

阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征的疗效观察

李秀珍, 徐倩*, 宋永慧

临沂市人民医院 产科一病区, 山东 临沂 276003

摘要: 目的 探讨阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征(HDP)的临床疗效。方法 选取2019年1月—2020年11月于临沂市人民医院产科确诊并治疗的114例HDP患者作为研究对象,根据治疗方法的不同,将患者分为对照组和试验组,每组各57例。对照组静脉滴注硫酸镁注射液,20 g与1 000 mL的葡萄糖注射液充分混合,滴速:1~1.5 g/h;1次/d。试验组在对照组的基础上口服阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。4周为1个疗程,两组连续治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效和顺产率,同时比较两组治疗前后的平均动脉压(MAP)水平、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)水平。结果 治疗后,试验组总有效率为96.5%,显著高于对照组的78.9% ($P<0.05$)。治疗后,两组各时间点MAP水平均显著降低 ($P<0.05$);且试验组的MAP水平显著低于同期对照组 ($P<0.05$)。治疗后,两组PT、APTT及TT均显著延长, FIB水平显著降低 ($P<0.05$);试验组凝血功能指标显著优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后,试验组顺产率显著高于对照组 ($P<0.05$)。结论 阿司匹林联合硫酸镁治疗HDP可显著降低MAP和FIB水平,延长APTT、TT及PT,提高HDP患者的顺产率。

关键词: 阿司匹林; 硫酸镁; 妊娠期高血压; 平均动脉压; 凝血功能

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2021) 12-2641-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.017

Effect of aspirin combined with magnesium sulfate on hypertensive syndrome of pregnancy

LI Xiuzhen, XU Qian, SONG Yonghui

The first Department of Obstetrics, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of aspirin combined with magnesium sulfate in the treatment of hypertensive syndrome of pregnancy (HDP). **Methods** A total of 114 HDP patients diagnosed and treated from January 2019 to November 2020 were selected as the study subjects. According to different treatment methods, the patients were divided into control group and experimental group, with 57 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Magnesium Sulfate Injection, 20 g added into 1 000 mL glucose injection, the drip rate was 1 — 1.5 g/h, once daily. Patients in the experimental group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets 100 mg/time, once daily on the basis of control group. Four weeks was a course of treatment, and the two groups were treated for two courses. Clinical efficacy and birth rate of two groups were observed, and the mean arterial pressure (MAP), prothrombin time (PT), APTT, TT, and FIB levels before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was 96.5%, which was significantly higher than 78.9% of control group ($P < 0.05$). After treatment, MAP level at each time node in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). The MAP level in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PT, APTT and TT in two groups were significantly prolonged, FIB level was significantly decreased ($P < 0.05$). The coagulation function index of the experimental group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the birth rate of experimental group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aspirin combined with magnesium sulfate in treatment of HDP can significantly reduce MAP and FIB levels, prolong APTT, TT and

收稿日期: 2021-07-22

基金项目: 临沂市科技发展计划项目(201213020)

第一作者: 李秀珍(1965—),女,本科,副主任医师,研究方向为各种难产及高危妊娠处理,尤其在母儿血型不合、妊娠合并糖尿病等方面有更深入的研究。E-mail: xiuzhenli1111@163.com

*通信作者: 徐倩(1977—),女,主治医师,研究方向为妊娠期高血压疾病、妊娠糖尿病等合并症的诊治。E-mail: xuqiansd@sina.com

PT, and improve the vaginal delivery rate of HDP patients.

