

论著·临床研究

纤维蛋白原浓缩物联合卡前列素氨丁三醇在产后出血
早期治疗中的应用研究*叶称连,陈进聪[△]

(赣南医学院第一附属医院,江西赣州 341000)

[摘要] 目的 研究纤维蛋白原(FIB)浓缩物联合卡前列素氨丁三醇在产后出血(PPH)早期治疗中的应用疗效。方法 选取该院 2018 年 1 月至 2021 年 5 月收治的 PPH 患者为研究对象,使用随机数字表法分为试验组(32 例)和对照组(32 例)。试验组患者采用(0.2~0.3g)/10 kg FIB 浓缩物与 250 μg 卡前列素氨丁三醇联合治疗,对照组患者采用 250 μg 卡前列素氨丁三醇治疗。比较 2 组临床疗效及用药前后出血量及凝血指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、凝血酶时间原时间(PT)、FIB 及 D-二聚体(D-D)]。结果 试验组总有效率为 90.62%(29/32),明显高于对照组的 68.75%(22/32),差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组在产后 15 min 时出血量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在使用药物治疗后 2 h 及产后 24 h,试验组出血量均明显少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。产前 2 组 APTT、TT、PT、FIB、D-D 值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),产后试验组 APTT、TT、PT、D-D 值显著低于对照组,FIB 值显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 FIB 浓缩物与卡前列素氨丁三醇联合治疗 PPH 的效果更好,出血量更少,凝血功能更佳,值得临床进一步研究及推广。

[关键词] FIB 浓缩物; 卡前列素氨丁三醇; 联合治疗; 产后出血; 早期

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.013 中图法分类号:R714.46

文章编号:1009-5519(2023)03-0425-04

文献标识码:A

Study on the efficacy of fibrinogen concentrate combined with carboprost tromethamine
in the early treatment of postpartum hemorrhage*YE Chenlian, CHEN Jincong[△]

(First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

[Abstract] **Objective** To study the efficacy of fibrinogen (FIB) concentrate combined with carboprost tromethamine in the early treatment of postpartum hemorrhage (PPH). **Methods** Patients with PPH admitted to the hospital from January 2018 to May 2021 were selected as study subjects and divided into the experimental group (32 cases) and the control group (32 cases) by randomized number tables. The experimental group was treated with (0.2—0.3g) / 10 kg FIB concentrate combined with 250 μg carboprost tromethamine, and the control group was treated with 250 μg carboprost tromethamine. The clinical efficacy and blood loss, coagulation indexes [activated partial thrombin time (APTT), plasma thrombin time (TT), prothrombin time (PT), FIB, and D-dimer (D-D)] before and after medication of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of experimental group was 90.62% (29/32), which was significantly higher than that of the control group 68.75% (22/32), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the blood loss between the two groups at 15 min postpartum ($P > 0.05$), and the blood loss in the experimental group was significantly less than that in the control group at two hours after drug treatment and 24 hours after postpartum, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in APTT, TT, PT, FIB and D-D values between the two groups before delivery ($P > 0.05$). APTT, TT, PT and D-D values of the experimental group were significantly lower than those of the control group af-

* 基金项目:江西省赣州市卫健委市级科研计划项目(2020-2-83)。

作者简介:叶称连(1987—),硕士研究生,主治医师,讲师,主要从事产科重症中妇科肿瘤研究。△ 通信作者,E-mail:434621221@qq.com。

ter delivery, while FIB value was significantly higher than that of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of FIB concentrate and carboprost tromethamine in the treatment of PPH has better effect, less blood loss and better coagulation function, which is worthy of further clinical research and promotion.

