

低分子肝素联合小剂量阿司匹林对子痫前期 高危人群的预防效果分析

黄 铮 孙多和 马 伟 戚 依

摘 要 **目的** 探讨低分子肝素(LMWH)联合小剂量阿司匹林(LDA)对子痫前期(PE)高危人群的预防效果。**方法** 将笔者医院妇产科收治的 94 例 PE 高危人群随机分为对照组($n=31$)、肝素组($n=31$)和联合组($n=32$)。肝素组皮下注射 LMWH 5000IU,联合组在肝素组基础上,加用阿司匹林 75mg/d。比较 PE 的发生率、APTT 与 24h 尿蛋白量的变化以及妊娠结局。**结果** 肝素组、联合组 PE 的发生率较对照组明显降低($P<0.05$),联合组重度 PE 的发生率显著低于肝素组($P<0.05$)。与对照组比较,治疗后肝素组、联合组 24h 尿蛋白明显降低,APTT 明显延长,且联合组 24h 尿蛋白明显低于肝素组($P<0.05$);与对照组比较,肝素组、联合组早产、胎儿生长迟缓、胎盘早剥、新生儿窒息的发生率明显降低,新生儿出生体重明显升高,联合组胎盘早剥的发生率明显低于肝素组,新生儿出生体重明显高于肝素组($P<0.05$)。**结论** PE 高危人群给予 LDA 联合 LMWH 可一定程度降低 PE 的发生风险和妊娠并发症,改善妊娠结局。

关键词 子痫前期 高危人群 低分子肝素 阿司匹林

中图分类号 R711.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.032

Preventing Effect of Low Molecular Heparin and Low-dose Aspirin on Preeclampsia in High-risk Group. Huang Zheng, Sun Duohe, Ma Wei, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201400, China

Abstract **Objective** To explore the preventing effect of low molecular heparin (LWMH) and low-dose aspirin (LDA) for preeclampsia (PE) in high-risk group. **Methods** Totally 94 PE in high-risk group who were admitted in obstetrics and gynecology department of our hospital were divided into three groups. LWMH group ($n=31$) was given LWMH subcutaneous injection for 5000 IU, combined group was given aspirin for 75 mg/d, additionally. The incidence of PE, change of APTT and 24-hour urine protein, and pregnancy outcome were compared. **Results** The incidence of PE in LWMH group and combined group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$), and combined group was significant lower than LWMH group ($P<0.05$). Compared with control group, the 24-hour urine protein in LWMH group and combined group was remarkably reduced, APTT was increased, and the 24-hour urine protein in combined group was significantly lower than that in LWMH group ($P<0.05$). Compared with control group, the incidence of premature delivery, intrauterine growth retardation, abruptio placentae, neonatal asphyxia in LWMH group and combined group was remarkably reduced, neonate birth weight was increased ($P<0.05$). The abruptio placentae in combined group was significantly lower, neonate birth weight was higher than that in LWMH group ($P<0.05$). **Conclusion** LDA combined with LMWH for PE in high-risk group can on some degree reduce the risk of PE and pregnancy complications, and improve the pregnancy outcome.

Key words Preeclampsia; High-risk group; Low molecular heparin; Aspirin;

子痫前期(PE)是妊娠期特有的疾病,15%~25%由妊娠高血压发展而来,病情复杂、变化快,是导致孕产妇及围生儿死亡的主要原因^[1]。PE的发病机制至今未阐明,研究认为可能与炎症反应、内皮细胞损伤及胎盘子宫动脉重铸不足等多因素共同作用有关,且多伴有凝血/抗凝系统功能紊乱^[2,3]。目前,临床上对 PE 缺乏特殊有效的治疗手段,较为常用的方

法是终止妊娠,故对高危人群早期干预,预防 PE 的发生一直是该领域研究的热点^[4]。本研究通过对 PE 高危人群患者进行早期低分子肝素(LMWH)联合小剂量阿司匹林(LDA)治疗,探讨其对 PE 的疗效及妊娠结局的影响,现报告如下。

对象与方法

1. 一般资料:选择 2010 年 1 月~2015 年 6 月上海交通大学附属第六人民医院南院妇产科收治的 PE 高危人群 94 例。入选标准:①按照《妊娠期高血压疾

