

低分子肝素联合硫酸镁对于早发型重度子痫前期患者尿蛋白与妊娠结局的影响

杨文祎 居晓庆*

(南京医科大学附属苏州医院妇产科,江苏 苏州 215002)

【摘要】 目的 分析低分子肝素联合硫酸镁对于早发型重度子痫前期患者尿蛋白与妊娠结局的影响。方法 选取2020年1月~2023年1月间南京医科大学附属苏州医院产科收治的158例早发型重度子痫前期患者,随机分为研究组和对照组各79例,对照组使用硫酸镁治疗,研究组使用低分子肝素+硫酸镁治疗,4周后对比两组的治疗效果。结果 从血压水平来看,对照组患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)为(139.60±8.46)mmHg、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)为(93.54±5.19)mmHg,研究组分别为(125.34±7.51)mmHg、(84.26±4.20)mmHg,均显著低于对照组($P<0.05$)。从凝血功能指标来看,对照组患者的血浆凝血酶原时间(PT)为(10.34±0.94)s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)为(22.79±1.96)s,研究组分别为(12.09±1.07)s、(25.84±2.27)s,均显著长于对照组($P<0.05$);对照组患者的纤维蛋白原(FIB)为(3.64±0.34)g/L、D-二聚体(D-D)为(0.95±0.09) μ g/ml,研究组分别为(3.15±0.29)g/L、(0.83±0.08) μ g/ml,均显著低于对照组($P<0.05$)。从子宫螺旋动脉血流动力学指标来看,对照组患者的收缩期最大血液速度(PSV)为(34.12±3.07)cm/s、舒张末期速度(EDV)为(28.72±2.43)cm/s,研究组分别为(38.79±3.45)cm/s、(33.14±2.95)cm/s,均显著高于对照组($P<0.05$);对照组患者的血流速度峰谷比(S/D)为(2.34±0.46)、血流搏动指数(PI)为(0.50±0.04)、血流阻力指数(RI)为(0.48±0.44),研究组分别为(2.06±0.38)、(0.42±0.03)、(0.41±0.33),均显著低于对照组($P<0.05$)。从肾脏、心脏损伤来看,对照组患者的24h尿蛋白水平(24hrUprV)水平为(1.53±0.14)g、B型钠尿肽(BNP)为(341.92±31.25)pg/L,研究组分别为(1.24±0.11)g、(253.68±22.84)pg/L,显著低于对照组($P<0.05$)。从早产儿、胎儿窘迫、宫缩乏力、新生儿窒息、产后出血等情况来看,对照组的不良结局发生率为84.81%(67/79),研究组为53.16%(42/79),显著低于对照组($P<0.05$)。结论 低分子肝素联合硫酸镁治疗子痫前期,有利于改善血压指标、凝血功能指标和血流动力学指标,减轻肾脏和心脏损伤,降低不良结局发生率,是一种高效、安全的用药方案。

【关键词】 低分子肝素;硫酸镁;早发型重度子痫前期;尿蛋白;妊娠结局

【中图分类号】 R714.7 **【文献标识码】** A

The effect of low molecular weight heparin combined with magnesium sulfate on urinary protein and pregnancy outcomes in patients with early-onset severe preeclampsia

Yang Wenyi, Ju Xiaoqing*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China)

【Abstract】 Objective To analyze the effect of low molecular weight heparin combined with magnesium sulfate on urinary protein and pregnancy outcomes in patients with early-onset severe preeclampsia.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.007

