

低分子肝素钙联合山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期的疗效观察

王伟强¹, 侯小霞^{2*}

1. 西北妇女儿童医院 妇产科, 陕西 西安 710061

2. 西北妇女儿童医院 超声科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨低分子肝素钙联合山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期的临床疗效。**方法** 选取2011年6月—2017年6月在西北妇女儿童医院治疗的早发型重度子痫前期患者156例为研究对象, 随机分为对照组(78例)和治疗组(78例)。对照组患者肌肉注射盐酸消旋山莨菪碱注射液, 10 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组的基础上腹壁皮下注射低分子肝素钙注射液, 2 050 AXaIU/次, 2次/d。两组患者连续治疗1周。比较两组的血压、肾功能指标、妊娠结局及妊娠并发症情况。**结果** 治疗后, 对照组收缩压和平均动脉压明显下降, 治疗组收缩压、舒张压和平均动脉压均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者舒张压和平均动脉压水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者24 h尿蛋白、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的新生儿体质量、存活数、分娩孕周和延长孕龄天数均明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组并发症的发生率分别为15.18%、7.59%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素钙联合山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期具有较好的临床疗效, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 低分子肝素钙注射液; 盐酸消旋山莨菪碱注射液; 早发型重度子痫前期; 血压; 肾功能; 妊娠

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)12-2461-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.038

Clinical observation of low molecular weight heparin calcium combined with anisodamine in treatment of early onset severe preeclampsia

WANG Wei-qiang¹, HOU Xiao-xia²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women and Children Hospital, Xi'an 710061, China

2. Department of Ultrasound, Northwest Women and Children Hospital, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of low molecular weight heparin calcium combined with anisodamine in treatment of early onset severe preeclampsia. **Methods** Patients (156 cases) with early onset severe preeclampsia in Northwest Women and Children Hospital from June 2011 to June 2017 were randomly divided into control (78 cases) and treatment (78 cases) groups. Patients in the control group were intramuscular injection administered with Raceanisodamine Hydrochloride Injection, 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were abdominal subcutaneous injection administered with Low-Molecular-Weight Heparins Calcium Injection on the basis of the control group, 2 050 AXaIU/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, blood pressure, renal function, pregnancy and pregnancy complications in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the systolic pressure and mean arterial pressure in the control group was significantly decreased, the systolic pressure, diastolic pressure and mean arterial pressure in the treatment group was also significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the diastolic pressure and mean arterial pressure in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urine protein, UA, BUN, and Scr levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the body mass of newborns, survival cases, childbirth week,

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 王伟强(1978—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇产科疾病诊治。Tel: 13772028602 E-mail: wangweiqiangkgy@163.com

*通信作者 侯小霞(1977—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为产前超声诊断。E-mail: xiaoxia_hou@126.com

and pregnant duration prolonging in the treatment group was significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of complications in the control and treatment groups were 15.18% and 7.59%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium combined with anisodamine has good clinical efficacy in treatment of early onset severe preeclampsia, which has a certain clinical application value.

Key words: Low-Molecular-Weight Heparins Calcium Injection; Raceanisodamine Hydrochloride Injection; early onset severe preeclampsia; blood pressure; renal function; pregnancy

早发型重度子痫前期发生在妊娠 34 周前,具有发病隐匿、并发症严重、病死率较高的特点^[1]。虽然可以终止妊娠,但常常无法平衡母婴利益,区别于晚发型子痫前期,其主要治疗手段为解除痉挛,控制血压等^[2],并且降低或延缓其并发症的发展是目前主要治疗方向。文献报道,早发型重度子痫患者的血液呈现高凝状态,增加血栓发生率,严重者会导致患者胎儿缺血、缺氧^[3-4]。

低分子肝素具有抗凝血、抗血栓,抗炎和保护血管内皮细胞的作用。山莨菪碱可抑制乙酰胆碱释放,抗 M-胆碱能受体。由于重度子痫前期,细胞内离子代谢失衡,血管神经交接处的运动神经纤维处于兴奋状态,进而导致乙酰胆碱释放增加,诱发血管痉挛,因此,山莨菪碱对早发型重度子痫前期患者有解痉的作用^[5]。本研究从临床角度研究低分子肝素钙联合山莨菪碱在早发型重度子痫前期疾病中的疗效,为子痫前期的临床治疗提供新方法。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2011 年 6 月—2017 年 6 月在西北妇女儿童医院就诊的 156 例早发型重度子痫前期孕妇为研究对象,平均年龄(28.96 ± 3.46)岁,孕龄(32.13 ± 3.97)周,体质量指数(24.79 ± 3.26),孕次(1.46 ± 0.69)次。

