

· 临床研究 ·

益母草注射液应用于妇科宫腔镜手术的临床观察

陈德新¹, 腾银成², 蔡雁³, 刘香环⁴, 常军¹, 赵志刚¹

1. 四川省妇幼保健院妇科, 四川 成都 610036; 2. 上海市第六人民医院妇科, 上海 200233;
3. 哈尔滨医科大学附属第四医院妇科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 4. 山东省立第三医院妇科, 山东 济南 250031

摘要: **目的** 探讨益母草注射液应用于妇科宫腔镜手术的安全性和有效性。**方法** 选择 2017 年 1 月至 8 月行宫腔镜手术的患者 182 例, 按入院先后随机分到试验组和对照组, 试验组 95 例, 对照组 87 例。于麻醉后, 试验组手术前肌肉注射益母草注射液 2 ml + 缩宫素注射液静脉滴注 10 U, 术后 2 h 肌肉注射益母草注射液 2 ml, 以后每 12 h 注射 1 次, 2 ml/次, 连续 3 次; 对照组手术前缩宫素静脉滴注 20 U, 以后每 12 h 注射 1 次, 10 U/次, 连续 3 次。以两组术中出血量、术后出血量和出血时间作为有效性指标; 以两组不良反应和术中血压情况作为安全性指标。**结果** 与对照组比较, 试验组更有助于减少手术的术中出血量[(18.48 ± 10.95) ml vs (22.38 ± 14.31) ml]、术后出血量[(12.49 ± 9.33) ml vs (15.65 ± 11.36) ml]及术后的累计出血时间[(2.12 ± 0.74) d vs (3.19 ± 2.01) d], 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 试验组的术中收缩压[(8.03 ± 6.39) mm Hg vs (13.28 ± 8.57) mm Hg]、舒张压[(5.24 ± 4.16) mm Hg vs (7.97 ± 6.58) mm Hg]的最大波动值明显更小, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。试验组不良反应发生率稍低于对照组(0 vs 5.75%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 益母草注射液联合缩宫素注射液应用于妇科宫腔镜手术安全、有效, 有利于宫腔镜手术的开展。

关键词: 益母草注射液; 缩宫素; 宫腔镜手术; 出血量; 出血时间; 不良反应

中图分类号: R 713 R 969 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)10-1409-04

Clinical observation of herba leonuri injection in gynecologic hysteroscopy

CHEN De-xin*, TENG Yin-cheng, CAI Yan, LIU Xiang-huan, CHANG Jun, ZHAO Zhi-gang

* Sichuan Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan 610036, China

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of herba leonuri injection in gynecologic hysteroscopy. **Methods** A total of 182 patients undergoing hysteroscopic surgery from January to August 2017 were randomly divided into experimental group ($n = 95$) and control group ($n = 87$) according to the sequence of hospital admission. After anaesthesia, intravenous drip of Oxytocin injection 10 U and intramuscular injection of herba leonuri 2 ml were given before operation, and intramuscular injection of herba leonuri 2 ml was administered at postoperative 2 hours, and then 1 time per 12 h (a total of 3 injections) in experimental group. In control group, the intravenous drip of oxytocin 20 U was given before operation, then 1 time per 12 h (10 U/time, 3 times continuously). The intraoperative blood loss, postoperative bleeding loss and bleeding time was observed as indicators of effectiveness, and adverse reactions and intraoperative blood pressure was observed as safety indicators in two groups. **Results** Compared with control group, the intraoperative bleeding [(18.48 ± 10.95) ml vs (22.38 ± 14.31) ml], postoperative bleeding volume [(12.49 ± 9.33) ml vs (15.65 ± 11.36) ml] and postoperative cumulative bleeding time [(2.12 ± 0.74) d vs (3.19 ± 2.01) d] statistically decreased in experimental group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The maximum fluctuations of systolic pressure [(8.03 ± 6.39) mm Hg vs (13.28 ± 8.57) mm Hg], diastolic pressure [(5.24 ± 4.16) mm Hg vs (7.97 ± 6.58) mm Hg] were significantly lower in experimental group than those in control group (all $P < 0.01$). The incidence of adverse reaction (0 vs 5.75%) was slightly lower in experimental group than that in control group, but there was no significantly difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Application of herba leonuri injection combined with Oxytocin is safe and effective in gynecologic hysteroscopy and is conducive to the development of hysteroscopic surgery.

