

阿司匹林联合依诺肝素治疗妊娠期高血压的效果

葛士俊¹ 程光卉² 郭东雅²

(1 河南省舞钢市人民医院 舞钢 462500; 2 河南省平顶山市第一人民医院 平顶山 467021)

摘要:目的 分析阿司匹林联合依诺肝素治疗妊娠期高血压的临床效果。方法 依随机数字表法将 2020 年 7 月至 2022 年 7 月接收的 58 例妊娠期高血压患者分为研究组和参照组各 29 例。两组均给予常规降压治疗,参照组予以阿司匹林治疗,研究组予以阿司匹林+依诺肝素治疗。比较两组疗效、治疗前后血管内皮功能水平、24 h 尿蛋白、血压、母婴结局及不良反应发生率。结果 与参照组比较,研究组治疗后临床总有效率较高,不良母婴结局总发生率较低($P<0.05$);研究组治疗后妊娠相关血浆蛋白、内皮素-1、收缩压、血管性血友病因子、24 h 尿蛋白、纤溶酶原激活剂抑制因子、舒张压均较低,一氧化氮较高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 阿司匹林联合依诺肝素能进一步改善妊娠期高血压患者血管内皮功能,降低血压,改善预后。

关键词:妊娠期高血压;依诺肝素;阿司匹林

中图分类号:R714.246

文献标志码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2024.08.020

妊娠期高血压是妊娠期常见并发症,早期多表现为高血压、头晕等症状,随病情进展,可引起产后出血、胎儿宫内窘迫、畸形等并发症,是导致母婴不良结局的主要因素之一^[1]。现阶段临床治疗多使用 β 受体阻滞剂、解痉类药物干预,可缓解患者血管痉挛状态及控制高血压,改善机体微循环,保证母婴安全,防止终止末器官损伤。目前临床对于妊娠期高血压的发病机制尚不明确,有学者研究认为,可能与患者肥胖、贫血、多胎、羊水过多等导致宫腔压过高及血管内皮功能障碍有关^[2]。另有研究发现,部分妊娠高血压患者机体存在血液高凝状态,可引起胎盘缺氧、缺血及病理性改变等^[3]。临床治疗除降压解痉外,还需给予抗凝治疗,阿司匹林是常用抗凝药,但单一用药无法满足整体临床需求^[4]。依诺肝素作为小分子肝素,能抗血栓形成,改善血凝状态,改善胎盘血流供应,为胎儿提供氧气、营养保障,防治妊娠期并发症^[5]。因此,本研究选取 58 例妊娠期高血压患者作为研究对象,旨在分析在降压的基础上使用阿司匹林、依诺肝素联合治疗的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将 2020 年 7 月至 2022 年 7 月医院接收的 58 例妊娠期高血压患者分为研究组和参照组各 29 例。研究组年龄 20~33 岁,平均(25.83±1.20)岁;确诊孕周 21~26 周,平均(23.52±0.83)周;分娩孕周 36~39 周,平均(37.81±

0.37)周;初产妇 19 例,经产妇 10 例;单胎 23 例,双胎 6 例;孕前体质量指数 18.5~23.9 kg/m²,平均(21.21±0.96) kg/m²。参照组年龄 21~34 岁,平均(26.01±1.34)岁;确诊孕周 22~27 周,平均(24.08±1.05)周;分娩孕周 35~39 周,平均(37.05±0.42)周;初产妇 17 例,经产妇 12 例;单胎 21 例,双胎 8 例;孕前体质量指数 18.0~23.7 kg/m²,平均(21.04±0.89) kg/m²。两组基线资料均衡可比($P>0.05$)。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准(审批号:20200326),患者知情本研究并签署知情同意书。

1.2 入组标准 纳入标准:符合妊娠期高血压诊断标准^[6];年龄 20~35 岁;在妊娠 20 周后确诊,入院时舒张压 ≥ 90 mmHg,收缩压 ≥ 140 mmHg;入院治疗时孕周 <32 周;入组前 2 周末使用降压、抗凝等相关药物治疗;无精神疾病,意识清楚,能正常沟通;无静脉血栓;治疗依从性好。排除标准:既往有高血压、糖尿病病史;对依诺肝素过敏;有其他用药过敏史;患有心、肝、肺、肾等脏器及免疫、造血系统疾病;伴有哮喘、慢性炎症、甲状腺功能亢进症、恶性肿瘤、结缔组织等疾病;伴有畸形或染色体异常。

