

不同治疗方案早发型子痫前期的临床疗效

黄 芸¹ 宋润珞² 赵培培³ 雷云霄³ 王晨曦⁴ 李转珍²

摘要:目的 比较不同治疗方案早发型子痫前期的疗效和安全性。方法 选取 2013 年 5 月至 2016 年 10 月在我院妇产科诊治的早发型子痫前期孕妇 200 例 根据随机数字表法分成 4 组 每组各 50 例: 硫酸镁常规治疗组(A 组); 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液组(B 组); 硫酸镁常规治疗 + 低分子肝素组(C 组); 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液 + 低分子肝素组(D 组)。观察各组脐动脉收缩压与舒张压比值(S/D)、平均动脉压、24 h 蛋白尿、分娩方式、延长孕龄时间、新生儿窒息率、母体并发症和不良反应等指标。结果 ①各组治疗后平均动脉压均显著降低, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗后 S/D 均降低(均 $P < 0.05$) 其中 D 组治疗后 S/D 降低明显($P < 0.05$); 各组治疗前后 24 h 蛋白尿, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。②与 A 组比较 B、C、D 组终止妊娠孕周增加(均 $P < 0.05$)。③B、C、D 组孕龄延长时间及新生儿体质量均高于 A 组 新生儿窒息率低于 A 组(均 $P < 0.05$)。C、D 组孕龄延长时间高于 B 组 D 组新生儿窒息率低于 B 组(均 $P < 0.05$)。D 组孕龄延长时间及新生儿体质量均高于 C 组 新生儿窒息率低于 C 组(均 $P < 0.05$)。④各组母体并发症及不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 硫酸镁联合低分子肝素和/或丹参治疗早发型子痫前期疗效均优于硫酸镁常规治疗, 且安全性不低于硫酸镁常规治疗。

关键词: 早发型子痫前期; 低分子肝素; 丹参注射液; 安全性

中图分类号: R714. 24⁺4

文献标志码: B

Clinical Observation of Different Regimens for Treatment Early Onset Preeclampsia

HUNAG Yun¹, SONG Run-luo², ZHAO Pei-pei³, LEI Yun-xiao³, WANG Chen-xi⁴, LI Zhuan-zhen²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Women and Children Health Protection Hospital of Ningling County, Ningling 476000, China; 2. First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; 3. School of Nursing, Henan University of Science and Technology 263, Luoyang 471023, China; 4. School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of different regimens in treatment early onset preeclampsia. **Methods** 200 cases of early onset preeclampsia patients admitted to our hospital were randomly divided into four groups, each group of 50 cases. group A: magnesium sulfate conventional treatment, group B: magnesium sulfate + salvia miltiorrhiza, group C: magnesium sulfate + low molecular heparin, group D: magnesium sulfate + salvia miltiorrhiza + low molecular heparin. The ratio of systolic and diastolic pressure of fetal umbilical artery(S/D), mean arterial pressure, 24 h proteinuria, mode of delivery, prolong gestational age, neonatal asphyxia, maternal complications and adverse reactions were compared among the four groups. **Results** ①After treatment, the mean arterial pressure was significantly reduced ($P < 0.05$), but there was no significant difference among groups(all $P > 0.05$). Post-treatment S/D decreased significantly(all $P < 0.05$), D group post-treatment S/D especially decreased($P < 0.05$). ②Com-

pared with A group, B, C, D group termination of pregnancy increased gestational weeks (all $P < 0.05$). ③B, C, D groups prolonged gestational age and neonatal weight were higher than A group, however the rate of neonatal asphyxia was lower than that of group A ($P < 0.05$). The gestational age of C and D groups were higher than that of group B,

基金项目: 河南科技攻关项目(152102310086)

