1 例严重产后出血患者的药物治疗分析

乔伟立[1,2]，苏治国[2]，栗　芳[1*]

（1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科，北京 100038；2. 青岛大学附属医院药学部，山东青岛 266555）

摘要：产后出血（postpartum hemorrhage，PPH）是分娩期的严重并发症，子宫收缩乏力是 PPH 最常见的原因，患者高龄、肥胖、多胎妊娠、剖宫产史及妊娠合并症等危险因素均会增加 PPH 的风险。该文通过分析 1 例严重 PPH 患者的药物治疗过程，结合患者因素及各类宫缩剂及止血药的特点，探讨严重 PPH 的治疗方案和药物使用的合理性。积极评估患者因素、子宫收缩情况和出血量的变化，合理选择药物及用药时机，可恢复患者宫缩、改善凝血，降低 PPH 的发生。

关键词：产后出血；宫缩乏力；药物治疗；宫缩剂

中图分类号：R714.461　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）02-0189-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.02.015

Analysis of drug therapy in a case of severe postpartum hemorrhage

QIAO Weili[1,2], SU Zhiguo[2], LI Fang[1*]

（*1. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038;*
2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Province, Qingdao 266555）

Key words: postpartum hemorrhage; uterine inertia; drug therapy; uterine contraction agent

产后出血（postpartum hemorrhage，PPH）是分娩期非常严重的并发症，也是我国孕产妇死亡的首要原因[1]。在胎儿娩出后 2 h 或有高危因素者产后 4 h 是 PPH 的高危时间，故 PPH 的预防与治疗是降低产妇死亡率的重要手段。子宫收缩乏力是导致 PPH 的首要原因，其次是胎盘因素、产道损伤和凝血功能障碍。药物治疗主要是针对子宫收缩乏力引起的出血，合理使用多种不同作用机制的宫缩剂可有效减少 PPH，同时还可减少手术操作带来的风险。本文通过分析 1 例严重 PPH 患者的药物治疗过程，探讨宫缩剂及辅助止血药的使用时机及其合理性，旨在为 PPH 的合理用药提供参考。

1　临床资料

1.1　病例资料

患者，女，38 岁，孕 2 产 1，剖宫产术后 11 年。现停经 38^{+6} 周，因瘢痕子宫，予以终止妊娠入院。现病史：患者平素月经规律，7/25 天，量中，无痛经，末次月经 2018 年 3 月 12 日，预产期 2018 年 12 月 19 日。孕早期恶心呕吐症状严重，且有少量阴道出血，予以口服保胎无忧片 1 个月。停经 12 周查肝功能指标，其中谷丙转氨酶 188 U/L，谷草转氨酶 105 U/L，未特殊处理，后复查均正常。孕周核对无误，无创 DNA 筛查为低风险，口服葡萄糖耐量试验无异常，停经 23 周排畸彩超示：子宫前壁低回声结节，大小约 1.6 cm×0.9 cm，考虑子宫肌瘤，胎儿未见明显异常。孕晚期平顺，无异常腹痛及阴道流液。入院检查：体温 36.6 ℃，脉搏 80 次 / 分，呼吸 20 次 / 分，血压 120/70 mmHg，体重指数（body mass index，BMI）30.11 kg/m^2，宫高 34 cm，腹围 94 cm，估计胎儿体重 3 700 g，浅入盆，子宫松弛好，未及宫缩，胎动好，胎心 140 次 / 分，骨盆测量正常，双顶径 9.62 cm，股骨长 7.37 cm，羊水指数 13.75 cm，胎盘位于后壁，3 级。入院诊断：孕 2 产 1，孕 38^{+6} 周，

