

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.022

阿司匹林联合低分子肝素治疗重度子痫前期孕妇疗效评价*

鲁红梅¹, 曹红云¹, 刘晓会¹, 韦达², 信红丽¹, 贾茹¹, 范艳玲¹

(1. 河北省正定县人民医院妇产科, 河北 石家庄 050800; 2. 河北省正定县燕赵医院妇产科, 河北 石家庄 050800)

摘要:目的 探讨阿司匹林联合低分子肝素(LMWH)治疗重度子痫前期的效果及安全性。方法 选取医院2015年9月至2017年3月接受治疗的重度子痫患者82例,按照随机数字表法分为对照组和试验组,各41例。对照组患者在常规治疗基础上采用阿司匹林治疗,试验组患者在常规治疗基础上应用阿司匹林联合LMWH治疗,连续治疗10周。结果 治疗后,两组患者血压水平均降低($P=0.000$),且两组差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者的24 h尿蛋白定量、全血比黏度及血细胞比容均较治疗前降低,24 h尿量较治疗前增加,且两组差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗总有效率为60.98%,显著低于试验组的95.12%($P<0.05$);对照组患者的不良反应发生率及围生儿死亡率均高于试验组($P<0.05$)。结论 阿司匹林联合LMWH治疗重度子痫前期可改善患者生理指标,且对患者、胎儿安全性较高,值得临床推广。

关键词:阿司匹林;低分子肝素;重度子痫;围生儿死亡率

中图分类号:R969.4;R714.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0067-03

Clinical Effect of Aspirin Combined with Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Pregnant Women with Severe Preeclampsia

Lu Hongmei¹, Cao Hongyun¹, Liu Xiaohui¹, Wei Da², Xin Hongli¹, Jia Ru¹, Fan Yanling¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhengding People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050800; 2. Department of Obstetrics and

Gynecology, Yanzhao Hospital in Zhengding County, Shijiazhuang, Hebei, China 050800)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of aspirin combined with low molecular weight heparin(LMWH) in the treatment of severe preeclampsia. **Methods** Totally 82 patients with severe eclampsia admitted to our hospital from September 2015 to March 2017 were selected and randomly divided into the control group and the experimental group according to random number table method, 41 cases in each group. The control group was treated with aspirin on the basis of routine treatment, while the experimental group was treated with aspirin combined with LMWH on the basis of routine treatment for 10 weeks. **Results** After treatment, the blood pressure of the two groups was decreased($P=0.000$), and there was significant difference between the two groups($P<0.05$). After treatment, the 24 h urine protein quantity, the whole blood viscosity and hematocrit in the two groups were decreased than those before treatment, while the 24 h urine volume was increased than that before treatment, and there were significant differences between the two groups($P<0.05$). The total effective rate of the control group was 60.98%, which was significantly lower than 95.12% of the experimental group($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions and perinatal mortality in the control group were higher than those in the experimental group($P<0.05$). **Conclusion** Aspirin combined with LMWH in the treatment of severe preeclampsia can improve various physiological indexes of patients and it is safe for patients and fetus, which is worthy of clinical promotion.

Key words: aspirin; low molecular weight heparin; severe eclampsia; perinatal mortality

子痫是妊娠期常见疾病,临床表现为缺氧、抽搐、尿量减少、尿蛋白增多等症状,重度子痫可导致胎儿窒息甚至孕妇及围生儿死亡等不良妊娠结局^[1]。子痫前期高危人群妊娠16周前开始使用阿司匹林与低分子肝素(LMWH)可降低妊娠期高血压、子痫前期发病、胎儿宫内生长受限、早产等风险,以及提高新生儿出生体质量。对于已经发生子痫前期的患者,抗凝治疗是否有效还缺乏相关证据。LMWH和阿司匹林的抗凝机制不同,联合用药既可增强抗凝效果,又可减少两种药物的使用剂

量,降低风险^[2]。有研究指出,阿司匹林在治疗重度子痫时有导致患者出血的风险^[3]。本研究中探讨了阿司匹林联合LMWH对重度子痫的治疗效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为重度子痫且舒张压(DBP) >105 mmHg(1 mmHg $=0.133$ kPa);单胎;本研究经医院医学伦理委员会审核同意,患者及其家属均签署知情同意书。

*基金项目:河北省卫生厅课题[20181103]。

第一作者:鲁红梅(1973-),女,大学本科,副主任医师,研究方向为产科学,(电话)0311-88022626。

排除标准:对治疗所用药物过敏;肝肾功能异常;心血管疾病、糖尿病。

病例选择与分组:选取我院 2015 年 9 月至 2017 年 3 月收治的重度子痫患者 82 例,按随机数字表法分为对照组和试验组,各 41 例。对照组患者年龄 23~34 岁,平均(27.1±4.3)岁;孕周 6~18 周,平均(12.4±2.7)周。试验组患者年龄 24~34 岁,平均(27.9±3.9)岁;孕周 6~18 周,平均(13.6±2.3)周。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