收稿日期: 2017 - 09 - 09

作者单位: 1. 宁陵县妇幼保健院妇产科, 河南宁陵 476000

2. 河南科技大学第一附属医院, 河南洛阳 471003

3. 河南科技大学护理学院, 河南洛阳 471023

4. 厦门大学公共卫生学院, 福建厦门 361000

作者简介: 黄芸(1972—), 女, 河南宁陵人, 副主任医师, 从事妇产科临床工作。

通信作者: 李转珍, 女, 主任护师, E-mail: lizhuanzhen1962@163.com

and the rate of neonatal asphyxia in group D was lower than that in group B (all $P < 0.05$). ④ There were no significant difference in the incidence of maternal complications and adverse reactions among four groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** The efficacy of magnesium sulfate combined with low molecular weight heparin and/or salvia miltiorrhiza in treatment early onset preeclampsia was better than that of magnesium sulfate, and the safety was not lower than that of magnesium sulfate.

Key words: early onset preeclampsia; low molecular heparin; salvia miltiorrhiza; safety

早发型子痫前期是指孕34周之前的子痫前期,其发病早、进展快,母体并发症出现早且重,早产率及新生儿死亡率高,严重威胁着母婴的生命安全^[1-3]。硫酸镁是治疗早发型子痫前期的主要药物,但其临床疗效尚不能令人十分满意。由于子痫前期患者血液处于高凝状态,抗凝治疗成为近年来研究的热点。低分子肝素和丹参均有抗凝、抗血栓作用,但又各有特点。为探索常规解痉、降压治疗和加入丹参或低分子肝素抗凝治疗方案的有效性和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年5月至2016年10月我院妇产科收治的早发型子痫前期患者200例,符合《妇产科学》第7版早发型子痫前期诊断标准^[4]。排除标准:孕前高血压病,合并血液系统疾病、免疫系统疾病、糖尿病者;有肝素过敏史或过敏体质者;肝肾功能异常者;有明显颅内头痛等颅内高压症状者;预期24h内手术或分娩者。根据随机数字表将患者分为4组,各50例。A组:硫酸镁常规治疗;B组:硫酸镁常规治疗+丹参注射液;C组:硫酸镁常规治疗+低分子肝素;D组:硫酸镁常规治疗+丹参注射液+低分子肝素。本研究经过伦理委员会审核,患者均签署知情同意书。各组年龄、孕龄、孕次、发病孕周、入院平均动脉压比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

表1 各组患者的基本资料($n=50$ $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	孕龄/周	孕次	发病孕周
A	28.06 ± 2.68	30.86 ± 2.10	2.36 ± 0.48	27.16 ± 3.18
B	27.22 ± 1.96	31.18 ± 2.06	2.38 ± 0.53	28.20 ± 3.39
C	27.60 ± 2.53	30.32 ± 1.95	2.31 ± 0.47	27.50 ± 2.97
D	27.14 ± 2.29	30.92 ± 2.22	2.21 ± 0.50	27.72 ± 3.06
F	1.56	1.53	1.17	0.96
P	0.200	0.207	0.324	0.415

注:A组:硫酸镁常规治疗;B组:硫酸镁常规治疗+丹参注射液;C组:硫酸镁常规治疗+低分子肝素;D组:硫酸镁常规治疗+丹参注射液+低分子肝素。

1.2 方法 A组给予硫酸镁常规综合治疗:①25%

硫酸镁5g加入10%葡萄糖100mL,30min内注射完毕,15g加入500mL5%葡萄糖溶液静脉滴注,1g·h⁻¹。根据血压情况早晚肌肉注射硫酸镁2.5g,硫酸镁每日总量不超过30g;②镇静:口服地西泮,每日7.5g。睡前血压>160/120mmHg(1mmHg=0.133kPa),则肌肉注射哌替啶50mg加异丙嗪25mg。③降压:将血压控制在140/90~160/90~110mmHg,终止妊娠前停药。④合理使用扩容剂和利尿剂;⑤促进胎肺成熟;⑥支持治疗。B组:在A组基础上加用丹参注射液20mL加入500mL葡萄糖溶液静脉滴注,每日1次。C组:在A组基础上加用低分子肝素,每日400U,连续5d,每周1疗程,终止妊娠前24h停药。D组:在A组基础上加用丹参注射液和低分子肝素,方法同B组和C组。