收稿日期：2021-08-20

作者简介：乔伟立，主管药师，硕士，研究方向：妇产科临床药学。

通信作者：栗芳，主管药师，硕士，研究方向：妇产科临床药学。

左枕前位（left occiput anterior，LOA）；剖宫产史的妊娠；妊娠合并子宫肌瘤。

1.2 主要治疗经过

患者于椎管内麻醉下行子宫下段横切口剖宫产术＋盆腔粘连松解术，术中见大网膜与腹膜粘连及子宫下段粘连，钝性分解粘连后，横切子宫下段，于12:09以LOA娩出一足月成熟女活婴，体重4 000 g，先予宫体肌注缩宫素20 U，在胎盘胎膜完整娩出后，再予以静脉注射卡贝缩宫素100 μg，促进子宫收缩和预防产后出血。探查双侧附件无异常后，予生理盐水冲洗腹腔逐层关腹，手术顺利，术中出血量约200 ml。术后1 h，宫底平脐，按压宫底见阴道出血约200 ml，色暗红，予马来酸麦角新碱注射液0.2 mg促子宫收缩，并持续按摩子宫。术后2 h，按压宫底仍见阴道出血约200 ml，予卡前列素氨丁三醇注射液250 μg宫壁注射，继续按摩子宫。患者术后4 h，按压宫底有阴道出血，故再次应用麦角新碱注射液0.2 mg。检验结果示：血小板122×10^9/L，血红蛋白浓度120 g/L，纤维蛋白原3.67 g/L，*D*-二聚体2 292 ng/ml。术后5 h，按压宫底仍有暗红色阴道出血，共计出血量1 130 ml，持续子宫按摩，再次予宫底肌注卡前列素氨丁三醇250 μg。术后约8 h，宫底已至脐下2指，子宫收缩可，按压宫底时仍有少量阴道出血，至此累计出血量1 545 ml，予麦角新碱加强宫缩，同时予羟乙基淀粉氯化钠注射液500 ml补液，持续按摩子宫。术后约10 h，查体见子宫收缩良好，但按压宫底仍有出血约150 ml，色暗红，检验结果示：血小板115×10^9/L，血红蛋白浓度92 g/L，纤维蛋白原3.21 g/L，*D*-二聚体4 235 ng/ml，共累计出血量约1 850 ml，患者虽无头晕、心慌、胸闷等特殊不适，但考虑患者产后失血量较多，凝血物质消耗较大，予氨甲环酸（ranexamic acid，TXA）1.0 g止血治疗。术后12 h，患者情况未见好转，累计出血量共达2 215 ml，故予以输注红细胞4 U，输血过程顺利，无输血不良反应，生命体征平稳。术后1 d，患者诉偶有下腹痛，无其他特殊不适，予卡贝缩宫素100 μg加强子宫收缩，2 h后，查体子宫收缩良好，宫底已至脐下1指，阴道出血不多，予缩宫素20 U入液缓慢静滴维持子宫收缩，葡萄糖酸钙1.0 g加强子宫收缩，予TXA 1.0 g止血治疗，蔗糖铁抗贫血治疗，总计阴道出血量约85 ml。术后2 d，子宫收缩好，阴道出血较少，继续予以缩宫素10 U促子宫收缩。术后5 d，宫底至脐下3指，子宫收缩佳，切口达Ⅱ/甲级愈合，阴道分泌少量浆液性恶露，无异味，查白细胞6.6×10^9/L，中性粒细胞百分比77.3%，血小板185×10^9/L，血红蛋白浓度76 g/L，纤维蛋白原6.74 g/L，各项指标均可，准予出院。

2 讨论

2.1 PPH的原因及危险因素

PPH是指胎儿娩出后24 h内，阴道分娩后失血量超过500 ml或剖宫产后失血量超过1 000 ml，或伴有血容量减少症状或体征的失血。目前国内外尚无与出血量相关的诊治分级，但随着出血量增加，会导致弥散性血管内凝血、失血性休克及肺损伤的发生率显著增加[2]。PPH的四大原因是子宫收缩乏力、产道损伤、胎盘因素和凝血功能障碍，最常见的原因是宫缩乏力[3]。

患者38岁，属高龄产妇，而宫高＞34.5 cm、巨大儿、多胎妊娠、年龄＞34岁、分娩前贫血均是PPH的独立危险因素[4]。患者分娩前BMI指数为30.11 kg/m^2，有研究表明，产妇分娩前BMI 25.9 kg/m^{2}为最佳临界点，超出正常范围属肥胖，而肥胖会导致子宫肌肉收缩性和对缩宫素的敏感性降低[5]。患者既往还有剖宫产史，即瘢痕子宫，据报道瘢痕子宫再次行剖宫产时，PPH的发生率为12.28%～12.41%，明显高于首次剖宫产者（6.57%～7.50%）。妊娠合并症及并发症如妊娠高血压综合征、妊娠性肥胖、妊娠合并凝血系统疾病等既影响子宫收缩，又导致凝血功能异常而增加PPH风险[6]。故

