

小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗 轻度子痫前期患者的疗效评价

高新艳

(河南省舞阳县人民医院妇产科 舞阳 462400)

摘要:目的:研究小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗轻度子痫前期的效果。方法:选取 2019 年 1~12 月收治的轻度子痫前期患者 104 例,按照随机数字表法分为单一组与联合组,各 52 例。单一组采用硫酸镁治疗,联合组采用小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗。比较两组临床疗效、治疗前后血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、24 h 蛋白尿、凝血功能[血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)]、血管内皮功能指标[血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)]水平及子痫发生率。结果:联合组治疗总有效率 94.23%高于单一组的 80.77%($P<0.05$);治疗后两组 SBP、DBP、24 h 蛋白尿均低于治疗前,且联合组低于单一组($P<0.05$);治疗后两组 PT、ATPP 均大于治疗前,且联合组大于单一组,Fbg 小于治疗前,且联合组小于单一组($P<0.05$);两组治疗后血清 VEGF、ET-1、sFlt-1、AngⅡ水平均低于治疗前,且联合组低于单一组($P<0.05$);联合组子痫发生率 3.85%低于单一组的 15.38%($P<0.05$)。结论:小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗轻度子痫前期疗效显著,能降低血压及 24 h 蛋白尿,改善凝血功能,减轻血管内皮功能损伤,降低子痫发生率。

关键词:轻度子痫前期;阿司匹林;低分子肝素;硫酸镁

中图分类号:R714.245

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.07.010

子痫前期是妊娠期常见的特有疾病类型,多发生于妊娠 20 周以后,主要特征为蛋白尿、高血压、水肿等,会导致多器官功能障碍,严重威胁母婴健康^[1]。目前临床多采用硫酸镁改善血管痉挛状态,预防控制子痫的发生,但对于治疗剂量的控制困难。早期应用阿司匹林具有镇痛、抗凝血、抗血小板聚集作用^[2];而低分子肝素能抑制血小板聚集作用,发挥抗凝作用,减轻血管内皮损伤^[3]。本研究选取 104 例轻度子痫前期患者,探讨小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁的治疗效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取医院 2019 年 1~12 月收治的轻度子痫前期患者 104 例,按照随机数字表法分为单一组与联合组,各 52 例。单一组年龄 23~37 岁,平均(29.21±3.09)岁;孕周 25~37 周,平均(29.97±2.02)周;产次 0~3 次,平均(1.48±0.67)次。联合组年龄 22~38 岁,平均(29.81±3.16)岁;孕周 26~37 周,平均(30.12±1.95)周;产次 0~4 次,平均(1.53±

0.71)次。两组基线资料均衡可比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 选例标准 (1)纳入标准:妊娠 20 周后收缩压(SBP)/舒张压(DBP)≥140/90 mm Hg;随机尿蛋白测试为阳性或 24 h 尿蛋白>0.3 g;伴有头晕头痛、胸闷、水肿、上腹部疼痛、恶心呕吐;均为单胎妊娠且胎儿健康无异常;患者及家属知情本研究,均自愿签署知情同意书。(2)排除标准:合并心脏病、糖尿病、原发性高血压、慢性肾炎等内科合并症;伴有先兆流产、胎盘早剥、前置胎盘等妊娠并发症;合并重症肌无力;对本研究药物过敏或存在药物禁忌。

1.3 治疗方法 指导两组患者左侧卧位休息,食用营养丰富、清淡、高蛋白饮食,缓解紧张、焦虑等负面情绪,保证心情愉悦,并对胎心率进行监测。定期监测尿蛋白、羊水、血压及胎儿生长情况,复查肝肾功能,若发现病情加重则立即住院治疗。同时均给予两组患者口服降压药物盐酸拉贝洛尔片(国药准字

H21023709) 治疗,100 mg/ 次,2 次 /d,3 d 后根据需要加量,维持剂量为 200 mg/ 次,2 次 /d。

1.3.1 单一组 采用硫酸镁治疗。硫酸镁注射液(国药准字 H32023415)25%首次负荷剂量为20 ml 溶于 100 ml 的 5%葡萄糖注射液混匀快速静滴,时间 30 min; 然后予以维持量硫酸镁 30~40 ml 溶于 5%葡萄糖注射液混匀静滴,1~2 g/h, 用药时间 24 h~48 h。

1.3.2 联合组 采用小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗。硫酸镁用量用法同单一组;阿司匹林片(国药准字 H14022965)50 mg/d,口服,1 次 /d,于终止妊娠前 2 周停用;低分子肝素钙注射液(国药准字 H20060190)于脐下方皮下注射,75 IU/kg,1 次 /d,5 d 为一个疗程,第 2 周后每周重复用药,用药至分娩。