Key words: aspirin; magnesium sulfate; hypertension during pregnancy; mean arterial pressure; coagulation function

虽然妊娠属于一项生理性的过程,但是伴随着不断增加的孕周,妊娠女性的机体会出现部分改变,最常见的包括脏器功能改变、血脂水平升高、凝血功能异常及血容量水平增加等^[1]。在正常的情况下,上述改变的主要目的是为适应妊娠、分娩及正常的胎儿生长和发育^[2]。但是如果这部分改变成为病理性,就会导致女性在妊娠过程中发生相关并发症。妊娠过程当中一种最常见的并发症就是妊娠期高血压(HDP),而子痫及子痫前期甚至会影响到母胎生命。HDP在临床当中的表现主要为水肿、蛋白尿及显著升高的血压;而HDP的病理基础则为小动脉痉挛。随着HDP的持续发展,会导致孕妇出现一系列的相关并发症及脏器损伤。正因如此,HDP是临床一直以来的研究重点及热点。目前临床治疗方式主要为降压治疗,而硫酸镁能够对血压水平进行有效调节、扩张外周血管,增加心排出量,对运动神经进行抑制,但是单一用药治疗的效果并不十分理想^[3]。研究指出,阿司匹林能够使花生四烯酸(AA)提前与环氧化酶(COX)互相结合,进而抑制机体生成血栓素A₂,使血管阻力、血压降低^[4]。本研究选取临沂市人民医院在2019年1月—2020年11月确诊并治疗的114例HDP患者,采用阿司匹林联合硫酸镁治疗,探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年11月本院产科确诊并治疗的114例HDP患者作为研究对象,年龄24~40岁,平均年龄(31.3±3.3)岁;孕周20~30周,平均孕周(24.3±2.3)周;初产妇82例;受教育情况:大学及以上53例,高中42例,初中及以下19例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)诊断依据为《妊娠期高血压疾病的诊断与治疗》^[5];符合临床中对妊娠期高血压的诊断;(2)年龄24~40岁;(3)孕周20~30周;(4)舒张压(DBP)90~105 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa);收缩压(SBP)140~155 mm Hg;(5)妊娠前未合并高血压;(6)妊娠前未合并糖尿病;(7)自愿接受研究。

排除标准:(1)重度HDP;(2)合并严重的脏器(肾脏、肝脏及心脏)功能障碍;(3)合并相关血液类相关疾病者;(4)合并其他的相关妊娠期合并症者;(5)过敏体质者;(6)合并精神障碍或异常者。

1.3 方法

两组均接受常规治疗。指导患者在休息的时候尽量呈侧卧位,强化营养支持,指导饮食、确保患者可以摄入充足的热量及蛋白质。对照组静脉滴注硫酸镁注射液[上海锦帝九州药业(安阳)有限公司,国药准字H41023035,规格:10 mL:2.5 g,生产批号:190126、200406],20 g与1 000 mL的葡萄糖注射液充分混合,滴速:1~1.5 g/h;1次/d。试验组在对照组的基础上口服阿司匹林肠溶片(湖南新汇制药有限公司,国药准字H43021756,规格:50 mg/片,生产批号:190148、200811),100 mg/次,1次/d。两组均4周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准 参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6]来制定此次研究的疗效评估标准。治愈:经治疗后,患者的相关临床体征表现,如水肿、视力模糊及头痛等全部消失,血压<140 mm Hg/90 mm Hg;且经实验室检查结果提示未出现蛋白尿。临床好转:经治疗后,患者的相关临床体征表现,如水肿、视力模糊及头痛等较治疗前显著好转改善,舒张压:90~100 mm Hg或收缩压:140~150 mm Hg;且经实验室检查结果提示,24 h尿蛋白<0.5 g。无效:经治疗后,患者的相关临床体征表现,如水肿、视力模糊及头痛等较治疗前未发生任何的好转改善;且经实验室检查结果提示,尿蛋白等与治疗前无改变,血压>150 mm Hg/100 mm Hg。

总有效率=(治愈+临床好转)例数/总例数

1.4.2 血压水平 两组治疗后采集各个时间节点下的平均动脉压(MAP)水平,给予所有患者均佩戴合适型号的血压袖带,对MAP水平进行监测。 $MAP = (SBP + DBP \times 2) / 3$,每隔6~12 h对患者进行2次血压的测量,将平均值水平作为研究数据。

1.4.3 凝血功能指标 两组在治疗前后采集患者肘部静脉样本血液4 mL,使用全自动分析仪检测凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)水平。

