

· 临床研究 ·

低分子量肝素联合硫酸镁治疗早发型子痫前期的疗效观察

叶柳青, 汪丽萍, 黄启涛, 钟梅[△]

(南方医科大学南方医院妇产科, 广州 510515)

摘要:目的 比较低分子量肝素(LMWH)联合硫酸镁和常规硫酸镁治疗早发型子痫前期的疗效。方法 将 43 例早发型子痫前期患者随机分为研究组(采用 LMWH 联合硫酸镁治疗, $n=23$)和对照组(仅采用硫酸镁治疗, $n=20$), 研究组患者采用 LMWH 皮下注射, 7~10 d 为一疗程, 检测两组患者治疗前后的血压、凝血功能、肾功能, 母儿并发症和妊娠延长天数等指标。结果 两组患者治疗后血压均有所下降, 但下降幅度的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 研究组患者血清 D-二聚体水平、24 h 尿蛋白、随机尿蛋白/尿肌酐比值显著低于对照组($P<0.05$), 但两组患者治疗前后的血清尿酸、尿素氮、肌酐比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, 研究组患者新生儿重度窒息率明显下降, 妊娠天数显著延长($P<0.05$)。结论 LMWH 可能改善子痫前期患者血液的高凝状态和肾功能, 对早发型子痫前期具有较好的疗效。

关键词: 肝素, 低分子量; 子痫; 内皮, 血管; 肾功能

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)09-0864-03

Clinical observation of the low-molecular-weight heparin combined with magnesium sulfate treatment for early-onset preeclampsia

Ye Liuqing, Wang Liping, Huang Qitao, Zhong Mei[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To compare the therapeutic effect of low-molecular-weight heparin(LMWH) combined with magnesium sulfate treatment and conventional magnesium sulfate treatment for early-onset preeclampsia. **Methods** 43 patients with early-onset preeclampsia were randomly assigned into study group(treated with LMWH and magnesium sulfate, $n=23$) and control group(treated with magnesium sulfate, $n=20$). Patients in study group were subjected to subcutaneous injection with LMWH, with a treatment course of 7-10 days. Indicators such as blood pressure, coagulation function, renal function, maternal and neonatal complications and extended gestational period of patients in the two groups before and after treatment were detected. **Results** The blood pressure of patients in the two groups decreased after treatment, but the difference of the declining ranges showed no statistically significance($P>0.05$). After treatment, levels of serum D-dimer, 24 h urine protein, random urine protein-creatinine ratio of patients in study group were significantly lower than those in control group($P<0.05$), however, it had no statistical difference when comparing the serum uric acid, urea nitrogen and creatinine of patients in the two groups between before and after treatment ($P>0.05$). Compared with control group, the incidence of severe neonatal asphyxia of patients was obviously declined and their gestational period was markedly extended in study group($P<0.05$). **Conclusion** LMWH may improve blood hypercoagulability and renal function of patients with preeclampsia, and possesses a better therapeutic effect on treatment for early-onset preeclampsia.

Key words: heparin, low-molecular-weight; eclampsia; endothelium, vascular; renal function

早发型子痫前期是妊娠期高血压疾病的一种特殊类型,发病早、隐匿,病情进展快,易发生严重的母儿并发症。目前认为血管内皮损伤导致的血栓形成可能为子痫前期的发病机制之一,这为该疾病的抗微血栓治疗奠定了基础。低分子量肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)具有抗血栓、抗凝、抗细胞黏附、抗炎、抗氧化应激、免疫调节、疏通微循环及保护血管内皮等作用^[1],它可从多方面拮抗妊娠期高血压疾病的病理生理过程。本研究旨在探讨 LMWH 治疗子痫前期的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2011 年 4 月于南方医科大学南方医院住院分娩的早发型子痫前期患者 43 例,将其随机分为研究组(采用 LMWH 联合硫酸镁治疗, $n=23$)和对照组(仅采用硫酸镁治疗, $n=20$)。将孕妇发病时孕周不足 32 周的子痫定义为早发型。子痫前期诊断标准参照第 7 版《妇产科学》,所有病例均排除内科合并症,无肝素使用禁忌证。对照组

