

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.028

肠溶阿司匹林联合低分子肝素用于重度子痫前期临床评价*

薛白丽¹, 蒋琼影², 刘小菁³

(1. 海南省文昌市人民医院药剂科, 海南 文昌 571300; 2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院药剂科, 海南 海口 570208; 3. 海南省万宁市妇幼保健院药剂科, 海南 万宁 571599)

摘要:目的 探讨肠溶阿司匹林联合低分子肝素用于重度子痫前期(PE)治疗的效果,以及对患者血清学指标及血流动力学指标的影响。方法 选取文昌市人民医院2016年2月至2018年7月收治的重度PE患者74例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各37例。两组均予解痉、降压、利尿等常规治疗,并予阿司匹林肠溶片口服,联合组患者加用低分子量肝素钠注射液皮下注射,两组均持续治疗10周。结果 联合组总有效率为97.30%,明显高于对照组的75.68%($P < 0.05$);治疗后,两组患者的血管细胞黏附分子1、可溶性血管内皮生长因子受体-1水平及血流动力学指数、子宫动脉或螺旋动脉平均搏动指数、舒张末期最大血流速率均明显下降,血管内皮生长因子、血清胎盘生长因子和转化生长因子 β_1 水平均明显升高,且联合组变化幅度均明显大于对照组($P < 0.05$);联合组不良反应发生率明显低于对照组(8.11%比27.03%, $P < 0.05$)。结论 肠溶阿司匹林联合低分子肝素治疗重度PE,可进一步改善患者的血清学指标和血流动力学指标。

关键词: 重度子痫前期;肠溶阿司匹林;低分子肝素;血清学指标;血流动力学

中图分类号:R969.4;R973

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0109-03

Clinical Evaluation of Enteric-Coated Aspirin Combined with Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Preeclampsia

XUE Baili¹, JIANG Qiongying², LIU Xiaojing³

(1. Department of Pharmacy, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China 571300; 2. Department of Pharmacy, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan, China 570208; 3. Department of Pharmacy, Wanning Maternal and Child Health Hospital, Wanning, Hainan, China 571599)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of enteric-coated aspirin combined with low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of severe preeclampsia (PE), and its effect on the serological and hemodynamic indicators of patients.

Methods A total of 74 patients with severe PE treated in the Wenchang People's Hospital from February 2016 to July 2018 were randomly divided into the combined group and the control group, with 37 cases in each group. The patients in the two groups were treated with routine treatment of relieving spasm, lowering blood pressure and diuresis combined with enteric-coated aspirin taken orally. On this basis, the patients in the combined group were treated with LMWH Sodium Injection injected subcutaneously, and both groups were treated for 10 weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 97.30%, which was significantly higher than 75.68% of the control group ($P < 0.05$). The levels of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), soluble fms-like tyrosin kinase receptor-1 (sFlt-1), and the hemodynamic index, the mean pulsatility index, end diastolic peak blood velocity of uterine artery, helicine artery, were significantly lower than those before treatment, while the levels of VEGF, serum placental growth factor, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were significantly higher than those before treatment, and the change range of the combined group was significantly larger than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was significantly lower than that in the control group (8.11% vs. 27.03%, $P < 0.05$).

Conclusion Enteric-coated aspirin combined with LMWH in the treatment of severe PE can further improve serological and hemodynamic indicators of patients.

Key words: severe preeclampsia; enteric-coated aspirin; low molecular weight heparin; serological indicators; hemodynamic

子痫前期(PE)是妊娠期严重的并发症,临床表现为抽搐、尿蛋白增多、缺氧等症状。重度PE可导致胎儿窒息、孕产妇及围生儿死亡等不良妊娠结局。研究显示,PE患者的抗凝和凝血系统失调是病情发生和发展的主要原因^[1-2]。此外,重度PE患者免疫系统失调,自

身免疫异常干扰凝血因子功能,胎盘形成微血栓,进一步加重了病情。胎儿通过脐动脉从母体获取营养,超声脐动脉血流检测可反映血管阻力,故胎儿子宫内血供的监测数据可反映临床疗效^[3]。药物治疗是预防重度PE不良妊娠反应的有效手段。联用不同抗凝机制的药

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200143]。

第一作者:薛白丽,女,大学本科,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)xiebaoli11833@163.com。

物,不但能增强抗凝效果,而且能减少相应药物使用剂量^[4]。肠溶阿司匹林和低分子肝素(LMWH)是临床治疗重度PE常用抗凝药物,本研究中探讨了两药联用治疗重度PE的临床疗效,以及对患者血清学指标和血流动力学指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《妊娠高血压期疾病诊治指南(2015)》^[5]中PE诊断标准;单胎妊娠。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:有心血管疾病史;过敏体质;肝肾功能损伤;需立即终止妊娠。