1.4.4 分娩情况 观察两组患者的分娩情况。计算顺产率。

1.4.5 观察两组患者的不良反应发生情况,包括恶心呕吐、头痛、腹痛等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.2 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,运用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法的不同,将患者分为对照组和试验组,每组各 57 例。对照组平均年龄(31.1 ± 3.1)岁,平均孕周(24.5 ± 2.1)周;初产妇 40 例;受教育情况:大学及以上 27 例,高中 20 例,初中及以下 10 例。试验组平均年龄(31.2 ± 3.0)岁,平均孕周(24.3 ± 2.3)周;初产妇 41 例;受教育情况:大学及以上 26 例,高中 22 例,初中及以下 9 例。两组在基线资料(性别、年龄、孕周、教育水平)方面差异不显著,具有可比性;且经伦理委员会审核批准(YX200216)。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,试验组总有效率为 96.5%,显著高于对照组的 78.9%($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组 MAP 水平比较

治疗后,两组各个时间节点下 MAP 水平均显著

降低($P < 0.05$);且试验组的 MAP 水平显著低于同期对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.4 两组 PT、APTT、TT 及 FIB 水平比较

治疗后,两组 PT、APTT 及 TT 均显著延长,FIB 水平显著降低($P < 0.05$);试验组凝血功能指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.5 分娩情况

治疗后,试验组顺产率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.6 不良反应

治疗过程中两组均发生相关不良反应,其中试验组出现恶心呕吐 1 例、头痛 1 例;不良反应总发生率为 3.5%;对照组出现恶心呕吐 3 例、头痛 2 例、腹痛 1 例,不良反应总发生率为 10.5%,试验组不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

在整个围生期过程当中导致母婴存在死亡风险的 1 项主要原因为 HDP,是现阶段的一种临床急重症。目前临床中并没有完全明确导致 HDP 发生的相关机制,现有研究证实,导致 HDP 发生的 1 个中心环节就是在妊娠过程中女性体内发生内环境

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	临床好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	22	23	12	78.9
试验	57	35	20	2	96.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 MAP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MAP level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MAP/mm Hg		
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月
对照	57	125.3 $\pm$ 3.8	120.4 $\pm$ 2.6*	110.2 $\pm$ 1.7*
试验	57	126.7 $\pm$ 2.7	115.1 $\pm$ 2.2**	103.1 $\pm$ 1.4**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同期对照组比较: ** $P < 0.05$ (1 mm Hg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group at the same period (1 mm Hg = 133 Pa)

表 3 两组 PT、APTT、TT 及 FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of PT, APTT, TT, and FIB levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	57	治疗前	10.1 $\pm$ 2.2	32.1 $\pm$ 3.6	15.0 $\pm$ 2.1	5.4 $\pm$ 0.5
		治疗后	10.6 $\pm$ 2.3*	33.1 $\pm$ 3.5*	16.1 $\pm$ 2.6*	5.0 $\pm$ 0.4*
试验	57	治疗前	10.0 $\pm$ 2.4	32.0 $\pm$ 3.3	15.1 $\pm$ 2.2	5.5 $\pm$ 0.4
		治疗后	11.9 $\pm$ 3.5**	35.7 $\pm$ 4.1**	17.9 $\pm$ 2.9**	4.2 $\pm$ 0.3**

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4 两组分娩情况比较

Table 4 Comparison of delivery conditions between two groups

组别	n/例	顺产		剖宫产	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	57	21	35.1	36	63.2
试验	57	40	70.2*	17	29.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

