

小剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗妊娠期高血压疾病的临床意义

邹秀卿 汪燕[▲]

厦门市第五医院妇产科,福建厦门 361000

[摘要] 目的 探讨小剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗妊娠期高血压疾病的临床意义。方法 分析 2013 年 9 月~2015 年 9 月 55 例阿司匹林联合低分子肝素治疗妊娠期高血压疾病患者为治疗组。取 55 例孕早中期外院产检,孕晚期转入我院的妊娠期高血压疾病患者为对照组。对比两组患者终止妊娠孕周、新生儿体质量和不良妊娠结局。结果 治疗组终止妊娠孕周和出生体质量数据明显大于对照组($P<0.05$);治疗组总不良妊娠结局发生率明显低于对照组($P<0.05$)。结论 小剂量阿司匹林联合低分子肝素可以延长妊娠期高血压疾病患者的孕周,增加胎儿出生体重,改善妊娠结局。

[关键词] 妊娠期高血压疾病;阿司匹林;低分子肝素;终止妊娠;妊娠结局

[中图分类号] R714.246

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2017)05-0052-03

The significance of low-dose aspirin combined with low molecular weight heparin in the treatment of hypertension disease in pregnancy

ZOU Xiuqing WANG Yan

Department of Obstetrics and Gynecology, Xiamen Fifth Hospital, Xiamen 361000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the significance of low-dose aspirin combined with low molecular weight heparin in the treatment of hypertension disease in pregnancy. **Methods** 55 patients treated with aspirin and low molecular weight heparin in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy from September 2013 to September 2015 were selected as treatment group. 55 cases of hypertensive disease in pregnancy who checked up in other hospitals in early and mid-pregnancy and transferred to our hospital in late pregnancy were selected as the control group. The terminate pregnancy gestational age, neonatal body weight and adverse pregnancy outcome between the two groups were compared. **Results** The terminated pregnancy gestational age and fetal birth weight in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of total adverse pregnancy outcome in the treatment group was much lower than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Low dose of aspirin combined with low molecular weight heparin can prolong the gestational age of patients with hypertensive disorder in pregnancy and increase fetal birth weight, thus improving pregnancy outcome.

[Key words] Hypertensive disease of pregnancy; Aspirin; Low molecular weight heparin; Termination of pregnancy; Pregnancy outcome

妊娠期高血压疾病一旦发生,孕妇及围产儿死亡率明显增加。该病发病机制尚未明确,可能与胎盘-子宫动脉重组障碍、炎症免疫过度激活及血管内皮损伤等因素有关^[1]。由于妊娠高血压疾病患者机体有明显的血栓形成倾向,此种高凝状态导致脏器灌流量和功能下降,血压控制不佳,出现器官并发症,导致终止妊娠^[2]。另外,由于胎盘灌注不足,胎儿生长受限及胎儿宫内缺氧发生率较高,影响胎儿的正常生长发育,严重者甚至可能会危及围产儿生命^[3]。小剂量阿司匹

林联合低分子肝素抗凝治疗可以改善器官及胎盘血流灌注,减缓并发症发生,延长孕周,增加胎儿出生体重,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 9 月~2015 年 9 月我院收治的采用小剂量阿司匹林及低分子肝素治疗的 55 例妊娠期高血压疾病患者的临床资料(治疗组),另回顾性分析孕晚期转入我院的 55 例妊娠期高血压疾病患者

[▲]通讯作者

的临床资料(对照组)。纳入标准:均符合妊娠期高血压疾病相关诊断标准,治疗组均接受小剂量阿司匹林及低分子肝素治疗,对照组均为孕晚期在医院分娩者,均有完整的临床资料;排除标准:合并其他妊娠期疾病者,如妊娠期糖尿病、先兆子痫等;存在病毒感染者,如乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、艾滋病病毒者;双胞胎或者多胎妊娠者;非自然妊娠者;年龄 ≥ 38 岁。其中治疗组的年龄22~38岁,平均(28.9 \pm 3.5)岁。收缩压:142~159 mmHg,平均(150 \pm 7)mmHg。舒张压92~107 mmHg,平均(98 \pm 5)mmHg。孕次:1~6次,平均(3 \pm 1)次。生育史:初产妇32例,经产妇23例;对照组的年龄22~37岁,平均(29.0 \pm 3.3)岁。收缩压:141~160 mmHg,平均(150 \pm 5)mmHg。舒张压93~109 mmHg,平均(98 \pm 4)mmHg。孕次:1~7次,平均(3 \pm 1)次。生育史:初产妇30例,经产妇25例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

