

· 述评 ·

缩宫药物研究述评

王明军 高金有*

(江西江中制药厂技术中心博士后工作站 南昌 330077)

在产科疾病中,产后出血一直困扰着广大的产妇患者和医务工作者。其病因大多是由于子宫收缩乏力、胎盘滞留或粘连、第三产程延长等引起的。其中,产后宫缩乏力使子宫不能正常收缩和缩复(即子宫复旧不全),从而不能关闭胎盘附着部子宫壁血窦而致过多流血,为产后出血的主要原因^[1]。根据中医学理论,产后血瘀证的一个重要原因也是由于产后宫缩乏力、血被寒凝、瘀阻胞脉而导致的产后恶露淋漓不爽^[2]。针对这一病症,加强宫缩成为治疗宫缩乏力最迅速有效的治疗方法。由于缩宫药物具有直接兴奋子宫平滑肌,加强子宫收缩力的功效,从而改善并治愈产后出血,所以缩宫药愈来愈成为治疗产后出血的关键药物。本文就近年来缩宫药物(包括中西药品)的临床应用及研究工作综合述评,旨在探讨其应用价值及发展趋向。

1 化学药品及制剂的治疗应用、副作用和不良反应

1.1 治疗应用 在较多的缩宫药物中,催产素是比较安全有效的宫缩剂。子宫对催产素的反应受剂量和女性激素的影响,小剂量能激起并增强妊娠末期子宫的节律性收缩,大剂量则能引起强直性子宫收缩。张氏等采用脐静脉注射法,通过对产后出血71例观察,用催产素20U加0.9%生理盐水10ml脐静脉注射可缩短第三产程,无1例产后出血,效果显著^[3]。正确处理第三产程是预防产后出血的重要措施,高氏等应用脐静脉注射催产素,以缩短第三产程及减少产后出血量,取得满意效果。Rogers J等考察,预防性地积极给予催产素能够降低产妇产后出血的比率和相对危险度,而且明显低于常规治疗组(不给预防性的催产素,靠母体本身剥离胎盘等)^[4]。Dimitrov A等的报道也说明了这一点^[5]。同时,在第三产程静脉注射催产素,大约平均减少失血率22%,降低近40%的产后出血频率和产后血色素,是一种价廉低毒的药物,一般可在经产道分娩后使用。另外,催产素诱发宫缩能达到引产目的。

麦角新碱是从麦角中分离得出的一种氨基麦角碱类,主要是兴奋子宫,收缩血管,用于治疗产后子宫复原和子宫出血。前列腺素(PG)在近年来产科方面的研究及临床应用进展迅速,文献报道PG有促进子宫收缩,使结缔组织结构发生改变,宫颈变软的作用,并且还是参与人类分娩过程子宫肌活动的必需物质。Wilkland研究了离体剖宫产子宫阵缩出

现前后PG的作用^[6]。PG制剂有片剂、栓剂和凝胶制剂,并有不同的给药途径。众多学者认为其中以凝胶小剂量阴道或宫颈给药效果最好,不会引起强烈宫缩和胎儿窘迫,对高危妊娠尤为适用。俞氏等报道PGE₂引产可使产程缩短,不会引起胎儿宫内缺氧。PGE₂阴道栓是一种安全、方便、有效的引产药物。

另外,烟酸作为一种维生素类药物,对由高钾去极化引起的大鼠离子子宫肌收缩和依赖细胞内钙的收缩均有促进作用,提示其对子宫收缩的作用可能与钙离子作用有关。据报道,1g的干燥绵羊胎盘对豚鼠子宫的缩宫作用亦等同于0.075~0.32 IU的催产素,结论认为干燥的胎盘中含有一种慢性催产物质,它的活动依赖于激发H受体或蕈毒碱受体^[7];国外报道一种长效缩宫药物Carbetocin,在有效控制胎盘剥离后的失血过程中,失血量明显少于催产素给药组,而且能够增强新产后的子宫复旧,保持足够的子宫收缩幅度,并有很好的耐受性^[8]。