1.3 观察指标 治疗前后的平均动脉压、脐动脉收缩末期和舒张末期比值(umbilical arteries systolic to diastolic, S/D)、24h蛋白尿、终止妊娠周、分娩方式、产后2h出血量、延长孕龄时间、新生儿体质量、新生儿窒息率、母体并发症及不良反应等。

1.4 终止妊娠方式及指征 孕龄超过34周病情加重或胎儿窘迫时应终止妊娠。孕龄不足28周,胎儿体质量估计不足1000g者,建议引产终止妊娠。对于胎儿能存活者,首选剖宫产。

1.5 统计学方法 数据分析采用SPSS 20.0软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较LSD-t检验;计数资料以构成比(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后平均动脉压、24h蛋白尿及S/D比较 各组治疗后平均动脉压均显著降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗前后24h尿蛋白定量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗后S/D均显著降低($P < 0.05$),与A组比较,B、C、D组治疗后S/D均降低($P < 0.05$);与B、C组比较,D组治疗后S/D显著降低($P < 0.05$),见表2。

表2 各组平均动脉压、24 h 蛋白尿、S/D 治疗前后比较($n=50 \bar{x} \pm s$)

组别	平均动脉压/mmHg		24 h 蛋白尿/mg		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	132.84 ± 7.33	110.54 ± 3.46 ^①	3.14 ± 1.08	2.96 ± 0.58	3.20 ± 0.48	2.98 ± 0.34 ^①
B	131.14 ± 7.97	112.54 ± 6.19	3.26 ± 1.57	2.89 ± 0.72	3.14 ± 0.47	2.34 ± 0.37 ^{①②}
C	130.00 ± 7.34	117.72 ± 5.01 ^①	3.02 ± 1.51	2.84 ± 0.83	3.32 ± 0.38	2.24 ± 0.56 ^{①②}
D	129.58 ± 8.40	112.18 ± 5.23	3.12 ± 1.64	3.14 ± 1.12	3.23 ± 0.46	1.98 ± 0.51 ^{①②③}

注: ①与本组治疗前相比 $P < 0.05$; ②与 A 组比较 $P < 0.05$; ③与 B、C 组比较 $P < 0.05$ 。A 组: 硫酸镁常规治疗; B 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液; C 组: 硫酸镁常规治疗 + 低分子肝素; D 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液 + 低分子肝素。

2.2 各组妊娠结局比较 所有孕妇平均分娩孕周为(33.07 ± 1.80) 周, 剖宫产率为 76%。与 A 组比较, B、C、D 组终止妊娠孕周增加(均 $P < 0.05$), B、C、D 组间比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。各组间产后 2 h 出血量、分娩方式比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

表3 各组终止妊娠周数、分娩方式、产后 2 h 出血量比较($n=50 \bar{x} \pm s$)

组别	终止妊娠/周	分娩方式/[例(%)]		产后 2 h 出血量/mL
		剖宫产	阴道分娩	
A	31.14 ± 1.32	38(76.00)	12(24.00)	325.12 ± 30.15
B	33.22 ± 1.72 ^①	42(84.00)	8(16.00)	318.08 ± 35.30
C	32.28 ± 1.24 ^①	39(78.00)	11(22.00)	320.42 ± 25.53
D	34.30 ± 1.22 ^①	36(72.00)	14(28.00)	314.24 ± 27.66

注: ①与 A 组比较 $P < 0.05$ 。A 组: 硫酸镁常规治疗; B 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液; C 组: 硫酸镁常规治疗 + 低分子肝素; D 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液 + 低分子肝素。

2.3 各组孕龄延长、新生儿体质量及新生儿窒息情况比较 B、C、D 组延长孕龄延长时间及新生儿体质量均高于 A 组, 新生儿窒息率低于 A 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。C、D 组孕龄延长时间高于 B 组, D 组新生儿窒息率低于 B 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。D 组孕龄延长时间及新生儿体质量均高于 C 组, 新生儿窒息率低于 C 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.4 各组母体并发症及不良反应比较 治疗过程中, 并发症以胸腹水和 HELLP 综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, HELLP)、肾功能异常为主, 各组母体并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。未出现弥散性血管内凝血、休克、多器官功能障碍等严重并发症, 无孕产妇死亡。