Key words: Herba leonuri injection; Oxytocin; Gynecologic hysteroscopy; Bleeding volume; Bleeding time; Adverse reaction

宫腔镜手术作为一种微创手术,因其具有直观、准确等特点和优势,现已广泛应用于妇科宫内疾病的诊断和治疗,但因宫腔镜的操作视野小、手术的难度相对较大,不熟练掌握及操作不当等容易导致并发症的发生^[1-3]。其中出血属常见并发症,临床多应用宫腔镜预防和治疗手术出血^[4-5]。笔者应用益母草注射液于宫腔镜手术中预防和治疗出血,疗效明显,安全性佳。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 8 月行妇科宫腔镜手术的患者 182 例,年龄 18~50(36.48±9.17)岁。手术类型包括子宫内膜切除术、子宫异物取出术、子宫肌瘤切除术、子宫内膜息肉切除术、子宫粘连

表 1 两组患者年龄及手术类型比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	手术类型[例(%)]					
			子宫内膜切除术	子宫异物取出术	子宫肌瘤切除术	子宫内膜息肉切除术	子宫粘连切除术	子宫纵隔切除术
试验组	95	37.15±9.25	6(6.32)	8(8.42)	9(9.47)	39(41.05)	30(31.58)	3(3.16)
对照组	87	35.37±9.67	8(9.20)	7(8.05)	8(9.20)	34(39.08)	28(32.18)	2(2.30)

1.2 治疗方法 宫腔镜手术方法参照《妇科宫腔镜诊治规范》及相应技术要求进行。其中试验组于麻醉后手术前给予益母草注射液肌内注射 2 ml(成都第一制药有限公司,国药准字 Z51021448)+缩宫素注射液(上海禾丰制药有限公司,国药准字 H31020850)静脉滴注 10 U,术后 2 h 肌内注射益母草注射液 2 ml,以后每 12 h 注射 1 次,2 ml/次,连续 3 次。对照组于麻醉后手术前缩宫素静脉滴注 20 U,以后每 12 h 注射 1 次,10 U/次,连续 3 次。

1.3 观察指标 观察两组术中出血量、术后出血量和出血时间作为有效性指标。观察两组术中血压变化,分别记录手术前、用药后每分钟直至手术结束的血压变化,及两组用药后的不良反应。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件对研究数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 出血量和出血时间 益母草注射液联用缩宫素的试验组术中和术后出血量、术后累计出血时间均明显少于单用缩宫素的对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组的血压变化情况比较 益母草注射液联用缩宫素的试验组术中收缩压、舒张压波动值均明显小于单用缩宫素的对照组(P 均 < 0.01)。见表 3。

切除术、子宫纵隔切除术等,其中主要为子宫内膜息肉切除术、子宫粘连切除术。纳入标准:(1)年龄 18~50 岁者;(2)行宫腔镜手术,无宫腔镜手术禁忌证者;(3)麻醉 ASA 分级 I 级或 II 级者;(4)同意参与本研究并签订知情同意书者。排除标准:(1)妊娠妇女;(2)严重过敏体质,对益母草及益母草制剂过敏者;(3)伴急性生殖道感染者,子宫恶性肿瘤;(4)心、肝、肺、肾功能衰竭的急性期不能耐受手术或有明显出血倾向及严重颅脑疾病者;(5)严重精神疾病者;(6)宫腔镜手术过程中发生子宫穿孔、空气栓塞、大出血等并发症者;(7)有凝血机制障碍疾病史。本研究经本院伦理委员会同意。所有患者按入院先后随机纳入试验组和对照组。两组患者年龄及手术类型比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 2 两组出血量和出血时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中出血量		
		(ml)	(ml)	累计出血时间(d)
对照组	95	22.38±14.31	15.65±11.36	3.19±2.01
试验组	87	18.48±10.95	12.49±9.33	2.12±0.74
t 值		2.05	2.03	4.68
P 值		0.04	0.04	0.00