*通信作者:居晓庆,Email:chyn10-3@163.com

Methods 158 patients were randomly divided into two groups. The control group was treated with magnesium sulfate, while the study group was treated with low molecular weight heparin and magnesium sulfate. After 4 weeks, the treatment effects of the two groups were compared. **Results** The SBP and DBP of the control group were (139.60±8.46) mmHg and (93.54±5.19) mmHg, respectively. The study group was (125.34±7.51) mmHg and (84.26±4.20) mmHg, significantly lower than the control group ($P<0.05$). The PT and APTT of the control group were (10.34±0.94) s and (22.79±1.96) s, respectively. The study group was (12.09±1.07) s and (25.84±2.27) s, which were significantly longer than the control group ($P<0.05$); The FIB of the control group was (3.64±0.34) g/L, and the D-D was (0.95±0.09) μ G/ml, the study groups were (3.15±0.29) g/L and (0.83±0.08) respectively μ G/ml, significantly lower than the control group ($P<0.05$). The PSV and EDV of the control group were (34.12±3.07) cm/s and (28.72±2.43) cm/s, respectively. The study group had (38.79±3.45) cm/s and (33.14±2.95) cm/s, which were significantly higher than the control group ($P<0.05$); The S/D of the control group was (2.34±0.46), PI was (0.50±0.04), and RI was (0.48±0.44). The study group was (2.06±0.38), (0.42±0.03), and (0.41±0.33), respectively, significantly lower than the control group ($P<0.05$). The 24hrUprV and BNP of the control group were (1.53±0.14) g and (341.92±31.25) pg/L, respectively. The study group had (1.24±0.11) g and (253.68±22.84) pg/L, which were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse outcomes was 84.81% (67/79) in the control group and 53.16% (42/79) in the study group, significantly lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of low molecular weight heparin and magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia is beneficial for improving blood pressure, coagulation function, and hemodynamic indicators, reducing kidney and heart damage, and reducing the incidence of adverse outcomes. It is an efficient and safe medication regimen.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Magnesium sulfate; Early onset severe preeclampsia; Urinary protein; pregnancy outcome

子痫前期属于妊娠高血压疾病,指妊娠 20 周后孕妇出现高血压伴尿蛋白,早发型子痫前期指发生于妊娠 34 周之前,重度子痫前期则属于更加严重的情况,患者的舒张压/收缩压 $\geq 160/110$ mmHg(满足其中之一),或者伴有血小板减少、肺水肿、肝功能损害、肾功能损害、视觉障碍、中枢神经系统异常等,如果未及时治疗,就可能发展为子痫(患者会发生不能用其他原因解释的抽搐)^[1]。重度子痫前期为妊娠期特有的多系统进展性疾病,也是妊娠高血压疾病发展的严重阶段,会对妊娠结局造成不利影响,而且是孕产妇死亡的主要原因之一,因此需要尽早发现、尽早治疗。硫酸镁是治疗重度子痫前期的一线药物,可以解痉、预防及治疗子痫的发作。不过长时间使用硫酸镁容易发生毒副反应^[2],而且临床研究发现,患者血管内皮损伤,导致凝血异常,血液高凝状态,这影响了临床治疗效果。为了改善治疗效果,本研究引入低分子肝素,观察其对于早发型重度子痫

前期患者尿蛋白与妊娠结局的影响,现将相关资料整理如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月~2023 年 1 月期间南京医科大学附属苏州医院产科收治的 158 例早发型重度子痫前期患者,均为单胎妊娠,临床症状为头痛、头晕、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等,符合《妇产科学》关于早发型重度子痫前期的相关诊断标准^[3]。按照随机平行对照方法分成对照组与研究组,各为 79 例。对照组年龄 21~38 岁,平均(26.95±2.47)岁;孕周 28~34 周,平均(31.26±2.41)周。研究组年龄 22~39 岁,平均(27.07±2.51)岁;孕周 28~34 周,平均(31.31±2.44)周。两组的基线资料接近, $P>0.05$ 。对照组及研究组纳入病人的最大孕周为 34 周,最晚终止妊娠孕周为 34⁺周。本院医学伦理委员会(南医伦审 2020326 号)同意开展

本研究。

判断标准:①妊娠20~34周;②尿蛋白 $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ 或者随机尿蛋白呈阳性;③有下列情况之一:舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ 或者收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$;肺水肿;血清转氨酶 ≥ 2 倍正常值;持续性上腹严重疼痛;血肌酐 $>1.1\text{mg}/\text{dl}$ 或者 ≥ 2 倍正常值(无其他肾脏疾病);血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$;新发视觉障碍或中枢神经系统异常^[4]。