1.3 治疗方法 入院后进行健康宣教(疾病原因、医治过程、正视病情、注意事项)、用药指导(按时按量用药)、饮食管理(避免高钠盐、高脂肪、高热量食物)、生活管理(安心静养、适量运动)、心理辅导(鼓励引导、耐心沟通、缓解情绪)、监测体征等基础护

理,给予吸氧、解痉、利尿等基础治疗。两组均口服盐酸拉贝洛尔片(国药准字 H32026119)治疗,0.1 g/d,早、晚餐后服用,后依实际病情调整剂量,维持剂量 0.2~0.4 g/d。参照组在此基础上予以阿司匹林肠溶片(注册证号 HJ20160685),睡前口服 100 mg,1 次/d。研究组在参照组基础上加用依诺肝素钠注射液(注册证号 J20180035)治疗,70 IU/kg,早、晚于脐周 2 cm 外、直径 5~9 cm 处皮下注射,连用 5 d 停用 2 d,有出血征兆者谨慎使用,因过量使用导致失血者,用硫酸鱼精蛋白注射液(国药准字 H11020246)1 mg 中和拮抗。两组均于终止妊娠前 1 d 停药。

1.4 观察指标 (1)疗效。分娩前 1 d 根据疗效评估标准评估两组疗效。无效:症状无明显改善;有效:症状明显改善,舒张压降低 <20 mmHg 或收缩压降低 10~30 mmHg;显效:尿蛋白量明显降低趋于正常水平,水肿明显消失,收缩压降低 ≥ 30 mmHg 或舒张压降低 ≥ 20 mmHg。总有效率为显效率及有效率之和。(2)血管内皮功能。采集治疗前后肘静脉血 5 mL,离心处理($r=8$ cm, 3 500 r/min 转速, $t=10$ min),得血清标本,置 -80°C 冰箱中待测。用 Model680 型酶标仪以酶联免疫吸附法检测妊娠相关血浆蛋白(PAPP-A)、纤溶酶原激活剂抑制因子(PAI-1)、血管性血友病因子(vWF);以氧化还原法、放射免疫法检测一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平。试剂盒均来自上海酶澳生物科技有限公司,并严格按照说明

书操作。(3)血压及 24 h 尿蛋白。于治疗前后用 HEM-1000 型欧姆龙电子血压仪测量两组早晚 8:00 血压,2 min 后再测量 1 次,取平均值。于治疗前后收集两组 24 h 尿液置无菌管内,测量 24 h 总尿量,取 3 mL,用 RT-U600 型自动尿液分析仪以双缩脲比色法检测尿蛋白量。(4)母婴结局及不良反应发生率。观察两组治疗期间发生的不良反应,包括头晕、恶心呕吐、低血压等。统计母婴不良结局发生率,包括新生儿窒息、胎儿窘迫、产后早产、产后出血等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS25.0 软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间以独立样本 t 检验,组内以配对 t 检验;计数资料以%表示,用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 与参照组比较,研究组治疗后总有效率明显较高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
研究组	29	15(51.72)	13(44.83)	1(3.45)	28(96.55)
参照组	29	9(31.03)	14(48.28)	6(20.69)	23(79.31)
χ^2					4.062
<i>P</i>					0.044

2.2 两组血管内皮功能比较 两组患者治疗后 PAPP-A、ET-1、vWF、PAI-1 均明显降低,NO 明显升高,研究组变化幅度更大($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血管内皮功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	PAPP-A(mIU/mL)		ET-1(ng/L)		vWF(%)		NO(mmol/L)		PAI-1($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	29	3.01 \pm 0.27	1.40 \pm 0.30	94.07 \pm 8.74	50.80 \pm 4.78	176.67 \pm 13.64	132.45 \pm 13.74	519.87 \pm 52.97	970.69 \pm 97.88	53.02 \pm 8.79	38.29 \pm 4.01
参照组	29	2.99 \pm 0.24	2.07 \pm 0.28	93.99 \pm 7.99	65.04 \pm 5.45	178.78 \pm 14.01	155.77 \pm 14.11	521.02 \pm 53.05	714.76 \pm 81.32	52.71 \pm 8.31	50.07 \pm 7.42
<i>t</i>		0.298	8.792	0.036	10.578	0.581	6.377	0.083	10.831	0.138	7.521
<i>P</i>		0.767	0.000	0.971	0.000	0.563	0.000	0.935	0.000	0.891	0.000