表 3 两组术中血压变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血压最大波动值(mm Hg)	
		收缩压	舒张压
试验组	95	8.03±6.39	5.24±4.16
对照组	87	13.28±8.57	7.97±6.58
t 值		3.24	3.37
P 值		0.00	0.00

2.3 两组不良反应 试验组术中、术后未见不良反应;对照组发生 2 例恶心、2 例心慌、1 例胸闷,余未见不良反应。两组不良反应率比较差异无统计学意义(0 vs 5.75%, $\chi^2 = 3.67$, $P = 0.06$)。

3 讨论

宫腔镜应用于临床已有 100 余年的历史,现已成为妇科常用技术,与开腹手术、腹腔镜、阴式手术一起被誉为妇科四大基本手术。宫腔镜检查现为诊断宫腔内病变的金标准,宫腔镜手术在治疗复发性流产、不孕症子宫畸形及其他宫腔疾病中,具有无可替代的作用^[5-6]。宫腔镜现应用频次越来越高,并部分取代了开腹手术及子宫切除手术等^[7]。宫腔镜手术虽已相对成熟,但仍需施术者对设备充分了解,具有相关

知识及手术经验, 准确掌握手术的适应证, 谨慎且细心施术, 稍有不慎, 亦可能发生子宫穿孔、出血、空气栓塞等手术并发症, 其中子宫穿孔及出血又较为常见, 而使手术变“微创”为“巨创”, 并发症的发生将直接影响患者的疗效, 严重者甚至危及患者的生命^[7-11]。为减少和预防手术出血, 临床多应用缩宫素等宫缩剂^[12-13]。缩宫素虽缩宫作用显著, 起效迅速, 机制明确, 但有受体饱和现象, 对非妊娠子宫不敏感, 且半衰期短, 缩宫作用维持时间短, 对预防和减少手术出血的疗效有限。而益母草注射液作为全子宫收缩药, 机制不同于缩宫素, 无受体饱和现象, 约 2 min 起效, 半衰期长, 作用持久, 与缩宫素有协同互补作用^[14-16]。

基于此, 本研究对益母草注射液联合缩宫素注射液应用于妇科宫腔镜手术的有效性和安全性进行了临床观察。首先对试验组(联用)和对照组(单用)缩宫止血的有效性进行了比较。结果表明, 联用较单用缩宫素注射液, 更有助于减少术中出血量、术后出血量及术后的累计出血时间, 差异均有统计学意义。研究结果与既往益母草注射液联合缩宫素应用于产后出血等文献的结果一致^[17-18], 表明益母草注射液联合缩宫素不仅可用于产后出血, 还可用于妇科宫腔镜手术出血。究其原因, 可能与缩宫素和益母草注射液自身特点有关。缩宫素可增强子宫收缩力, 加快收缩频率, 机制主要是其作用于机体子宫平滑肌细胞膜上的特异性缩宫素受体, 使缩宫素受体与 G 蛋白偶联, 激活磷脂酶 C, 促进磷酸肌醇的合成, 增加胞内 Ca^{2+} 浓度, 从而促进子宫平滑肌收缩, 而子宫体的缩宫素受体数量有限, 因此缩宫素有受体饱和效应; 子宫体对缩宫素的敏感性与机体内雌激素、孕激素水平有关, 雌激素可提高子宫体对缩宫素的敏感性, 因此缩宫素对非妊娠子宫不敏感。缩宫素虽作用迅速, 但其半衰期短(3~4 min)^[17-18], 缩宫止血的维持作用时间短, 而宫腔镜手术时间一般均超过缩宫素的半衰期时间, 因此其单独应用于宫腔镜手术的效力有限^[19]。而益母草注射液可引起全子宫的持久兴奋, 增加子宫收缩的张力、强度和幅度, 具有明显的量效关系, 肌肉注射益母草注射液 170 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 和肌肉注射缩宫素 0.83 U/kg 作用强度相当^[20-21]; 其缩宫机制不同于缩宫素, 可能与兴奋组织胺 H1 受体及肾上腺素 α 受体有关^[22], 无受体饱和现象; 其止血的作用机制不仅与促进子宫收缩止血有关, 还与缩短内源性凝血时间等有关。益母草注射液宫壁注射后引起宫缩的时间为 (2.51 ± 2.16) min, 虽长于缩宫素注射液的 (1.68 ± 0.68) min^[23], 相对起效作用稍缓, 但其半衰

