

· 临床研究 ·

低分子肝素钙联合阿司匹林治疗早发型重度子痫前期的临床效果研究

魏清敏¹ 米 阳^{2*} 程百茹¹

(1. 西安市中心医院妇产科; 2. 西北妇女儿童医院, 陕西 西安 710003)

摘要:目的 探讨低分子肝素钙联合小剂量阿司匹林在早发型重度子痫前期患者中的临床效果及对血压改善、妊娠结局的影响。方法 选择2015-01-01~2016-12-31西安市中心医院收治的早发型重度子痫前期患者80例作为对象,随机数字法分为对照组(40例)和观察组(40例)。对照组采用常规休息、镇静、解痉、有指征地降压、利尿、促胎肺成熟等综合治疗,观察组在对照组基础上配合低分子肝素钙、阿司匹林治疗。采用CA7000全自动血液分析仪测定两组治疗前、后纤维蛋白原(FIB)、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及血小板计数水平;采用血压测定仪测定两组治疗前、后收缩压、舒张压水平;采用自动生化仪检测两组治疗前、后血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白定量(24hUP)、尿酸(UA)、血肌酐(Scr)水平;记录并统计两组治疗后胎儿窘迫、新生儿死亡、胎盘早剥、产后出血、剖宫产及胎儿生长受限发生率,比较两组临床疗效及对妊娠结局的影响。结果 观察组和对照组治疗后FIB、APTT、PT、BUN、24hUP、UA、Scr、血小板、收缩压、舒张压之间比较,以及同组间治疗前后比较,均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后胎儿窘迫、新生儿死亡、胎盘早剥、产后出血及胎儿生长受限发生率,均低于对照组($P < 0.05$)。结论 将低分子肝素钙联合阿司匹林用于早发型重度子痫前期患者中有助于改善凝血因子、血压及肾功能水平,提高妊娠结局,值得推广应用。

关键词: 低分子肝素钙; 阿司匹林; 早发型重度子痫前期; 临床效果研究

中图分类号: R714.24⁺4 文献标识码: A 文章编号: 1672-2639(2018)04-0031-04

Clinical effect study of low molecular weight heparin calcium combined with aspirin in the treatment of early onset severe preeclampsia

WEI Qing-min¹ MI Yang^{2*} CHENG Bai-ru¹

(1. Department of Gynecology Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Northwest Women and Children Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of low molecular weight heparin combined with low-dose aspirin in patients with early onset severe preeclampsia and its effect on improvement of blood pressure and pregnancy outcomes. **Methods** Eighty pregnant women with early onset severe preeclampsia were selected from January 2015 to December 2016. The patients were divided into control group ($n=40$) and observation group ($n=40$) by random number method. The control group was treated with conventional rest, sedation, spasm, decompression, diuresis, and fetal lung maturation. The observation group was treated with low molecular weight heparin calcium and aspirin on the basis of the control group. Before and after treatment, fibrinogen (FIB), thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and platelet count were measured by CA7000 automatic hematology analyzer. Blood pressure was measured before treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The levels of BUN, 24h UP, UA and Scr in both groups before and after treatment were recorded by automatic biochemical analyzer. The

基金项目: 国家卫生计生委医药科技发展研究中心课题(NO: W2015CAE060)

作者简介: 魏清敏(1972—),女,陕西大荔人,主任医师。研究方向: 产科内分泌、高血压。

* 通讯作者: 米 阳(1974—),男,陕西靖边人,主任医师,硕士生导师。研究方向: 围产医学。E-mail: 492914115@qq.com

incidences of fetal distress ,neonatal death ,placental abruption ,postpartum hemorrhage ,cesarean section and fetal growth restriction were compared between the two groups. The clinical efficacy of both groups and the impact on pregnancy outcomes were compared. **Results** The FIB ,APTT ,PT ,BUN ,24h UP ,UA ,Scr ,platelet ,systolic blood pressure and diastolic blood pressure were compared between the observation group and the control group after treatment. And before and after treatment in the same group ,there was statistical significance ($P < 0.05$). The fetal distress ,neonatal death ,placental abruption ,postpartum hemorrhage And the incidence of fetal growth restriction ,were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of low molecular weight heparin and aspirin in pregnancy patients with early onset severe preeclampsia can help to improve the clotting factor ,blood pressure and renal function and improve the pregnancy outcome ,which is worth popularizing and applying.

