

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.021

小剂量阿司匹林预防子痫前期临床观察*

班小娟¹, 焦素芬¹, 孙绍静¹, 张咏梅¹, 邢慧敏²

(1. 河北省石家庄市正定县人民医院, 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 探讨小剂量阿司匹林预防子痫前期的效果及对孕妇胎盘生长因子(PIGF)水平的影响。方法 选取医院2017年2月至2019年2月收治的子痫前期高危孕妇114例,按门诊接生顺序编号,采用奇偶数法分为观察组和对照组,各57例。两组孕妇均采用双盲法给药,均服用相同维生素C、维生素E、叶酸、钙片等补充剂。观察组孕妇加服小剂量阿司匹林肠溶片,持续服用至分娩前1d;对照组孕妇予安慰剂。结果 观察组子痫前期的发生率为10.53%,明显低于对照组的26.32% ($P < 0.05$);观察组治疗后(孕20周、28周、34周及分娩前1d)PIGF水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$);观察组剖宫产、产后大出血、低出生体重儿、胎儿宫内窘迫、新生儿死亡等的发生率均明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,观察组与对照组不良反应发生率相当(15.79%比8.77%, $P > 0.05$)。结论 妊娠期间给予小剂量阿司匹林能降低子痫前期发生率,改善孕妇的PIGF水平和妊娠结局。

关键词:子痫前期;妊娠合并症;阿司匹林;小剂量;胎盘生长因子;母婴结局

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0066-03

Clinical Observation of Low-Dose Aspirin in the Prevention of Preeclampsia

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

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

Abstract: Objective To investigate the effect of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and the influence on the level of placental growth factor(PIGF) in pregnant women. Methods Totally 114 pregnant women with high risk of preeclampsia admitted to our hospital from February 2017 to February 2019 were selected and divided into the observation group and the control group by the odd-even number method according to the outpatient consultation sequence, 57 cases in each group. The pregnant women in the two groups were treated with drugs by the double-blind method, they were given the same vitamin C, vitamin E, folic acid, calcium tablets and other supplements, on this basis, the pregnant women in the observation group were treated with low-dose Aspirin Enteric-Coated Tablets until 1 d before delivery, while the pregnant women in control group were treated with the placebo. Results The incidence of preeclampsia in the observation group was 10.53%, which was lower than 26.32% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the average level of PLGF of pregnant women in the observation group was significantly higher than that in the control group in 20 weeks, 28 weeks, 34 weeks and 1 day before delivery ($P < 0.05$). The incidence of cesarean section, postpartum hemorrhage, low birth weight infants, fetal distress, neonatal death in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and the control group were similar during the treatment (15.79% vs. 8.77%, $P > 0.05$). Conclusion The application of low-dose aspirin during pregnancy can reduce the incidence of preeclampsia in pregnant women, improve the level of PLGF and maternal and infant outcomes in pregnant women.

Key words: preeclampsia; pregnancy complications; aspirin; low-dose; placental growth factor; maternal and infant outcomes

子痫前期是孕妇在妊娠20周左右出现的,以血压升高、尿蛋白量增加、组织水肿为主要特征的妊娠期并发症,会导致孕妇出现头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等系列症状,严重者可导致抽搐、昏迷等,严重危害肝、肾、脑功能,影响妊娠结局及胎儿健康,是导致孕妇、胎儿在妊娠期死亡的重要诱因^[1-2]。我国子痫前期的发病率为10%~15%,发病人群基数大,对妊娠期妇女的妊娠过程和生命健康产生严重的负面影响^[3]。妊娠期高血压、糖尿病、肾病、多胎妊娠、高龄、肥胖、自身免疫性疾病等均为其发病的高危因素^[4]。其发病机制与血压升高、凝血功能异常、血栓形成等相关^[5]。阿司匹林为临床

常用的抗血小板聚集药物,能抑制血栓形成,有报道其预防子痫前期发生效果良好^[6]。胎盘生长因子(PIGF)可调节血管内皮细胞及滋养细胞,促进新生血管生成,检测其水平对子痫前期的诊断、鉴别、治疗监测有指导作用^[7]。本研究中观察了小剂量阿司匹林预防子痫前期的效果及对患者PIGF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:至少具有妊娠期高血压史、子痫前期家族史、慢性高血压、糖尿病、慢性肾病史、多胎妊娠史、自身免疫性疾病、肥胖症(体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)、高龄

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20191726]。

第一作者:班小娟,女,大学本科,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)mugang13177991@163.com。

表1 两组孕妇一般资料比较($n=57$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	产次(例)		既往病史(例)		
				初产	经产	高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	31.28 ± 5.76	26.98 ± 1.54	37.87 ± 1.89	34	23	19	12	8
对照组	31.93 ± 5.83	27.41 ± 1.59	37.31 ± 1.90	38	19	17	15	10
t/χ^2 值	0.599	1.467	1.578	0.603		0.556		
P 值	0.551	0.145	0.117	0.437		0.757		