病例选择与分组:选取文昌市人民医院2016年2月至2018年7月收治的重度PE患者74例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各37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($\bar{X} \pm s, n = 37$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 37$)

组别	年龄(岁)	产次(次)	孕周(周)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	24h尿蛋白定量(g)
对照组	28.26 ± 3.41	1.67 ± 0.13	23.25 ± 1.36	152.43 ± 14.52	98.23 ± 11.36	3.62 ± 1.13
联合组	27.86 ± 3.62	1.59 ± 0.22	23.21 ± 1.12	151.62 ± 15.10	97.86 ± 12.21	3.57 ± 1.21
t值	0.489	1.904	0.138	0.235	0.135	0.184
P值	0.626	0.061	0.891	0.815	0.893	0.855

1.2 方法

两组患者均予解痉、降压、利尿等常规治疗,并予小剂量阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021,规格为每片100 mg)口服,每次25 mg,每日3次。联合组患者加用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)皮下注射,每次5 000 U,每日1次。两组患者均持续治疗10周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)血清学指标,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血管内皮生长因子(VEGF)、血清胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、转化生长因子 β_1

(TGF- β_1)水平;2)血流动力学指标,采用彩色多普勒超声诊断仪检测子宫动脉或螺旋动脉平均搏动指数(PI)、血流动力指数(RI)、舒张末期最大血流速率比值(S/D)。

疗效判定^[6]:显效,血压下降>30%,妊娠孕周>37周时症状消失;有效,血压下降>30%,妊娠孕周>37周时症状明显减轻;无效,上述判定指标均未见好转,甚至出现恶化。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者胎盘早剥、过敏性皮疹、低蛋白血症、产后出血、血小板减少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;等级数据比较行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 37$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 37$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(32.43)	16(43.24)	9(24.32)	28(75.68)
联合组	21(56.76)	15(40.54)	1(2.70)	36(97.30)
χ^2 值				7.400
P值				0.007

表3 两组患者子宫胎盘血流动力学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 37$)

Tab. 3 Comparison of uteroplacental hemodynamic indicators between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 37$)

组别	RI		PI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.68 ± 0.09	0.62 ± 0.07	1.28 ± 0.18	1.23 ± 0.17 [*]	3.10 ± 0.26	2.65 ± 0.31 [*]
联合组	0.67 ± 0.08	0.53 ± 0.09 [*]	1.27 ± 0.20	1.06 ± 0.14 [*]	2.89 ± 0.41	2.41 ± 0.21 [*]
t值	0.505	4.801	0.226	4.696	2.631	3.899
P值	0.615	0.000	0.822	0.000	0.010	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-4).

3 讨论

重度PE患者机体处于高凝和易栓塞状态,且随着病情加重,临床表现更加明显。重度PE现已成为导致孕

表4 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 37$)

Tab. 4 Comparison of serological indicators between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 37$)

组别	VEGF(ng/L)		VCAM-1(μ g/L)		TGF- β_1 (pg/mL)		PLGF(pg/mL)		sFlt-1(μ 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
对照组	27.18 ± 2.15	29.13 ± 3.11 [*]	145.86 ± 16.84	93.73 ± 9.21 [*]	145.23 ± 16.02	179.22 ± 15.46 [*]	171.23 ± 54.12	215.36 ± 65.48 [*]	39.20 ± 5.61	32.16 ± 4.21 [*]
联合组	26.97 ± 2.86	32.03 ± 3.56 [*]	146.19 ± 15.77	60.49 ± 9.25 [*]	146.66 ± 15.27	215.52 ± 17.28 [*]	168.73 ± 60.14	268.83 ± 70.33 [*]	39.35 ± 6.02	21.43 ± 4.30 [*]
t值	0.357	3.732	0.087	15.490	0.393	9.523	0.188	3.385	0.111	10.846
P值	0.722	0.000	0.931	0.000	0.696	0.000	0.851	0.001	0.912	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 37]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n = 37]

组别	胎盘早剥	过敏性皮疹	低蛋白血症	产后出血	血小板减少	合计
对照组	2(5.41)	3(8.11)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)	10(27.03)
联合组	1(2.70)	0(0)	1(2.70)	1(2.70)	0(0)	3(8.11)
P	<0.05					

妇死亡的第二大疾病^[7]。PE的主要病理机制为内皮功能障碍和全身小动脉痉挛;胎盘着床浅,血流量低,缺氧缺血,血液中的胎盘因子引发炎症反应和血管内皮细胞损伤;血管物质合成量下降,缩血管物质增加,血压升高。解痉、扩容、利尿、降压等是重度PE的对症治疗方法^[8]。临床常用的LMWH由普通肝素解聚而成,其中活性较强的抗凝血因子Xa可促进纤溶酶原激活物的释放,防止血小板聚集;阿司匹林是应用最广泛的抗炎、镇痛药物,并有抗血栓作用,可通过抑制血小板的释放和聚集,改善血液高凝状态。但两药单用于重度PE的效果欠佳^[9],可考虑联合用药,通过检测血清学及血流动力学指标的改变评价疗效^[10]。本研究结果显示,联合组总有效率明显高于对照组。原因可能为肠溶阿司匹林可抑制血小板前列腺素环氧合酶合成,同时减少血栓素A₂形成,避免血小板过度聚集,从而改善PE患者血液高凝状态;而LMWH可发挥抗凝作用,预防血栓形成,对PE有一定疗效^[11]。

