

盐酸川芎嗪注射液联合低分子肝素钙治疗早发型重度子痫前期的临床研究

赖金荃

海南省第三人民医院 妇产科, 海南 三亚 572100

摘要: **目的** 探讨盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 5 月海南省第三人民医院收治的 126 例早发型重度子痫前期患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组患者腹壁皮下注射低分子量肝素钙注射液, 50~85 U/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液, 2 支加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中, 2~3 h 滴完, 1 次/d。两组患者均连用 5 d 后休息 2 d, 每周重复 1 个疗程, 终止妊娠前 24 h 停药。比较两组患者的平均动脉压、24 h 尿蛋白定量、凝血功能指标、D-二聚体 (D-D) 水平、新生儿出生体质量、Apgar 评分和死亡率。**结果** 治疗后, 两组平均动脉压和 24 h 尿蛋白定量均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组平均动脉压和 24 h 尿蛋白定量明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组纤维蛋白原 (FIB)、D-D 水平均明显下降, 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 FIB、D-D 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, 治疗组新生儿死亡率明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期可改善患者临床症状和血液高凝状态, 降低新生儿死亡率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸川芎嗪注射液; 低分子量肝素钙注射液; 早发型重度子痫前期; 平均动脉压; 纤维蛋白原; D-二聚体

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)07- 2103 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.067.037

Clinical study on Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with low molecular weight heparin calcium in treatment of early onset severe preeclampsia

LAI Jin-quan

Department of Obstetrics and Gynecology, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572100, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection in treatment of early onset severe preeclampsia. **Methods** Patients (126 cases) with early onset severe preeclampsia in the Third People's Hospital of Hainan Province from January 2017 to May 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were subcutaneously injected with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection, 50 — 85 U/kg, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 2 bottles were added into 250 mL of 5% Glucose Injection, and dripped 2 — 3 h, once daily. Patients in two groups were treated for 5 d, and stopped it for 2 d, and repeated one course of treatment every week. The drug was discontinued 24 h before the termination of pregnancy. After treatment, the mean arterial pressure, 24 h urine protein, coagulation function indexes, D-D level, birth weight, Apgar score, and mortality in two groups were compared. **Results** After treatment, the mean arterial pressure and 24 h urine protein in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the mean arterial pressure and 24 h urine protein in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FIB and D-D in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the FIB and D-D in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, neonatal mortality in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Low Molecular

收稿日期: 2019-01-31

作者简介: 赖金荃 (1983—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为妇产科。E-mail: 931175995@qq.com

Weight Heparin Calcium Injection in treatment of early onset severe preeclampsia can improve clinical symptoms and blood hypercoagulability, and reduce neonatal mortality, which has a certain clinical application value.

Key words: Ligustrazine Hydrochloride Injection; Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection; early onset severe preeclampsia; mean arterial pressure; FIB; D-D

重度子痫前期是一种妊娠期特有的严重并发症,其发病机制十分复杂,孕妇主要表现为高血压、蛋白尿、水肿等,严重危害母婴健康^[1]。早发型重度子痫前期主要发生在妊娠34周前,对孕妇的危害极大^[2]。目前早发型重度子痫前期的治疗主要是改善血液高凝状态,从而延缓其并发症的发生发展进程。低分子肝素钙具有降脂、抗血栓、抗凝、抗炎和保护血管内皮细胞的作用^[3]。盐酸川芎嗪注射液为中药制剂,具有降低平滑肌收缩性、兴奋性的作用^[4]。本研究选取海南省第三人民医院收治的126例早发型重度子痫前期患者为研究对象,采用盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年5月海南省第三人民医院收治的126例早发型重度子痫前期患者作为研究对象,其中患者平均年龄(28.2 ± 5.2)岁;经产妇48例,双胎5例;平均收缩压(156.6 ± 8.6) mmHg (1 mmHg = 133 Pa),平均舒张压(101.9 ± 6.9) mmHg。

纳入标准:符合《妇产科学》相关诊断标准^[5];无严重组织器官疾病;无其他妊娠合并症;无重要器官受累症状;患者均知情同意。

排除标准:有出血性疾病、出血倾向者;有肝素变态反应史者;肝、肾功能明显异常者;眼底出血者;颅内高压症状者。

1.2 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各63例。对照组平均年龄(28.2 ± 5.3)岁;经产妇22例,双胎3例;平均收缩压(155.2 ± 8.1) mmHg,平均舒张压(101.5 ± 7.5) mmHg。治疗组平均年龄(28.2 ± 5.3)岁;经产妇26例,双胎2例;平均收缩压(157.6 ± 8.5) mmHg,平均舒张压(102.6 ± 6.8) mmHg。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均常规降压,解痉,镇静,合理扩容,适当利尿,加强营养。对照组患者腹壁皮下注射低分子量肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公

