

- α 地中海贫血产前筛查中的应用价值[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(15): 1691-1693, 1697.
- [8] 张红艳, 袁岚, 陈莎珠. 超声检测颈项透明层联合血清指标在孕早期唐氏综合征筛查中的价值分析[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(4): 887-889.
- [9] 李洁. 探讨孕早期NT、孕中期唐氏筛查血清标志物与病理妊娠的关系[D]. 山西医科大学, 2016.
- [10] 林延润, 朱琳, 杨发达, 等. 孕早期 β -hCG、PAPP-A及胎儿颈项透明层厚度与早产的关系研究[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(6): 205-208.
- [11] 史瑞仙, 纪学芹, 罗凯阳. 胎儿颈项透明层结合血清生化标志物在产前筛查中的价值[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 27(2): 150-153.
- [12] 朱素优, 曾育英, 黄秋媚, 等. 450例胎儿颈项透明层厚度与羊水细胞染色体核型的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014(3): 48-49.

低分子肝素联合阿司匹林治疗子痫前期孕妇35例临床观察

姜艳艳, 缪丽琳, 刘慧贞 (广东省东莞市厚街医院妇产科, 广东东莞 523945)

摘要: 目的 观察低分子肝素联合阿司匹林治疗子痫前期的临床效果。方法 70例子痫前期孕妇随机分为观察组和对照组, 每组35例。观察组给予低分子肝素联合阿司匹林, 对照组仅给予阿司匹林。比较两组凝血功能、病情进展及并发症差异。结果 观察组治疗后凝血酶原时间、凝血活酶时间、凝血酶时间、分娩孕周高于对照组, 而D2聚体、纤维蛋白原、平均动脉压、24 h尿蛋白及重度子痫前期发生率均低于对照组($P < 0.01$ 或 0.05)。结论 低分子肝素联合阿司匹林可有效改善子痫前期孕妇血液高凝状态、延缓病情发展, 不增加出血风险。

关键词: 低分子肝素; 阿司匹林; 子痫前期

中图分类号: R 714.24

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0744-03

Combined application of low molecular weight heparin and aspirin in 35 cases of preeclampsia

JIANG Yan-yan, MIAO Li-lin, LIU Hui-zhen (Department of Gynecology and Obstetrics, Houjie hospital, Dongguan 523945, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of combined use of low molecular weight heparin (LMWH) and aspirin in preeclampsia. Methods Seventy pregnant women with preeclampsia were randomly treated with LMWH and aspirin (observation group, $n=35$) or only aspirin (control group, $n=35$). Coagulation function, disease progression, and complications were compared between two groups. Results Compared with control group, prothrombin time, thromboplastin time, thrombin time, and delivery pregnancy weeks were higher, while D2 polymer, fibrinogen, average arterial pressure, 24-hour urinary proteins, and severe preeclampsia were lower in observation group ($P < 0.01$ or 0.05). Conclusion Combined use of LMWH and aspirin can improve the hypercoagulation and disease progression without incremental bleeding in preeclampsia.

Key words: low molecular weight heparin; aspirin; preeclampsia

子痫前期是妊娠期特有的疾病, 在妊娠20周后发生, 该病严重影响母婴健康, 是孕产妇及围生儿病死率升高的主要原因。研究表明子痫前期的发生发展与促凝和抗凝机制失衡有密切关系。目前有关低分子肝素联合阿司匹林治疗子痫前期的报道较少。本研究比较低分子肝素联合阿司匹林与单用阿

司匹林两种抗凝方案对子痫前期孕妇凝血功能、病情发展及并发症的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年8月至2019年12月我院收治的子痫前期孕妇作为研究对象。纳入标准: 符合《妇产科学》(第9版)子痫前期诊断标准的孕妇, 均签署知情同意书, 本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

收稿日期: 2020-01-21; 修订日期: 2020-05-23

作者简介: 姜艳艳(1979-), 女, 硕士, 副主任医师

排除因素:有阿司匹林和低分子肝素使用禁忌证的孕妇、治疗不足3周者、失访者、口服降压药者。入选70例,随机数字法分为观察组和对照组,每组35例。两组患者的年龄、平均动脉压、孕周及24 h尿蛋白的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

