 50)	209. 42 ± 28. 68	278. 25 ± 30. 96	5. 72 ± 1. 01	56. 44 ± 7. 29
<i>t</i>	22. 576	26. 188	18. 330	20. 395
<i>P</i>	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000

表 4 2 组患者 RhoA、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

指标	时间	实验组(<i>n</i> = 50)	对照组(<i>n</i> = 50)	<i>t</i>	<i>P</i>
RhoA	治疗前	0. 37 ± 0. 11	0. 39 ± 0. 12	0. 869	0. 387
	治疗后	0. 56 ± 0. 13	0. 52 ± 0. 11	1. 661	0. 100
	<i>t</i>	7. 889	7. 384	/	/
	<i>P</i>	0. 000	0. 000	/	/
ROCK I	治疗前	0. 32 ± 0. 09	0. 33 ± 0. 10	0. 526	0. 600
	治疗后	0. 39 ± 0. 08	0. 38 ± 0. 11	0. 520	0. 604
	<i>t</i>	4. 111	2. 378	/	/
	<i>P</i>	0. 000	0. 019	/	/
ROCK II	治疗前	0. 34 ± 0. 08	0. 33 ± 0. 09	0. 587	0. 558
	治疗后	0. 39 ± 0. 07	0. 37 ± 0. 06	1. 534	0. 128
	<i>t</i>	3. 326	2. 615	/	/
	<i>P</i>	0. 001	0. 010	/	/

2. 5 不良反应 2 组患者均无明显的不良反应。实验组有 3 例出现面红、头痛等症状,对照组有 5 例出现恶心、头痛等症状,均经治疗后得以缓解。

3 讨论

产后出血在产妇分娩后发生率极高,而 PHH 在产后出血中所占比例最高。若产妇存在多胎妊娠、体力透支、产程延长、子宫功能异常等宫缩乏力高危因素时,则产后出血率将明显升高,死亡率也会随之升高^[5]。有研究表明^[6],当发生产后出血时用药,子宫因缺血发生不同程度的水肿使药物的敏感性随之降低,因此,为减少产后出血的发生率可在产后出血发生之前使用宫缩剂。临床常用的缩宫剂有缩宫素、前列腺抑制剂、麦角新碱等,其中缩宫素在临床上应用最为广泛^[7-8]。缩宫素是一种多肽类激素宫缩药,能够模拟人体子宫平滑肌的正常收缩作用,起效快且安全性高,但其在发挥作用时需要依赖于人体内的缩宫素受体,且作用时间短,其收缩子宫平滑肌的作用随药物浓度的增加而降低,会产生一些不良反应^[9]。

PHH 患者短时间内大量出血时,体内会产生大量强烈的应激源,使患者处于应激状态之中,刺激交感-肾上腺髓质系统及 R-Ang 系统释放儿茶酚胺类物质入血液。卡贝缩宫素是一种新型人工合成类多肽激素,其半衰期较长,具有较强的生物活性,能够持久有效引起子宫强直收缩,其用药剂量较小,且对胃肠道造成的不良反应也较小^[10]。中医辨证学将“多虚多瘀”归结为产后出血的特点,理应以“补虚祛瘀”为治疗原则^[11]。本研究所用生化汤主要有炮姜、当归、党参、桃仁、茜草、败酱草、川芎、甘草、益母草等组成,方中党参益气补虚;炮姜、川芎、当归、桃仁活血化瘀、温经止痛;败酱草祛瘀止痛、清热解毒;甘草调和诸药,诸药共用,共奏补虚祛瘀之功。现代药理研究认为^[12-15],党参有兴奋子宫的作用;益母草中的有效成分益母草碱和水苏碱能够增强子宫平滑肌收缩的作用,可改善子宫内膜基底层血供以修复子宫内膜;桃仁可加速恶露排出和减少产后出血;川芎与红花 2 种中药联合可增强子宫平滑肌收缩作用,改善子宫内血液循环;甘草具有解毒和类激素样

作用。本研究结果显示,治疗后实验组止血时间、产时、产后 2 h、产后 24 h 出血量、Hb 下降值、应激指标 E、NE、R、Ang II 水平均低于对照组;2 组间及治疗前后血压无显著差异。说明生化汤联合卡贝缩宫素能有效控制产妇产后出血量,并能降低应激反应。