Key words: Low molecular Weight heparin calcium; Aspirin; Early onset severe preeclampsia; Clinical effect study

重度子痫前期是妊娠期高血压疾病除子痫外最为严重的阶段,早发型重度子痫前期由于血管内皮损伤、血小板激活及微血栓形成等原因引起机体出现高凝、栓塞状态,而凝血、抗凝系统失衡则是重度子痫前期、子痫发生、发展的重要因素,发病后临床不仅表现为血压的升高,患者还伴有蛋白尿、水肿、视物模糊等,严重者将出现剧烈头痛、抽搐、胸闷等,容易诱发心、肾等多脏器功能衰竭,威胁患者健康^[1]。文献报道显示^[2]:产前、产时、产后均可能发生子痫,常伴有反复性子痫抽搐,次数越多患者预后越差。国内学者研究表明^[3]:妊娠期高血压疾病高危患者在妊娠 16 周前服用低分子肝素钙、阿司匹林能降低妊娠期高血压疾病发生率,有助于改善妊娠结局,提高新生儿体质量。但是,临床上对于妊娠期

已经发生早发型重度子痫前期患者的临床效果、对血压的改善和妊娠结局的影响缺乏相应的证据^[4]。因此,本文以 2015-01-01~2016-12-31 科室收治的妊娠子痫患者 80 例作为对象,探讨低分子肝素钙联合阿司匹林在早发型重度子痫前期患者中的临床效果及对血压改善、妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015-01-01~2016-12-31 收治的早发型重度子痫前期患者 80 例作为对象,随机数字法分为对照组和观察组(见表 1),本课题均得到医院伦理委员会同意,患者及家属对治疗方案具备知情权。

表 1 对照组、观察组病例基本情况

组别	n	年龄范围	平均年龄	孕周	平均孕周	胎次	平均胎次	初产病例数	经产病例数
对照组	40	22~38	28.43±4.51	27~32	29.05±1.16	1~4	1.75±0.39	24	16
观察组	40	21~39	29.05±4.57	26~33	29.05±4.57	1~4	1.81±0.40	22	18

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)符合《妇产科学》第 8 版中关于早发型重度子痫前期临床诊断标准;(2)能遵循医嘱完成相关检查、治疗者。

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能异常及伴有明显精神异常者;(2)合并内科疾病或伴有急性感染性疾病者;(3)存在明显的药物禁忌症或近期使用影响预后判断药物者。

1.3 方法

两组入院后均给予吸氧、卧床休息、营养补充,治疗期间密切检测母胎情况。对照组:采用常规休息、镇静、解痉、有指征地降压、利尿、促胎肺成熟等综合治疗。具体如下:(1)负荷剂量的硫酸镁 5 g

(自贡鸿鹤制药有限责任公司,国药准字 H51021263)溶于 25% 葡萄糖 20 mL 静推(15~20 min),继而 1~2 g/h 静滴维持,24 h 硫酸镁总量不超过 25 g,疗程 24~48 h;每日评估病情变化,决定是否继续用药;(2)收缩压 \geq 160 mmHg 和(或)舒张压 \geq 110 mmHg 的患者给予降压治疗。每次口服 10 mg 硝苯地平(上海现代制药股份有限公司,国药准字 H20000079),每天口服 3 次;降压过程力求下降平稳,血压不可低于 130/80 mmHg。(3)每次肌肉注射 6 mg 地塞米松(广东罗浮山国药股份有限公司,国药准字 H44024841),每 12 h 1 次,共 4 次,促胎肺成熟治疗;(4)每次口服 2.5 mg 地西泮(四川省长征药业股份有限公司,国药准字 H51020675),

