

低分子肝素钙治疗对重度子痫前期患者 实验室检查指标及妊娠结局的影响

韩向飞¹, 黄倩²

(1. 北京市昌平区妇幼保健院检验科; 2. 北京市昌平区妇幼保健院产科, 北京 102200)

【摘要】目的 探讨低分子肝素钙 (LMWH) 治疗重度子痫前期 (PE) 患者的临床效果, 为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。
方法 回顾性分析 2021 年 12 月至 2023 年 6 月北京市昌平区妇幼保健院收治的 91 例重度 PE 患者的临床资料, 依据不同治疗方法分为 A 组 (45 例, 常规治疗+硫酸镁+拉贝洛尔治疗) 和 B 组 (46 例, 常规治疗+硫酸镁+拉贝洛尔+LMWH 治疗)。两组患者均治疗至分娩前 24 h, 并观察至患者分娩结束。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血压、24 h 尿蛋白、血管内皮损伤指标, 以及妊娠结局。
结果 与 A 组比, 治疗后 B 组患者疗效更高; 治疗后两组患者收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、24 h 尿蛋白水平较治疗前均降低, 且 B 组均低于 A 组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清血管紧张素 II (Ang II)、可溶性血管内皮生长因子受体 -1 (sFlt-1) 水平均降低, 且 B 组均低于 A 组, 血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均升高, 且 B 组高于 A 组; 与 A 组比, B 组患者不良妊娠结局总发生率更低 (均 $P<0.05$)。
结论 LMWH 治疗重度 PE 患者疗效显著, 可降低血压及尿蛋白水平, 减轻血管内皮损伤程度, 改善妊娠结局。

【关键词】 低分子肝素钙; 子痫前期; 拉贝洛尔; 血压; 血管内皮损伤; 妊娠结局

【中图分类号】 R714.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.11.0026.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.11.009

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠期高血压疾病的一个阶段, 主要指妊娠 20 周后出现的血压升高、伴或不伴有尿蛋白, 重度 PE 是妊娠期高血压疾病发展的严重阶段, 当血压水平控制不良会增加胎盘早剥、产后出血等并发症的发生风险, 影响孕妇及胎儿生命健康。目前, 硫酸镁是治疗子痫前期的常用药, 但其降压幅度小, 起效缓慢, 且应用时需控制输液速度, 有用药时间较长、治疗效果不佳的缺点^[1]。拉贝洛尔是临床上一种常用的药物, 其作用于血管可降低外周血管的阻力, 发挥良好的降低血压的功效, 但患者可能出现不良反应, 如头痛、疲劳等^[2]。低分子肝素钙 (LMWH) 是一种新型抗凝血药物, 主要用于预防静脉血栓栓塞性疾病, 抗凝作用时间长, 用于 PE 患者可通过对疾病的控制调节发挥抗凝、保护血管内皮等作用, 可直接对母体血管系统发挥有益作用, 改善患者全身血液循环, 增强纤溶活性, 降低患者血压^[3-4]。鉴于此, 本研究旨在探讨使用 LMWH 治疗对重度 PE 患者的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 12 月至 2023 年 6 月北京市昌平区妇幼保健院收治的 91 例重度 PE 患者的临床资料, 依据不同治疗方法分为 A 组 (45 例) 和 B 组

(46 例)。A 组年龄 24~33 岁, 平均 (29.68 ± 1.46) 岁; 初产妇 35 例, 经产妇 10 例; 孕周 22~35 周, 平均 (30.85 ± 1.24) 周; 孕次 1~4 次, 平均 (1.65 ± 0.31) 次。B 组年龄 25~34 岁, 平均 (30.27 ± 1.52) 岁; 初产妇 34 例, 经产妇 12 例; 孕周 23~36 周, 平均 (31.05 ± 1.32) 周; 孕次 1~4 次, 平均 (1.58 ± 0.27) 次。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。纳入标准: (1)符合《妇产科学 (第 8 版)》^[5] 中重度 PE 的相关诊断标准; (2)收缩压 (SBP) ≥ 160 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 伴随或不伴随舒张压 (DBP) ≥ 110 mmHg; (3)伴有尿蛋白症状 (24 h 尿液中蛋白水平 ≥ 0.3 g)。排除标准: (1)有低血糖反应或患精神疾病; (2)存在原发性高血压或严重传染性疾病; (3)近期有肝素、阿司匹林等抗凝或抗血小板聚集药物的应用。本研究经北京市昌平区妇幼保健院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 入院后均给予两组患者降压、镇静等常规治疗, 必要时采用扩容治疗。给予 A 组患者硫酸镁注射液 (湖北一半天制药有限公司, 国药准字 H42020157, 规格: 10 mL : 1 g) 治疗, 将 2.5 g 硫酸镁注射液溶于 20 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注 5 min, 再将 6 g 硫酸镁注射液加入 1 000 mL 5% 葡萄糖注射液中稀释后静脉滴注, 1 次/d; 按照 10 mg/次, 3 次/d 口