[Key words] Fibrinogen concentration; Carboprost tromethamine; Combination therapy; Postpartum bleeding; Early

产后出血(PPH)是全世界公认的孕产妇死亡的首位原因,占严重分娩相关发病率的 75%^[1-2]。流行病学研究结果显示,21 世纪以来,PPH 的发病率从 1.9% 升高至 4.2%,且我国因 PPH 导致的孕产妇死亡率明显高于欧美等发达国家,客观反映我国需要提高 PPH 防治水平^[3-6]。降低 PPH 引起的孕产妇死亡率是产科重症的难点,PPH 孕产妇的管理一直是全世界,特别是发展中国家的研究热点。

纤维蛋白原(FIB)是血浆中含量最丰富的凝血因子,其作为凝血链中的一个重要因子——凝血因子 I,在凝血过程的后期阶段发挥凝血作用。健康人血浆中 FIB 的浓度为 2~4 g/L,在妊娠期间,孕妇正常 FIB 水平增加到约 5 g/L。有研究报道,FIB 水平可以作为 PPH 的重要预测指标,当 FIB 水平低于 2.0 g/L 时,进化到严重 PPH 的阳性率为 100%^[7]。在 PPH 和其他大出血的情况下,FIB 比其他凝血因子更早降至临界低水平。在全球范围内低 FIB 血症已被确定为严重 PPH 的主要危险因素,另外 FIB 浓缩物对 PPH 的疗效已在各种临床环境中得到证明^[8]。

另有研究报道,在预防高危孕妇剖宫产 PPH 方面,卡前列素氨丁三醇比缩宫素更加有效,应提早预防性应用,卡前列素氨丁三醇可以解除凝血功能障碍、改善微循环有关。也有文献报道,胎盘娩出前肌内注射卡前列素氨丁三醇可降低产前低 FIB 孕妇的 PPH 风险^[9-10]。本文主要是研究 FIB 浓缩物联合卡前列素氨丁三醇在 PPH 早期治疗中的运用疗效,旨在为 FIB 浓缩物联合卡前列素氨丁三醇治疗 PPH 急性期的有效性提供证据,具有重要的研究意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 1 月至 2021 年 5 月收治的 PPH 患者为研究对象,使用随机数表法分为试验组(32 例)和对照组(32 例)。试验组患者年龄 20~35 岁,平均(27.3±3.3)岁,平均孕周(39.8±0.8)周;对照组患者年龄 22~39 岁,平均(28.7±3.7)岁,平均孕周(39.0±1.0)周。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合 PPH 的诊断标准,阴道分娩后 24 h 累计失血量大于或等于 500 mL、剖宫产术后 24 h 累计失血量大

于或等于 1 000 mL;(2)无相应药物过敏史;(3)无子宫切口裂伤、血液系统疾病;(4)均签署知情同意书。排除标准:(1)合并妊娠糖尿病、高血压;(2)精神疾病、肝肾疾病、肿瘤、心功能不全、凝血功能不全、心脑血管疾病及其他慢性疾病;(3)配合性较差、临床资料不全。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 试验组给予 FIB 浓缩物(0.2~0.3 g/10 kg)静脉滴注与 250 μg 卡前列素氨丁三醇肌内注射治疗,对照组则仅给予 250 μg 卡前列素氨丁三醇肌内注射治疗。2 组用药时间均为产后立即使用,一般频次 1 d 1 次,有需要可以重复使用,但 2 次间隔时间在 20 min,FIB 的总量应小于 4 mg。

1.2.2 观察指标 观察两组临床疗效,产后 15 min、用药后 2 h、产后 24 h 出血量及凝血功能情况。

1.2.2.1 临床疗效 显效:子宫收缩完全,用药后 2 h 出血量小于 100 mL 且生命体征平稳;有效:子宫收缩明显,用药后 2 h 出血量小于 200 mL,生命体征平稳;无效:子宫收缩无明显变化,用药后 2 h 出血量大于 200 mL 且生命体征持续恶化。

1.2.2.2 出血量监测 观察并记录两组患者产后 15 min、用药后 2 h、产后 24 h 出血量。出血量的测量方法:采取综合法测量,计算产中纱布、产后所用垫子使用前后的重量差,以重量差/1.05,即为血液量(mL);胎儿娩出、羊水流尽后,在会阴部放置一个储血盘,并用量杯测量;将 2 种方法下得到的出血量相加,即为出血量。

1.2.2.3 凝血功能检测 使用抗凝管采集分娩前及产后外周静脉血 5 mL,离心后使用全自动凝血分析仪分析血值,比较两组活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、凝血酶时间原时间(PT)、FIB 及 D-二聚体(D-D)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者用药后疗效比较 试验组总有效率明