每天3次,直到分娩结束;(5)仅当患者出现全身性水肿、肺水肿、脑水肿、心肾功能异常时应用利尿剂。经上述治疗24~48h后评估,如果母胎状况无改善或病情持续进展则终止妊娠;如病情稳定或好转,则期待治疗。

观察组在对照组基础上配合低分子肝素钙、阿司匹林治疗。每日睡前口服25mg阿司匹林肠溶片(石家庄市协和药业有限公司,国药准字H13024129)直至分娩;每次皮下注射4000U低分子肝素钙(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191),每天1次,患者治疗期间为降低出血发生率,密切监测患者凝血功能,并根据患者凝血功能情况及时调整,若有出血倾向,及时停药。

1.4 观察指标

(1)凝血因子:两组治疗前、后次日早晨空腹取静脉血3mL,完成血清分离后采用CA7000全自动血液分析仪测定两组治疗前、后纤维蛋白原(FIB)、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及血小板计数水平^[5]。(2)血压水平:采用血压测定仪测定两组治疗前、后收缩压、舒张压水平^[6]。(3)肾功能水平:取采集的血液、尿液标本,完成血清分离后采用自动生化仪检测两组治疗前、后血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白定量(24hUP)、尿酸(UA)、血肌酐(Scr)水平^[7],有关操作严格遵循仪器操作说明书完成。(4)妊娠结局:记录并统计两组治疗后胎儿窘迫、新生儿死亡、胎盘早剥、产后出血、剖宫产及胎儿生长受限发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS18.0软件处理,计数资料行 χ^2 检验,采用 $n(\%)$ 表示,计量资料行 t 检验,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后凝血因子水平比较

两组治疗前凝血因子水平无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后FIB及血小板水平,均低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后APTT、PT均高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组治疗前后FIB、血小板水平、APTT、PT同组间比较,均有统计学意义($P < 0.05$) (见表2)。

2.2 两组治疗前、后收缩压、舒张压水平比较

两组治疗前收缩压、舒张压水平无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后收缩压、舒张压水平,均低于对照组($P < 0.05$) (见表3)。

2.3 两组治疗前、后肾功能水平比较

两组治疗前血BUN、24hUP、UA、Scr水平无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后BUN、24hUP、UA、Scr水平,均低于对照组($P < 0.05$);观察组、对照组治疗前后24hUP、UA、Scr水平同组间比较,均有统计学意义($P < 0.05$) (见表4)。

2.4 两组治疗后妊娠结局比较

观察组治疗后胎儿窘迫、新生儿死亡、胎盘早剥、产后出血及胎儿生长受限发生率,均低于对照组($P < 0.05$) (见表5)。

表2 两组治疗前后凝血因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		FIB(g/L)	APTT(s)	PT(s)	血小板($\times 10^9/L$)
治疗前	观察组($n=40$)	5.69 \pm 0.44	31.32 \pm 3.73	11.56 \pm 1.21	269.31 \pm 47.31
	对照组($n=40$)	5.70 \pm 0.45	31.33 \pm 3.72	11.55 \pm 1.20	270.54 \pm 47.54
治疗后	观察组($n=40$)	3.23 \pm 0.36 [*] #	36.78 \pm 3.89 [*] #	13.89 \pm 1.43 [*] #	253.41 \pm 39.82 [*] #
	对照组($n=40$)	4.34 \pm 0.40 [#]	34.53 \pm 3.77 [#]	12.12 \pm 1.32 [#]	261.12 \pm 40.32 [#]

注:^{*}表示治疗后观察组与对照组比较 $P < 0.05$;[#]表示治疗后两组疗效均与治疗前同组比较 $P < 0.05$

表3 两组治疗前、后收缩压、舒张压水平比较(mmHg $\bar{x} \pm s$)