2.3 两组 24 h 尿蛋白、血压比较 研究组治疗后 24 h 尿蛋白、血压均低于参照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后两组 24 h 尿蛋白、血压比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	24 h 尿蛋白(g)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	29	4.51 \pm 0.77	1.65 \pm 0.40	172.78 \pm 8.51	115.77 \pm 4.86	113.51 \pm 5.24	86.20 \pm 4.21
参照组	29	4.45 \pm 0.57	2.49 \pm 0.51	173.01 \pm 8.65	137.97 \pm 6.92	114.03 \pm 5.03	99.45 \pm 5.32
<i>t</i>		0.337	6.979	0.102	14.138	0.386	10.518
<i>P</i>		0.737	0.000	0.919	0.000	0.701	0.000

2.4 两组不良母婴结局发生率比较 研究组不良母婴结局总发生率为 6.90%, 低于参照组的

27.59%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良母婴结局发生率比较[例(%)]

组别	n	产后出血	早产	胎儿窘迫	新生儿窒息	合计
研究组	29	0(0.00)	1(3.45)	1(3.45)	0(0.00)	2(6.90)
参照组	29	3(10.34)	2(6.90)	2(6.90)	1(3.45)	8(27.59)
χ^2						4.350
P						0.037

2.5 两组不良反应发生率比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	头晕	低血压	合计
研究组	29	1(3.45)	1(3.45)	2(6.90)	4(13.79)
参照组	29	1(3.45)	2(6.90)	1(3.45)	4(13.79)
χ^2					0.000
P					1.000

3 讨论

妊娠期高血压为女性妊娠期特有疾病,多发生在孕 20 周后,发生率约为 5%^[7]。其病理特征表现为血管痉挛,影响血液循环,患者血压上升,而机体长期高血压状态可损害血管内皮细胞,使血液出现高凝状态,可导致全身浮肿、昏迷、抽搐、胎盘缺血缺氧等临床症状,严重影响母婴健康。因此,如何有效控制血压及改善产妇产流状态是临床治疗的关键所在,应积极采取治疗措施,改善母婴不良妊娠结局。

本研究中,采用阿司匹林与依诺肝素联合治疗妊娠期高血压,治疗后,研究组总有效率高于参照组,不良妊娠结局发生率低于参照组,且 24 h 蛋白尿及血压控制效果优于参照组。傅红^[8]研究发现,联合依诺肝素治疗能降低血压及 24 h 尿蛋白量,减少不良妊娠结局发生。胡燕等^[9]研究指出,使用依诺肝素治疗可改善妊娠高血压患者血液黏稠度及高凝状态,减少血栓形成,保障母婴安全。本研究中使用阿司匹林与依诺肝素联合治疗,两药联用能增强抗凝效果,同时能降低血管对收缩血管物质的敏感性,促进血管扩张,降低外周阻力,改善血液循环,使血压下降,减少组织损伤,母婴安全得到进一步保障。其中依诺肝素能促进心肌缺血患者侧支循环建立,增加心肌供氧、心脏灌注,改变血浆纤溶酶原表达水平,从而抑制血栓形成,改善血凝状态,保证血流供应,有效防治静脉血栓;此外依诺肝素生物利用度高,半衰期长,可通过减少胎盘血管病变,降低子痫

前期、胎盘早剥、胎儿生长受限的发生^[10];阿司匹林可抑制血小板环化酶,阻滞血栓素 A₂ 合成,进而抑制血小板聚集,减少血栓形成,同时降低血栓对血管壁的刺激,缓解全身血管收缩状态。提示此联合治疗能进一步提高临床效果,改善妊娠结局。

妊娠期高血压患者因血液黏稠度增加,在血管通透性增加的同时胶体渗透压降低,进而损伤血管内皮,改变血小板功能性,促使微血栓形成,诱导纤维蛋白原、PAI-1、PAPP-A、ET-1、vWF 等组织因子大量释放,加重血液高凝状态,不利于控制血压^[11-12]。本研究结果显示,研究组治疗后 PAPP-A、ET-1、vWF、PAI-1 均低于参照组,NO 高于参照组。vWF 是血管内皮细胞合成的促凝糖蛋白,参与血小板聚集、黏附。李淑馨等^[13]研究发现,在妊娠期高血压患者体内 vWF、ET-1 会升高,可反映血管内皮损伤程度。NO、ET-1 是舒缩血管因子,能调节血管收缩与舒张功能。孙亚妮等^[14]研究指出,NO、ET-1 处于平衡状态时,产妇血管活性方能维持在正常范围,保证产妇与胎儿正常血供。PAI-1 水平升高可反映机体高凝血状态。PAPP-A 是胎盘细胞生成的糖蛋白化合物,当血压上升时其水平上升,张艳等^[15]研究发现,PAPP-A 在妊娠高血压患者体内经治疗后明显降低,可反映降压效果。依诺肝素能抑制凝血酶及其他凝血因子,从而改善血液高凝状态及血液黏滞,降低 vWF、ET-1、PAPP-A、PAI-1,改善血液循环,降低血压,增加胎盘血流灌注,促进滋养细胞增殖,助于胚胎正常发育,保障母婴安全。提示阿司匹林与依诺肝素联合治疗可改善妊娠高血压患者血液高凝状态及血管内皮功能,有利于控制血压,保障母婴安全。