ROCK 为丝苏氨酸蛋白激酶,包含 ROCK I 和 ROCK II 2 种异构体,是 RhoA 蛋白的下游靶分子^[16]。活化的 RhoA 与 ROCK 结合可使子宫平滑肌收缩增强。RhoA 蛋白表达量降低时可抑制 RhoA/ROCK 作用,致使子宫平滑肌收缩减弱,诱发 PHH^[17]。有研究表明^[18-19],PHH 患者子宫平滑肌组织内 RhoA 蛋白表达下降,体内肽类激素合成受到抑制及内皮素合成减少,导致 ROCK I 和 ROCK II 表达减少。本研究结果显示,治疗后 2 组 RhoA、ROCK I 和 ROCK II 蛋白水平均显著高于治疗前,说明生化汤联合卡贝缩宫素能增强子宫平滑肌的收缩作用。

综上所述,生化汤联合卡贝缩宫素在治疗 PHH 效果明显,能增强患者子宫平滑肌的收缩,有效控制产妇产后出血量,缩短患者止血时间,降低机体应激反应,且无明显不良反应,值得临床推广。

参考文献

- [1]姜红. 宫缩乏力性产后出血治疗研究进展[J]. 首都食品与医药, 2016,23(6):18-19.
- [2]丁武华,蔡红霞,张丽. 探讨预防宫缩乏力性产后出血中综合护理干预的临床应用价值[J]. 世界中医药,2015,10(A01):47-48.
- [3]赵婷婷,徐红艳,姚红霞. 卡贝缩宫素预防宫缩乏力性产后出血的临床护理[J]. 海峡药学,2015,12(7):180-181.
- [4]魏建勋,冯艳婕,李永红. 生化汤联合卡贝缩宫素治疗宫缩乏力性产后出血临床研究[J]. 河南中医,2015,35(9):2226-2228.
- [5]李艳. 子宫收缩乏力性产后出血的高危因素分析及护理干预[J]. 当代医学,2015,8(10):118-119.
- [6]商艳红. 子宫收缩乏力引起的产后出血预防和治疗[J]. 医药, 2016,41(9):114-115.
- [7]范奇. 米索前列醇联合宫缩素防治妊娠高血压产妇产后出血的效果

研究[J]. 中国医药指南,2016,14(15):58.

- [8]张军红,岳海娟,梁立东,等. 不同途径缩宫素给药配合前列腺素制剂防治产后出血的效果观察[J]. 宁夏医学杂志,2015,37(11):1034-1036.
- [9]徐丽梅,丁峰,高群. 艾灸神阙穴辅助宫缩药治疗宫缩乏力性产后出血的临床观察[J]. 安徽医药,2015,12(4):756-758.
- [10]Maged A M, Hassan A M, Shehata N A. Carbetocin versus oxytocin in the management of atonic post partum haemorrhage (PPH) after vaginal delivery: a randomised controlled trial[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics,2016,293(5):993-999.
- [11]陶丽群,方圆. 独参汤预防子宫收缩乏力性产后出血 150 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50(9):667.
- [12]黄庆芳,田素英. 益母草提取物对小鼠离体子宫平滑肌的作用[J]. 海峡药学,2015,6(5):34-37.
- [13]张翠萍,陈有明. 加减生化汤治疗产后恶露不绝临床举隅[J]. 中医药导报,2014,11(3):110.
- [14]黄芳. 中药红花的现代药理研究进展[J]. 医学信息,2014,22(25):674-675.
- [15]项好,刘春生,刘勇,等. 甘草中主要活性成分和内源激素含量的动态变化规律研究[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(5):339-343.
- [16]Al-Shboul O. The role of the RhoA/ROCK pathway in gender-dependent differences in gastric smooth muscle contraction[J]. The Journal of Physiological Sciences,2016,66(1):85-92.
- [17]Wang S, Duan H, Zhang Y, et al. Abnormal Activation of RhoA/ROCK-I Signaling in Junctional Zone Smooth Muscle Cells of Patients With Adenomyosis[J]. Reproductive Sciences,2015,23(3):333-341.
- [18]Sun F Q, Duan H, Wang S, et al. 17 β -Estradiol Induces Overproliferation in Adenomyotic Human Uterine Smooth Muscle Cells of the Junctional Zone Through Hyperactivation of the Estrogen Receptor-Enhanced RhoA/ROCK Signaling Pathway[J]. Reproductive Sciences,2015,22(11):S51-S51.
- [19]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.

(2016-11-21 收稿 责任编辑:洪志强)