组别	n	收缩压		舒张压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	153.41 \pm 10.53	124.35 \pm 8.51	97.48 \pm 8.41	83.42 \pm 7.41
对照组	40	155.69 \pm 11.09	136.98 \pm 10.85	97.51 \pm 8.44	93.2 \pm 8.64
t	/	1.983	15.773	0.598	14.396
P	/	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组治疗前、后肾功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		BUN(mmol/L)	24hUP(mg/24h)	UA(umol/L)	Scr(umol/L)
治疗前	观察组(n = 40)	5.49 ± 1.02	1453.88 ± 44.51	435.36 ± 30.41	71.49 ± 8.34
	对照组(n = 40)	5.50 ± 1.03	1450.77 ± 44.46	436.09 ± 30.44	70.98 ± 8.31
治疗后	观察组(n = 40)	3.44 ± 0.71*#	321.94 ± 15.68*#	230.94 ± 12.53*#	35.69 ± 4.50*#
	对照组(n = 40)	4.05 ± 0.84#	409.53 ± 18.49#	300.49 ± 16.71#	46.93 ± 5.69#

注: * 表示治疗后观察组与对照组比较 $P < 0.05$; # 表示治疗后两组疗效均与治疗前同组比较 $P < 0.05$

表 5 两组治疗后妊娠结局比较(n / %)

组别	n	妊娠结局正常	妊娠结局异常					合计
			胎儿窘迫	新生儿死亡	胎盘早剥	产后出血	胎儿生长受限	
观察组	40	37/92.5	0/0.00	0/0.00	1/2.50	1/2.50	1/2.50	3/7.5
对照组	40	32/80.0	1/2.50	1/2.50	2/5.00	2/7.50	2/7.50	8/20.5
χ^2	/	6.747	6.937	6.025	5.443	6.089	7.093	7.461
P	/	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

妊娠期高血压疾病是妊娠期独有的疾病,发病后机体血液处于病理性高凝状态,血浆纤维蛋白原水平明显升高,导致机体微血管内血小板发生聚集,增加血栓发生率。妊娠期高血压疾病发病机制复杂,发病机制包括以下因素^[8]:(1)各种因素联合作用下引起机体发生缺氧、缺血,从而产生氧化应激反应,导致氧化性增强,导致机体内的氧化产物、自由基增多,造成内皮细胞发生损伤,引起小动脉发生痉挛;(2)凝血系统平衡打破,导致机体脏器发生缺氧、缺血。患者发病后如果得不到及时有效的治疗、干预,将会增加肾功能衰竭、胎盘早剥发生率,影响患者健康及生活^[9]。而早发型重度子痫前期患者容易较早发生多脏器功能受损,有较高的母儿病死率,因此,及时对早发型重度子痫前期患者进行干预治疗,期待延长孕周显得尤为重要。

本研究中,观察组治疗后纤维蛋白原(FIB)及血小板水平、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和对照组比较均有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组治疗前后纤维蛋白原(FIB)、血小板水平、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)同组间比较均有统计学意义($P < 0.05$)。表明低分子肝素钙联合阿司匹林的使用有助于改善患者凝血水平,利于患者恢复。肝素属于是一种具备抗炎、

抗凝、血管内皮保护及抗免疫反应的药物,而低分子肝素钙属于临床常用的抗凝药物,药物半衰期较长,极易被机体吸收,能降低血小板聚集,从而能改善或降低血栓形成^[10]。本研究发现,观察组治疗后收缩压、舒张压水平以及BUN、24hUP、UA、Scr水平,同对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),表明低分子肝素钙联合阿司匹林的使用有助于降低患者血压,改善机体肾功能水平。本研究将低分子肝素联合阿司匹林用于早发型重度子痫前期患者中,观察组治疗后胎儿窘迫、新生儿死亡、胎盘早剥、产后出血及胎儿生长受限发生率,均低于对照组($P < 0.05$)表明通过联合用药,发挥不同药物优势,达到优势互补,效果理想,有助于改善妊娠结局,促进母婴健康。

综上所述,将低分子肝素钙联合阿司匹林用于早发型重度子痫前期患者中有助于改善凝血因子、血压及肾功能水平,提高妊娠结局,值得推广应用。
参考文献:

- [1]毛小刚,江红,刘韵,等.低分子肝素钙对妊娠子痫患者肾功能、凝血功能及血压的影响[J].疑难病杂志,2016,15(5):494-497.
- [2]Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, et al. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia[J]. European Journal of Haematology, 2015, 69(5-6):297-302.