从妊娠3个月起,给予阿司匹林(广州白云山制药股份有限公司,国药准字H44024039,25 mg \times 片)75 mg/次,每天1次,口服,低分子肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060190,1 mL:5000Axa单位)皮下注射,剂量为5000 U/次,每天1次,持续治疗至预产期前1周。用药期间定期对凝血功能、肝肾功能、心电图、血常规等进行检查、监测。注意控制血小板计数水平,及时调整用药剂量。两组患者均常规进行胎心监测,注意观察孕产妇情况。若发现异常,应及时进行剖宫产分娩处理。

1.3 观察指标

观察终止妊娠孕周、新生儿体质量,孕产妇和围生儿妊娠结局。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0版软件对数据进行处理,计量资料数据组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 两组终止妊娠孕周和新生儿体质量比较

治疗组终止妊娠孕周时间明显长于对照组,新生儿体质量明显大于对照组,差异具有显著性($P<0.05$),见表1。

表1 两组终止妊娠孕周和新生儿体质量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	终止妊娠孕周(周)	新生儿体质量(g)
治疗组	55	38.9 \pm 1.2	2689.7 \pm 123.4
对照组	55	36.7 \pm 1.0	2309.4 \pm 117.5
t 值		12.097	15.832
P 值		0.000	0.000

2.2 两组不良妊娠结局发生率比较

治疗组与对照组在胎盘早剥、产后出血、新生儿窒息、早产、低体重儿、剖宫产方面的不良妊娠结局发生率与对照组比较无显著性差异($P>0.05$),但治疗组总不良妊娠结局发生率显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

3 讨论

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压合并妊娠,慢性高血压并发子痫前期^[4]。该类疾病治疗方式与发病孕周、疾病严重程度、并发症及胎儿情况密切相关。因发病孕周小,采取终止妊娠易增加新生儿呼吸窘迫综合征和颅内出血等并发症的发生率,使围产儿死亡率升高。且此类患者再次妊娠发生高血压的几率也较高^[5]。再加上国家放开二胎政策,越来越多高龄孕妇出现,易出现高血压、糖尿病等,而这些均是高凝的高危因素,因此,对于妊娠期高血压疾病予以规范管理,早期开始预防尤为重要^[6]。故近年来认为妊娠期高血压疾病应积极治疗,尽量延长孕周,才能降低母亲并发症,改善胎儿出生结局。

子痫前期的发病机制为胎盘释放纤溶酶原激活抑制剂-1、内皮素等组织因子等增加,导致血管痉挛,血管通透性增加,血浆外漏^[7]。另外,血容量相对不足,血液浓缩,血液处于高凝状态,可溶性fms-样酪氨酸激酶-1和可溶性内皮因子等多种组织因子导致血管内皮损伤,血小板激活,局部聚集形成微血栓。子痫前期的这些病理改变与高凝状态密切相关^[8],也为抗凝治疗提供了理论依据。动物实验研究也发现,抗凝可以改善子痫前期的高凝状态。

阿司匹林通过抑制血小板环氧化酶,使环化酶活性部位发生不可逆的乙酰化而破坏酶的活化中心,使酶失活,阻碍花生四烯酸衍变为TXA₂,从而抗血小板聚集,改善血液高凝状态^[9]。低分子肝素是通过化学方

表2 两组不良妊娠结局发生率比较[n(%)]

组别	n	胎盘早剥	产后出血	新生儿窒息	早产	低体重儿	剖宫产	不良妊娠结局发生率
治疗组	55	1(1.81)	2(3.64)	0	4(7.27)	3(5.45)	10(18.18)	10(18.18)
对照组	55	3(5.45)	5(9.09)	2(3.64)	7(12.73)	6(10.91)	17(30.91)	23(41.82)
χ^2 值		0.259	0.610	0.509	0.404	0.484	1.767	5.151
P 值		0.611	0.435	0.475	0.525	0.487	0.184	0.023

法及酶将普通肝素裂解形成小分子肝素,它与抗凝血酶结合形成复合物,阻断凝血连锁反应,抑制血小板凝聚并起到保护血管内皮细胞的作用,而降低血液黏度,灭活血管紧张素和血管活性物质,并抑制由它们介导的血管收缩,降低子痫前期孕妇血浆中D-二聚体水平,阻断弥散性血管内凝血^[10]。低分子肝素甚至在疏通微循环时,在维护心肝肾及胎盘等靶器官功能方面也发挥一定的保护作用^[11]。由此可知,小剂量阿司匹林与低分子肝素联合应用对于妊娠期高血压疾病患者能够起到显著的抗凝作用,最终达到改善妊娠结局的目的。