平衡紊乱,并损伤血管内皮系统^[7]。HDP的病理特征则主要为包括胎盘在内的相关脏器官发生凝血功能障碍及灌注不足、广泛的全身性小血管痉挛。对HDP基本的生理及病理变化进行概括,主要为细小血管发生痉挛,增大外周阻力,增强各种凝血因子功能及血小板功能,增大血液的黏稠度,降低纤溶酶原活性及抗凝血因子活性,血液高凝,对器官组织的血液灌注量产生影响,使得机体表现出相关临床症状,如水肿、蛋白尿及高血压等。还有学者指出,HDP在发病机制方面跟胎盘氧化应激之间存在关系^[8]。相比正常孕妇,HDP患者胎盘当中会增多生成硝基酪氨酸,同时相应的也会增加生成脂质过氧化物,降低超氧化物歧化酶(SOD)水平,使得机体因胎盘缺氧及滋养细胞浸润而继发出现相关损伤^[9]。但不管其中任何一个学说仅能对其某一方面进行解释,并不能进行全面解释。

正常生理状态之下,血栓素 A_2 (TXA_2)跟内皮素(ET)之间会共同对血管收缩产生调节作用,同时在释放前列腺素 I_2 (PGI_2)及内皮细胞舒张因子(EDRF)之间表现出比例关系,使得机体能够维持动态性的平衡^[10]。HDP时会损伤机体的血管内皮细胞,激活凝血系统,增强内皮细胞对ET的合成能力,大量释放ET入血,增加产生 TXA_2 ,导致小动脉发生痉挛,减少分泌 PGI_2 、一氧化氮及内皮源性舒张因子(EDRF),导致舒张及收缩因子比例失衡,升高血压。本研究结果提示,试验组治疗后各个时间节点下的MAP水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。

阿司匹林是白色的一种结晶性粉末或结晶,其主要作用为抑制血小板的聚集、对血液的高凝状态进行改善,预防形成血栓^[11]。阿司匹林的主要作用机制为能够对机体合成 PGI_2 过程当中的COX活性产生抑制作用,进而使得胎盘绒毛及动脉当中减少合成 TXA_2 。而阿司匹林小剂量(≤ 100 g)应用时,并不会对合成 PGI_2 产生抑制,能够对 PGI_2/TXA_2 进行调节,血管降低对相关活性物质所产生的敏感性,扩张血管,降低周围的循环阻力,组织灌流得以

改善;同时还能够缓解血小板聚集^[12]。此外,阿司匹林还能够通过防止形成血栓,对子宫血液循环产生促进作用,使得胎盘及胎儿的血流量得以增加。有相关研究^[13]指出,阿司匹林还能够降低表达炎症因子及环氧化酶-2(COX-2),使得滋养细胞侵袭得到降低及缓解。

检测PT、APTT、TT及FIB水平能够对机体的凝血状态进行有效的反映,FIB是由机体肝细胞所合成的球蛋白物质之一,是检测机体纤溶系统功能的一种常用指标,跟凝血酶活性之间存在密切关系^[14]。本研究结果提示,试验组治疗后PT、APTT及TT水平均比对照组治疗后显著延长($P < 0.05$);试验组治疗后FIB水平显著低于对照组($P < 0.05$)。结果提示,联合使用阿司匹林可有效地改善HDP患者体内的异常凝血状态。本研究结果提示,试验组顺产率比对照组更高($P < 0.05$)。结果提示,联合使用阿司匹林,可显著提高HDP患者的顺产率。HDP在临床中进行治疗时的主要目的为有效控制病情,最大程度地延长孕周,尽可能确保母婴安全。本研究结果表明阿司匹林可以对HDP进行有效的防治,从而使得孕妇能够足月分娩,降低发生剖宫产的比率。

综上所述,阿司匹林联合硫酸镁治疗HDP可显著降低MAP和FIB水平,延长APTT、TT及PT,提高HDP患者的顺产率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋 萌,林建华.妊娠期血液系统生理变化[J].实用妇产科杂志,2016,32(9): 641-643.
Jiang M, Lin J H. Physiological changes of blood system during pregnancy [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2016, 32 (9): 641-643.
- [2] 曾甲子.妊娠期女性血液生理变化[J].大医生,2019,4 (2): 146-147.
Zeng J Z. Physiological changes of blood in pregnant women [J]. Doctor, 2019, 4(2): 146-147.