司生产,规格1.0 mL:5 000 AXa单位,产品批号20160508),50~85 U/kg,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液(北京赛升药业股份有限公司生产,规格2 mL:40 mg;产品批号20161208),将2支加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,2~3 h滴完,1次/d。两组均连用5 d后休息2 d,每周重复1个疗程,终止妊娠前24 h停药。每周复查B超,每3天复查24 h尿蛋白定量,每2天复查胎心监测。

1.3 观察指标

1.3.1 平均动脉压和24 h尿蛋白定量 采用常规测压方法测量患者平均动脉压;采用磺基水杨酸法测定24 h尿蛋白定量。

1.3.2 凝血功能指标和D-二聚体(D-D) 患者于治疗前后采集空腹静脉血5 mL,使用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪,采用凝固法检测血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶原时间(APTT);采用Clauss法检测纤维蛋白原(FIB)水平;采用ELISA法测定D-D水平。

1.3.3 体质量测定 使用KY-RGZ-120身高体重秤(河南乐佳电子科技有限公司提供)测量两组新生儿出生后1 d的体质量,测量数据精确到5 g。

1.3.4 Apgar评分^[6] 在新生儿出生后根据颜色、心率、呼吸、肌张力、对刺激的反应5项体征作出Apgar评分,总分为10分,得分与新生儿身体状况呈正比。患儿Apgar评分0~3分为重度窒息,4~7分为轻度窒息,8~10分表示正常。

1.3.5 死亡率 观察比较两组新生儿出生后30 d内窒息、死亡情况,其中死亡率=死亡例数/总例数。

1.4 不良反应观察

记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

所有资料均采用SPSS 22.0软件进行分析处理。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并行 t 检验。

2 结果

2.1 两组平均动脉压和24 h尿蛋白定量比较

治疗后,两组平均动脉压和24 h尿蛋白定量均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$)；治疗后，治疗组平均动脉压和 24 h 尿蛋白定量均明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组凝血功能指标和 D-D 比较

治疗后，两组 FIB、D-D 水平均明显下降，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 FIB、D-D 明显低于对照组，两组

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 PT、TT、APTT 均无显著变化，见表 2。

2.3 两组新生儿结局比较

治疗后，两组新生儿出生体质量、Apgar 评分比较差异无统计学意义；治疗组新生儿死亡率明显低于对照组，两组死亡率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组平均动脉压和 24 h 尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on mean arterial pressure and 24 h urine protein between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	平均动脉压/mmHg		24 h 尿蛋白定量/(g·d ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	137.85 ± 8.76	113.56 ± 8.15*	10.11 ± 3.12	7.32 ± 2.19*
治疗	63	138.55 ± 9.58	101.58 ± 8.25* [▲]	10.08 ± 3.25	5.05 ± 2.10* [▲]

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

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

表 2 两组凝血功能指标和 D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

Table 2 Comparison on coagulation function indexes and D-D levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	观察时间	PT/s	TT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	11.37 ± 2.45	13.76 ± 2.32	29.56 ± 5.45	5.22 ± 0.98	3.56 ± 0.51
	治疗后	12.12 ± 2.45	14.06 ± 2.45	30.78 ± 5.89	3.60 ± 0.87*	2.20 ± 0.22*
治疗	治疗前	11.22 ± 2.51	13.81 ± 2.12	30.52 ± 5.23	5.15 ± 0.93	3.54 ± 0.58
	治疗后	12.25 ± 2.33	14.15 ± 2.33	31.46 ± 5.66	2.35 ± 0.78* [▲]	1.56 ± 0.22* [▲]

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 两组新生儿出生体质量、Apgar 评分和死亡率比较

Table 3 Comparison on birth weight, Apgar score, and mortality between two groups

组别	n/例	出生体质量/g	Apgar 评分	死亡/例 (%)
对照	63	1 823.60 ± 235.8	6.30 ± 2.85	13 (20.63)
治疗	63	1 985.63 ± 275.15	6.85 ± 3.02	6 (9.52)*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中，两组患者均没有出现恶心、呕吐、心慌、头晕等不良反应。

3 讨论

早发型重度子痫前期是一种以蛋白尿、高血压为主要临床表现的临床综合征，其病理基础为血液高凝，即内皮细胞损伤和激活导致大量组织因子触发凝血过程，同时抑制纤溶，促进血小板聚集^[7]。此外，机体内凝血酶活力上升也是血液呈高凝状态的主要原因之一。因此改善血液高凝状态对于早发