参考文献

- [1]曹园园.甲磺酸酚妥拉明联合硝苯地平对妊娠期高血压患者氧化应激和妊娠结局的影响[J].实用中西医结合临床,2023,23(23):30-32,50.
- [2]孙熙木,于雅卉,冯欣.妊娠期高血压疾病口服降压药物的药物基因组学研究状况[J].中国临床药理学杂志,2021,37(20):2857-2860.
- [3]何文丽,武晶.小剂量阿司匹林对轻度妊娠期高血压患者血管内皮功能及凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2021,27(4):614-615,618.
- [4]董高霞,王晓丽,齐慧.硫酸镁联合拉贝洛尔对妊娠高血压综合征患者炎症应激反应及血管内皮功能的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(3):100-103.
- [5]王骥,袁蓉.硝苯地平联合依诺肝素钠对重度子痫前期术后患者妊娠期高血压的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(1):91-95.
- [6]中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,中华医学会心血管病学分会高血压学组.妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J].中华心血管病杂志,2020,48(3):195-204.
- [7]曹巧红,马聪.妊娠期高血压疾病血清内皮细胞特异分子-1 水平及临床意义[J].中国医师进修杂志,2021,44(2):145-148.
- [8]傅红.拉贝洛尔联合依诺肝素治疗妊娠期高血压(下转第 83 页)

散,细胞组织微观的构造变化往往早于形态学变化,更有助于肿瘤疾病早期检查。本研究结果显示,DWI 诊断敏感性可达 90%,诊断准确率可达 87%,均表明 DWI 在诊断宫颈癌方面具有较高应用价值较大,但依然存在一定的漏诊和误诊情况。可能是因为 DWI 可从分子角度比较肿瘤组织和正常组织水分子运动情况和含水量差异,来鉴别肿瘤组织的形态学和生理学变化,可用于诊断肿瘤病变,但 DWI 在反映解剖结构方面存在限制,造成有一定的漏诊和误诊。因此,可考虑将 MRI 平扫与 DWI 联合检查用于宫颈癌的诊断和临床分期检查,提高临床诊断准确性。本研究结果显示,MRI 平扫与 DWI 联合检查鉴别诊断宫颈癌的敏感性、准确性、阴性预测值、分期符合率、一致性较高,表明 MRI 平扫与 DWI 联合检查不仅可以提高宫颈癌的鉴别诊断效能,还可以更好地检测宫颈癌患者的临床分期。ADC 值为 DWI 的量表指标之一,通过细胞密度判断肿瘤恶性程度、病理分级等。本研究结果显示,不同病理结果、病理类型以及鳞癌分级患者的 ADC 值存在差异,且 ADC 值与鳞癌分级成反比,表明 ADC 可作为 DWI 辅助诊断的指标之一,对临床早期诊疗宫颈癌具有积极意义。恶性肿瘤的细胞增殖速度较快,且细胞密度高于正常组织,导致细胞外的间隙偏小,且细胞中可见的多核或者巨核等核异形性的表现,增加核浆比,增多细胞中的细胞器,进一步缩小了细胞内的间隙。此外,细胞生物膜限制、大分子蛋白等对水分子具有吸附功能,可限制水分子的弥散,故 ADC 值较小。良性肿瘤或正常组织细胞密度偏小,细胞内的外间隙偏大,水分子活动限制较小,故 ADC 值偏大。

