

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.024

小剂量阿司匹林联合硝苯地平及硫酸镁治疗子痫前期临床评价*

文琼珺¹, 李 慧², 周玉华²

(1. 海南省东方市人民医院妇产科, 海南 东方 572600; 2. 海南医学院第一附属医院产科, 海南 海口 570201)

摘要:目的 探讨小剂量阿司匹林联合硝苯地平及硫酸镁治疗子痫前期的临床疗效及对妊娠结局的影响。方法 选取东方市人民医院2019年5月至2021年5月收治的子痫前期患者103例,按随机抽签法分为观察组(52例)和对照组(51例)。两组患者均予硫酸镁注射液静脉滴注+硝苯地平缓释片口服,观察组患者加服小剂量(25 mg)阿司匹林肠溶片。两组患者均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为92.31%,显著高于对照组的76.47%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间均显著长于对照组,纤维蛋白原水平显著低于对照组;胎盘生长因子、可溶性血管内皮生长因子受体1、血清叶酸水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。随访(直至妊娠结束)发现,观察组患者流产、剖宫产、产后大出血、胎儿窘迫、新生儿窒息等的发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(15.38%比9.80%, $P > 0.05$)。结论 小剂量阿司匹林联合硝苯地平及硫酸镁治疗子痫前期,能改善患者的凝血功能、血清学指标水平及妊娠结局。

关键词:子痫前期;剂量;硝苯地平;阿司匹林;临床疗效;胎盘生长因子;妊娠结局

中图分类号:R969.4;R714.24*4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0091-04

Clinical Evaluation of Low-Dose Aspirin Combined with Nifedipine and Magnesium Sulfate in the Treatment of Preeclampsia

WEN Qiongjun¹, LI Hui², ZHOU Yuhua²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China 572600; 2. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570201)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of low-dose aspirin combined with nifedipine and magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia and its effect on pregnancy outcomes. **Methods** A total of 103 preeclampsia patients admitted to the Dongfang People's Hospital from May 2019 to May 2021 were selected and divided into the observation group (52 cases) and the control group (51 cases) by the random lottery method. The patients in both groups were given Magnesium Sulfate Injection by intravenous drip and Nifedipine Sustained-Release Tablets by oral administration, on this basis, the patients in the observation group were given low-dose (25 mg) Aspirin Enteric-Coated Tablets. Both groups were treated continuously for four weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.31%, which was significantly higher than 76.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated-partial thromboplastin time (APTT) in the observation group were significantly longer than those in the control group, and the level of fibrinogen (Fib) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of placental growth factor (PLGF), soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) and serum folate (FA) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The follow-up results (until the end of pregnancy) showed that the incidence of abortion, cesarean section, postpartum hemorrhage, fetal distress, and neonatal asphyxia in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.38% vs. 9.80%, $P > 0.05$). **Conclusion** Low-dose aspirin combined with nifedipine and magnesium in the treatment of preeclampsia can improve the level of coagulation function, serological indicators and pregnancy outcomes.

Key words: preeclampsia; dose; nifedipine; aspirin; clinical efficacy; placental growth factor; pregnancy outcomes

子痫前期为妊娠期常见并发症^[1],其发生和发展严重影响妊娠分娩过程及母婴结局,也是引起分娩过程中母婴死亡等恶性事件的主要诱因^[2]。临床常规的健康教育、饮食控制和运动干预等手段^[3],仅可缓解轻症妊娠期高血压患者血压水平的持续升高,多数患者仍需用药降血压^[4]。硫酸镁为子痫前期的常用治疗药物,解

痉作用良好,可松弛血管平滑肌,扩张外周血管,进而发挥降压作用^[5];硝苯地平为钙离子通道阻滞剂,可抑制血管平滑肌收缩,促进血管扩张而发挥降压作用^[6];阿司匹林为临床常用解热镇痛药,在抗血小板聚集、扩张血管、改善微循环和降血压等方面也有一定效果,且近些年发现其用于子痫前期的疗效较好^[7]。为此,本研

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200094]。

第一作者:文琼珺,女,大学本科,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)wenqiongjun2392@163.com。

究中探讨了小剂量(25 mg)阿司匹林联合硝苯地平、硫酸镁治疗子痫前期的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中子痫前期诊断标准^[8]并确诊;年龄20~40岁;对本研究拟用药物无禁忌证。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:妊娠期患严重妇科疾病;自身免疫性疾病;人口学资料缺失或不完善;未按本研究治疗方案服药;观察指标数据不完整;因胎儿畸形、死胎等突发情况而提前终止妊娠。

病例选择与分组:选取东方市人民医院2019年5月至2021年5月收治的子痫前期患者103例,按随机抽签法分为观察组(52例)和对照组(51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