从理论上分析阿司匹林与低分子肝素联合应用的疗效和安全性可以发现,阿司匹林和低分子肝素的抗凝作用环节不同,前者是使血小板的环氧合酶(即前列腺素合成酶)乙酰化,抑制环内过氧化物的生成,减少血栓素A₂的生成,从而抑制血小板聚集,减少血栓形成;后者通过阻断X因子的活化,阻止纤维蛋白凝块的形成,因此二者联用可以增加抗凝疗效^[12-13]。但必须更加严密地动态监测出凝血状态,如血小板计数、血小板功能、D-二聚体、纤维蛋白降解产物、凝血因子和肝功能等^[14]。由此可知,两种药物联合应用具有较高的可行性。

相关研究通过观察小剂量阿司匹林与低分子肝素在妊娠期高血压疾病患者中的应用,跟踪随访结果显示,采用此种治疗方案的患者妊娠终止时间较单纯采用常规治疗妊娠终止时间明显延长,且前者不良妊娠结局发生率显著低于后者,证实此种治疗方案的有效性^[15]。本研究中治疗组妊娠终止时间、新生儿出生体质量数据均明显高于对照组,说明阿司匹林与小剂量低分子肝素联合应用治疗妊娠期高血压能够延长孕周,提高新生儿出生体质量。而前者不良妊娠结局发生率远低于后者,证实在妊娠期高血压治疗中实施小剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗能够显著改善妊娠结局,降低不良妊娠结局发生率。本研究结论与上述结论是一致的,再一次证实了阿司匹林与小剂量低分子肝素联合应用于妊娠期高血压的可行性和有效性。

综上所述,小剂量阿司匹林联合低分子肝素能够降低妊娠期高血压疾病高凝状态,减少并发症,延长孕周,降低低出生体重儿及新生儿的并发症发生率,对于改善妊娠结局具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 周玲. 阿司匹林单药或联合低分子肝素对血栓前状态复发性流产患者治疗的比较[D]. 苏州大学,2015.
- [2] 熊薇. 子痫前期抗凝治疗安全性和有效性的循证评价[J]. 实用妇产科杂志,2010,26(9):662-664.
- [3] 刘英光,崔银杰. 小剂量阿司匹林与低分子肝素联合治疗妊娠期易栓症疗效的研究[J]. 医学理论与实践,2012,25(4):439-441.
- [4] 张越. 小剂量阿司匹林预防妊娠期高血压疾病分析[C]. 中国转化医学和整合医学研讨会,2015.
- [5] Lehnertová K, Huml K, Pilka R. Acute myocardial infarction complicated pregnancy of patient after kidney transplantation and knee osteosarcoma[J]. Ceska Gynekol, 2016, 81(5):389-393.
- [6] 罗欢. 阿司匹林在预防妊娠期高血压疾病的临床研究[J]. 海峡药学,2015,27(7):145-146.
- [7] 申南,李光辉,张为远. 小剂量阿司匹林预防妊娠期高血压疾病研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(7):587-589.
- [8] 周晓,吴丽萍,邹华. 阿司匹林联合低分子肝素治疗习惯性流产的疗效观察[J]. 现代实用医学,2011,23(5):563-565.
- [9] 韦秀燕,王素梅. 小剂量阿司匹林和低分子肝素在子痫前期防治中的应用概况[J]. 中国临床新医学,2016(9):844-847.
- [10] 张莉. 小剂量阿司匹林和低分子肝素治疗习惯性流产的临床分析[J]. 吉林医学,2014,34(36):7664-7664.
- [11] 刘力华,王忠,陈国斌. 在妊娠期高血压中使用低分子肝素可以提高子宫动脉阻力指数预测子痫前期和胎儿生长受限[J]. 中国实验诊断学,2011,15(2):283-285.
- [12] 郑少冰. 低分子肝素联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压病的临床分析[J]. 中国医药指南,2013,11(23):21-22.
- [13] 胡其英. 硫酸镁和低分子肝素治疗重度妊娠高血压综合征的效果[J]. 解放军护理杂志,2011,28(19):71-72.
- [14] 李育宜. 低分子肝素联合硫酸镁在妊娠期高血压疾病中的应用[J]. 中国现代药物应用,2013,7(20):8-9.
- [15] Okunade KS, Okunola H, Oyeneyin L, et al. Cross-sectional study on the obstetric performance of primigravidae in a teaching hospital in Lagos, Nigeria[J]. Niger Med J, 2016, 57(5):303-306.

(收稿日期:2016-11-06)