显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者用药后疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
试验组	32	11(34.32)	18(56.25)	3(9.37)	29(90.62)
对照组	32	6(18.75)	16(50.00)	10(31.25)	22(68.75)
χ^2	—	—	—	—	4.73
<i>P</i>	—	—	—	—	0.03

注:—表示无此项。

2.2 2 组患者出血量比较 2 组产后 15 min 时出血量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在使用药物治疗后 2 h, 试验组出血量明显少于对照组, 产后 24 h 试验组出血量也明显少于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者生产前后凝血功能指标比较 2 组患者产前 APTT、TT、PT、FIB、D-D 值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 试验组产后 APTT、TT、PT、D-D 值显著低于对照组, FIB 值显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者出血量比较 ($\bar{x} \pm s, mL$)

组别	<i>n</i>	产后 15 min 出血量	用药后 2 h 出血量	产后 24 h 出血量
试验组	32	715.87 ± 311.05	849.06 ± 355.77	990.40 ± 422.62
对照组	32	788.00 ± 481.29	1072.93 ± 657.59	1249.06 ± 691.43
<i>t</i>	—	1.008	2.070	2.121
<i>P</i>	—	0.321	0.047	0.042

注:—表示无此项。

表 3 2 组患者生产前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APTT(s)		TT(s)		PT(s)		FIB(g/L)		D-D(mg/L)	
		产前	产后	产前	产后	产前	产后	产前	产后	产前	产后
试验组	32	26.62 ± 5.62	29.21 ± 4.24	16.26 ± 1.86	20.07 ± 4.49	11.00 ± 1.08	12.84 ± 3.22	4.53 ± 0.78	4.40 ± 0.93	2.09 ± 1.67	8.69 ± 4.5
对照组	32	26.00 ± 3.82	32.41 ± 4.09	15.94 ± 1.58	22.26 ± 4.49	11.11 ± 1.87	14.17 ± 2.25	4.32 ± 0.96	2.69 ± 0.69	2.52 ± 1.49	11.98 ± 7.46
<i>t</i>	—	0.458	3.041	0.652	2.144	0.302	2.063	0.962	0.855	1.022	2.073
<i>P</i>	—	0.650	0.005	0.519	0.040	0.765	0.048	0.343	<0.001	0.315	0.047

注:—表示无此项。

3 讨论

PPH 是目前世界范围内孕产妇死亡的主要原因。若不采取积极有效的干预, PPH 还可导致成人呼吸窘迫综合征、休克、弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾衰竭、Sheehan 综合征及生育力丧失等严重并发症。卡前列素氨丁三醇属于氨丁三醇盐溶液的一种。其构成因素包括天然前列腺素 F2a 的 15 甲基衍生物, 属于钙离子的载体。其不仅能够使钙离子的浓度增加。同时还能够增强子宫的收缩能力, 也能改善凝血功能, 解除凝血功能障碍、改善微循环。有报道, 在预防高危孕妇剖宫产 PPH 方面, 卡前列素氨丁三醇比缩宫素更加有效, 应提早预防性应用^[9-10]。另有研究也报道, 胎盘娩出前肌内注射卡前列素氨丁三醇可降低产前低 FIB 孕妇的 PPH 风险率^[11]。本研究采用卡前列素氨丁三醇治疗 PPH 对照组, 有效率为 68.75%, 是积极有效的。

FIB 是由肝脏实质细胞合成, 其是血浆中含量丰富的血浆蛋白。郑园园等^[12]研究发现, 妊娠晚期子宫肌间和胎盘绒毛间维持较高浓度 FIB 的生理性改变有利于胎盘的完整性及剥离, 是预防 PPH 的一个重要机制。FIB 对于 PPH 的预测价值在很多文献中均

有报道, FIB 含量也是 PPH 的重要预测因子。FIB 每降低 1 g/L, 出血风险增加 2.63 倍^[11]。有报道表明, PPH 发生时, 血浆纤原水平是唯一与严重出血进展相关的独立危险因素。对于产后大出血患者, 需严格监测其 FIB 水平, 当其含量小于 1.5 g/L, 宜进行 FIB 补充纠正, 输注 FIB 浓缩物能快速将血液 FIB 水平提升至妊娠生理水平。越来越多的证据表明, 使用 FIB 可减少出血量, 降低红细胞和血小板的输注, 同时不增加血栓形成风险^[13-15]。