观察组给予阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日1次,同时给予低分子肝素钙注射液4100 AXaIU,皮下注射,每日1次;对照组给予阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日1次。均治疗3周。观察及对比两组治疗前后凝血功能,治疗后的平均动脉压、24 h尿蛋白定量、分娩孕周、剖宫产率、产后出血、重度子痫前期发生率、胎盘早剥发生率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件包,选用 t 检验、卡方检验、Fisher精确概率法, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血指标

治疗前两组各观察指标之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组凝血酶原时间(PT)、凝

血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)均长于对照组,D2聚体、纤维蛋白原(FIB)水平低于对照组($P<0.05$ 或 0.01),见表2。

2.2 治疗后观察指标

治疗后观察组平均动脉压、24 h尿蛋白定量及重度子痫前期发生率均低于对照组($P<0.01$),分娩孕周长于对照组($P<0.01$),见表3。

3 讨论

子痫前期是一种多因素、多机制及多通路致病的疾病,严重影响母婴健康。其基本病理生理变化是全身小血管痉挛和血管内皮损伤^[1]。目前尚无特别有效、可靠的预测方法,有研究表明在妊娠11~14周时检测胎盘生长因子、Metastin和壳三糖酶活性可作为预测子痫前期发生的指标^[2]。正常妊娠时,孕妇血液处于凝血和抗凝系统平衡的血栓前状态(PTS)。重度子痫前期患者,特别是早发重度子痫前期患者,凝血和抗凝系统失衡,凝血系统处于病理性高凝状态^[3]。失衡的PTS为本研究的抗凝治疗提供了理论基础。

目前常用的抗凝药物有阿司匹林和低分子肝素。国内外指南中均明确指出存在子痫前期高危因

表1 两组一般情况比较

组别	n	年龄	动脉压/mmHg	孕周/周	24 h尿蛋白/g
观察组	35	25.8 ± 3.1	115.1 ± 5.4	27.3 ± 4.5	0.9 ± 0.3
对照组	35	24.4 ± 3.2	116.2 ± 6.2	27.6 ± 3.8	1.0 ± 0.4

两组各指标比较均 $P>0.05$

表2 治疗前后两组患者凝血指标情况

组别	n	血小板/ $(10^9/L)$	PT/s	APTT/s	TT/s	D2聚体/(mg/L)	FIB/(g/L)
观察组	35						
治疗前		182.6 ± 35.8	10.4 ± 1.3	27.2 ± 4.0	17.3 ± 1.8	3.2 ± 0.7	4.6 ± 0.8
治疗后		173.0 ± 39.1	12.2 ± 0.8^b	31.3 ± 3.4^a	19.2 ± 2.0^a	1.4 ± 0.5^b	3.3 ± 0.6^b
对照组	35						
治疗前		190.3 ± 42.5	10.5 ± 1.2	26.7 ± 3.8	16.9 ± 2.1	3.3 ± 0.6	4.9 ± 0.7
治疗后		184.7 ± 46.0	11.4 ± 0.8	29.4 ± 3.2	18.1 ± 1.9	2.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5

与同期对照组比较:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

表3 两组患者治疗后各指标情况

组别	n	平均动脉压/mmHg	24 h尿蛋白定量/g	分娩孕周/周	剖宫产/例(%)	产后出血/mL	重度子痫前期/例(%)	胎盘早剥/例(%)
观察组	35	114.0 ± 6.4^a	0.9 ± 0.2^a	37.0 ± 0.8^a	10(28.6)	344.3 ± 90.4	2(5.7) ^b	0
对照组	35	119.0 ± 5.3	1.2 ± 0.4	36.3 ± 1.1	12(34.3)	333.3 ± 98.3	9(25.7)	1(2.8)