患者年龄(26.54 ± 4.20)岁,胎次(1.38 ± 0.36)次,孕龄(29.60 ± 5.40)周,肝功能异常 3 例;研究组患者年龄(27.82 ± 3.60)岁,胎次(1.34 ± 0.45)次,孕龄(29.10 ± 4.80)周,肝功能异常 4 例。两组患者在年龄、胎次、孕周及肝功能异常方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。所有纳入研究的患者均签署治疗知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者常规卧床休息,给予镇静、降压、促胎肺成熟治疗。对照组患者静脉滴注硫酸镁,首次将 2.5 g 硫酸镁溶于 5% 葡萄糖溶液 100 mL 中于 30 min 内滴完,继之将 12.5 g 硫酸镁溶于 5% 葡萄糖 500 mL 中静脉滴注,滴速为 1.0~2.0 g/h,24 h 硫酸镁总量为 20.0~25.0 g;研究组患者在对照组患者的治疗基础上加用 LMWH,用 LMWH 0.2~0.4 mL 皮下注射,1 次/d,疗程 7~10 d,休息 1 周后,再继续下一疗程。所用药物均具有同质性,患者血压控制在 145~155 mm Hg/195~105 mm Hg。紧急终止妊娠时停用 LMWH,或用鱼精蛋白中和(0.6 mL 鱼精蛋白可中和 0.1 mL LMWH)。

[△] 通讯作者, Tel: 13076874719; E-mail: zhongmei@fimmu.

表 1 两组患者治疗前后血压及凝血功能的比较(̄x±s)

组别	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	FBG (g/L)	PT (s)	APTT (s)	D-二聚体 (μg /L)
对照组(n=20)						
治疗前	160.6±10.8	106.6±7.5	4.79±0.67	11.7±0.8	33.0±3.9	362.8±194.3
治疗后	130.9±11.3*	96.9±6.4*	4.64±0.71	11.9±0.6	33.8±5.0	354.6±178.4
d1 [△]	-29.7±10.5	-10.3±6.3	-0.28±0.8	0.2±0.9	0.8±5.2	-8.8±180.6
研究组(n=23)						
治疗前	168.2±11.0	106.4±8.0	4.68±0.72	11.6±0.6	33.2±3.9	352.5±210.1
治疗后	129.8±9.6*	98.4±7.1*	4.93±0.98	12.8±0.5	33.9±4.8	252.9±179.4*
d2 [△]	-38.4±5.6	-12.0±4.8	0.25±0.8	0.2±1.0	0.7±3.0	-100.3±200.5 [#]

△:为治疗后减去治疗前的差值;*:P<0.05,与治疗前比较;#:P<0.05,与 d1 比较。

表 2 两组患者治疗前后肾功能的比较(̄x±s)

组别	尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μmol/L)	尿酸(μmol/L)	24 h 尿蛋白(g/24 h)	随机尿蛋白/尿肌酐(mg/mmol)
对照组(n=20)					
治疗前	4.6±2.0	65.9±43.8	399.4±111.2	3.8±3.6	356.4±336.1
治疗后	5.8±2.5	68.3±44.1	416.5±98.3	3.3±2.7	312.3±258.4
d1 [△]	1.5±2.0	2.4±11.2	17.6±52.7	-1.2±0.5	-84.4±10.1
研究组(n=23)					
治疗前	4.2±1.8	56.2±23.1	412.5±81.3	3.5±2.8	387.5±245.6
治疗后	4.9±2.1	68.0±38.1	460.7±105.4	2.7±2.4*	263.4±221.3*
d2 [△]	0.6±1.1	12.5±17.9	48.5±70.2	-0.8±0.4 [#]	-40.8±12.1 [#]

△:为治疗后减去治疗前的差值;*:P<0.05,与对照组治疗后比较;#:P<0.05,与 d1 比较。

表 3 两组母儿并发症及妊娠结局的比较

分组	n	低蛋白血症 [n(%)]	胎盘早剥 [n(%)]	肾功能不全 [n(%)]	HELLP 综合征 [n(%)]	新生儿重度窒息 [n(%)]	围生儿死亡 [n(%)]	妊娠延长天数 (d)
对照组	20	6(30.00)	2(10.00)	2(10.00)	1(5.00)	6(30.00)	2(10.00)	8.3±2.8
研究组	23	8(34.78)	1(4.35)	3(13.04)	1(4.35)	1(4.35)*	1(4.35)	11.9±4.4*