期约 6 h, 作用持久。由此可见, 从缩宫止血的作用机制和药效作用维持上看, 益母草注射液与缩宫素有协同互补作用。本研究也验证了两者的协同互补作用, 与单用缩宫素比较, 益母草注射液联合缩宫素的术中出血量、术后出血量、术后累计出血量更低。

同时, 本研究就术中血压变化和不良反应情况, 考察了益母草注射液联用缩宫素于宫腔镜手术的安全性。结果发现, 与对照组单用缩宫素比较, 试验组联用的术中收缩压、舒张压的最大波动值均明显更小; 不良反应发生率有所降低, 结果与文献报道一致^[24-25]。究其原因, 一方面可能与缩宫素的作用机制和不良反应有关, 另一方面可能与联用时缩宫素使用剂量更低有关。缩宫素不仅作用于子宫平滑肌, 还可作用于血管平滑肌, 可导致血压(收缩压、平均动脉压、舒张压)的波动, 静脉注射 5 U, 对血压的影响可达到 1 h 左右, 还可导致心电图 ST 段改变及胸痛症状^[26-27]; 对呼吸道平滑肌可能亦有作用。在一些报道中, 使用缩宫素后立刻出现支气管痉挛、喉喘鸣、急性呼吸窘迫^[28-29]。因此, 对于心脏不良事件发生风险高及伴呼吸道疾病的患者应谨慎使用。与此同时, 针对非妊娠宫腔镜手术患者, 因缩宫素独特的作用机制, 现临床应用剂量一般均较大。而缩宫素的剂量越大, 副作用越明显; 有研究显示其 95% 有效剂量 (ED_{95}) 仅为 0.35 U^[30], 而现临床应用剂量远远大于 0.35 U, 且多为宫壁和静脉联合使用。鉴于此, 美国医疗安全协会 (ISMP) 和我国药学会医院药专业委员会均将缩宫素列为 B 类高危药品^[31-32]。国家食品药品监督管理局 (CFDA) 2016 年要求修订缩宫素注射剂说明书, 补充修订“不良反应”、“禁忌”、“注意事项”、“药物过量”等项^[33]。本研究结果也表明, 单用缩宫素出现的不良反应与 CFDA 要求更改后的缩宫素说明书一致; 与对照组单用缩宫素比较, 试验组联用的血压波动更小, 不良反应发生率无明显差异。

综上所述, 益母草注射液联合缩宫素注射液应用于妇科宫腔镜手术安全、有效, 有利于妇科宫腔镜手术的开展, 但还应关注手术情况及重视药物不良反应的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会妇科内镜学组. 妇科宫腔镜诊治规范 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(7): 555-558.
- [2] 李晓筑, 张勇武. 宫腔镜操作严重并发症 35 例的治疗与预防探讨 [J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(10): 615-617.
- [3] 夏恩兰. 宫腔镜临床应用进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(7): 405-407.