表4 各组延长孕龄时间、新生儿体质量、新生儿窒息情况比较($n=50 \bar{x} \pm s$)

组别	延长孕龄时间/d	新生儿体质量/g	新生儿窒息/[例(%)]
A	4.78 ± 2.43	1 560 ± 257	30(60.00)
B	7.58 ± 2.29 ^①	1 980 ± 319 ^①	11(22.00) ^①
C	9.62 ± 2.17 ^{①②}	1 815 ± 343 ^①	12(24.00) ^①
D	11.74 ± 2.06 ^{①②③}	2 108 ± 275 ^{①③}	6(12.00) ^{①②③}

注: ①与 A 组比较 $P < 0.05$; ②与 B 组比较 $P < 0.05$; ③与 C 组比较 $P < 0.05$ 。A 组: 硫酸镁常规治疗; B 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液; C 组: 硫酸镁常规治疗 + 低分子肝素; D 组: 硫酸镁常规治疗 + 丹参注射液 + 低分子肝素。

3 讨论

早发型子痫前期治疗方式多以传统的解痉、降压、镇静、合理扩容及利尿等期待治疗为主^[5]。近年来, 研究认为子痫前期与患者血液的高凝状态密切相关^[6], 内皮细胞激活、血管痉挛、血压反应增加, 导致血浆胶体渗透压下降, 血液浓缩, 血容量相对不足; 同时由于血小板激活, 微血栓形成, 胎盘释放纤溶酶原激活抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、组织因子增加等, 最终导致血液处于高凝状态。这些为子痫前期进行抗凝治疗提供了理论依据。

低分子肝素是普通肝素裂解而成的小分子量肝素, 可以通过激活血管紧张素和血管活性物质促进血栓溶解, 降低血小板聚集, 抑制血管收缩, 从而改善多脏器血流灌注。中医学认为妊娠期高血压疾病子痫前期辨证分为脾肾阳虚、肝阳上亢、肝肾阴虚和血虚 4 种证型^[7], 丹参注射液可有效改善子痫前期(血瘀证) 患者中医证候和西医症状, 对子痫前期(血瘀证) 患者有明显的临床治疗作用^[8]。丹参有活血祛瘀、凉血消痈、养血安神之功效, 其清除自由基和降低内皮素的作用, 可阻断和减轻微循环障碍, 从而改善子痫前期的各种症状。研究显示, 丹参注射液对子痫前期患者有明显治疗效果, 推测其与 ox-

LDL 降低及 NO 水平升高有一定关系^[9]。

早发型子痫前期最核心的病理生理环节是内皮细胞损伤和血管痉挛^[10]。研究表明,早发型子痫前期阶段往往伴有凝血功能障碍,抗凝治疗能改善子痫前期患者的母婴结局^[11]。本研究显示,与 A 组相比,B、C、D 组可显著降低患者 S/D 比值、延长孕龄、增加新生儿体质量、降低新生儿窒息率,三者联合用药效果更明显。S/D 是反映胎儿宫内窘迫情况的重要参考指标,其值越高,代表胎儿宫内窘迫越严重。低分子肝素可以提高子宫动脉阻力指数预测子痫前期和胎儿生长受限^[12],改善胎儿宫内窘迫状况。而丹参抗血栓形成与其抗凝血及抑制血小板聚集等作用有关^[13],丹参中的有效成分丹参酮 II A 磺酸钠、丹参素能抑制体外血栓形成,通过抑制 ADP 诱导的血小板聚集,使血小板黏性降低。通过抑制磷酸二酯酶的活力,增加血小板中 cAMP,从而抑制血小板聚集,扩张微血管,降低胎盘循环的阻力,从而降低 S/D。延长孕龄有助于胎儿成熟,增加新生儿体质量。应用低分子肝素和丹参治疗后,可有效增加母体重要脏器血流灌注量,改善胎盘功能,增加羊水量,从而延长孕龄。孕妇 S/D 比值降低、孕龄延长均有助于增加新生儿体质量和降低窒息率。