纳入标准:所有入选对象均符合《妇产科学》早发型重度子痫前期诊断标准^[6];无其他妊娠期合并症;无高血压、糖尿病及血液系统疾病者;无明显流产史;取得患者本人及家属同意并签署知情同意书者。

排除标准:对低分子肝素钙或山莨菪碱过敏者;肝肾功能损伤者;有出血倾向者;具有先兆子痫者。

1.2 药物

盐酸消旋山莨菪碱注射液由天方药业有限公司生产,规格 1 mL:10 mg,产品批号 20110223、20130428、20150518;低分子肝素钙注射液由 Glaxo Wellcome Production 生产,规格 0.2 mL:2 050 AXaIU,

产品批号 20110329、20130618、20150428。

1.3 治疗方法

随机分为对照组和治疗组,每组各 78 例。对照组年龄(28.64 ± 3.67)岁,孕龄(32.47 ± 3.06)周,体质量指数(24.86 ± 3.17),孕次(1.39 ± 0.75)次。治疗组年龄(29.48 ± 3.28)岁,孕龄(31.82 ± 4.03)周,体质量指数(24.68 ± 3.29),孕次(1.57 ± 0.52)次。两组患者在年龄、体质量指数、孕周和孕次比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有入选患者均接受常规解痉、降压治疗,保证足够休息和基础营养支持。对照组患者肌肉注射盐酸消旋山莨菪碱注射液,10 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上腹壁皮下注射低分子肝素钙注射液,2 050 AXaIU/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 1 周。

1.4 观察指标

采用高血压仪(山东省嘉林电子科技有限公司)测量收缩压、舒张压和平均动脉压;采用 BW-200 尿液分析仪(泰安市康宇医疗器械有限公司)测量 24 h 尿蛋白、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)。记录两组患者新生儿体质量、存活数、分娩孕周等妊娠结果。

1.5 不良反应

记录两组患者治疗期间可能发生的药物相关不良反应。

1.6 统计学处理

应用软件 SPSS 17.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者血压水平比较

治疗后,对照组收缩压和平均动脉压明显下降,治疗组收缩压、舒张压和平均动脉压均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者舒张压和平均动脉压水平明显

低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、UA、BUN 和 Scr 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者比对照组降

低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者妊娠情况比较

治疗后, 治疗组患者的新生儿体质量、存活数、分娩孕周和延长孕龄天数均明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者血压变化水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on the change of blood pressure levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	平均动脉压/mmHg
对照	78	治疗前	161.78 ± 14.97	113.76 ± 11.37	129.46 ± 11.68
		治疗后	148.62 ± 11.89*	108.46 ± 9.62	120.74 ± 9.38*
治疗	78	治疗前	162.89 ± 12.41	114.78 ± 9.68	128.78 ± 10.06
		治疗后	141.68 ± 6.64*	99.87 ± 7.18* [▲]	114.16 ± 6.13* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 2 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h 尿蛋白/(g·24 h ⁻¹)	UA/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(μmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)
对照	78	治疗前	8.67 ± 2.53	386.37 ± 59.96	6.87 ± 1.69	113.38 ± 29.06
		治疗后	7.19 ± 2.12*	337.56 ± 47.76*	6.31 ± 1.91*	104.79 ± 21.87*
治疗	78	治疗前	8.98 ± 2.34	370.92 ± 61.74	6.63 ± 1.67	107.69 ± 37.76
		治疗后	6.31 ± 1.95* [▲]	298.92 ± 73.36* [▲]	5.27 ± 1.78* [▲]	87.69 ± 1.95* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者妊娠结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pregnancy between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	新生儿体质量/g	新生儿存活数/例	分娩孕周/周	延长孕龄天数/d
对照	78	1 332.75 ± 352.26	74	32.87 ± 0.56	8.35 ± 3.69
治疗	78	1 794.72 ± 379.33*	78*	36.55 ± 0.61*	12.64 ± 2.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组患者妊娠并发症情况比较

