

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.033

低剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗子痫前期临床研究*

孙绍静¹, 焦素芬¹, 班小娟¹, 张咏梅¹, 邢慧敏²

(1. 河北省正定县人民医院, 河北 石家庄 050800; 2. 河北省石家庄市妇幼保健院, 河北 石家庄 050800)

摘要:目的 探讨低剂量(60 mg)阿司匹林联合硫酸镁治疗子痫前期的临床疗效及对患者胎盘生长因子(PLGF)水平的影响。方法 选取石家庄市妇幼保健院2015年9月至2017年9月收治的子痫前期患者78例,按完全随机法分为硫酸镁组和联合用药组,各39例。两组患者均予常规治疗及硫酸镁治疗,联合用药组患者加服阿司匹林片60 mg,两组均在终止妊娠前1 d停止治疗。结果 联合用药组总有效率为69.23%,显著高于硫酸镁组的43.59% ($P < 0.05$);联合用药组子痫复发率为7.69%,显著低于硫酸镁组的25.64% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后24 h尿蛋白(24hUP)水平及尿蛋白/肌酐比值均显著降低,且联合用药组患者上述指标均显著低于硫酸镁组 ($P < 0.05$);与硫酸镁组比较,联合用药组患者治疗后血液及胎盘组织中绒毛膜促性腺激素(HCG)水平均显著降低,PLGF水平显著升高 ($P < 0.05$);联合用药组不良妊娠结局发生率显著低于硫酸镁组(5.13%比23.08%, $P < 0.05$);硫酸镁组与联合用药组不良反应发生率无显著差异(7.69%比15.38%, $P > 0.05$)。结论 低剂量(60 mg)阿司匹林联合硫酸镁治疗子痫前期能有效改善患者血液及胎盘组织中HCG和PLGF水平,改善不良妊娠结局,降低子痫复发率。

关键词:子痫前期;低剂量阿司匹林;硫酸镁;胎盘生长因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0113-03

Low-Dose Aspirin Combined with Magnesium Sulfate on Placental Growth Factor in Patients with Preeclampsia

SUN Shaojing¹, JIAO Sufen¹, BAN Xiaojuan¹, ZHANG Yongmei¹, XING Huimin²

(1. Zhengding County People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050800; 2. Shijiazhuang Maternal and Child Healthcare Center, Shijiazhuang, Hebei, China 050800)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of low-dose aspirin (60 mg) combined with magnesium sulfate on placental growth factor (PLGF) in patients with preeclampsia. **Methods** Seventy-eight patients with preeclampsia treated in the hospital from September 2015 to September 2017 were divided into the magnesium sulfate group and combination group according to completely randomized design, 39 cases in each group. The magnesium sulfate group was treated with magnesium sulfate routinely, and the combination group was treated with 60 mg of aspirin on the basis of magnesium sulfate group. Both groups stopped treatment 1 day before termination of pregnancy. **Results** The total effective rate of the combination group was 69.23%, which was significantly higher than 43.59% of the magnesium sulfate group ($P < 0.05$). The eclampsia recurrence rate of the combination group was 7.69%, which was significantly lower than 25.64% of the magnesium sulfate group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, 24-hour urinary protein (24h UP) level and urinary protein/creatinine ratio of the two groups were significantly reduced, and the improvements in the combination group were all significantly lower than those of the magnesium sulfate group ($P < 0.05$); compared with the magnesium sulfate group, the levels of human chorionic gonadotropin (HCG) in the combination group were significantly reduced, and PLGF levels were significantly increased after treatment ($P < 0.05$); the incidence of adverse pregnancy outcomes in the combination group was significantly lower than that in the magnesium sulfate group (5.13% vs. 23.08%, $P < 0.05$); adverse reactions occurred in the magnesium sulfate group and the combined drug group. There was no significant difference in the rate (7.69% vs. 15.38%, $P > 0.05$). **Conclusion** Low-dose aspirin of 60 mg combined with magnesium sulfate is effective in the treatment of pre-eclampsia. It can effectively reduce the levels of HCG and PLGF in blood and placenta, improve adverse pregnancy outcomes and reduce the recurrence rate of eclampsia.