综上所述,MRI 平扫 +DWI 诊断宫颈癌的效能较高,且对分期诊断有较高的符合率和一致性,可为临床医师早期制定宫颈癌治疗方案提供参考。

参考文献

[1]Omenai SA,Ajani MA,Okolo CA.Programme death ligand 1 expressions as a surrogate for determining immunotherapy in cervical carcinoma patients[J].PLoS One,2022,17(2):e0263615.
 [2]王玲玲.TCT、HPV 与阴道镜检查在宫颈癌前病变与宫颈癌筛查中的应用价值[J].实用中西医结合临床,2023,23(7):74-77.
 [3]Wong RW,Ng JHY,Han KC,et al.Cervical carcinomas with serous-like papillary and micropapillary components: Illustrating the heterogeneity of primary cervical carcinomas[J].Mod Pathol,2021,34(1):207-221.
 [4]欧丽滢,马俊楠,陈茵,等.血小板 / 淋巴细胞比值、术前中性粒细胞 / 淋巴细胞比值、淋巴细胞 / 单核细胞比值在宫颈癌预后中的临床意义分析[J].中国性科学,2022,31(12):76-80.
 [5]George N,Bhandari P,Shruptha P,et al.Multidimensional outlook on the pathophysiology of cervical cancer invasion and metastasis [J]. Mol Cell Biochem,2023,478(11):2581-2606.
 [6]石洋洋,付娟,刘浩.磁共振动态增强扫描及弥散加权成像在评估早期宫颈癌淋巴血管间隙侵犯中的应用价值[J].癌症进展,2022,20(12):1293-1296.
 [7]李健,孔德军,胡祥,等.磁共振弥散加权成像表观弥散系数值预测局部晚期宫颈癌腔内后装放射治疗疗效的研究[J].中国医学装备,2023,20(1):42-46.
 [8]唐琴,骆迎春,周启昌,等.三维能量多普勒超声联合 MR 弥散加权成像鉴别 FIGO I A、I B 及 II A 期宫颈癌[J].中国介入影像与治疗学,2022,19(5):288-291.
 [9]Bhardwaj R,Boruah DK,Gogoi BB,et al.Added-value of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE-MRI) magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of cervical cancer [J].J Obstet Gynaecol India,2022,2(4): 330-340.
 [10]庞奇峰,金蕴菁,徐栋.DWI 和 PWI 对宫颈癌放疗效果的预测及放疗前后影像学特征与病灶径线变化的相关性[J].浙江医学,2022,44(22): 2388-2393.
 [11]Liu C,Li X,Huang Q,et al.Single-cell RNA-sequencing reveals radiochemotherapy-induced innate immune activation and MHC- II upregulation in cervical cancer [J].Signal Transduct Target Ther, 2023,8(1):44.
 [12]葛玉蕾,杨国英,周明.术前 MRI 检查对宫颈癌病理分期及宫旁浸润评估的诊断价值[J].现代仪器与医疗,2021,27(6):55-58.
 [13]Stojiljkovic M,Sobic Saranovic D,Odalovic S,et al.FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: Comparison with MRI[J].Radiol Oncol,2022,56(4):453-460.
 [14]Rockall AG,Barwick TD,Wilson W,et al.Diagnostic accuracy of FEC-PET/CT, FDG-PET/CT, and diffusion-weighted mri in detection of nodal metastases in surgically treated endometrial and cervical carcinoma[J].Clin Cancer Res,2021,27(23):6457-6466.
 [15]王静,曾小松.弥散加权成像联合磁共振动态增强扫描在宫颈癌术前分期中诊断价值研究[J].临床军医杂志,2021,49(6):713-714,717.

(收稿日期: 2024-01-10)

(上接第 71 页) 压疾病疗效观察[J].医学临床研究,2019,36(9): 1677-1679,1683.

[9]胡燕,杜二球.硝苯地平联合依诺肝素钠对妊娠期高血压患者 miR-126 和 miR-181b 表达水平的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(20):3869-3872.
 [10]朱红丽,詹欣.高危产妇剖宫产术后早期预防性应用依诺肝素钠对凝血功能及静脉血栓形成的影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(5):930-934.
 [11]张小兰,张苏丽,胡燕.妊娠期高血压综合征孕妇凝血功能指标变化及其临床意义[J].中国计划生育学杂志,2022,30(9):2116-2119,2123.
 [12]任静华,季景环,孙志敏,等.妊娠期高血压患者凝血功能、炎症因

子及血脂水平变化及临床意义[J].解放军医药杂志,2021,33(1):90-93.
 [13]李淑馨,高瑞.拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者血管内皮功能、凝血纤溶功能的影响[J].临床医学研究与实践,2023,8(23):129-132.
 [14]孙亚妮,雷静,吕海荣.妊娠期高血压疾病患者血清 ET、NO 水平及动脉弹性分析[J].海南医学,2021,32(5):607-610.
 [15]张艳,陈东颖,沈孟荣,等.维生素 E 联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者血清 S100-B 蛋白、hs-CRP 和 PAPP-A 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(13):1423-1426.

(收稿日期: 2023-10-26)