1.4 疗效评估标准 水肿、疼痛、胸闷等症状完全消失,SBP<140 mm Hg,DBP<90 mm Hg,24 h 蛋白尿<300 mg 为显效; 症状明显改善,SBP 为 140~150 mm Hg,DBP 为 90~100 mm Hg,24 h 蛋白尿 300~500 mg 为有效;未达到上述标准为无效。显效、有效之和计入总有效。

1.5 观察指标 (1)临床疗效。(2)治疗前、治疗 7 d 后两组血压(SBP,DBP)及 24 h 蛋白尿。(3)治疗前、

治疗7 d 后两组凝血功能 [血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白质(Fbg)],采集清晨空腹静脉血液标本 3 ml,分离血浆,采用全自动血液凝固分析仪(武汉欣欣佳丽生物科技有限公司,型号为 CL2000)检测。(4)两组治疗前、治疗 7 d 后血管内皮功能指标 [血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素 -1(ET-1)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt-1)、血管紧张素 II (Ang II)]水平,采集清晨空腹静脉血 3 ml,离心处理,3 000 r/min,10 min,取上清液,保存于 -80℃恒温冰箱内,待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 VEGF、ET-1、sFlt-1、Ang II 水平,试剂盒购自上海生工生物工程股份有限公司,所有操作均严格遵循试剂盒说明书。(5)两组子痫发生率。(6)不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血压、24 h 蛋白尿比较 治疗前两组 SBP,DBP、24 h 蛋白尿比较差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗后联合组 SBP,DBP、24 h 蛋白尿均低于单一组,差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血压、24 h 蛋白尿比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SBP(mm Hg)		DBP(mm Hg)		24 h 蛋白尿(g)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
联合组	52	152.65± 12.07	132.05± 10.56*	99.68± 8.51	83.69± 7.21*	1.42± 0.41	0.23± 0.08*
单一组	52	153.25± 11.82	138.14± 11.10*	100.05± 8.23	88.28± 7.65*	1.35± 0.45	0.85± 0.25*
<i>t</i>		0.256	2.866	0.225	3.149	0.829	17.033
<i>P</i>		0.798	0.005	0.822	0.002	0.409	0.000

注:与同组治疗前相比,**P*<0.05。

2.2 两组治疗前后凝血功能比较 治疗前两组 PT、APTT、Fbg 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05);

治疗后联合组 PT、APTT 均大于单一组,Fbg 小于单一组,差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)		APTT(s)		Fbg(g/L)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
联合组	52	8.78± 0.89	11.72± 0.98*	25.18± 5.12	29.06± 4.52*	6.32± 0.74	4.21± 0.42*
单一组	52	8.82± 0.87	10.38± 0.92*	24.89± 5.34	26.74± 4.12*	6.36± 0.79	5.02± 0.61*
<i>t</i>		0.232	7.189	0.283	2.735	0.267	7.887
<i>P</i>		0.817	0.000	0.778	0.007	0.790	0.000

注:与同组治疗前相比,**P*<0.05。

2.3 两组治疗前后血管内皮功能比较 治疗前,两组血清 VEGF、ET-1、sFlt-1、Ang II 的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清 VEGF、

ET-1、sFlt-1、Ang II 的水平均低于治疗前,且联合组均低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	VEGF (pg/ml)	ET-1 (ng/L)	sFlt-1 (ng/L)	Ang II (pg/ml)
治疗前	联合组	52	120.35± 14.15	115.74± 12.21	9.42± 2.51	55.14± 8.77
	单一组	52	117.89± 11.88	112.96± 10.04	9.13± 2.28	54.63± 9.03
	t		0.960	1.268	0.617	0.292
	P		0.339	0.208	0.539	0.771
治疗 7 d 后	联合组	52	84.67± 8.66*	81.23± 10.34*	5.52± 1.43*	38.36± 7.10*
	单一组	52	93.20± 9.57*	95.37± 13.22*	7.08± 1.95*	45.87± 8.45*
	t		4.766	6.075	4.652	4.907
	P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.4 两组临床疗效比较 联合组治疗总有效率 94.23%高于单一组的 80.77%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	52	28 (53.85)	21 (40.38)	3 (5.77)	49 (94.23)
单一组	52	24 (46.15)	18 (34.62)	10 (19.23)	42 (80.77)
χ^2					4.308
P					0.038

2.5 两组子痫发生率比较 联合组子痫发生率 3.85%(2/52)低于单一组的 15.38%(8/52),差异有统计学意义($\chi^2=3.983$, $P=0.046$)。

2.6 两组不良反应发生率比较 两组治疗期间均未发生药物不良反应。

3 讨论

轻度子痫前期是由外周血管阻力增加导致血管痉挛,蛋白及体液发生渗漏,血管内皮通透性增加,供氧不足,若不及时诊治易引起全身脏器病理变化,子痫发生率升高。因此,探索安全、可靠的治疗方案具有重要意义。