Key words: preeclampsia; low-dose aspirin; magnesium sulfate; placental growth factor; clinical efficacy

子痫前期也称先兆子痫,是女性妊娠期特有疾病,病情复杂、变化快,病因尚未明确。当患者处于子痫前期时,机体血管内皮细胞一直处于损伤状态,影响机体凝血,增加血栓发病率^[1]。临床大多采用硫酸镁治疗,但不良反应较多且效果欠佳。硫酸镁含有有毒物质,可威胁生命。有研究显示,小剂量阿司匹林可扩张血管,降低血管活性物质的敏感性和周围循环阻力,从而改善组织灌注^[2-3]。本研究中探讨了低剂量(60 mg)阿司匹林联合硫酸

镁治疗妊娠20~26周的子痫患者的疗效及其血清和胎盘中人绒毛膜促性腺激素(HCG)及胎盘生长因子(PLGF)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:轻度子痫前期,即 $0.3 \text{ g} \leq 24 \text{ h}$ 尿蛋白(24hUP) $< 2.0 \text{ g}$,随机尿蛋白呈阳性,收缩压不低于140 mmHg或舒张压不低于90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20191726]。

第一作者:孙绍静,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)sunshaojing1935@163.com。

临床资料基本完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:心血管疾病;糖尿病;甲状腺功能亢进;正在服用影响血小板数目和凝血功能的药物。

病例选择与分组:选取石家庄市妇幼保健院 2015 年 9 月至 2017 年 9 月收治的单胎子痫前期患者 78 例,按完全随机法分为联合用药组和硫酸镁组,各 39 例。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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 39$)

组别	年龄	孕周	产次(例)	
	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 周)	初产	经产
硫酸镁组	25.40 $\pm$ 1.80	21.96 $\pm$ 2.98	24	15
联合用药组	25.20 $\pm$ 1.30	22.18 $\pm$ 3.05	27	12
t/χ^2 值	0.56	0.32	0.51	
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	

1.2 方法

两组患者均侧卧休息,限制活动,限制钠盐摄入量,同时注意补充多种钙剂和维生素;予降压、镇静、促胎肺成熟等治疗;将硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司,国药准字 H20033860,规格为每瓶 10 mL : 1 g)50 mL 加入葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,国药准字 H13022474,规格为每瓶 250 mL : 12.5 g)500 mL 静脉滴注,每天 1 次,每 1 h 1.0 ~ 2.0 g,30 min 内滴完,硫酸镁滴注量不超过 30 g。联合用药组患者每晚睡前一次性加服阿司匹林片(华中药业股份有限公司,国药准字 H42021407,规格为每片 0.5 g)60 mg。两组患者均在终止妊娠前 1 d 停止治疗。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:取患者治疗前后的晨尿,以免疫透射比浊法检测 24hUP 水平,并计算尿蛋白/肌酐比值。治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血各 5 mL,3 000 r/min 离心 20 min,分离血清,以酶联免疫吸附法检测血清 HCG 及 PLGF 水平。取患者剖宫产术中胎盘娩出 5 min 内的胎盘标本,无菌状态下取胎盘母面中央部位非钙化区胎盘组织约 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm,以免疫组化法检测 HCG 及胎盘组织 PLGF 阳性表达,漂洗,采用 Image-Pro Plus 图像分析软件定量分析,并计算阳性细胞率。试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司,按说明书操作。

疗效判定:显效,24hUP 水平下降大于 50%,临床症状消失;有效,24hUP 水平下降 25% ~ 50%,临床症状明显缓解;无效,24hUP 水平无明显变化,临床症状未缓解甚至有加重。总有效 = 显效 + 有效。并统计子痫复发率。

不良妊娠结局:统计胎儿生长受限、胎盘早剥、新生

儿窒息等发生情况。

安全性:观察患者治疗过程中恶心呕吐、上腹部不适、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6 及图 1。

3 讨论

子痫前期会导致母体羊水量少,母体氧气不足造成胎盘缺氧,胎儿生长受限,甚至窒息死亡^[4]。子痫前期患者主要临床特征是蛋白尿、血肌酐水平大幅升高,发病机制可能与滋养细胞分泌异常、免疫功能调节异常、血管内皮损伤、遗传因素等相关^[5-6]。

表 2 两组患者临床疗效及子痫复发情况比较[例(%), $n = 39$]

组别	显效	有效	无效	总有效	子痫复发
硫酸镁组	7(17.95)	10(25.64)	22(56.41)	17(43.59)	10(25.64)
联合用药组	15(38.46)	12(30.77)	12(30.77)	27(69.23)	3(7.69)*