本研究中, 试验组总有效率为 90.62% (29/32), 明显高于对照组的 68.75% (22/32), 试验组使用药物治疗后 2 h 及产后 24 h 出血量皆明显少于对照组, 且试验组产后凝血功能指标 APTT、TT、PT、D-D 显著低于对照组, FIB 值显著高于对照组。结果表明, 采用 FIB 浓缩物与卡前列素氨丁三醇联合治疗的试验组, 其效果相比仅使用卡前列素氨丁三醇治疗的对照组在治疗 PPH 上效果更好。分析可能原因: 一方面足量量的 FIB 有利于胎盘的完整性及剥离, 防止 PPH; 另一方面 FIB 作为凝血的核心底物, 足量量的 FIB 可有效减少出血量, 有效改善凝血功能。然而, 国外学者 COLLINS 等^[16]研究提示, 对 FIB 浓度正常(平均

4.5 g/L)的产妇提前输注 26 mg/kg 的 FIB 对 PPH 的结局无明显改变。另一项双盲随机试验发现,针对发生 PPH 且 FIB 指标正常(或 Fibtem A5>15 mm)的产妇输注浓缩 FIB 并不能改善预后;同时研究还指出,FIB 浓度大于 2 g/L(或 Fibtem A5>12 mm)的产妇无需置换 FIB^[17]。因此,作者还需要进一步扩大样本量进行后续研究。

综上所述,FIB 浓缩物与卡前列素氨丁三醇联合治疗 PPH 效果更好,临床可以进一步研究及推广。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学 [M]. 9 版,北京:人民卫生出版,2018:204
- [2] SCOTLAND H I. Scottish confidential audit of severe maternal morbidity: reducing avoidable harm [R/OL]. 9th annual Report, NHS, 2013 [2022-04-18]. <https://www.healthcareimprovementscotland.org/idoc.ashx?docid=5fb640e2-d079-48cc-ad49-a58f6929b685&version=-1>.
- [3] LOCKHART E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015: 132-137.
- [4] EDWARDS H M. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage[J]. Dan Med J, 2018, 65(3): B5444.
- [5] FORD J B, PATTERSON J A, SEEHO S K M, et al. Trends and outcomes of postpartum haemorrhage, 2003-2011 [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 15: 334.
- [6] 蒋一逍,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.
- [7] CHARBIT B, MANDELROT L, SAMAIN E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(2): 266-273.
- [8] DUCLOY-BOUTHORS A S, MIGNON A, HUIS-SOUD C, et al. Fibrinogen concentrate as a treatment for postpartum haemorrhage-induced coagulopathy: A study protocol for a randomised multi-centre controlled trial. The fibrinogen in haemorrhage of DELivery (FIDEL) trial[J]. Anaesth Crit Care Pain Med 2016, 35(4): 293-298.
- [9] 卢永红. 益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇对产后出血凝血功能的影响[J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 192-193.
- [10] BAI J, SUN Q, ZHAI H. A comparison of oxytocin and carboprost tromethamine in the prevention of postpartum hemorrhage in high risk patients undergoing cesarean delivery[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(1): 46-50.
- [11] CHARBIT B, MANDELROT L, SAMAIN E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(2): 266-273.
- [12] 郑园园,徐晓敏,张翔,等. 低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原的参考值范围及意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 166-170.
- [13] 郭永建,田兆嵩.《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南(第 4 版)》主要推荐意见及其启示[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(4): 444-450.
- [14] 郭永建. 英国《大出血患者血液管理实用指南》主要内容及其启示[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(7): 856-865.
- [15] 王阳,曾鸿. 纤维蛋白原与产后出血[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(8): 823-825.
- [16] COLLINS P W, CANNINGS-JOHN R, BRUY NSEELS D, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(3): 411-421.
- [17] WIKKELSØ A J, EDWARDS H M, AFSHARI A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial [J]. Br J Anaesth, 2015, 114(4): 623-633.

(收稿日期:2022-05-16 修回日期:2022-12-31)