服硝苯地平片（湖南汉森制药股份有限公司，国药准字 H43021389，规格：5 mg/片）治疗；盐酸拉贝洛尔注射液（江苏迪赛诺制药有限公司，国药准字 H20247001，规格：20 mL：100 mg），将 100 mg 盐酸拉贝洛尔注射液与 500 mL 的 5% 葡萄糖注射液混合，2 次/d，滴速 1~4 mg/min，全程密切监测孕妇血压和胎心，滴注速度应根据患者血压情况适当调节。在 A 组的基础上，给予 B 组患者 LMWH 治疗，按照 5 000 U/次，1 次/d 皮下注射低分子肝素钙注射液（深圳赛保尔生物药业有限公司，国药准字 H20060190，规格：1.0 mL：5 000 AXa 单位）治疗。两组患者均治疗至分娩前 24 h，并观察至患者分娩结束。

1.3 观察指标 (2)临床疗效。治疗后依据《妇产科学（第 8 版）》^[5] 评价两组临床疗效，临床症状完全消失，24 h 尿蛋白明显降低，血压恢复至正常水平为显效；临床症状减轻，24 h 尿蛋白稍降低，血压下降但未达到理想水平为有效；临床症状未出现变化，血压、24 h 尿蛋白均未降低为无效。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。(2)血压、24 h 尿蛋白水平。采用电子血压仪[欧姆龙（大连）有限公司，规格：HBP-1300]检测 SBP、DBP 水平，分别于治疗前后连续检测 3 次取平均值。分别在治疗前后收集患者 5 mL 24 h 内的尿液，采用全自动生化分析仪（迪瑞医疗科技股份有限公司，型号：CS-1200）测定 24 h 尿蛋白水平。(3)血管内皮损伤指标。在治疗前后分别抽取两组患者空腹静脉血 5 mL，转速 3 000 r/min，离心 15 min，取上层血清进行检测血管内皮损伤指标，使用放射免疫法检测两组患者血清血管紧张素 II（Ang II），使用酶联免疫吸附试验法检测两组患者血清血管内皮生长因子（VEGF）、可溶性血管内皮生长因子受体-1（sFlt-1）水平。(4)妊娠结局。记录两组患者胎盘早剥、新生儿窒息、产后出血、宫缩乏力的发生情况。妊娠结局总发生率=[(胎盘早剥+新生儿窒息+产后出血+宫缩乏力)例数/总例数]×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验；计量资料经 S-W 检验证实符合正态分布且方

差不齐，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与 A 组比，治疗后 B 组患者疗效更高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
A 组	45	9(20.00)	25(55.56)	11(24.44)	34(75.56)
B 组	46	15(32.61)	27(58.70)	4(8.70)	42(91.30)
Z 值				2.044	
P 值				<0.05	

2.2 两组患者血压、24 h 尿蛋白水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者 SBP、DBP 和 24 h 尿蛋白水平均降低，且 B 组均低于 A 组，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者血管内皮损伤指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者血清 Ang II、sFlt-1 水平均降低，且 B 组均低于 A 组，血清 VEGF 水平均升高，且 B 组高于 A 组，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者妊娠结局比较 与 A 组比，B 组患者不良妊娠结局总发生率更低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 4。

3 讨论

重度 PE 主要可见高血压、尿蛋白、眼花等表现，会对胎盘血液供应造成干扰，导致其出现全身小动脉痉挛、内皮功能损伤及胎盘血流灌注不足等，从而诱发不良妊娠结局，对母婴健康及预后造成不良影响。临床以控制患者血压、解痉、镇静等为主要治疗原则，但疗效欠佳。硫酸镁有解痉作用，能改善机体微循环，降低血压，但易导致不良事件发生，不利于患者预后。盐酸拉贝洛尔为重度 PE 的常规治疗用药，能够在一定程度上降低由妊娠期高血压引起的痉挛、头晕、头痛、异常宫缩等症状，但受限于多种因素的外在影响，很难达到满意的疗效^[6]。

表 2 两组患者血压、24 h 蛋白尿水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		24 h 蛋白尿(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	161.78±6.10	146.55±5.18*	93.54±5.05	90.58±3.17*	4.39±0.90	2.05±0.57*
B 组	46	162.27±6.08	132.42±4.99*	92.84±5.06	85.26±2.32*	4.26±0.84	1.17±0.31*
t 值		0.384	13.254	0.660	9.150	0.713	9.176
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。SBP：收缩压；DBP：舒张压。1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 两组患者血管内皮损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ang II (pg/mL)		VEGF(ng/L)		sFlt-1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	61.24±7.33	49.58±5.17*	27.75±4.30	34.45±6.11*	1 537.84±306.35	1 230.45±245.71*
B 组	46	60.62±7.41	42.26±4.24*	28.06±4.24	39.72±7.21*	1 538.41±312.22	1 023.78±214.45*
t 值		0.401	7.392	0.346	3.758	0.009	4.278
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。Ang II：血管紧张素 II；VEGF：血管内皮生长因子；sFlt-1：可溶性血管内皮生长因子受体 -1。