注:与硫酸镁组比较, $\chi^2 = 5.21, 4.52, * P < 0.05$ 。

表 3 两组患者 24hUP 及尿蛋白/尿肌酐比值比较($\bar{X} \pm s, n = 39$)

组别	24hUP(g)		尿蛋白/尿肌酐(mg/mmol)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
硫酸镁组	3.78 $\pm$ 0.46	1.84 $\pm$ 0.32 [#]	356.45 $\pm$ 102.06	311.24 $\pm$ 103.60 [#]
联合用药组	3.80 $\pm$ 0.31	1.23 $\pm$ 0.12 [#]	385.54 $\pm$ 112.25	262.23 $\pm$ 68.56 [#]
t 值	0.23	11.15	1.20	2.46
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 HCG 及 PLGF 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 39$)

组别	HCG(mIU/L)		PLGF(pg/mL)	
	血清	胎盘	血清	胎盘
硫酸镁组	32.16 $\pm$ 3.14	43.29 $\pm$ 2.83	62.21 $\pm$ 6.35	53.47 $\pm$ 0.78
联合用药组	22.13 $\pm$ 2.02	31.28 $\pm$ 1.78	88.65 $\pm$ 9.42	87.92 $\pm$ 2.31
t 值	16.78	22.43	14.53	88.24
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 5 两组患者不良妊娠结局发生情况比较[例(%), $n = 39$]

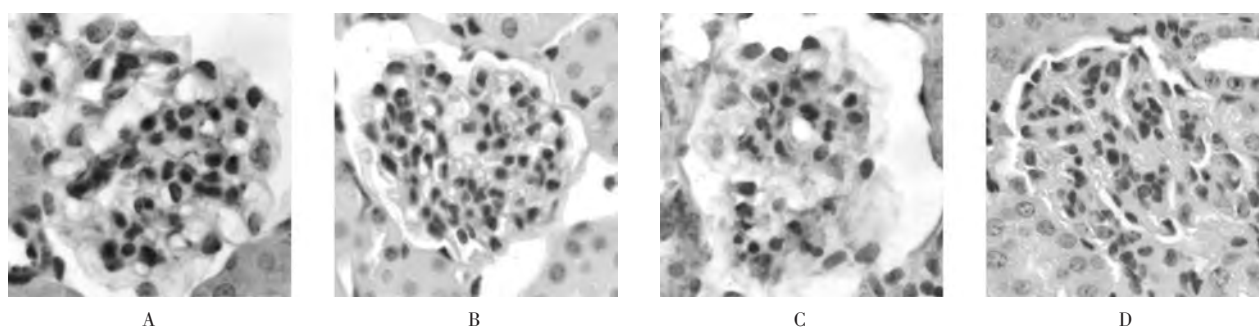
组别	胎儿生长受限	胎盘早剥	新生儿重度窒息	早产	合计
硫酸镁组	3(7.69)	2(5.13)	2(5.13)	2(5.13)	9(23.08)
联合用药组	1(2.56)	0(0)	0(0)	1(2.56)	2(5.13)*

注:与硫酸镁组比较, $\chi^2 = 5.19, * P < 0.05$ 。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 39$]

组别	恶心呕吐	上腹部不适	头痛	合计
硫酸镁组	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	3(7.69)
联合用药组	2(5.13)	2(5.13)	2(5.13)	6(15.38)*

注:与硫酸镁组比较, $\chi^2 = 1.13, * P < 0.05$ 。



A. 硫酸镁组 HCG B. 联合用药组 HCG C. 硫酸镁组 PLGF D. 联合用药组 PLGF

图1 两组患者胎盘组织 HCG 及 PLGF 表达(HE, ×200)

HCG 主要由合体滋养层细胞分泌,具有生物活性。血清 HCG 水平随着孕周的增加而变化,大量研究证实血清 HCG 的变化与子痫前期密切相关。PLGF 是血管内皮生长因子(VEGF)家族成员之一,局限表达于胎盘,主要由滋养细胞分泌。与其受体结合后诱导血管生成,并增强低浓度 VEGF 诱导血管生成的活性。有研究表明,子痫前期孕妇血清 PLGF 浓度低于正常孕妇^[7]。PLGF 浓度降低者在孕晚期时发生子痫前期的可能性较大,通过对孕早期孕妇血清 PLGF 浓度的监测,可有效预防、控制子痫前期的发生^[8]。