型重度子痫前期的治疗具有重要意义^[8]。

低分子肝素在预防静脉血栓、改善妊娠结局方面具有一定的优势。低分子肝素是一种新型抗凝血酶III依赖性抗血栓形成药，具有抑制微血栓形成、改善肾小球微循环的作用，同时不影响纤维蛋白原与血小板的结合和血小板的聚集，出血可能性小^[9]。低分子肝素比肝素的半衰期长，作用持久，且不良反应明显减少，近年来在重度子痫前期的治疗方面展现了一定的优势^[10]。血清钙下降是造成妊娠高血压疾病发生的主要原因之一，而低分子肝素钙可以

在血浆中以钙盐的形式发挥作用,帮助调整细胞内外钙平衡,改善高血压状态^[11]。盐酸川芎嗪注射液属于新型钙离子拮抗剂,具有防止钙内流、改善血管平滑肌细胞收缩性和兴奋性、降低平均动脉压的作用^[12]。本研究结果显示,治疗后,两组患者平均动脉压和24h尿蛋白定量均显著下降($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$),提示盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期可起到扩张血管、降压的作用,改善早发型重度子痫前期的临床症状。新生儿结局结果显示,治疗组新生儿死亡率明显低于对照组($P<0.05$),提示经治疗后新生儿死亡率显著降低。

PT、TT、APTT和FIB是体内传统凝血功能检测的常用指标,可反映体内凝血因子水平。PT延长预示有血液高凝状态的产生;TT主要提示凝血酶时间,其值延长提示血浆中纤维蛋白原水平降低;APTT延长也提示血栓性疾病的发生;FIB是一种凝血因子,是凝血系统血栓形成的必需蛋白,在感染早期呈现升高表现^[13-15]。D-D是一种继发性纤溶的特有代谢物,当发生肺动脉栓塞时,血管内血栓形成会导致继发性血浆纤溶酶活性上升,相应D-D水平随之增高^[16-17]。本研究中,治疗后,两组患者FIB、D-D均明显下降($P<0.05$);且治疗后治疗组FIB、D-D明显低于对照组($P<0.05$),结果显示,盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期可改善患者的血液高凝状态。

综上所述,盐酸川芎嗪注射液联合低分子量肝素钙注射液治疗早发型重度子痫前期可改善患者临床症状和血液高凝状态,降低新生儿死亡率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孙彩萍. 早发型重度子痫前期临床特点及围生结局分析 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(5): 466-467.
- [2] 苗 艳. 探究早发型重度子痫前期发病及临床特点 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(43): 8405.
- [3] 许文静, 张伟强, 樊绮云. 低分子量肝素钙用于早发型重度子痫前期对患者血浆Hey及新生儿的影响 [J]. 海峡

药学, 2016, 28(6): 165-166.

- [4] Sohlberg S, Wikstrom A K, Olovsson M, *et al.* *In vivo* ³¹P-MR spectroscopy in normal pregnancy, early and late preeclampsia: a study of placental metabolism [J]. *Placenta*, 2014, 35(5): 318-323.
- [5] 丰有吉, 沈 铿. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 74.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 224-225.
- [7] 赵 舒, 严 滨. 子痫前期与全身炎症反应关系的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2017, 13(5): 616-620.
- [8] 赖香梅, 魏 红. 早发型重度子痫前期凝血功能变化及抗凝治疗的临床研究 [J]. 哈尔滨医药, 2017, 37(1): 47-48.
- [9] 崔红莲, 邢 英, 李 红, 等. 低分子量肝素钙改良注射方法效果观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(8): 83-84.
- [10] 何玉娥, 余珊珊, 林 红, 等. 低分子量肝素治疗早发型重度子痫前期的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(5): 55-57.
- [11] 段红丽, 洪小山. 低分子量肝素治疗重度子痫前期合并胎儿生长受限疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(24): 81-83.
- [12] 孟红娟, 周 萍, 朱一麟, 等. 丹参注射液联合川芎嗪注射液中医法改善重度子痫前期患者病情严重程度的临床研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(4): 357-360.
- [13] 秦秀云, 贾 晶. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血栓前状态指标水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(21): 72-74.
- [14] Simonazzi G, Capelli I, Curti A, *et al.* Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin monitoring in normal pregnancy versus pregnancies complicated by pre-eclampsia [J]. *In Vivo*, 2015, 29(1): 117-121.
- [15] 卡米拉·合亚斯丁, 郝立君, 杨丽玮. 凝血及纤溶功能联合检测在妊娠高血压综合征患者中的临床价值 [J]. 重庆医学, 2016, 45(1): 17-18.
- [16] 郝立君, 刘红春, 卡米拉, 等. D-二聚体在血栓性疾病中的临床研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(11): 1410-1411.
- [17] 于光彩, 菅向东, 孙 婧, 等. D-二聚体相关疾病研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(3): 367-369.