两组患者均出现宫缩乏力、产后出血及胎盘早剥等并发症, 其中对照组共发生 15 例, 发生率为 15.18%, 明显高于治疗组发生 6 例的 7.59%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

全球因早发型重度子痫导致孕产妇死亡为 5~6 万例^[7], 前期患者出现并发症较早, 其基本病理生理变化主要为小动脉痉挛, 器官血流量下降, 发生率高于晚期患者, 且可能导致严重高血压、大量蛋白尿及心脑血管系统损伤^[8-9]。解痉、降压、抗凝

剂保护血管内皮细胞是目前早发型重度子痫的主要治疗方法^[10]。

低分子肝素具有抗凝抗血栓形成作用, 为肝素通过酶或其他方式产生的小分子产物, 作用于 X 凝血因子, 能够抑制凝血酶原转化成凝血酶^[11]。研究表明, 低分子肝素对内、外源性凝血途径均有影响, 与普通肝素相比, 其发生血小板减少及骨质疏松的不良反应较低, 对胎儿安全, 受到临床关注^[12-14]。

重度子痫前期细胞内离子代谢失衡, 促进运动神经纤维呈现兴奋状态, 导致乙酰胆碱释放增加, 进而引发血管痉挛状态, 山莨菪碱具有较好抗 M 胆

碱能作用,并且能够改善子宫和胎盘血压循环状态,有利于胎儿生长发育,改善脑部微循环^[15]。

治疗后,结果显示治疗组降压效果比对照组明显,治疗后两组患者肾功能均有一定改善,且治疗组患者 UA、BUN 和 Scr 水平较对照组降低更显著,同时联合用药能够降低妊娠并发症发生率。

综上所述,低分子肝素钙联合山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期患者,疗效显著,患者容易接受,能够降低孕妇血压,促进胎儿成长,改善母婴结局。

参考文献

- [1] 刘倩倩. 早发型重度子痫前期合并多器官功能障碍综合征的临床分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [2] 金丰梅, 伍 丹. 早发型重度子痫前期的期待治疗探讨 [J]. 当代医学: 学术版, 2008, (1): 30-32.
- [3] 黎 燕, 韩志萍, 王 芳, 等. 早发型重度子痫前期母血中抗磷脂抗体及血栓前状态变化的研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(18): 108-112.
- [4] 胡 娟, 余信强, 叶 枫. 早发型子痫前期患者血小板参数、凝血指标及相关蛋白测定的临床意义 [J]. 世界临床药物, 2016, 37(4): 250-253.
- [5] 刘 艳, 赖 婷, 方有珍. 硫酸镁与山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期临床对照研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(3): 161-163.
- [6] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版 北京: 人民卫生出版社, 2004: 260-262.
- [7] Groenhof T K J, van Rijn B B, Franx A, *et al.* Preventing cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: Searching for the how and when [J]. *Eur J Prev Cardiol* 2017, 24(16): 1735-1745.
- [8] 李红梅. 早发型重度子痫前期合体滋养细胞外囊泡的差异蛋白质组学研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [9] 周紫琼. 早发型重度子痫前期的临床特点及围产儿死亡的高危因素分析 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2014, 5(2): 57-58.
- [10] 魏东红, 朱信强. 抗凝治疗与常规方法结合用于早发型重度子痫前期期待治疗的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(16): 2298-2299.
- [11] 崔文华, 葛 军, 李 娜, 等. 低分子肝素钙改善妊娠晚期血钙、FIB、D-二聚体水平预防产后出血的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(23): 3751-3752.
- [12] 任丽萍, 陈维娜, 蔡蓓琨, 等. 低分子量肝素钙治疗早发型重度子痫前期的临床研究 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2016, 12(5): 576-582.
- [13] Ayad S W, Hassanein M M, Mohamed E A, *et al.* Maternal and fetal outcomes in pregnant women with a prosthetic mechanical heart valve. [J] *Clin Med Insights Cardiol.* 2016, 10: 11-17.
- [14] 于 燕, 任利容, 张 锐, 等. 低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(5): 663-665.
- [15] 叶海琼. 硫酸镁与山莨菪碱治疗早发型重度子痫前期临床对照分析 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(10): 71-72.