本研究治疗前后孕妇的肝肾功能、凝血功能及血小板变化差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),与硫酸镁常规治疗相比,未增加母体并发症的发生。研究显示,低分子肝素致畸风险低^[14],有研究丹参川芎嗪注射液能够显著降低妊娠高血压孕鼠的死胎率以及畸形率^[15],并且丹参水提液能够明显改善小鼠精子的存活、形态及运动能力^[16],本研究结果中亦未见有致畸作用。

综上所述,硫酸镁联合低分子肝素或丹参注射液可有效降低早发型子痫前期患者 S/D 比值,延长孕龄,增加新生儿体质量及降低新生儿窒息率,从而改善围产结局。三者联合用药可能是更佳方案,值得临床推广。另外,低分子肝素和丹参虽然能在一定程度上改善临床结局,但并不能完全阻止疾病的进展,早发型子痫前期的发病机制仍需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 倪琰琰,程蔚蔚. 早发型子痫前期发病机制的研究进展[J]. 山东医药 2016, 56(8): 101-104.
- [2] Von Dadelszen P, Firoz T, et al. Preeclampsia in low and middle income countries—health services lessons learned from the PRE-EMPT (PRE-Eclampsia-Eclampsia Monitoring, Prevention and Treatment) project[J]. J Obstet Gynaecol Can 2012, 34(10): 917-926.
- [3] Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, et al. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015, 194: 199-205.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社 2008: 94-95.
- [5] Vaisbuch E, Romero R, Mazaki-Tovi S, et al. Retinol binding protein 4—a novel association with early-onset pre-eclampsia[J]. J Perinat Med 2010, 38(2): 129-139.
- [6] Prochazkova J, Slavik L, Ulehlova J, et al. The role of tissue factor in normal pregnancy and in the development of pre-eclampsia: a review[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015, 159(2): 192-196.
- [7] 蒋文凤, 范长秋. 妊娠期高血压疾病子痫前期辨证分型荟萃分析[J]. 中国中医基础医学杂志 2013, 19(7): 799-800.
- [8] 高珊. 丹参注射液治疗子痫前期(血瘀证)的临床与实验研究[D]. 北京中医药大学 2008.
- [9] 苗艳. 丹参注射液治疗子痫前期对患者 ox-LDL, NO 的影响[D]. 河北医科大学 2017.
- [10] Rojas-Arias JL, Ortiz-López LD, Orduña-Aparicio WJ, et al. Characterization of atypical preeclampsia[J]. Fetal Diagn Ther 2015, 38(2): 119-125.
- [11] Yurdak k M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review[J]. Turk J Pediatr 2012, 54(3): 207-215.
- [12] 刘力华, 王忠, 陈国斌. 在妊娠期高血压中使用低分子肝素可以提高子宫动脉阻力指数预测子痫前期和胎儿生长受限[J]. 中国实验诊断学 2011, 15(2): 283-285.
- [13] 杨志霞, 林谦, 马利, 等. 丹参对心血管疾病病理作用的文献研究[J]. 世界中西医结合杂志 2012, 7(2): 93-114.
- [14] 王珺, 吕颖新, 张海波, 等. 机械瓣置换患者妊娠期间抗凝治疗[J]. 首都医科大学学报 2015, 36(3): 360-363.
- [15] 肖丽, 赵梅花, 刘香环, 等. 丹参川芎嗪注射液对妊娠期高血压模型大鼠的疗效及胎盘细胞 Cyclin B1 和 p21 蛋白的影响[J]. 中国生化药物杂志 2014, 34(6): 55-58.
- [16] 周欢群, 周文, 陆杉, 等. 丹参水提液对小鼠精子质量的影响[J]. 实用医学杂志 2016, 32(20): 3342-3345.