1.2 副作用和不良反应 催产素促进子宫收缩,广泛用于引产、催产,疗效显著。但是,其副作用及不良反应也屡见不鲜。催产素因其结构与加压素相似,亦有轻微的加压素作用,收缩外周血管可引起血压升高。据报道,在宫缩乏力、急性失血的情况下应用催产素60IU后又静注麦角新碱0.4mg,可能使脑血管收缩甚至痉挛,从而造成一过性脑缺血、缺氧而至震颤、抽搐^[9]。段氏等报道大剂量催产素静滴致使患者用药后尿量减少、全身乏力、头痛、呕吐,继而抽搐等水中毒症状。陆氏在剖宫产术中应用催产素静滴时发现,剖宫产术中出现寒战与催产素可能有关。李氏等在临床应用中发现催产素可导致过敏性休克。Liou SC等发现,催产素的不良作用还包括短暂性的低血压和心率加快,并报道当患者静注催产素之后,产生延长QT间期综合征(PQTS),并导致室性心动过速^[10]。又有报道由催产素使用不当引起分娩期子宫破裂21例,在分娩期子宫破裂的病例中占相当大的比例(约84.0%)^[11]。段氏亦发现催产素应用不当导致子宫膀胱破裂。贵氏等应用催产素催产,导致14例并发出血。陶氏也有报道催产素引起不良反应2例。

麦角新碱能产生持续增加的子宫收缩,剖宫术中常用来促进宫缩和止血,但其副作用较明显,常见的有烦躁不安、恶心、呕吐、心前区不适等。麦角新碱对心血管平滑肌有直接

*山西省阳泉市药品检验所

收缩作用,又是肾上腺素能激活剂,使周围血管和冠状血管收缩。分娩过程中,产妇由于雌激素升高,血压通常偏高,麦角新碱会加重血压增高程度。同时,麦角新碱对肺的作用仍存在,如肺间液量增多,肺动脉压及肺楔压仍明显升高,导致心负荷的增加^[12]。于氏报道麦角新碱引起抽搐。阚氏发现麦角新碱可引起过敏,主要表现为头晕、恶心、呕吐、呼吸困难等。

通过分析上述资料,不难得出:化学制剂虽然药效显著,但其引起的副作用和不良反应却大大降低了应用价值。鉴于此,使用缩宫药时应具体情况具体判断。由于产妇对催产素等缩宫药物的敏感性因人而异,特殊情况下,应在有经验的医师指导和无禁忌症的情况下小心慎用,用药期间要严密观察宫缩强度、频率、持续和间歇时间,严防盲目和滥用缩宫药,以免发生强直性收缩,导致子宫破裂。

2 中药及中药制剂缩宫的研究及应用

中医学理论认为,产后具有“亡血伤津,瘀血内阻,多虚多瘀”的特点,如摄生不慎或为外邪所伤,极易引发各种产后病证,如产后恶露不绝、产后腹痛等,这些病症都可延缓产褥复旧进程,影响产妇健康。产宝口服液以补虚扶正,化瘀生新立法,经临床观察表明该制剂可促进产后子宫缩复,减少产后感染、出血、便秘、乳腺炎等并发症,提高免疫功能及抗病应激能力;药理研究显示产宝能提高小鼠离体子宫的兴奋性、增加收缩张力和频率,证实产宝口服液可作为产后预防和保健用药^[13]。吴氏等也证实产宝口服液具有促进产褥复旧的作用,并提示该药有减少恶露出血量和使恶露按期干净的趋向。朱氏等研究表明,从怀牛膝中提取的总皂甙(Achyranthes bidentata Saponins, ABS)可明显兴奋离体大鼠子宫^[14];消炎痛或消炎痛与氯丙嗪均明显减弱 ABS 对大鼠离体子宫的兴奋作用^[15]。王氏等研究表明,ABS(0.1mg/ml ~0.4mg/ml)对离体大鼠子宫产生明显的浓度依赖性兴奋作用,5-HT(10 μ g/ml)可明显增强 ABS 的作用^[16]。中药天花粉具有增强妊娠子宫自发收缩活动的作用,陈氏报道,天花粉可增强假孕兔的子宫自发活动,并增强子宫肌条对 15-甲基前列腺素 F_{2 α} (15-Me-PGF_{2 α})和催产素的反应,但对假孕兔的子宫 PGF₂和 PGE 含量、子宫肌离体释放量以及子宫组织形态均无明显影响,但由于天花粉可引起严重过敏反应,该药已经不再用于临床。刘氏等通过提取宽叶金粟兰,将提取物对大鼠、豚鼠及家兔的离体子宫进行初步药理实验,表明该药具有明显的收缩子宫肌的作用。据报道,Yucuyahui 作为一种催产的民间草药,其药效类似于催产素和麦角新碱,但其作用机制不清楚,并出现一定的抑制新生儿心肺活动的现象^[17]。由此可见,中药及中药制剂缩宫作用的临床及基础研究都不算深入。然而,中药以其药性平缓、标本兼治等特点,在治疗产后病方面越来越显示出其独到之处,受到广大患者的青睐。目前,我国对中药治疗产后病,尤其是治疗产后子宫复旧不全、产后血瘀证的药物开发、研制较少。