病诊治指南(2015)》的标准,具备以下任一项高危因素^[5]:高龄妊娠(年龄 ≥ 40 岁)、体重指数(BMI) $\geq 28\text{kg/m}^2$ 、PE病史、PE家族史、抗磷脂抗体阳性、高血压、糖尿病、肾脏疾病和自身免疫性疾病、易栓症、多胎妊娠、初产或妊娠时间间隔 ≥ 10 年,孕早期或首次产前检查时SBP $\geq 130\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)或DPB $\geq 80\text{mmHg}$ 、孕早期24h尿蛋白定量 $\geq 0.3\text{g}$ 或尿蛋白持续存在;②近一个月未接受抗凝或抗炎治疗;③排除血液系统疾病,及合并产科其他并发症的异常妊娠。所有孕产妇均为首次单胎妊娠,患者年龄21~37岁,平均年龄 29.5 ± 3.8 岁;孕周12~16周,平均孕周 14.7 ± 2.5 周。按照数字表法将研究对象分为对照组($n=31$)、肝素组($n=31$)和联合组($n=32$)。两组年龄、孕周等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 方法:肝素组于脐部下方皮下注射LMWH 5000IU,1次/天,连续7天;联合组在肝素组基础上,加用阿司匹林 75mg/d ,1次/天,睡前顿服维持到孕28周。所有孕妇定期监测血压、羊水、尿蛋白及胎儿生长等情况,定期复查肝肾功能,出现并发症或重度子痫患者立即住院治疗。

3. 观察指标:分别于治疗前后采集空腹肘静脉血3ml,置于生化管中,3000r/min离心10min,分离血浆, -70°C 冰箱保存。采用Sysme CA-50全自动血凝仪检测血浆活化部分凝血活酶时间(APTT),记录PE的发生例数、24h尿蛋白量以及妊娠结局,包括孕

产妇及新生儿的并发症发生情况。

4. 统计学方法:所有数据采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料以率或百分比(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组PE的发生率比较:肝素组、联合组PE的发生率较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而肝素组、联合组之间差异无统计学意义($P>0.05$);联合组重度PE的发生率显著低于肝素组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 各组PE的发生率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	PE	病情分级	
			轻度PE	重度PE
对照组	31	18(58.1)	9(29.0)	8(25.8)
肝素组	31	10(32.3)*	6(19.4)	4(12.9)
联合组	32	6(18.8)*	6(18.8)	0(0) [#]

与对照组比较,* $P<0.05$;与肝素组比较,[#] $P<0.05$

2. 各组24h尿蛋白、APTT治疗前后变化比较:治疗前,各组24h尿蛋白、APTT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,治疗后肝素组、联合组24h尿蛋白明显降低,APTT明显延长,且联合组24h尿蛋白明显低于肝素组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 各组24h尿蛋白、APTT治疗前后变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24h尿蛋白量(g)		<i>t</i>	<i>P</i>	APTT(s)		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	31	1.42 ± 0.44	1.38 ± 0.36	0.39	>0.05	25.46 ± 4.43	24.74 ± 4.86	0.61	>0.05
肝素组	31	1.47 ± 0.47	$1.21\pm 0.16^*$	2.92	<0.05	25.26 ± 4.04	$28.22\pm 3.34^*$	3.14	<0.05
联合组	32	1.41 ± 0.36	$1.05\pm 0.18^{*#}$	4.99	<0.05	24.72 ± 4.29	$29.27\pm 4.03^*$	4.30	<0.05

与对照组比较,* $P<0.05$;与肝素组比较,[#] $P<0.05$

3 各组妊娠结局比较:与对照组比较,肝素组、联合组早产、胎儿生长迟缓、胎盘早剥、新生儿窒息的发生率明显降低,新生儿出生体重明显升高,联合组胎盘早剥的发生率明显低于肝素组,新生儿出生体重明显高于肝素组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组剖宫产、产后出血及新生儿死亡的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

讨 论

我国PE的发生率约为9.4%,可造成7%~8%

新生儿缺陷或死亡,严重影响母婴健康^[6]。目前,临床研究已证实,高龄、子痫前期病史及家族史、高血压、糖尿病、肥胖及多胎妊娠等均为PE的高危因素。PE患者血液高凝状态既是发病的原因,又是疾病的结果,导致血管内皮受损,血管内广泛微血栓形成,故采用LMWH为主的抗凝治疗已成为预防与治疗PE的重要手段^[7]。研究认为,妊娠期高血压与子宫螺旋小动脉滋养细胞浸润肌层时不完全有关,引起胎盘子宫血流异常,导致血小板生成和血栓素增多、

表 3 各组妊娠结局比较

妊娠结局	对照组(<i>n</i> = 31)	肝素组(<i>n</i> = 31)	联合组(<i>n</i> = 32)
孕产妇结局			
剖宫产	31(100.0)	29(93.5)	28(87.5)
早产	11(35.5)	3(9.7) *	2(6.3) *
胎儿生长迟缓	7(22.6)	2(6.5) *	1(3.1) *
胎盘早剥	12(38.7)	4(12.9) *	0(0) *#
产后出血	5(16.1)	3(9.7)	2(6.3)
新生儿结局			
新生儿出生体重	2218.6 ± 251.4	2429.7 ± 309.4 *	2688.6 ± 341.3 *#
新生儿窒息	8(25.8)	2(6.5) *	0(0) *
新生儿死亡	2(6.5)	1(3.2)	0(0)