*:P<0.05,与对照组比较。

1.3 监测指标 监测指标包括:(1)收缩压、舒张压;(2)凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FBG)、D-二聚体;(3)24 h 尿蛋白、尿酸、尿素氮、血肌酐、随机尿蛋白/尿肌酐比值;(4)妊娠期并发症、新生儿重度窒息、围生儿死亡、妊娠延长天数;(5)胎动计数、每日 1 次或每周 1~2 次的无负荷试验;(6)每周或隔周 1 次进行超声检查。分别于治疗前、治疗后、每周和终止妊娠前复查监测指标。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量数据用 ̄x±s 表示,配对资料及组间均数比较用 t 检验,计数资料用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗后血压均有所下降,但下降幅度的差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者治疗前后 PT、APTT、FBG 比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,研究组患者血清 D-二聚体水平、24 h 尿蛋白、随机尿蛋白/尿肌酐比值显著低于对照组(P<0.05),但两组患者治疗前、后的血清尿酸、尿素氮、血肌酐比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1、2。研究组患者的新生儿重度窒息发生率明显低于与对照组(P<0.05),而其妊娠延长天数明显多于对照组(P<0.05)。两组患者低蛋白血症、胎盘早剥、HELLP 综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome)的发生率及围生儿死亡率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。43 例患者中,双胎 1 例,围生儿死亡 3 例(胎死宫内 2 例,新生儿死亡 1 例),新生儿重度窒息 7 例。对照组患者中,1 例孕 29⁺² 周孕妇因子痫前期重度合并羊水过少,导致死胎而引产;1 例

孕 28⁺³ 周子痫前期重度合并 HELLP 综合征的孕妇,于剖宫产 4 d 后家属放弃治疗,新生儿死亡。研究组患者中,死胎 1 例,为孕妇于孕 29 周突发胎盘早剥所致。

3 讨论

子痫前期主要的病理生理是广泛性血管内皮细胞损伤,凝血系统失衡,存在明显的血栓形成倾向^[2]。LMWH 治疗早发型子痫前期是基于其较强的抗血栓、抗凝、抗炎及改善微循环作用。子痫前期病情进展快,变化迅速,产前需对母儿进行严密监护,以及时发现病情变化并给予积极处理。子痫前期适时终止妊娠对母儿预后关系极大,本研究根据患者的病情、发病孕周及胎儿宫内状况采取个体化处理,选择恰当的终止妊娠时间,争取较好的母婴结局。

LMWH 治疗后与对照组患者的降压效果相当,LMWH 在控制血压方面无明显效果,但其能抑制新的血栓形成及纤溶系统的激活,在疏通微循环,维护心、肝、肾及胎盘等靶器官功能方面发挥一定的保护作用。

LMWH 治疗后患者血清 D-二聚体水平降低,这源于其抗凝作用^[3-4]:(1)LMWH 能与抗凝血酶Ⅲ结合,灭活凝血酶及一系列凝血因子,抑制凝血系统的激活;(2)通过抗 Xa 活性,抑制大量凝血酶原形成,从而降低血管内微血栓形成;(3)LMWH 可提高血浆纤维蛋白溶解酶原激活剂(plasminogen activator,PA)的浓度,促进组织型 PA 和尿激酶型 PA 的释放,促进微血栓溶解,疏通微循环。

出血是 LMWH 的主要不良反应。本研究在 LMWH 干预后,患者 PT、APTT 未见明显延长,这与国外报道相符^[5]。LMWH 治疗后 FBG 反而升高,其原因可能为:(1)LMWH 抑

制凝血酶活性,抑制 FBG 分解为纤维蛋白单体;(2)随着病情进展,受损的静脉内皮可产生组织因子、vWF(von Willebrand factor)因子及炎症因子,使 FBG 沉积而抑制纤溶系统。

肾脏病变是早发型子痫前期重度的常见并发症之一,24 h 尿蛋白是评估子痫前期肾功能损害程度的重要指标之一,研究表明随机尿蛋白/尿肌酐比值与 24 h 尿蛋白定量呈明显正相关,24 h 尿蛋白水平和随机尿蛋白/尿肌酐比值越高,肾脏损害越重^[6-8]。LMWH 干预后患者 24 h 尿蛋白、随机尿蛋白/尿肌酐比值明显下降,这表明后者也可作为评价 LMWH 改善肾功能疗效的指标。