上述资料表明,许多中药及中药提取物的缩宫作用还只停留在实验研究阶段,真正上升到临床实践的还甚少,所以弘扬祖国医学,发掘新药及新的药用价值将成为广大药学工作者的重大课题。

参 考 文 献

- 1 郑怀美. 妇产科学. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 1987. 206~208
- 2 罗元恺. 中医妇科学. 第10版. 上海:上海科技出版社, 1986. 129
- 3 张 柬, 刘海棠. 催产素脐静脉注射治疗产后出血 71 例观察. 哈尔滨医科大学学报, 1992, 26(4):241
- 4 Rogers J, et al. Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomised controlled trial. Lancet, 1998 Mar, 351:9104, 693
- 5 Dimitrov A, et al. The side effects of the prevention of blood loss in the placental period. Akush Ginekol(Sofia), 1996, 35:3, 11
- 6 吕虹译. 分娩发动、促进阵缩与花生四烯酸级联(cascade). 国外医学·妇产科分册, 1988, 3:176
- 7 Onuaguluchi G, et al. The pharmacological basis for the use of dried sheep placenta in traditional obstetric practice in Nigeria. J Ethnopharmacol, 1996 Oct, 54:1, 27, 36
- 8 Boucher M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. J Perinatol, 1998 May-Jun, 18:3, 202, 207
- 9 常玉华. 剖宫产术应用大剂量宫缩药致抽搐. 临床麻醉学杂志, 1993, 9(3):220
- 10 Liou SC, et al. Ventricular tachycardia after oxytocin injection in patients with prolonged Q-T interval syndrome-report of two cases. Acta Anaesthesiol Sin, 1998 Mar, 36:1, 48, 52
- 11 康志远, 李秀珍. 催产素引起分娩期子宫破裂 21 例临床分析. 实用妇产科杂志, 1992, 8(1):42~43
- 12 徐德明, 江学成, 高 波, 等. 654-2 对剖宫产术麦角新碱副作用的防治. 临床麻醉学杂志, 1993, 9(4):220
- 13 陈 涛, 张春梅, 高志江. 产宝促进产后康复的临床和实验研究. 中国中医药科技, 1996, 3(2):13~15
- 14 朱 和, 车锡平. 牛膝总皂甙对动物子宫平滑肌的作用. 中草药, 1987, 18(4):17
- 15 朱 和, 车锡平. 怀牛膝总皂甙对大鼠离体子宫兴奋作用机理的研究. 中药药理与临床, 1988, 4(1):11
- 16 王世祥, 车锡平. 怀牛膝总皂甙对离体大鼠子宫的兴奋作用及机理研究. 西北药学杂志, 1996, 11(4):160~162
- 17 Montoya Cabrera MA, et al. Cardiorespiratory depression in 8 newborn infants whose mothers took "Yucuyahui" during labor. Gac Med Mex, 1998 Sep, 134:5, 61, 115

(收稿日期:2000-05-18)