注: BMI 为体质量指数。

(≥35岁)等子痫前期发病的高危因素其中1项;精神状态、认知功能正常;对本研究拟用药物无过敏反应。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的医学伦理学要求,孕妇签署知情同意书。

排除标准:严重妇科疾病;凝血功能异常;自身免疫性疾病;基础资料缺失或不完整。

脱落/剔除标准:未按本研究治疗方案服药;中途退出本研究;因出现胎儿畸形、死胎等突发情况而提前终止妊娠;未定期前往门诊复查;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2017年2月至2019年2月收治的子痫前期高危孕妇114例,按门诊接诊顺序编号,采用奇偶数法分为观察组和对照组,各57例。两组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组孕妇采用双盲法给药,均服用相同维生素C、维生素E、叶酸、钙片等补充剂。观察组孕妇从孕12周开始于夜间睡前口服阿司匹林肠溶片(临汾宝珠制药有限公司,国药准字H14023070,规格为每片25mg),每次50mg,每日1次,直至分娩前1d停药。对照组孕妇同时给予同规格安慰剂(医院制剂室制备,服用方法同观察组)。

1.3 观察指标

子痫前期发病率:参照《妇产科学(第八版)》^[8]中相关诊断标准,即妊娠20周后出现高血压症状(收缩压≥140mmHg、舒张压≥90mmHg);随机尿蛋白呈阳性,24h尿蛋白定量≥0.3g。记录妊娠期间子痫前期的发病率。

PIGF水平:治疗前及治疗后(孕20、28、34周,分娩前1d)采集空腹静脉血各约3mL,离心、分离得血清,采用放射免疫分析法,使用UniCel DxI 800型放射免疫

分析仪(美国Beckman-Coulter公司)检测PIGF水平,试剂盒购自安徽深蓝医疗科技股份有限公司,按仪器操作规程和试剂盒说明书操作。

妊娠结局:统计剖宫产、产后大出血、低出生体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿死亡等妊娠结局发生情况。

安全性:统计服药期间孕妇恶心呕吐、皮疹、肌肉酸痛、头晕耳鸣、肝功能异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组子痫前期发生率为10.53%,明显低于对照组的26.32%($\chi^2=4.728$, $P=0.030<0.05$)。

3 讨论

子痫前期是妊娠期妇女常见并发症,发病机制复杂,相关的多因素分析、临床荟萃分析显示,多胎妊娠、高龄、肥胖、妊娠期高血压、糖尿病、肾病、自身免疫性疾

表2 两组孕妇妊娠结局比较[例(%), $n=57$]

组别	剖宫产	产后大出血	低出生体质量儿	胎儿宫内窘迫	新生儿死亡
观察组	23(40.35)	3(5.26)	5(8.77)	4(7.02)	1(1.75)
对照组	34(59.65)	11(19.30)	14(24.56)	12(21.05)	7(12.28)
χ^2 值	4.246	5.211	5.116	4.653	4.840
P 值	0.039	0.022	0.024	0.031	0.028

表3 两组孕妇不良反应发生情况比较[例(%), $n=57$]

组别	恶心呕吐	皮疹	肌肉酸痛	头晕耳鸣	肝功能异常	合计
观察组	2(3.51)	2(3.51)	2(3.51)	2(3.51)	1(1.75)	9(15.79) [#]
对照组	2(3.51)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	0(0)	5(8.77)

注:与对照组比较, $\chi^2=1.303$, $^{\#}P=0.254>0.05$ 。

表4 两组孕妇PIGF水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=57$)

组别	治疗前	孕20周	孕28周	孕34周	分娩前1d
观察组	156.38 ± 19.91	234.68 ± 25.75 [*]	297.54 ± 37.82 [*]	346.77 ± 39.33 [*]	369.15 ± 41.10 [*]
对照组	151.24 ± 19.47	202.71 ± 23.83 [*]	243.31 ± 34.07 [*]	294.94 ± 37.59 [*]	316.72 ± 39.36 [*]
t 值	1.394	6.880	8.043	7.193	6.956
P 值	0.166	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较, $^{\ast}P<0.05$ 。

病等均为高危因素^[9]。进一步深入分析发现,血管内皮细胞功能紊乱、血管内活性物质失衡、胎盘形态学异常、胎盘滋养细胞功能失常、胎盘毒性物质释放等可导致子痫前期发作^[10]。其中,血管内皮细胞功能受损、胎盘滋养细胞缺血缺氧功能异常,刺激机体释放大量炎症因子,增强机体的氧化应激反应,致使机体的血栓素合成增加、前列环素分泌减少,血管内活性物质水平失衡,从而导致血液呈高凝状态,促进血栓形成,使得胎盘和机体全身的微循环受阻,血压持续升高,加重对机体肝、肾、心、脑等组织器官的损伤,导致子痫前期各种症状出现^[11-12]。因此,结合子痫前期发作时的血液高凝状态、血栓形成倾向,对其防治应以解除血液高凝状态,实施抗凝治疗为基础。