患者入院后进行常规检查,检查指标包括血压、血常规、体温、心率、尿蛋白,并进行 B 超、胎心监测等;采用常规治疗,包括降压、解痉、镇静。嘱患者卧床并充分休息,尽量避免下床活动;密切关注患者的各项指标变动情况及胎儿发育状态。在常规治疗基础上,对照组患者口服阿司匹林肠溶片(湖南新汇制药股份有限公司,国药准字 H43021756,规格为每片 50 mg),每日 3 次,每次 25 mg。试验组患者采用阿司匹林联合 LMWH 进行治疗,口服阿司匹林肠溶片,每日 3 次,每次 20 mg;采取皮下注射方式给予患者低分子量肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20030429,规格为每支 0.4 mL:5 000 U)4 000 U,每日 1 次;密切关注患者及胎儿情况,根据患者各项指标及胎儿发育情况适当调整药量。

1.3 观察指标与疗效判定标准

于治疗前及治疗 10 周后分别检测、记录并比较患者的血压、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿量、全血比黏度、红细胞比容水平。统计不良反应发生率,包括过敏性皮疹、胎盘早剥、低蛋白血症及肝肾损伤。统计并比较两组患者的治疗有效率^[4]:治疗结束后检查患者的血压、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿量、全血比黏度、红细胞比容水平 5 项指标,各项指标均有好转计 2 分,维持不变计 1 分,恶化计 0 分,总评分即为疗效评分,分值范围 0~10 分。0~6 分为无效,7~8 分为有效,9~10 分为显效,以后两者合计为总有效。统计并比较两组围生儿死亡率:自患者怀孕

28 周至分娩 1 周后的胎儿/新生儿死亡数量,围生儿死亡率=(围生儿死亡数量/该组围生儿数量)×100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析。计量资料比较行 t 检验,计数资料比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 4。

表 1 两组患者血压水平比较($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n=41$)

组别	时间	舒张压	收缩压
对照组	治疗前	102.72±11.62	137.65±16.92
	治疗后	94.66±10.31	122.73±14.02
	配对 t/P 值	11.152/0.000	13.668/0.000
试验组	治疗前	104.10±10.24	136.83±16.41
	治疗后	74.63±9.58	108.45±13.70
	配对 t/P 值	14.566/0.000	8.176/0.000
两组比较 (成组 t/P 值)	治疗前	-0.855/0.395	0.863/0.391
	治疗后	-17.373/0.000	-14.357/0.000

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	16(39.02)	9(21.96)	16(39.02)	25(60.98)
试验组	25(60.98)	14(34.15)	2(4.87)	39(95.12)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.616$, $*P=0.009<0.05$ 。

3 讨论

妊娠期子痫发病率约为 10%^[5],近年来重度子痫致死率迅速上升,现已成为孕妇中致死率第 2 高的死亡原因。临床按照发病时期将子痫分为早发型和晚发型。重度子痫前期患者血浆中血液处于高凝状态,易发生血栓,临床表现为抽搐、缺氧等症状,患者常伴随多种并发症^[6],严重威胁孕妇及胎儿生命安全,严重时可导致围生儿死亡^[7]。因此,患者一旦出现子痫相关症状,必须给予高度重视。

子痫患者临床通常采取吸氧、降压、镇静结合的期待疗法进行治疗,以改善患者血压偏高、抽搐及胎儿缺

表 3 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、24 h 尿量、全血比黏度、红细胞比容比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	24 h 尿蛋白定量(g/d)	24 h 尿量(mL)	全血比黏度	红细胞比容
对照组	治疗前	11.3±2.6	1 017.92±96.41	25.14±2.50	0.72±0.09
	治疗后	7.38±1.05	1 208.06±102.08	18.63±2.29	0.61±0.11
	配对 t/P 值	9.685/0.000	6.889/0.000	4.440/0.000	5.778/0.000
试验组	治疗前	11.96±2.68	1 106.47±8.00	25.72±2.29	0.68±0.12
	治疗后	3.56±1.04	1 328.61±94.88	12.85±2.07	0.27±0.09
	配对 t/P 值	13.041/0.000	2.274/0.028	1.164/0.251	0.491/0.626
两组比较 (成组 t/P 值)	治疗前	1.186/0.062	0.453/0.652	1.492/0.140	-2.041/0.045
	治疗后	4.429/0.000	7.141/0.000	6.637/0.000	3.654/0.000

表4 两组不良反应及围生儿死亡情况比较[例(%), n=41]

组别	不良反应				围生儿死亡
	过敏性皮疹	胎盘早剥	低蛋白血症	肝肾损伤	
对照组	7(17.07)	2(4.88)	5(12.20)	11(26.83)	2(4.88)
试验组	2(4.88)	0(0)	1(2.44)	5(12.20)	0(0)
χ^2 值	5.824	5.179	5.521	5.126	4.792
P 值	0.008	0.021	0.016	0.024	0.034