患者存在多项危险因素，属于 PPH 的高危人群。

2.2 PPH 药物治疗的合理性分析

PPH 的药物治疗主要是针对子宫收缩乏力使用宫缩剂，临床常用的宫缩剂包括缩宫素及其衍生物、前列腺素类及麦角生物碱类药物。宫缩剂的选择是依据药物的起效时间和维持时间，选用的药物起始时间能在 30 min 内缓解宫缩乏力。

根据预防 PPH 的一般治疗原则，本例患者在胎儿娩出后立即给予宫体肌注缩宫素 20 U，胎盘胎膜完整娩出后，予卡贝缩宫素 100 μg 促子宫收缩预防 PPH。缩宫素和米索前列醇是治疗 PPH 的一线药物，其有效率可达到 85% ～ 95%。针对 PPH 的高危患者，预防性使用宫缩剂能够显著降低 PPH 的风险，WHO 推荐分娩第三产程使用缩宫素和长效的卡贝缩宫素，于胎儿娩出后给药，可用于预防高危产妇 PPH [7-8]。若给予缩宫素或卡贝缩宫素后仍然出血，则应在排除给药禁忌后立即给予二线药物；若患者无哮喘，可使用卡前列素氨丁三醇，与缩宫素联合应用时促宫缩效果较好 [9]；若患者无高血压或其他严重动脉疾病，可肌内注射 0.2 mg 麦角新碱，米索前列醇可用于高血压或有哮喘患者的 PPH。剖宫产术后宫缩剂的使用存在较大差异，包括药物的选择、给药时机、剂量、速度和给药持续时间等，如急症剖宫产对宫缩剂的剂量需求是低风险择期剖宫产的几倍，故并非所有的情况都适用普遍剂量 [10]，且子宫平滑肌对缩宫素的敏感性也有明显的个体差异。本例患者存在多个 PPH 的高危因素，应及早使用强效宫缩剂，及早选用卡前列素氨丁三醇对于 PPH 高危人群效果更明显 [8,11]。江红等 [12] 研究表明在瘢痕子宫的剖宫产术中，有预见性地及早应用卡前列素氨丁三醇可有效预防 PPH，减少出血量。

本例患者在术后每小时按压宫底时，阴道不断有暗红色出血，考虑系因子宫收缩乏力而引起的出血，故在排除用药禁忌后，交替使用麦角新碱和卡前列素氨丁三醇共 5 剂对症处理，使其有效促进宫缩，减少出血的发生。剖宫产术后的 2 ～ 4 h 是 PPH 的高危时段，此时给予积极的药物治疗和子宫按摩，能缓解 PPH 的发生率。美国妇产科医师学会指出，若 PPH 不能有效控制，常需联合应用多种宫缩剂，且应快速连续使用 [13]。

本例患者交替使用宫缩剂后仍有阴道出血，术后 10 h 累计出血量达 1 850 ml，考虑大量出血后凝血物质消耗，故给予 TXA 抗纤溶治疗。回顾病史，患者既往有剖宫产史，存在大网膜与腹腔及子宫下段粘连，再次行剖宫产术及盆腔粘连松解术，对于患者造成二次创伤，故早期的 PPH 可能与术后子宫纤溶亢进或创伤有关。而术后 10 h 再给予 TXA，存在给药时机的延迟，导致 TXA 的止血效果降低。据研究表明，宫缩剂止血失败可能与创伤或大量出血导致凝血因子缺乏相关，在产后和创伤性大出血的早期阶段常发生纤溶亢进和纤维蛋白原消耗，严重子宫出血的妇女比正常妇女子宫纤溶活性增强，辅助止血药物首选 TXA 可调节子宫局部凝血纤溶功能 [11]。另一项试验表明 TXA 能降低妇女 PPH 的死亡率 20% ～ 30%，并不增加血栓栓塞等不良反应，在分娩后 3 h 内使用 TXA 能降低 PPH 31%，而对于分娩后超过 3 h 给予 TXA，PPH 的降低率则不明显，延迟给药即使时间很短也会降低 TXA 的止血效果 [14]。Sentilhes 等 [15] 进行一项试验，患者分娩后 3 min 加用 TXA 降低了 PPH 及产后 2 d 内输注红细胞的发生率，但产后 3 个月血栓栓塞事件发生率有增加趋势。还有研究指出 TXA 增加了 PPH 的存活率，及时给药能使存活率提高 70% 以上，而分娩后 3 h 内每延迟给药 15 min，存活率就下降 10%，超过 3 h 给药则无任何获益 [16]。昆士兰在《原发性产后出血》指南建议，在诊断为 PPH 时应立即静脉给予 TXA 1 g，分娩 3 h 内给予为最佳时间，若给药 30 min 后仍出血，则可给予第 2 剂 [17]。