与对照组比较, * *P* < 0.05; 与肝素组比较, # *P* < 0.05

环前列腺素生成不足等。因此,临床上已将 LDA 用于预防 PE 的高危人群,但其与 LMWH 联合能否进一步降低 PE 风险,且不增加产后出血的并发症尚未明确。

WHO 推荐 LDA 50 ~ 150mg/d 预防性应用于 PE 高危人群的常规诊疗,并明确指出尽可能在 12 孕周时开始服用^[8],主要是由于 12 周之前是一个致畸敏感期,否则难以补偿其潜在的风险因子^[9]。但也有研究指出,LDA 并不能降低 PE 高风险和低风险人群的 PE 发生率^[10]。本研究结果显示,肝素组、联合组 PE 的发生率较对照组明显降低 (*P* < 0.05),联合组重度 PE 的发生率显著低于肝素组 (*P* < 0.05),说明单用 LMWH 或联合 LDA 均可明显降低高危人群发生 PE 的风险,但是联合 LDA 在减轻 PE 的病情严重程度方面有一定优势。国外研究指出,LDA 联合 LMWH 应用比单纯使用 LMWH 更能降低早发型 PE 的复发率^[11]。郑玉敏等^[12]研究认为,对有重度子痫前期的孕妇,早期采用低分子肝素、阿司匹林及中药治疗,能有效预防其发生重度 PE 的发生。

APTT 是内源性凝血试验的综合检验指标,主要反映凝血因子 V 和Ⅷ的水平,APTT 缩短说明凝血因子活性增高,血液处于高凝期。研究发现,妊娠期高血压患者体内血小板活化程度明显高于正常妊娠妇女,并伴有血栓倾向,随着血压的升高,血栓可能附着于受损的血管内皮,进而导致脏器功能受损^[13]。本组研究中,肝素组、联合组治疗后 24h 尿蛋白明显降低,APTT 明显升高,且联合组 24h 尿蛋白明显低于肝素组 (*P* < 0.05),其可能的原因是在 LMWH 的基础上,LDA 进一步抑制血小板、内皮细胞中环氧化酶 - 1 的活性,抑制血栓素 A2(TXA2)合成,而前列环素 2(PGI2)合成无明显影响,从而维持 PGI2/TXA2 比值

的平衡,达到预防 PE 的目的^[14]。在妊娠并发症方面,肝素组、联合组早产、胎儿生长迟缓、胎盘早剥、新生儿窒息的发生率明显降低,新生儿出生体重明显升高,且不增加产后出血的风险,尤其是联合组胎盘早剥的发生率明显低于肝素组,新生儿出生体重明显升高 (*P* < 0.05),表明 LDA 联合 LMWH 可明显改善妊娠结局,安全性符合临床治疗要求。

综上所述,PE 高危人群给予 LDA 联合 LMWH 是安全有效的,对 PE 的发生具有一定预防作用,有助于降低妊娠并发症,改善妊娠结局。但由于本研究样本量较小,在 LDA 的剂量选择上尚需大样本的前瞻性临床试验进行深入研究。

参考文献

1 Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, *et al.* Preeclampsia: an update [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2014, 65(4): 137 - 149

2 Roberts JM, August PA, Bakris G, *et al.* Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5): 1122 - 1131

3 张建平, 郭仲杰. 早发型重度子痫前期凝血功能变化及抗凝治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2009, 25(4): 260 - 262

4 何雪仪, 王晨虹. 子痫前期预测和预防的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(2): 171 - 174

5 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

6 Than NG, Romero R, Hillermann R, *et al.* Prediction of preeclampsia - a workshop report [J]. *Placenta*, 2008, 29(Suppl A): 83 - 85

7 Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, *et al.* Safety of low - molecular - weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology*, 2012, 163(1): 154 - 159

8 World Health Organization. WHO recommendation for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia [R]. Geneva: World Health Organization, 2011, 15 - 20

9 赵应梅, 肖丽萍, 胡花, 等. 睡前口服小剂量阿司匹林预防高危孕妇产前子痫前期的发生 [J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(5): 355 - 356

10 Rossi AC, Mullin PM. Prevention of preeclampsia with low - dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta - analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(1): 9 - 16

11 de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, *et al.* Low - molecular - weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early - onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT - RCT [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1): 64 - 72

12 郑玉敏, 张俊丽. 早期应用低分子肝素、阿司匹林联合中药预防重度子痫前期的疗效观察 [J]. *医学信息*, 2015, 28(37): 52 - 53

13 Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, 30(3Suppl): S1 - S48

14 Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, *et al.* Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2010, 341(12): c2207 (收稿日期: 2016 - 05 - 17) (修回日期: 2016 - 06 - 02)