(下转第48页)

孕等并发症,给患者造成痛苦及伤害,引发医疗纠纷^[3]。我院施行的可视无痛人流是在宫腔镜可视引导下进行可视无痛人流术,因宫腔镜下可直视宫腔整个环境,对孕囊准确定位,于孕囊着床部位采用 450 mmHg 压力吸力吸引孕囊,减少了术中出血,对非孕囊着床部位采用较小吸力吸引蜕膜组织,降低了盲刮对子宫内膜的损伤,同时直视下操作可降低子宫穿孔和术后宫腔粘连的发生,防止吸宫不全和漏吸的发生。

综上所述,宫腔镜下的可视无痛人流避免了传统人工流产的盲目性,对手术时机选择性广,将终止妊娠的时间较传统人工流产提前了 10 d^[4],在术中对孕囊准确定位,无吸宫不全和漏吸的发生,避免了全宫腔吸刮对子宫内膜的损伤,减少了术中出血,降低了子宫穿孔和术后宫腔粘连并发症的发生。

可以在已有宫腔镜的单位直接开展,并发症少,手术安全性可靠,值得临床推广应用^[5]。

参考文献:

- [1]陈楠,吕向红,张路.内窥镜下可视人工流产与传统人工流产的对比[J].2011,32(08):129-131.
- [2]曹泽毅.中华妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2004:2838.
- [3]和作珍,王跃华,杨桥玉.早早孕可视人工流产 120 例临床分析[J].中国医药导报,2008,5(31):46-47.
- [4]彭瑾,陈桂英.宫腔镜下科室无痛人流术与传统人流术的对比研究[J].内蒙古医学杂志,2013,45(11):1324.
- [5]谭亚林,单莺,彭霞.内窥视无痛人流人工流产术的临床应用研究[J].中国医药导报,2007,4(36):24.

[收稿日期 2018-07-10;责任编辑 梁毅]

(上接第 34 页)

- [3]李跃萍,闫庆峰,胡春霞,等.阿司匹林联合低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效评价[J].重庆医学,2017,46(21):2965-2967.
- [4]石磊,顾汉平.妊娠期高血压、轻度子痫前期与重度子痫前期孕妇外周血 D-二聚体及单侧子宫动脉血流比较及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2017,28(07):871-873.
- [5]吴菊芳,邱美娣.复方丹参注射液联合维生素 E 及钙剂治疗对妊娠期高血压疾病患者妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(10):2090-2093.
- [6]徐佳,刘朵朵,马向东,等.子痫前期患者胎盘组织 p-p38 与 caspase-3、8 的表达及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2017,28(8):961-964.

- [7]Acharya A. Promising biomarkers for superimposed pre-eclampsia in pregnant women with established hypertension and chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2016, 89(4):743-746.
- [8]唐虹,施耘,阮建春.低分子肝素钙联合丹参注射液治疗对烧伤感染后深静脉血栓形成的预防作用研究[J].重庆医学,2016,45(29):4134-4136.
- [9]谢桂英,马玉燕.拉贝洛尔对中重度妊娠期高血压疾病患者心肾功能及妊娠结局的影响及机制[J].山东医药,2017,57(21):74-76.
- [10]徐艳霞,赵先兰,周艳.低分子肝素对早发型子痫前期患者再次妊娠结局的影响[J].现代妇产科进展,2016,25(12):937-938.

[收稿日期 2018-04-08;责任编辑 梁毅]