PE的发生与孕妇免疫系统失调存在关联,自身免疫异常干扰凝血因子功能,导致胎盘微血栓的形成^[12]。VEGF主要由内皮细胞产生的蛋白质,可影响内皮细胞功能和滋养细胞侵袭能力。VCAM-1存在于活化血管内皮细胞中,可介导其与白细胞、淋巴细胞的黏附,PE患者的血管内皮细胞受损,血清中VCAM-1含量上升。TGF-β₁作为免疫抑制因子,在重度PE患者体内的表达水平明显偏低。PLGF多由合体滋养细胞合成,可调节靶细胞功能,具有促进和诱导内皮细胞及滋养细胞增殖与分化的作用,在血管生长和胎盘的形过程中发挥重要作用。sFlt-1是由胎盘合成的一种糖蛋白,在正常妊娠中的生理意义未明,但PE患者分泌过量,且通过与PLGF及VEGF特异性结合,介导内皮细胞功能障碍,从而导致蛋白尿、高血压等病症发生。本研究中两组患者治疗后的VCAM-1和sFlt-1水平均下降,VEGF,PLGF,TGF-β₁水平均升高,且联合组改变幅度更大,表明加用LMWH在改善重度PE患者病情、抑制自身免疫反应和胎盘缺氧方面更具优势。

重度PE对孕产妇及围产儿的影响较大,判断临床疗效的重要方法为监测胎子宫内血供^[13]。PI,RI,S/D是临床常用超声动力学监测指标,分别反映外周血管

阻力和末梢循环灌注情况。血液流速迅速下降时PI和RI增加,S/D上升。本研究中,联合组患者治疗后的RI,PI,S/D均明显下降,且明显低于对照组,表明LMWH可进一步改善胎盘供血情况。此外,临床药理学研究显示,给予药物治疗的重度PE患者易出现胎盘早剥、过敏性皮疹、低蛋白血症、产后出血、血小板减少等不良反应^[14]。联合组患者不良反应发生率明显低于对照组,可能与LMWH降低了产后出血风险有关^[15]。

综上所述,肠溶阿司匹林联合LMWH治疗重度PE,可显著改善患者的血清学指标和血流动力学指标。

参考文献

[1] 蒋维贞,董晓静. 子痫前期抗凝治疗的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(12):910-914.
[2] 鲁红梅,曹红云,刘晓会,等. 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[J]. 中国药业,2018,27(15):67-69.
[3] GARRIDOGOMEZ T, ONA K, KAPIDZIC M, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion[J]. Development, 2017, 144(5):767-777.
[4] 王文凯,郭文斌,叶露. 右美托咪定用于重度子痫前期患者剖宫产术中镇静的适宜剂量探讨[J]. 广东医学,2016,37(7):1064-1067.
[5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(10):721-728.
[6] 李笑天. 子痫前期的定义、分类及其循证依据[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):471-474.
[7] BENSCHOP L, DUVEKOT JJ, VERSMISSEN J, et al. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia novelty and significance[J]. Hypertension, 2018, 71(3):491-498.
[8] 罗永红,刘记. 重度子痫前期并发低蛋白血症对妊娠结局的影响[J]. 重庆医学,2015,44(24):3428-3431.
[9] 魏俊,刘国莉. 重视子痫前期预防发病中抗凝药物的应用[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(3):225-226.
[10] 麦慧,董天发,江魁明,等. 子痫前期后期可逆性脑病综合征基底动脉血流动力学的变化[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(6):779-782.
[11] 顾燕,蔡孟,宋云,等. 右美托咪定复合舒芬太尼用于重度子痫前期剖宫产产妇术后自控静脉镇痛的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(7):784-787.
[12] 吕鑫,张为远,张靖霄,等. 早发与晚发子痫前期高危因素的对比分析[J]. 中华妇产科杂志,2021,56(11):760-766.
[13] 宋桃桃,解丽梅. 超声评价子痫前期患者胎儿主动静脉血流指数[J]. 中国医学影像技术,2018,34(11):1667-1671.
[14] 张建平,罗莺儿. 抗凝药物在反复不良妊娠治疗中的应用进展[J]. 山东大学学报(医学版),2021,59(8):14-19.
[15] 张川,张力,李泳琴,等. 低分子肝素用于妊娠期安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(11):1259-1268.

(收稿日期:2021-07-26;修回日期:2021-12-09)