纳入标准:①无高危妊娠病史;②生命体征平稳;③意识清楚,沟通正常;④B超显示胎儿存活;⑤知情同意本研究。

排除标准:①原发性高血压患者;②心肝肾肺等重要脏器严重异常;③合并神经、泌尿、循环、血液、心血管系统疾病;④近期使用过其他降压药;⑤对硫酸镁、低分子肝素过敏。

1.2 治疗方法 两组患者均接受常规治疗,包括镇静、解痉、降压、扩容、低流量吸氧、促进胎肺成熟等,给予低盐低脂饮食,嘱咐患者卧床休息^[5]。此外对对照组使用硫酸镁治疗,采用25%硫酸镁注射液(湖南科伦制药有限公司生产,国药准字H20057636,规格10ml2.5g),用量20ml,加入到100ml浓度为5%的葡萄糖溶液中稀释,静脉滴注,静滴时间 $\leq 30\text{min}$;随后维持给药,25%硫酸镁注射液(40ml)+5%葡萄糖注射液(500ml),静脉滴注10h,1次/d,一直给药到终止妊娠前1d;硫酸镁注射液每日用量 $\leq 25\text{g}$ 。研究组使用低分子肝素+硫酸镁治疗,其中硫酸镁的用法和用量同对照组;低分子肝素钙注射液(海南通用同盟药业有限公司生产,国药准字H20010300,规格0.2ml:5000IU),腹壁皮下注射,5000IU/d,1次/d,一直给药到终止妊娠前1d。镁离子属于重金属离子,过量使用会有毒副作用,因此在使用硫酸镁期间确保有效治疗浓度在1.8~3.0mmol/L之间,而且每日监测孕妇的尿量、血清

镁浓度、膝腱反射、呼吸频率、胎儿胎心等,若发现中毒症状,则立即停止给药,并缓慢推注10%葡萄糖酸钙液10ml,静脉推注时间5~10min。

1.3 观察指标 最长治疗4周后观察以下指标:①血压水平:使用电子血压计测量孕妇的收缩压(SBP)、舒张压(DBP);测量按照血压测量的标准化流程测量住院病人晨起静息状态下的血压,至少两次测量,取平均血压;②凝血指标:使用全自动凝血仪检测孕妇的血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D);③胎盘血流动力学指标:使用彩超检测孕妇胎盘的收缩期最大血液速度(PSV)、舒张末期速度(EDV)、血流速度峰谷比(S/D)、血流搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI);④24h尿蛋白水平(24hrUprV):收集患者24h尿液,取上清液,使用全自动生化仪检测24hrUprV;⑤B型钠尿肽(BNP):采用酶联免疫吸附法,检测血清BNP;⑥不良结局发生率:不良结局指早产儿、胎儿窘迫、宫缩乏力、新生儿窒息、产后出血等。

1.4 统计学分析 使用SPSS24.0对比两组的数据,血压水平、凝血指标、血流动力学指标、24hrUprV、BNP采用 t 检验,不良反应发生率采用卡方检验, $P<0.05$ 表示两组差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压水平比较 治疗前两组孕妇的血压指标无显著差异($P>0.05$);治疗后研究组孕妇的收缩压、舒张压均显著低于对照组($P<0.05$),见表1。对照组及研究组均为早发型重度子痫前期患者,降压治疗方案两组患者均以口服盐酸拉贝洛尔联合钙离子通道阻滞剂为主,研究后续根据降压药物的使用配比进一步分层细化。

表1 收缩压(SBP)和舒张压(DBP)比较(mmHg)

组别	例数	SBP		DBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	79	158.49 \pm 11.27	139.60 \pm 8.46	107.58 \pm 5.69	93.54 \pm 5.19
研究组	79	158.51 \pm 11.32	125.34 \pm 7.51	107.63 \pm 5.72	84.26 \pm 4.20
t		0.172	2.375	0.215	2.265
P		0.835	0.042	0.789	0.043

2.2 凝血功能指标比较 治疗前两组孕妇的4项

凝血指标无显著差异($P>0.05$);治疗后研究组孕

妇的 PT、APTT 长于对照组, D-D、FIB 则低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。对照组

及研究组均未发生血栓相关不良事件。

表 2 凝血功能指标比较

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	D-D($\mu\text{g/ml}$)	FIB(g/L)
对照组(治疗前)	79	8.31 \pm 0.80	20.12 \pm 1.82	1.38 \pm 0.12	4.17 \pm 0.39
研究组(治疗前)	79	8.28 \pm 0.79	20.09 \pm 1.80	1.39 \pm 0.12	4.16 \pm 0.38
<i>t</i>		0.425	0.396	0.615	0.537
<i>P</i>		0.678	0.607	0.387	0.465
对照组(治疗后)	79	10.34 \pm 0.94	22.79 \pm 1.96	0.95 \pm 0.09	3.64 \pm 0.34
研究组(治疗后)	79	12.09 \pm 1.07	25.84 \pm 2.27	0.83 \pm 0.08	3.15 \pm 0.29
<i>t</i>		5.832	2.924	3.826	4.373
<i>P</i>		0.021	0.040	0.035	0.029

2.3 胎儿血流动力学指标比较 胎儿血流动力学监测内容包括脐动脉血流速度峰谷比(S/D)、血流搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)及胎儿大脑中动脉收缩期最大血液速度(PSV)、舒张末期速度

(EDV)。治疗前胎儿血流动力学 5 项指标均无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗后研究组 PSV、EDV 均高于对照组, 而 S/D、PI、RI 显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 胎盘血流动力学指标比较