与对照组比较:^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

素的孕妇每日口服小剂量阿司匹林可起到预防作用,但口服剂量有所不同。我国推荐每日剂量为50~100 mg,加拿大建议每日剂量为75~162 mg。指南中还指出对于存在胎盘源性疾病病史(包括子痫前期)的妇女可考虑给予预防剂量的低分子肝素^[4-5]。低分子肝素具有抗免疫反应、抗炎、抗凝、保护血管内皮等药理作用,可以抑制先兆子痫孕妇内皮细胞与白细胞的粘附,抑制补体活化,从而抑制炎症^[6]。一项低分子肝素预防高危子痫前期的Meta分析结果显示,低分子肝素对早期或重度PE有二级预防作用,可改善新生儿预后^[7]。本研究结果显示应用阿司匹林、低分子肝素联合阿司匹林后患者的凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间均较治疗前延长,D2聚体、纤维蛋白原明显低于治疗前,表明低分子肝素、阿司匹林可改善子痫前期孕妇的高凝状态。

已有研究表明在复发性流产和抗心磷脂抗体综合征患者中应用阿司匹林联合低分子肝素可提高活产率,显著降低子痫前期的风险,效果优于单独用药,但没有显著降低胎盘介导的妊娠并发症复发的风险,包括早产、宫内生长迟缓、妊娠糖尿病和轻微出血^[8]。国内学者则提出了相同看法,孙卓等^[9]指出妊娠16周前联合使用阿司匹林及肝素相比于单独使用阿司匹林可有效预防子痫前期发生,提高活产率,不会增加其他不良妊娠结局发生。国内学者还将阿司匹林联合低分子肝素用于早发型子痫前期的治疗。洪磊等^[10]指出联合用药后观察组收缩压、舒张压及FIB、血小板计数水平低于对照组,APTT、PT高于对照组。魏清敏等^[11]也发现将低分子肝素钙联合阿司匹林用于早发型重度子痫前期患者中有助于改善孕妇凝血因子、血压及肾功能水平,改善妊娠结局,还可改善子宫动脉及脐动脉血流状态^[12]。本研究观察组应用低分子肝素钙联合阿司匹林后,APTT、PT明显高于对照组,D2聚体、FIB明显低于对照组($P<0.05$),观察组平均动脉压、24 h尿蛋白定量、重度子痫前期发生率均明显低于对照组($P<0.05$),表明低分子肝素联合阿司匹林减缓疾病进展速度优于单用阿司匹林。而两组间产后出血量、胎盘早剥发生率无明显差异($P>0.05$),表明联合用药不增加并发症的发生。

总之,低分子肝素联合阿司匹林可改善子痫前期孕妇血液高凝状态,减缓疾病发展,减少并发症

的发生,值得临床推广应用。但其具体作用机制还不清楚,需进一步研究证实,为避免滥用,应用指征有必要进一步细化。

参考文献:

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[J]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:84-85.
- [2] 黄容弟,王莹,赖放颖,等. 孕早期胎盘生长因子、Metastin和壳三糖酶活性对预测子痫前期的价值[J]. 广东医科大学学报,2019,37(5):532-534.
- [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] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(10):721-728.
- [5] MAGEE LA,PELS A,HELEWA M,et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy[J]. Pregnancy Hypertens,2014,4(2):105-145.
- [6] WAT J M, HAWRYLYSHYN K, BACZYK D, et al. Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia[J]. Biol Reprod,2018,99(5):1082-1090.
- [7] WANG X, GAO H. Prevention of preeclampsia in high-risk patients with low-molecular-weight heparin: a meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2018 (20):1-7.
- [8] LU C, LIU Y, JIANG H L. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(8):1299-1311.
- [9] 孙卓,石敏,李天爽,等. 小剂量阿司匹林联合肝素预防子痫前期疗效的Meta分析[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(7):522-527.
- [10] 洪磊,巩硕. 低分子肝素钙联合阿司匹林对早发型重度子痫前期患者血压及凝血功能的影响[J]. 中国合理用药探索,2019,16(6):131-133.
- [11] 魏清敏,米阳,程百茹. 低分子肝素钙联合阿司匹林治疗早发型重度子痫前期的临床效果研究[J]. 延安大学学报(医学科学版),2018,16(4):31-34,48.
- [12] 王真,岳华. 低分子肝素联合阿司匹林对子痫前期患者母婴结局的影响[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(17):99-102.