常规治疗多以降压药联合适量硫酸镁静脉滴注,缓解血管痉挛状态,减小外周血管阻力,改善微循环,干预血栓形成^[4]。但硫酸镁有效治疗剂量与中毒量接近,安全性有待提高。本研究采用小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗,结果显示联合组总有效率 94.23%高于单一组的 80.77%,治疗后联合组 SBP、DBP、24 h 蛋白尿均低于单一组($P<$

0.05),且两组在治疗期间均未发生药物不良反应。小剂量阿司匹林能抑制血小板聚集及血栓形成,联合低分子肝素治疗可防止血管收缩甚至痉挛,降低外周血管阻力,从而降低血压水平,减轻血管内皮功能损伤,防止蛋白渗漏情况的发生,减少 24 h 蛋白尿水平,从而预防并控制轻度子痫前期患者疼痛、水肿症状,用药安全,疗效显著^[5-7]。本研究结果还显示,治疗后联合组 PT、APTT 均大于单一组,Fbg 小于单一组($P<0.05$)。APTT 属于内源性凝血试验指标,能反映凝血因子 V、Ⅷ的水平,PT 能反映外源性凝血系统功能,在血液高凝状态及血栓性疾病中会明显缩短^[8-10]。低分子肝素属于抗凝剂,能抑制凝血酶作用及血小板聚集,降低轻度子痫前期孕妇体内血小板活化程度,减轻对受损血管内皮的损伤,避免脏器功能受损,缓解病情进展^[11-13]。

临床实践证实,多数轻度子痫前期患者伴有不同程度的血管内皮功能损伤,对病情进展产生严重影响^[14-15]。血清 VEGF、ET-1、sFlt-1、Ang II 是反映血管内皮功能损伤情况的重要指标^[16-18]。本研究结果显示,两组治疗后血清 VEGF、ET-1、sFlt-1、Ang II 水平均低于治疗前,且联合组低于单一组($P<0.05$),说明小剂量阿司匹林、低分子肝素与硫酸镁联合应用能显著减轻血管内皮功能损伤,可能与阿司匹林、低分子肝素、硫酸镁均具有改善血管内皮功能的作用有关。同时,联合组子痫发生率 3.85%低于单一组的 15.38%($P<0.05$)。小剂量阿司匹林、低分子肝素与硫酸镁联合应用能发挥协同作用,(下转第 45 页)

来反映机体炎症反应强弱,当机体炎症反应较强时,IL-6 水平也会相应升高。本研究结果发现,治疗 18 周后,两组 WBC、PLT、IL-6 水平均较治疗前有显著降低,但观察组 WBC、PLT 水平均高于对照组,IL-6 水平低于对照组,两组 IL-2 水平均较治疗前有显著升高,且观察组高于对照组。这表明联合复方苦参注射液在 BC 术后辅助化疗能促进 BC 患者 WBC 与 PLT 的提升,同时能提高患者免疫功能,减轻机体受炎症损伤。推测其原因是,复方苦参注射液中的苦参碱有提升 WBC、抗感染和抑制肿瘤细胞增长的作用,配合 BC 术后辅助化疗,能有效保护机体淋巴细胞、巨噬细胞等正常细胞,同时增强 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的免疫功能。

综上所述,复方苦参注射液联合化疗对 BC 术后疗效显著,且可有效提高患者自身免疫系统反应,降低化疗药物带来的毒副反应,值得临床广泛应用。

参考文献

[1]姚得顺,王志武,胡万宁,等.复方苦参注射液联合 TAC 方案新辅助化疗对局部晚期乳腺癌患者疗效及预后的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(3):556-559.
[2]陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.

(上接第 41 页)共同预防血栓形成,降低血压水平,减少子痫的发生,改善妊娠结局^[9]。

综上所述,小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗轻度子痫前期疗效显著,能降低血压及 24 h 蛋白尿,改善凝血功能,减轻血管内皮功能损伤,降低子痫发生率,可作为临床优选治疗方案。

参考文献

[1]陈桂林,曹永涛,秦新蕾.拉贝洛尔结合硫酸镁治疗对早发型重度子痫前期患者的疗效及对妊娠结局的影响[J].河北医药,2018,40(4):574-576,580.
[2]王娟,陈友国,黄沁,等.低分子肝素联合阿司匹林对预防早发型重度子痫前期复发的作用[J].江苏医药,2017,43(5):370-372.
[3]孙卓,石敏,李天爽,等.小剂量阿司匹林联合肝素预防子痫前期疗效的 Meta 分析[J].实用妇产科杂志,2019,35(7):522-527.
[4]周静慧,赵敏.硫酸镁联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者血压、肾功能及胎盘相关血清指标的影响[J].西北药学杂志,2020,35(2):259-262.
[5]齐红燕,郭海燕,杨爱君.小剂量阿司匹林对子痫前期的预防作用及安全性研究[J].陕西医学杂志,2019,48(4):528-530.
[6]吕俊,单瑞芹,杨秋红,等.复合维生素联合低分子肝素和小剂量阿司匹林预防子痫前期的临床疗效观察[J].中国临床新医学,2019,12(8):879-882.
[7]赵静.不同孕周应用小剂量阿司匹林预防子痫前期效果分析[D].青岛:青岛大学,2021.
[8]张飞芳,郑秀娟,范徐妃,等.小剂量阿司匹林或联合低分子肝素预防子痫前期效果评价[J].浙江医学,2018,40(17):1918-1921.