组别	n	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	S/D	PI	RI
对照组(治疗前)	79	24.57 \pm 2.05	15.14 \pm 1.17	2.76 \pm 0.23	0.71 \pm 0.06	0.61 \pm 0.95
研究组(治疗前)	79	24.53 \pm 2.03	15.10 \pm 1.16	2.75 \pm 0.23	0.70 \pm 0.06	0.62 \pm 0.97
<i>t</i>		0.385	0.431	0.512	0.672	0.684
<i>P</i>		0.617	0.572	0.487	0.358	0.347
对照组(治疗后)	79	34.12 \pm 3.07	28.72 \pm 2.43	2.34 \pm 0.46	0.50 \pm 0.04	0.48 \pm 0.44
研究组(治疗后)	79	38.79 \pm 3.45	33.14 \pm 2.95	2.06 \pm 0.38	0.42 \pm 0.03	0.41 \pm 0.33
<i>t</i>		3.027	3.421	3.031	6.948	6.951
<i>P</i>		0.036	0.032	0.037	0.017	0.015

2.4 24h 尿蛋白水平(24hrUprV)、B 型钠尿肽(BNP)比较 治疗前两组孕妇的 24hrUprV、BNP 无显著差异

($P > 0.05$); 治疗 4 周后研究组孕妇的 24hrUprV、BNP 均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 24h 尿蛋白水平、B 型钠尿肽比较

组别	例数	24hrUprV(g)		BNP(pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	79	3.75 \pm 0.34	1.53 \pm 0.14	427.61 \pm 39.84	341.92 \pm 31.25
研究组	79	3.76 \pm 0.35	1.24 \pm 0.11	431.25 \pm 40.03	253.68 \pm 22.84
<i>t</i>		0.485	9.127	0.082	8.764
<i>P</i>		0.517	0.005	0.936	0.007

2.5 不良结局发生率比较 研究中定义不良结局指标有: 早产, 胎儿宫内窘迫, 宫缩乏力, 产后出血, 新生儿窒息, 本文研究组共发生 42 例不良结局, 比例发生率为 53.16%(42/79), 对照组发生不良结局 67 例, 发生率为 84.81%, 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 不良结局发生率比较

组别	例数	早产儿(例)	胎儿窘迫(例)	宫缩乏力(例)	产后出血(例)	新生儿窒息(例)	不良结局发生率(%)
对照组	79	53	3	2	6	3	84.81%
研究组	79	37	1	1	2	1	53.16%
χ^2							18.489
<i>P</i>							0.000

3 讨论

临床研究发现, 妊娠期高血压疾病为孕产妇最常见的并发症, 发生率为 5%~12%, 包括妊娠合并慢性高血压、妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高

血压合并子痫前期 5 种类型^[6]。子痫多发生在妊娠 20 周以后, 是在妊娠高血压基础上发生了抽搐, 目前对于子痫尚无有效的防治方法, 只能行镇静、解痉、有指征地降压和利尿等, 并且密切监测母婴情况, 适当终止妊娠^[7]。事实上, 子痫前期 \rightarrow 子痫只是严重程度不同, 两者呈动态性、持续性、进行性发展,

任何程度的子痫前期都可能导致严重的不良结局,重度子痫前期则更加危险,造成的影响更大,因此必须尽早发现和治疗子痫前期,以免病情进一步加重,甚至危及母婴生命,本研究选取早发型重度子痫前期的意义正在于此^[8]。