表 4 两组患者妊娠结局比较 [例 (%)]

组别	例数	胎盘早剥	新生儿窒息	产后出血	宫缩乏力	总发生
A 组	45	3(6.67)	2(4.44)	5(11.11)	4(8.89)	14(31.11)
B 组	46	2(4.35)	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	6(13.04)
χ^2 值						4.330
P 值						<0.05

LMWH 能够对内源性、外源性凝血途径产生影响，与抗凝血酶产生结合效应，从而对凝血酶的功能产生抑制作用，提高机体内血管内的血流速度，改善患者体内重要脏器的氧供及血供。本研究结果显示，与 A 组比，治疗后 B 组患者疗效更高，SBP、DBP、24 h 尿蛋白水平均更低，这提示联合 LMWH 治疗重度 PE 患者疗效显著，可降低血压及尿蛋白水平。分析其原因在于，LMWH 可降低外周血管阻力，增加胎儿血供，促进微血栓的溶解，改善血液的黏度和机体微循环，降低血管的总外周阻力和脐带血流，进而降低血压水平^[7]；还可改善肾小球毛细血管凝血功能障碍现象，且对肾小球基底膜起到保护作用，减轻尿蛋白^[8]。

血管内皮细胞受损是 PE 病理基础，在胎盘炎症介质干扰下，血管内皮细胞受损，造成扩血管物质合成降低的结果，加速血管痉挛，提升血压水平。Ang II 具有调控血压和维持电解质平衡的作用；血清 VEGF 水平过低多提示血管内皮细胞受损，胎盘功能滋养功能下降；sFlt-1 是由胎盘合成的一种抗血管生成因子，其水平异常升高会使血压水平异常升高，且异常变化与病情程度具有相关性^[9]。LMWH 可以增强细胞内胎盘生长因子 (PLGF) 蛋白的转运和分泌，进而促进内皮细胞释放 PLGF，还可与许多生长因子相互作用，可促进胎盘绒毛和血管内皮细胞产生和释放 PLGF，进而改善血管生成反应，减轻血管细胞内皮损伤^[10]。

本研究结果显示，与 A 组比，治疗后 B 组患者血清 Ang II、sFlt-1 水平及不良妊娠结局总发生率均更低，血清 VEGF 水平均更高，这提示 LMWH 治疗重度 PE 患者有利于减轻机体血管内皮损伤程度，改善妊娠结局。分析其原因在于，LMWH 治疗重度 PE 患者服用剂量少，不影响患者机体循环系统，不易对胎儿造成不良影响，且不易通过

胎盘屏障，对胎儿相对安全，该药也被应用于预防复发性流产的发生，利于改善各项妊娠结局。

综上，在治疗重度 PE 患者中使用 LMWH 治疗有助于提升患者临床疗效，降低血压及尿蛋白水平，减轻血管内皮损伤程度，改善妊娠结局，具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 申香丹,孙翀.复方丹参注射液联合拉贝洛尔治疗子痫前期对患者外周血氧化应激反应及分娩结局的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(3):577-581.

[2] 张杰,李晔.拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期疗效及对尿蛋白水平及母婴结局影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1258-1263.

[3] 王丽丽,刘燕,高永玲.低分子肝素钙联合拉贝洛尔治疗重度子痫前期患者的疗效及对血清胎盘生长因子和可溶性血管内皮生长因子受体-1表达的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(22):4148-4151.

[4] 王丽,赵朵朵.硝苯地平和低分子肝素钙联合治疗对早发型重度子痫前期患者氧化应激、血压及母婴结局的影响[J].新乡医学院学报,2023,40(3):249-252,256.

[5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:64-71.

[6] 王盈红,钮慧远,郑晓晓,等.小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗子痫前期的疗效研究[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(2):208-211.

[7] 薛白丽,蒋琼影,刘小菁.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[J].中国药业,2022,31(8):109-111.

[8] 栾燕东,王晓伟,赵巧棉,等.低分子肝素钙对早发型重度子痫前期患者后血清 sFlt-1 及 PAPP-A 表达水平影响[J].河北医学,2023,29(12):2097-2101.

[9] 曾江伟,潘长清.母血中 sFlt-1、PLGF 水平预测早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的临床价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(17):2100-2104.

[10] 买苗,姬超,张莉.硫酸镁联合大剂量低分子肝素方案治疗重度子痫前期合并胎儿生长受限的疗效及安全性[J].海南医学,2021,32(24):3209-3212.