[3]曾丽,王群.中药联合常规化疗对乳腺癌术后患者免疫功能及远期转移复发率的影响[J].解放军医药杂志,2016,28(11):98-101.
[4]葛锐,袁艳.复方苦参注射液对胃癌化疗患者 Th1/Th2 细胞漂移和骨髓抑制的影响[J].河北医药,2019,41(13):1970-1973.
[5]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)[J].中国癌症杂志,2017,9(4):20-84.
[6]邵帅,李培峰,柳玉彬,等.乳腺癌新辅助化疗疗效评价体系[J].现代生物医学进展,2012,12(25):4964-4969.
[7]邵娜娜,邹明雷,马馨,等.扶正减毒类中药对乳腺癌术后化疗的影响[J].现代中医临床,2018,25(2):22-25.
[8]张新军,李薛鑫,赵林,等.老年乳腺癌术后不同化疗方案疗效及安全性比较[J].临床军医杂志,2015,43(11):1134-1138.
[9]戴玉娜,刘伟光,熊悦,等.新辅助化疗联合复方苦参注射液对中晚期乳腺癌患者免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(6):121-123.
[10]苏鑫宇,张晓毅.复方苦参注射液对乳腺癌新辅助化疗不良反应的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2586-2587.
[11]戴玉娜,韩建军,李菊梅,等.复方苦参注射液应用于乳腺癌新辅助化疗的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2121-2123.
[12]苏婷婷,傅春升,张学顺.苦参碱制剂的研究进展[J].中南药学,2016,122(3):77-81.
[13]李杰宝,喻晓程,田野.果蝇 EZH2 与乳腺癌分子分型及临床病理特征的关系[J].中国现代医学杂志,2017,27(6):50-53.
[14]杨雪艳,胡宝玉,姜亚涛.复方苦参注射液联合新辅助化疗对宫颈癌临床效果及生存期的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(10):2520-2524.
[15]马志强,雷威,王文胜,等.新辅助化疗中联合应用复方苦参对局部晚期乳腺癌患者免疫功能、临床疗效及不良反应的观察[J].辽宁中医杂志,2021,48(10):89-91.
[16]李延玲,贺娟娟,郭瑞霞,等.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期肺癌患者临床疗效及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J].湖北中医药大学学报,2021,23(5):21-24.

(收稿日期: 2021-12-14)

[9]汪燕云,程莲,何鑫裴,等.肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶系统变化的临床研究[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(1):56-59,63.
[10]李佳蔚,李巢,周文涛,等.聚合人脐带血红蛋白氧载体对部分凝血指标影响的体外初步研究[J].中国输血杂志,2021,34(4):339-342.
[11]李博雅,杨慧霞.低分子肝素预防子痫前期的循证医学证据[J].中华妇产科杂志,2018,53(4):278-281.
[12]余璐,李伟,王艳.低分子肝素联合川芎嗪对子痫前期孕子宫动脉血流动力学及血管内皮损伤指标的影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(10):2073-2076.
[13]张蕾,马夕锐,康会贤,等.基于血栓弹力图评价阿司匹林联合低分子肝素对子痫前期作用的实验研究[J].中国实验诊断学,2021,25(9):1300-1303.
[14]Tomimatsu T,Mimura K,Matsuzaki S,et al.Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors [J].Int J Mol Sci,2019,20(17):4246.
[15]徐振华,马廷学,王永红.中性粒细胞活化导致血管内皮功能损伤在子痫前期发病中的作用研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(4):365-368.
[16]周美芳.子痫前期患者肾脏血流动力学参数与血管内皮损伤因子的相关性研究[J].现代实用医学,2019,31(7):866-868.
[17]葛会生,王寒冰,黄冬妮,等.IL-27 通过 JAK2/STAT1 信号通路影响血管内皮细胞功能参与子痫前期发病机制的相关研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(1):1-5.
[18]李娜娜.妊娠期高血压和子痫前期对孕妇产后血管内皮功能的影响[J].航空航天医学杂志,2021,32(8):925-927.
[19]冯春泉.解痉、抗凝及两者联合治疗轻度子痫前期的临床效果[J].广西医学,2019,41(4):510-513.

(收稿日期: 2021-12-29)