妊娠期治疗涉及到胎儿的安全,因此临床用药受限,既需要发挥药效,又需要保证药物的安全性。硫酸镁是治疗子痫前期的一线药物,其 Mg^{2+} 可以阻止运动神经末梢释放乙酰胆碱,使得子宫血管平滑肌松弛下来,减弱或解除肌肉收缩;还可以刺激血管内皮细胞合成前列腺素,减轻机体对血管紧张素 II 的反应,从而缓解血管痉挛; Mg^{2+} 还可以减少钙离子的释放,阻断钙离子内流,从而减少血管内皮损伤,而且解除血管痉挛;此外, Mg^{2+} 可以增加血红蛋白的亲合力,改善母婴的血氧代谢。低分子肝素是由肝素解聚而成,属于一种抗凝药物,可与抗凝血酶 III 结合,阻断凝血连锁反应,抑制凝血酶与凝血因子的活性,达到抗凝的效果,缓解血液浓缩的状态;而且可以抑制血小板凝聚,发挥抗凝作用,保护血管内皮细胞;还可灭活血管紧张素,抑制血管痉挛;低分子肝素有利于保护肾脏,起到降压效果,进而改善妊娠结局。从本研究的结果来看,研究组孕妇的收缩压和舒张压更低(<0.05),其原因可能在于,外周血管阻力也取决于血液粘度,所以血液粘稠与血压直接相关,血液黏稠度增高外周会导致血管的阻力增加,而低分子肝素可以通过缓解血液高凝状态而降低血液黏稠度,提高血流速度,从而降低血液对外周血管的阻力,也就是降低血压。本研究还发现,研究组孕妇的 PT 和 APTT 更长、D-D 和 FIB 更低($P < 0.05$),与缪丽琳等^[9]的研究结果接近,这几项都属于凝血指标,其中 PT 和 APTT 缩短、D-D 和 FIB 增高见于血液高凝(或血栓形成),子痫前期的病理特征就是血液处于高凝状态,需要使用抗凝药物治疗。而低分子肝素的主要功能就是抗凝,可以解除血液高凝状态。从胎盘血流动力学指标来看,研究组孕妇的 PSV 和 EDV 更高,而 S/D、PI、RI 更低,与白云等的研究结果类似^[10],与对照组有统计学差异($P < 0.05$),提示血流速度更快,血液阻力更小。这是因为,低分子肝素可以纠正血液高凝状态,改善血液黏度,减小血管阻力,进而促进胎盘血液循环。24h 尿蛋白水平偏高是子痫前期的重要特征,见于肾脏受损,BNP 是心衰的敏感标志物,BNP 升高见于心脏损伤。低分子肝素可以发挥抗凝作用,解除

血管痉挛,减轻血管细胞内皮损伤,提高血流速度,因此可以增加心肾的血流量灌注,改善心肾功能,因此研究组孕妇的 24hrUprV、BNP 更低($P < 0.05$)。研究组孕妇的不良结局发生率更低($P < 0.05$),一方面是因为低分子肝素纠正了血液高凝状态,另一方面促进了血液循环,有利于减轻全身组织器官的各种损伤,进而改善母婴结局。

综上所述,低分子肝素可以弥补硫酸镁的不足,缓解早发型重度子痫前期患者血液的高凝状态,降低血压水平,促进胎盘血液循环,并且减轻心肾损伤,减少各种不良妊娠结局。重度子痫前期属于一种严重的妊娠期高血压疾病,其用药受到限制,临床医师可以发挥硫酸镁+低分子肝素协同作用,更好地改善血压指标,促进血液循环,让更多的母婴获益。

参 考 文 献

- [1] 王伽略,林雪燕,杨孜,等. 单一三级医疗转诊中心的重度子痫前期临床特点分析[J]. 中华妇产科杂志,2021,56(11):774-781.
- [2] WANG Y, BAO J, PENG M. Effect of magnesium sulfate combined with labetalol on serum sFlt-1/PIGF ratio in patients with early-onset severe pre-eclampsia[J]. Exp Ther Med,2020,20(6):276.
- [3] 宋晓华. 硫酸镁、拉贝洛尔与低分子肝素钙联用治疗早发型重度子痫前期的效果观察[J]. 临床医学,2020,40(8):105-107.
- [4] 张洁. 低分子肝素钙小剂量给药对于早发型重度子痫孕妇妊娠结局与生活质量的作用[J]. 药品评价,2022,19(21):1317-1320.
- [5] 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.
- [6] 丁江玲,金玲燕,姚颖萍. 低分子肝素钙治疗早发型重度子痫对患者血清生化指标及妊娠结局的影响[J]. 当代医学,2020,26(32):52-54.
- [7] PEGUERO A, FERNANDEZ-BLANCO L, MAZARICO E, et al. Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study[J]. BJOG,2021,128(2):158-165.
- [8] 冯永玲,苑桂妹. 子痫前期患者应用低分子肝素钙对其肾功能、D-二聚体和凝血功能的影响[J]. 中国医学创新,2020,17(13):28-32.
- [9] 缪丽琳,姜艳艳,郑文芳. 阿司匹林、低分子肝素钙及其联合方案对子痫前期患者凝血功能指标及母婴结局的影响[J]. 中外医学研究,2021,19(8):67-70.
- [10] 白云,李雪兰. 小剂量低分子肝素钙对早发型重度子痫前期患者胎盘血流动力学指标及母婴结局的影响[J]. 临床医学研究与实践,2020,5(32):99-101.

(收稿日期:2023-10-24)

编辑:刘邓浩