氧的情况。本研究中,两组患者在治疗10周后血压降低,尿量增加,24 h 尿蛋白定量降低,两种治疗方案均取得了一定疗效。对照组患者血压、24 h 尿蛋白定量降低,各项生理指标也有所改善。原因可能是,重度子痫前期患者红细胞比容增加,其血液黏度相较于普通孕妇偏高,降低了患者的血液流变能力,从而影响胎盘供血^[8],易导致胎儿缺氧、死亡。阿司匹林是临床广泛应用的消炎、镇痛药物,可抑制血小板前列腺素环氧化酶的形成,减少血栓素 A₂(TXA₂)的形成,防止血小板聚集^[9-10],从而改善重度子痫患者血液的高凝状态。试验组患者治疗有效率高于对照组患者,原因可能是两种药物联合治疗发挥抗凝作用的同时,LMWH 还具有改善妊娠结局的作用,试验组的围生儿死亡率也低于对照组。重度子痫前期患者的血浆凝血酶Ⅲ水平降低,微循环发生障碍,血液处于高凝状态,易在血管中形成微型血栓,患者血压升高、尿蛋白含量增加^[11-12]。LMWH 由普通肝素解聚而成,具有较强的抗凝作用,有利于防止血栓的形成,相比于普通肝素 LMWH 更容易给药,因此在血栓防治方面应用广泛。近年来的研究表明,LMWH 对子痫有一定的疗效,其含有活性较强抗凝血因子 X_a,通过促进内皮释放纤溶酶原激活物,从而减少血小板的集聚,达到促进微循环的效果^[13]。相对于常规治疗方案,阿司匹林联合 LMWH 的方案降低了患者过敏性皮疹、早产及肝肾功能受损的发生风险,安全性较高。肝素和阿司匹林应用过量时易导致胃肠损伤、过敏性皮疹、肝肾功能损伤等不良反应。由于 LMWH 分子量较小,在发挥抗凝作用的同时不会对凝血 X_a 因子的活性产生明显影响^[14-15],可降低出血风险,安全系数较高。

综上所述,阿司匹林联合 LMWH 治疗重度子痫前期可以改善患者各项生理指标,安全性较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 黄 铮,孙多和,马 伟,等. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对子痫前期高危人群的预防效果分析[J]. 医学研究杂志, 2016,45(12): 119-121.
- [2] 周 颖,汪 燕,邱娜璇. 早发型重度子痫前期合并胎儿生

长受限期待治疗的妊娠结局探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2015,31(3): 221-224.

- [3] de Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low - molecular - weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early - onset pre - eclampsia in women, with inheritable thrombophilia: the FRUIT - RCT[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2015,13(2): 1196.
- [4] 付雪梅,王 丹,郝鹏锴. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态致复发性流产 84 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2016,31(8): 1681-1683.
- [5] 刘莉萍. 阿司匹林联合低分子肝素治疗 D - 二聚体增高复发性流产的临床效果观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015,18(2): 225-227.
- [6] Sotiriadis A. Low - dose aspirin plus low - molecular - weight heparin for the prevention of pre - eclampsia: yes, no or maybe[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016,47(5): 539.
- [7] 伍绍文,张为远,王 琪,等. 2812 例重度子痫前期母儿并发症分析[J]. 中国医药导报,2015,12(33): 128-131.
- [8] Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, et al. The physiologic anticoagulant and anti - inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications[J]. Thromb Haemost, 2015,113(6): 1236-1246.
- [9] 原 婷,李雪兰,田雪叶,等. 重度子痫前期发生小于胎龄儿的危险因素分析[J]. 医学研究生学报, 2015,28(10): 1066-1070.
- [10] Wijeyaratne CN, Galappaththi S, Palipane E, et al. Pregnancy outcomes of antiphospholipid syndrome: in a low resource South Asian setting[J]. Obstetric Medicine, 2016,9(2): 83.
- [11] 李晓红,王克涛,李 娅,等. 硫酸镁联合小剂量阿司匹林治疗早发型子痫前期的效果[J]. 中国医药导报,2016,13(26): 80-83.
- [12] 章艳玲,况玉兰. 重度子痫前期并发低蛋白血症孕妇的围生儿结局分析[J]. 海南医学,2016,27(15): 2544-2546.
- [13] Abheiden CN, Blomjous BS, Kroese SJ, et al. Low - molecular - weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A cohort study[J]. Clinical & Experimental Hypertension Part B Hypertension in Pregnancy, 2016,36(1): 8-15.
- [14] 王玲玲,陈 蕊,莫泽琦,等. SOFA 评分联合 AGI 分级对老年脓毒症的预后预测价值: 附 91 例患者的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(2): 145-149.
- [15] Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular Management in Pregnancy[J]. Circulation, 2015,132(14): 1354-1364.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-03-13)