- [3] 徐 嵘. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗对重症妊娠期高血压患者血压、血清同型半胱氨酸及C-反应蛋白水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1028-1030.
Zheng R. Effects of magnesium sulfate combined with labetalol on blood pressure, serum homocysteine and C-reactive protein levels in patients with severe gestational hypertension [J]. Matern Child Heal Care China, 2018, 33 (5): 1028-1030.
- [4] 王改华, 孙红艳. 小剂量阿司匹林肠溶片对改善妊娠高危患者127例凝血功能临床价值研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 389-392.
Wang G H, Sun H Y. Clinical effect of low dose Aspirin Enteric-coated Tablets in improving coagulation function in 127 patients with high risk of pregnancy induced hypertension [J]. Shaanxi Med J, 2019, 48(3): 389-392.
- [5] 张为远, 翟桂荣. 妊娠期高血压疾病的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2009.
Zhang W Y, Zhai G R. *Diagnosis and Treatment of Hypertensive Diseases During Pregnancy* [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2009.
- [6] 杨 孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
Yang Z, Zhang W Y. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: A clinical practice guideline in China (2020) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2020(4): 227-238.
- [7] 刘燕燕, 陈汉平. 妊娠征与血管内皮细胞损伤 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(3): 6-7.
Liu Y Y, Chen H P. Pregnancy induced hypertension and vascular endothelial cell injury [J]. Chin J Birth Health Hered, 2007, 15(3): 6-7.
- [8] 刘嗣超, 颜红丽. 子痫前期患者血管生成调节因子和氧化应激标志物水平与不良妊娠结局的相关性 [J]. 检验医学, 2018, 33(8): 686-691.
Liu S C, Yan H L. Correlation of angiogenesis regulation factors and oxidative stress markers with adverse pregnancy in preeclampsia patients [J]. Lab Med, 2018, 33(8): 686-691.
- [9] 袁靖中, 周 强, 杨 凯, 等. 子痫前期患者血清Treg细胞含量及超氧化物歧化酶水平变化的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(9): 1196-1197, 1200.
Yuan J Z, Zhou Q, Yang K, et al. Clinical significance of the changes of serum Treg cells content and superoxide dismutase levels in patients with preeclampsia [J]. Int J Lab Med, 2017, 38(9): 1196-1197, 1200.
- [10] 王晨虹, 李 玲, 左泽志, 等. 内皮素、前列环素与血栓素在妊娠高血压综合征发病中的作用 [J]. 湖南医学, 1999, 16(3): 161-162.
Wang C H, Li L, Zuo Z Z, et al. Roles of endothelin, prostacyclin and thromboxane in the pathogenesis of pregnancy induced hypertension syndrome [J]. Hunan Med J, 1999, 16(3): 161-162.
- [11] Galstian G M, Polevodova O A, Yakovleva E, et al. Monitoring of recombinant activated coagulation factor VII (rFVIIa) therapy in patients (pts) with inherited factor VII (FVII) deficiency [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): 2412.
- [12] 王 渊. 瑞舒伐他汀钙联合拜阿司匹林对动脉粥样硬化病人血管内皮细胞分泌功能的影响 [J]. 甘肃科技, 2015 (12): 121-122, 135.
Wang Y. Effect of rosuvastatin calcium combined with aspirin on secreting function of vascular endothelial cells in patients with atherosclerosis [J]. Gansu Sci Technol, 2015(12): 121-122, 135.
- [13] 江 琳, 巫 媛, 蔡 丹. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34 (1): 192-195.
Jiang L, Wu Y, Cai D. Clinical observation of aspirin combined with labetalol in treatment of gestational hypertension [J]. Drugs Clin, 2019, 34(1): 192-195.
- [14] 刘建晓, 李云霞. 妊娠期高血压治疗前后凝血指标的变化及意义 [J]. 临床合理用药杂志, 2014(24): 84-85.
Liu J X, Li Y X. Changes and significance of blood coagulation indexes before and after treatment for hypertension during pregnancy [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2014(24): 84-85.

[责任编辑 刘东博]