硫酸镁是临床治疗子痫前期的常规药物,可抑制子痫前期患者多环节小动脉痉挛,减轻患者心脏负荷,促进血液循环,改善靶器官的血供,控制血压。硫酸镁对子痫前期患者状况虽有改善,但疗效不理想^[9-10]。

阿司匹林为抗血小板药物,可维持血液中前列腺素水平及血栓素 A₂ 水平相对稳定,减少血管收缩,促进局部微循环和胎盘血液供应,充分发挥抗血小板凝集和抗血栓的作用,降低血管对血栓素的敏感性,且有效扩张血管和降低血压^[11-14],有效减少孕妇流产及产后出血。本研究结果显示,联合用药组患者的 24hUP 及尿蛋白/肌酐比值显著下降,尿蛋白下降可明显改善患者的临床症状^[15]。联合用药组患者血清及胎盘组织中 PLGF 水平显著高于硫酸镁组,HCG 水平显著低于硫酸镁组,说明两药联用能有效改善母胎中 HCG 及 PLGF 水平。与硫酸镁组比较,联合用药组出现不良妊娠结局的情况较少,总有效率较高,且不良反应发生率无显著差异。说明两药联用具有一定安全性^[16-17]。

综上所述,低剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗子痫前期能有效改善患者血液及胎盘组织中 HCG 和 PLGF 水平,改善不良妊娠结局,降低子痫复发率。

参考文献:

- [1] 李高振,杨月华,孙晓红,等. 拉贝洛尔对子痫前期孕妇子宫动脉及脐动脉血流动力学的影响[J]. 中国药业,2018,27(14): 41-43.
- [2] 牛锦华. 小剂量阿司匹林治疗子痫前期高危孕妇的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(3):297-299.

- [3] 殷茵,孙丽洲. 子痫前期凝血状态评估及抗凝治疗[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(11):803-805.
- [4] 罗丽丽. 小剂量阿司匹林在子痫前期高危人群中的预防价值[J]. 中国实用医药,2015,10(20):142-143.
- [5] BROWNFOOT FC, TONG S, HANNAN NJ, et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia[J]. Hypertension,2015,66(3):687-697.
- [6] 吴克琴,涂燕平. 妊娠晚期血清和胎盘组织 PAPP-A 水平对高血压预测作用及其与胎盘病理的关系[J]. 中国妇幼保健,2015,30(9):4117-4119.
- [7] HERTIG A, LIERE P. New markers in preeclampsia[J]. Clin Chim Acta,2014,411(21/22):1591-1595.
- [8] WORTELBOER EJ, KOSTER MP, CUCKLE HS, et al. First-trimester placental protein13 and placental growth factor markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia[J]. BJOG,2010,117(11):1384-1389.
- [9] 沈虹,程蔚蔚,陈一飞. 脂蛋白脂酶在重度子痫前期胎盘和脐血中的表达及其与子代代谢异常的关系[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(1):39-41.
- [10] 金巧君,毛兰娟. 硫酸镁联合硝苯地平对子痫前期患者血压改善及妊娠结局的回顾性研究[J]. 中国药师,2016,19(2): 311-313.
- [11] 郭凯敏,许可,赖毓冕,等. 低剂量阿司匹林对子痫前期孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(9): 857-859.
- [12] 黄禾,陈倩. 小剂量阿司匹林对子痫前期早期干预和预防作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2014,30(10): 748-750.
- [13] 李玉霞. 低剂量阿司匹林预防高危孕妇子痫前期疗效及安全性分析[J]. 淮海医药,2016,34(2):169-171.
- [14] ATALLAH A, LECARPENTIER E, GOFFINET F, et al. A spirin for Prevention of Preeclampsia[J]. Drugs,2017,77(17):1-13.
- [15] 罗权,吴巍,周文. 小剂量阿司匹林治疗子痫前期高危孕妇的效果分析[J]. 当代医学,2017,23(24):155-157.
- [16] 王凤珍. 小剂量阿司匹林用于高血压前期对子痫前期的预防及治疗[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(24):3687-3689.
- [17] 李小丹,许建娟. 小剂量阿司匹林预防子痫前期的效果[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(21):172-173.

(收稿日期:2019-07-30)