本研究结果显示,观察组妊娠期间子痫前期的发病率明显低于对照组,表明小剂量阿司匹林能有效降低妊娠期子痫前期的发生率。小剂量阿司匹林能抑制环氧化酶的活性,并阻断花生四烯酸转换为血栓烷 A₂,从而抑制血小板的聚集,发挥抗血小板聚集和抑制血栓生成的作用^[13]。另外,小剂量阿司匹林的应用还能维持机体的血栓素、前列环素、内皮素、一氧化氮等血管活性物质的动态平衡。

PIGF 是血管生长因子中的重要组成部分,在胎盘组织中表达丰富,属肝素结合酸性蛋白,在机体内部具有促血管生成、促滋养细胞增殖等生物功能,对滋养细胞功能、胎盘血管生长、胎盘的的生长和胎儿的生长发育均有促进作用。其体内水平偏低时,会导致胎盘滋养细胞的营养失调,供血不足使细胞出现缺血缺氧状态,影响细胞功能,使患者的血液内活性物质水平失衡,血液呈高凝状态,促进了血栓形成,从而引发子痫前期^[14]。PIGF 水平的降低与子痫前期的发病有密切关系。本研究中,观察组孕妇治疗后各检测时间点的 PIGF 水平均高于对照组,表明阿司匹林的预防治疗能改善孕妇 PIGF 水平。阿司匹林通过改善血栓、微循环障碍,缓解了胎盘组织缺血缺氧,恢复滋养细胞和内皮细胞的正常功能,显著升高 PIGF 水平^[15-16]。进一步证实了阿司匹林对子痫前期的防治作用,也表明监测 PIGF 水平对子痫前期病情的判断、疗效评估可发挥重要作用。

观察组不良妊娠结局发生率均明显低于对照组,表明小剂量阿司匹林可进一步降低子痫前期的发病率,孕妇妊娠过程恢复正常,妊娠结局得以改善。两组不良反应发生率相当。阿司匹林用量低于常规治疗剂量,相应的不良反应轻微。

综上所述,妊娠期间小剂量阿司匹林能降低子痫前期发生率,改善孕妇的 PIGF 水平和妊娠结局。

参考文献:

- [1] 何玉娥. 早发型重度子痫前期发病机制的研究进展[J]. 中国当代医药, 2017, 24(4): 20-22.
- [2] CUI Y, ZHU B, ZHENG F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(5): 4361-4369.
- [3] 赵霞, 王伟. 阿司匹林及低分子肝素在子痫前期中的应用的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(2): 141-144.
- [4] 韦达, 曹红云, 刘晓会, 等. 阿司匹林联合复合维生素防治妊娠高血压子痫前期临床评价[J]. 中国药业, 2018, 27(16): 72-73.
- [5] 贾冬丽, 方丽丽, 司晓辉. 血清血小板衍生生长因子-B、胎盘生长因子和可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1 水平检测在预测子痫前期发生中的意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(4): 685-688.
- [6] 茹普霞, 王永红. 小剂量阿司匹林用于预防高危孕妇产前子痫前期的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(24): 3230-3232.
- [7] POON L C, WRIGHT D, ROLNIK DL, et al. ASPRE trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 217(5): 128-133.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学(第八版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 124-126.
- [9] 郑雯娜, 章锦曼, 朱宝生. 小剂量阿司匹林预防子痫前期的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3754-3758.
- [10] 刘爱华, 刘冬梅, 白俊丽. 小剂量阿司匹林联合钙剂在高危人群预防子痫前期的临床体会[J]. 中国当代医药, 2016, 23(23): 81-83.
- [11] MEHER S, DULEY L, HUNTER K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 37(2): 121-127.
- [12] 林岱华, 毛邱娟, 周敬珍, 等. 小剂量阿司匹林对妊娠期高血压的预防作用[J]. 中国医药科学, 2016, 6(19): 81-83.
- [13] 葛榕, 杨茵, 陈品玲. 小剂量阿司匹林对子痫前期高危孕妇的预防作用和血清胎盘生长因子表达的影响[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2017, 5(3): 153-155.
- [14] ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2017, 73(7): 613-622.
- [15] 张翀, 贺锐, 赵翠生, 等. 孕妇血清 PIGF、sFlt-1 及 sEng 联合使用在预测子痫前期发病中的诊断价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 50-52.
- [16] 高劲松, 沈晶, 蒋宇林, 等. 妊娠中期孕妇血清 sFlt-1、PIGF 水平及比值变化预测子痫前期发生的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1): 22-25.

(收稿日期: 2019-08-13; 二次修回日期: 2020-05-13)