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	产次(初产/ 经产, 例)	体重指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	妊娠胎数 (单胎/多胎, 例)
观察组($n=52$)	31.32 $\pm$ 7.28	38.45 $\pm$ 2.09	36/16	25.13 $\pm$ 2.76	45/7
对照组($n=51$)	30.52 $\pm$ 7.21	39.11 $\pm$ 2.24	39/12	25.81 $\pm$ 2.90	43/8
t/χ^2 值	0.560	1.546	0.682	1.237	0.102
P 值	0.577	0.125	0.409	0.219	0.749

1.2 方法

两组患者均予卧床休息、饮食指导、运动干预、补充维生素、维持水电解质平衡等基础治疗,并予硫酸镁注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字H31020666,规格为每支10 mL:2.5 g)20 mL,加入10%葡萄糖注射液250 mL缓慢(60 min)静脉滴注,每日2次;硝苯地平缓释片(Ⅱ)(迪沙药业集团有限公司,国药准字H20083792,规格为每片20 mg)口服,每次40 mg,每日1次。观察组患者加服小剂量阿司匹林肠溶片(神威药业集

团有限公司,国药准字H13023716,规格为每片25 mg)口服,每次25 mg,每日1次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)凝血功能指标,采集患者静脉血,采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)水平。2)血清学指标,采集患者静脉血5 mL,在25℃下,3 000 r/min(离心半径8 cm)离心15 min,分离,得血清,以酶联免疫吸附法检测胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管内皮生长因子受体1(sFlt-1)、叶酸(FA)水平,检测试剂盒均由上海西唐生物科技公司提供。

疗效判定^[9]:显效,水肿、蛋白尿等症状、体征完全消退,血压 $< 140/90$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);有效,各项症状、体征显著改善,血压140~150/90~100 mmHg;无效,各项症状、体征无改善,尿蛋白、血压水平未降低。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患者治疗期间不良反应发生情况。

妊娠结局:患者治疗后开始随访至分娩结束,统计流产、剖宫产、产后大出血、胎儿窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布和方差齐性时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=52$)	27(51.92)	21(40.38)	4(7.69)	48(92.31)
对照组($n=51$)	22(43.14)	17(33.33)	12(23.53)	39(76.47)
χ^2 值				4.922
P 值				0.027

表3 两组患者凝血功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.3 Comparison of coagulation function indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PT(s)		TT(s)		APTT(s)		Fib(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
观察组($n=52$)	10.02 $\pm$ 4.43	17.78 $\pm$ 5.76*	13.11 $\pm$ 2.04	19.98 $\pm$ 5.07*	29.43 $\pm$ 6.55	39.72 $\pm$ 2.13*	3.98 $\pm$ 1.67	2.27 $\pm$ 0.48*
对照组($n=51$)	12.71 $\pm$ 5.56	14.69 $\pm$ 2.51*	12.19 $\pm$ 3.51	16.21 $\pm$ 4.93*	27.01 $\pm$ 6.61	35.76 $\pm$ 6.93*	3.51 $\pm$ 1.65	3.69 $\pm$ 0.79*
t 值	0.976	3.961	1.192	5.021	0.595	3.734	0.615	5.168
P 值	0.331	0.000	0.236	0.000	0.553	0.000	0.540	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab.3-5).

表 4 两组患者血清学指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

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

组别	PLGF(ng/L)		sFlt-1(ng/L)		FA(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	23.98 $\pm$ 6.72	125.12 $\pm$ 26.43 [*]	43.98 $\pm$ 7.29	118.82 $\pm$ 18.32 [*]	4.93 $\pm$ 1.79	15.72 $\pm$ 4.03 [*]
对照组($n=51$)	26.35 $\pm$ 7.87	99.13 $\pm$ 17.65 [*]	40.94 $\pm$ 8.37	91.21 $\pm$ 14.09 [*]	4.13 $\pm$ 1.54	9.71 $\pm$ 2.91 [*]
t 值	0.392	6.233	0.750	4.298	0.630	5.173
P 值	0.696	0.001	0.455	0.000	0.530	0.000

表 5 两组患者妊娠结局比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of pregnancy outcomes between the two groups [case (%)]

组别	流产	剖宫产	产后大出血	胎儿窘迫	新生儿窒息
观察组($n=52$)	7(13.46)	16(30.77)	4(7.69)	3(5.77)	2(3.85)
对照组($n=51$)	19(37.25)	28(54.90)	11(21.57)	10(19.61)	8(15.69)
χ^2 值	7.724	6.128	3.985	4.471	4.118
P 值	0.005	0.013	0.046	0.034	0.042