3 结语

综上所述，PPH 严重威胁了产妇的生命安全，当出血量超过血容量 40% 以上，则凝血物质因消耗而减少，即使子宫收缩好，凝血功能障碍也可导致

PPH 的发生，且子宫缺血缺氧对各类宫缩剂的敏感性均下降，故 PPH 重在预防。本例患者为 PPH 的高危患者，产后 24 h 出血总量共计 2 370 ml, 诊断原因为产后宫缩乏力。针对本病例，在符合相关指南的用药规范下，因采用不同种类的宫缩剂交替联合应用，达到一定的止血效果，而且在出血量较大的情况下，仅通过药物和子宫按压等保守措施控制了出血，避免了机械方法及手术操作的感染或创伤。但在整个处理过程中存在细节上的不足，如患者产后存在缓慢持续性出血，而非突发大量 PPH，故对其出血量存在错误判断，且忽视了手术创伤的影响，从而导致用药种类选择及用药时机延误，影响了止血疗效。因此，产前应正确识别 PPH 的高危因素进行风险评估，胎儿娩出后充分检查胎盘、产道及凝血功能，准确评估失血量、监测产妇生命体征和症状，重视剖宫产手术创伤的影响，依据药物的起效时间和维持时间，及时合理使用各类宫缩剂和止血药，必要时交替使用不同作用机制的宫缩剂，运用个体化治疗以达到高效、安全的作用。

参考文献：

[1] 林建华, 张卫社, 张军, 等. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409.

[2] 罗培欣, 黄欢佳, 汤杰英, 等. 658例产后出血病例分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(7): 541-544.

[3] 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.

[4] 颜建英, 廖秋萍, 崔小妹, 等. 产后出血的临床预警信息分析[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(9): 734-737.

[5] Kiran U, Evans J. Poor uterine contractility in obese women[J]. BJOG, 2007, 114(10): 1304-1306.

[6] 余琳, 陈敦金. 产后出血高危预警及防范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4): 251-254.

[7] Begley CM, Gyte GM, Devane D, *et al*. Active versus expectant management for women in the third stage of labour[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2(3): CD007412.

[8] 乔娟, 漆洪波. 治疗产后出血点药物评价[J]. 中华产科急救电子杂志, 2014, 3(4): 240-243.

[9] 王军, 林建华, 卢家凯, 等. 妊娠合并结构异常性心脏病并发产后出血MDT管理专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 528-534.

[10] Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, *et al*. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section[J]. Anaesthesia, 2019, 74(10): 1305-1319.

[11] 刘兴会, 杨慧霞. 产后出血预防和处理措施评价[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(8): 449-451.

[12] 江红, 毛小刚, 周凤勤. 卡前列素氨丁三醇在高危孕产妇剖宫产中应用时机研究[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(6): 618-620.

[13] American college of obstetricians and gynecologists. Practice bulletin No. 183: postpartum hemorrhage[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(4): 168-186.

[14] WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum hemorrhage (WOMAN): an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10084): 2105-2116.

[15] Sentilhes L, Senat MV, Le Lous M, *et al*. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean delivery[J]. N Engl J Med, 2021, 384(17): 1623-1634.

[16] Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, *et al*. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe hemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 125-132.

[17] Queensland clinical guidelines. Postpartum haemorrhage guideline No. MN 18.1-V9-R23 queensland health[EB/OL]. (2018-03-01)[2020-03-27]. http://www.health.qld.gov.au/qcg.

（编辑：沈佳婕）