- [4] 林小娟,毛惠. 宫腔镜并发症的预防与处理[J]. 中国计划生育和妇产科,2016,8(4):21-24.
- [5] 夏恩兰. 宫腔镜手术并发症的过往及现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(3):249-254.
- [6] 郎景和. 妇科内镜技术的普及、提高与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(1):2-3.
- [7] 朱津保. 宫腔镜手术发生严重并发症[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(5):68-69.
- [8] 阿依古力·艾合买提. 宫腔镜手术并发症的分析与防治[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(6):1073.
- [9] Deffieux X, Gauthier T, Menager N, et al. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2014,178(7):114-122.
- [10] 施如霞. 宫腔镜诊治进展[J]. 实用老年医学,2016,30(4):279-280.
- [11] 陈德新,周柳英. 宫腔镜诊断和治疗纵隔子宫 21 例分析[J]. 中国妇幼保健,2007,22(12):1687-1688.
- [12] 夏恩兰. 宫腔镜手术并发症的预防:临床实践指南(法国)[J]. 国际妇产科学杂志,2014,41(5):575-577.
- [13] 左文莉. 宫腔镜手术并发症[J]. 中国计划生育学杂志,2010,18(12):759-761.
- [14] 林其德,贺晶,刘兴会. 益母草注射液防治产后出血的应用共识(2017)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(10):1053-1056.
- [15] 彭成. 益母草注射液药效物质基础研究获进展[N]. 中国中医药报,2015-02-12(5).
- [16] Xiong L, Zhou Q, Peng C, et al. Bis-spirolabdane diterpenoids from *Leonurus japonicus* and their anti-platelet aggregative activity[J]. Fitoterapia,2015,100:1-6.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 梅松原,刘艳庚,韩秋丽,等. 垂体后叶素或缩宫素在腹腔镜肌壁间子宫肌瘤剔除术中应用的对比研究[J]. 中国微创外科杂志,2011,11(9):801-804.
- [20] 谢晓芳,熊亮,李丹,等. 益母草注射液有效部位对大鼠离体子宫活动的影响[J]. 中成药,2015,37(5):1103-1106.
- [21] 周远洋. 益母草注射液对离体和在大体子宫收缩及止血的有效性及安全性研究[D]. 成都:四川大学,2007.
- [22] 石米扬,昌兰芳,何功倍. 红花、当归、益母草对子宫兴奋作用的机理研究[J]. 中国中药杂志,1995,20(3):173-175,192.
- [23] 徐爱群,曾蔚越,吴大蓉,等. 益母草注射液缩宫止血疗效初步观察[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2007,3(2):88-90.
- [24] 田宁,王欣. 益母草注射液用于预防产后出血的临床研究[J]. 华西医学,2007,22(4):756-757.
- [25] 苑文军,陈丹妮. 益母草注射液联合缩宫素预防产后出血临床效果及对血压影响的观察[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(12):1030-1032.
- [26] Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, et al. Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo[J]. Anesthesiology, 2013,119(3):541-551.
- [27] Svanström MC, Biber B, Hanes M, et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethergometrine during Caesarean section. [J]. Br J Anaesth,2008,100(5):683-689.
- [28] Cabestrero D, Pérez-Paredes C, Fernández-Cid R, et al. Bronchospasm and laryngeal stridor as an adverse effect of oxytocin treatment [J]. Critical Care,2003,7(5):392.
- [29] Morriss WW, Lavies NG, Anderson SK, et al. Acute respiratory distress during caesarean section under spinal anaesthesia. A probable case of anaphylactoid reaction to Syntocinon[J]. Anaesthesia,1994,49(1):41-43.
- [30] Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study[J]. Obstet Gynecol, 2004,104(5 Pt 1):1005-1010.
- [31] 王蓓,王玉琼. 医院临床高危药品安全管理的探讨[J]. 现代临床医学,2016,42(4):318-320.
- [32] 中国药学会医院药学专业委员会用药安全项目组. 我国高警示药品推荐目录 2015 版[EB/OL]. (2015-06-16) <http://www.cphhp.org.cn/zwhhd/news/201506/1614.html>.
- [33] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于修订缩宫素注射剂说明书的公告(2016年第54号)[EB/OL]. (2016-03-07) <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146610.html>.

收稿日期:2018-04-10 修回日期:2018-05-11 编辑:王娜娜