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹痛腹泻	皮疹	肝功能损伤	合计
观察组($n=52$)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	8(15.38)
对照组($n=51$)	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	5(9.80)
χ^2 值					0.727
P 值					0.394

3 讨论

妊娠期妇女由于体内各种因素影响,易出现妊娠期高血压,影响患者正常的妊娠过程,可能导致不良妊娠结局^[10]。子痫前期为妊娠期常见并发症,现有报道认为,其发生原因主要为滋养层细胞浸润能力下降,浸润至胎盘细胞的深度过浅,进而使胎盘缺氧,导致大量合成分泌的胎盘因子进入母体血液循环,进而诱导激活母体的氧化应激反应,损伤机体血管内皮功能,引发血流动力学改变^[11]。硫酸镁、硝苯地平均为其常用治疗药物,但单纯降压治疗对于子痫前期患者的效果有限。

本研究中观察组总有效率相较于对照组显著提升。阿司匹林可抑制血栓素 A₂ 生成,阻止血小板聚集,有效预防血栓形成,还能抑制血浆抗凝血酶作用及拮抗纤维结合蛋白合成,缓解血液高凝状态,有助于促进胎盘形成并发挥正常功能,有效预防子痫前期的发生^[12-14]。

子痫前期发病过程中,全身动脉、静脉血管处于收缩状态,进而会导致胎盘组织的缺血缺氧,胎盘组织上破碎脱落的绒毛会进入母体血液循环,而这种绒毛细胞会释放凝血酶,导致凝血功能障碍及血液呈高凝状态^[15]。本研究中,观察组 PT, TT, APTT 均显著长于对照组, Fibrin 水平显著低于对照组,表明加用小剂量阿司匹

林能进一步改善患者的凝血功能。阿司匹林具有良好的松弛血管平滑肌及扩张外周血管的功能,进而改善血液循环,促进血液流动^[16];通过抑制血小板聚集,改善血液高凝状态,延长凝血时间。

PLGF 由合体滋养层细胞合成,可与位于滋养层细胞和血管内皮细胞的酪氨酸酶受体结合,是对滋养层细胞功能有自分泌作用和对血管生长有旁分泌作用的蛋白,其对滋养层细胞和内皮细胞功能有独特的调节作用^[17]。sFlt-1 为有酪氨酸激酶活性的糖蛋白,是机体中存在的一种重要生长因子受体,在胎盘生长和新生血管形成过程中有重要作用。子痫前期患者发病时,由于胎盘的缺血缺氧使 PLGF 及 sFlt-1 水平处于低表达^[17-18]。叶酸是孕妇妊娠期必需的微量维生素,为同型半胱氨酸代谢的必需辅基,缺乏会导致同型半胱氨酸的异常蓄积,引起机体炎性反应、氧化应激发生^[19]。本研究中,观察组治疗后的 PLGF、sFlt-1、FA 水平均显著高于对照组,表明加用小剂量阿司匹林能进一步改善上述血清学指标水平。观察组不良妊娠结局发生率显著低于对照组,体现了小剂量阿司匹林对于子痫前期病情的良好控制效果,切实保障了妊娠过程的顺利进行。且观察组患者加用小剂量阿司匹林后,不良反应发生率未显著增加。

综上所述,小剂量阿司匹林联合硝苯地平及硫酸镁治疗子痫前期,能改善患者的凝血功能、血清学指标水平及妊娠结局。

参考文献

[1] YARNELL RW, D'ALTON ME, STEINBOK VS. Pregnancy complicated by preeclampsia and adrenal insufficiency [J]. Anesthesia and Analgesia, 2019, 78(1): 176-178.

[2] KATTAH K, MILIC N, WHITE W, et al. Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2020, 33(4): 418-424.

[3] 孙红霞, 蔡娱飞, 马哲, 等. 小剂量阿司匹林对于子痫前期高危孕妇预防作用的分子机制 [J]. 北京大学学报(自然科学版), 2020, 21(4): 493-497.

[4] VATISH M, AWOYEMI T, TANNETTA D, et al. Glycosylated Siglec-6 expression in syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles from preeclampsia placentas [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 53(4): 181-187.

[5] 何燕君. 阿司匹林联合硫酸镁对于子痫前期患者临床疗效与并发症的改善 [J]. 海峡药学, 2019, 31(7): 113-115.

[6] 林丽珍, 陈宇清. 硫酸镁结合硝苯地平治疗子痫前期重度患者的血流动力学及尿蛋白含量变化研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40(10): 2306-2308.

[7] 郎琦, 黄波, 于祥远. 阿司匹林预防子痫前期的系统评价 [J]. 现代预防医学, 2020, 47(3): 612-617.

[8] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J].