LMWH 通过多种调节机制保护肾脏:(1)LMWH 本身带大量负电荷,有利于保护肾小球基底膜的电荷屏障,减少肾小球滤过膜的通透性,降低尿蛋白漏出;(2)LMWH 可灭活血管紧张素和血管活性物质,拮抗缩血管物质所致的肾小动脉痉挛,增加肾血流量,改善肾功能;(3)LMWH 可抑制炎症介质释放,减少氧自由基的产生,保护血管内皮细胞及靶器官。多种体外实验及疾病模型已证实 LMWH 有明显的免疫调节、抗炎及抗细胞黏附作用^[9]。于昕和林延峰^[10]研究表明,在大鼠子痫前期模型的肾脏损伤中,LMWH 可下调细胞增殖相关的细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达,避免肾损伤。研究组患者经 LMWH 治疗后,其尿酸、尿素氮、肌酐水平上升,这一方面可能是由于随着病情进展,患者肾功能损害加重所致;另一方面 LMWH 可能通过改善肾脏微循环,使原来蓄积的有害物质释放到血液所致。

子痫前期子宫静脉中滋养细胞大量进入母体循环形成免疫复合物,并在肾脏及胎盘处沉积,导致胎盘血流障碍。LMWH 的作用机制在于:(1)通过抗血栓、抗凝机制疏通微循环,降低子宫胎盘血液循环的阻力指数、脐动脉血流 S/D 比值(收缩期最高峰值/舒张期最低血流速度),促进子宫胎盘血液循环^[11-12];(2)上调胎盘滋养细胞抗凋亡基因 bcl-2 的表达^[13],促进胎盘滋养细胞增殖和侵袭,维持胎盘功能;(3)抑制 FBG 降解为纤维蛋白,减少纤维蛋白在胎盘血管基底膜的沉积,改善宫内环境。本研究证实 LMWH 通过上述作用改善胎盘功能,延长妊娠天数,使新生儿重度窒息率明显下降。当疗程间歇期出现 HELLP 综合征,应停止下一疗程的治疗,及早使用糖皮质激素升高血小板,并积极采用保肝、促胎肺成熟等综合治疗措施;若治疗 8~12 h 后临床症状和检测指标无改善或病情恶化,应尽快终止妊娠^[14-15]。

总之,LMWH 的应用可能改善因子痫前期血管内皮受损所引起高凝状态,保护患者肾功能。LMWH 联合硫酸镁治疗早发型子痫前期可显著延长孕周,改善母儿妊娠结局。

参考文献:

[1] 李丹丹,孟建中,焦炳华.低分子肝素的新作用——抗炎/抗细胞粘附机制的研究进展[J].生物医学工程研究,2008,27(2):133-136.
 [2] 刘宝瑛,钟梅,余艳红,等.妊娠高血压综合征患者血栓前状态功能指标的检测及其意义[J].中华妇产科杂志,2003,38(2):24-27.
 [3] Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications

[J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2006, 35(1/2): 28-35.
 [4] D'ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature [J]. Reprod Sci, 2011, 18(7): 602-613.
 [5] Middeldorp S. Low-molecular-weight heparin to prevent pre-eclampsia; there is no evidence and potential harm [J]. Neth J Med, 2004, 62(3): 69-70.
 [6] 邹勇华,杜新.点时间尿蛋白与尿肌酐比值与 24 h 尿蛋白定量对应关系的研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(6):798-800.
 [7] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 139(2): 137-147.
 [8] Eslamian L, Behnam F, Tehrani ZF, et al. Random urine protein creatinine ratio as a preadmission test in hypertensive pregnancies with urinary protein creatinine ratio [J]. Acta Med Iran, 2011, 49(2): 81-84.
 [9] Christopherson KW 2nd, Campbell JJ, Travers JB, et al. Low-molecular-weight heparins inhibit CCL21-induced T cell adhesion and migration [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(1): 290-295.
 [10] 于昕,林延峰.低分子量肝素对妊娠大鼠肾脏病变的保护作用及机制初步探讨[J].中国应用生理学杂志,2005, 21(2): 212-215.
 [11] Torricelli M, Reis FM, Florio P, et al. Low-molecular-weight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small-for-gestational age infant in women with gestational hypertension [J]. Ultrasound in Med&Bio, 2006, 32(9): 1431-1435.
 [12] Kupferminc M, Rimon E, Many A, et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011, 22(2): 123-126.
 [13] Bose P, Black S, Kadyrov M, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(1): 23-30.
 [14] 曾菲,陈涤瑕,陶春莲,等.妊娠期高血压疾病并发 HELLP 综合征终止妊娠时机及方式的探讨[J].实用妇产科杂志,2005,21(10):620-622.
 [15] Kupferminc MJ, Rimon E, Many A, et al. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(8): 1042-1045.