

## · 临床报道 ·

[文章编号] 1007-0893(2024)04-0069-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.04.020

## 低分子肝素钙对子痫前期重度患者胎盘功能的影响

李杜娟 马晓惠 胡清

(许昌市人民医院, 河南 许昌 461000)

**[摘要]** 目的: 探讨低分子肝素钙对子痫前期重度患者胎盘功能的影响。方法: 选取许昌市人民医院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 98 例子痫前期重度患者, 根据治疗方法的不同分为常规组和研究组, 各 49 例。常规组采取常规治疗, 研究组在常规治疗的基础上, 给予低分子肝素钙。比较两组患者治疗前后临床指标、血流动力学指标、胎盘功能指标以及不良妊娠结局发生率。结果: 治疗后, 研究组患者收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白水平均低于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 研究组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、胎盘生长因子 (PLGF) 水平均高于常规组, 可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sFlt-1) 水平低于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 研究组患者平均动脉压 (MAP)、外周血管阻力 (PVR)、子宫动脉搏动指数 (UtA-PI) 均低于常规组, 心输出量 (CO) 高于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者不良妊娠结局发生率低于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 低分子肝素钙可进一步改善子痫前期重度患者的胎盘功能, 降低不良妊娠结局发生风险, 临床指标、血流动力学指标更好, 用药安全可靠。

**[关键词]** 子痫前期重度; 低分子肝素钙; 胎盘功能**[中图分类号]** R 714.24<sup>4</sup> **[文献标识码]** B

子痫前期重度为妊娠期一种特发的常见并发症<sup>[1-2]</sup>。患者主要可见高血压、蛋白尿、眼花等表现<sup>[3-4]</sup>。子痫前期重度的发生机制十分复杂, 目前尚未能完全清晰<sup>[5-6]</sup>。子痫前期重度可对胎盘血液供应造成干扰, 导致胎盘功能障碍, 从而诱发不良妊娠结局, 甚至还可能对孕妇、胎儿预后造成不良影响。目前子痫前期重度尚无特效疗法, 临床治疗以控制孕妇血压水平、延长孕周、解痉、镇静等为主要治疗途径, 但疗效欠佳。为此本研究选取 98 例子痫前期重度患者作为研究对象, 在常规治疗的基础上应用低分子肝素钙治疗, 客观评估低分子肝素钙的应用效果及其对患者胎盘功能的影响, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取许昌市人民医院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 98 例子痫前期重度患者, 根据治疗方法的不同分为常规组和研究组, 各 49 例。常规组患者年龄 24~37 岁, 平均 ( $29.36 \pm 2.89$ ) 岁; 孕周 21~35 周, 平均 ( $30.21 \pm 1.39$ ) 周; 体质量指数  $2.28 \sim 3.21 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 平均 ( $2.74 \pm 0.82$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。研究组患者年龄 23~39 岁, 平均 ( $29.49 \pm 2.91$ ) 岁; 孕周 22~35 周, 平均 ( $31.03 \pm 1.41$ ) 周; 体

量指数  $2.27 \sim 3.23 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 平均 ( $2.76 \pm 0.84$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经许昌市人民医院伦理委员会批准 (20220119)。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 符合第 9 版《妇产科学》中子痫前期重度的相关标准<sup>[7]</sup>。

1.2.2 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准; (2) 入组时妊娠  $\leq 35$  周; (3) 相关临床资料完整且最终在许昌市人民医院分娩; (4) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.3 排除标准 (1) 合并或原有心、肺、肝、肾功能不全; (2) 合并恶性肿瘤、其他妊娠期并发症; (3) 合并认知功能障碍或精神科疾病; (4) 入组前 3 个月内有影响凝血功能类药物应用史; (5) 妊娠前存在高血压病史。

### 1.3 方法

1.3.1 常规组 采取常规治疗。给予 25% 的硫酸镁注射液 (国药集团容生制药公司, 国药准字 H20043974) 20 mL, 加入至 5% 葡萄糖注射液 200 mL 内, 静脉滴注。给予硝苯地平片 (广东华南药业集团有限公司, 国药准字 H44023986)  $10 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ , 3 次  $\cdot \text{d}^{-1}$ , 口服。给予注

**[收稿日期]** 2023-12-21**[基金项目]** 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200050)**[作者简介]** 李杜娟, 女, 主治医师, 主要研究方向是妊娠及合并症的相关处理。

射用盐酸拉贝洛尔（海南灵康制药有限公司，国药准字H20052263）100 mg加入至0.9%氯化钠注射液250 mL中，按1~4 mg·min<sup>-1</sup>速度静脉滴注，1次·d<sup>-1</sup>。治疗于分娩前24 h结束。

1.3.2 研究组 在常规治疗的基础上，给予低分子肝素钙注射液（海南通用同盟药业有限公司，国药准字H20010300），5000 IU·次<sup>-1</sup>，1次·d<sup>-1</sup>，皮下注射，连续注射5 d后停药2 d，循环用药。治疗于分娩前24 h结束。

#### 1.4 观察指标

观察两组患者临床指标、血流动力学指标、胎盘功能指标、不良妊娠结局发生率。（1）临床指标。治疗前后观察两组患者临床指标，包括收缩压、舒张压、24 h尿蛋白。（2）血流动力学指标。治疗前后使用超声心动图检测子宫动脉搏动指数（uterine artery pulse index, UtA-PI）、平均动脉压（mean arterial pressure, MAP）、外周血管阻力（peripheral vascular resistance, PVR）、心输出量（cardiac output, CO）。（3）胎盘功能指标。于治疗前后采集两组患者空腹晨起静脉血样3 mL，按照离心半径12.5 cm，3000 r·min<sup>-1</sup>的速度进行离心，处理10 min，取得血清以免疫酶联吸附法测定胎盘生长因子（placental growth factor, PLGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、可溶性血管内皮生长因子受体1（soluble FMS-like tyrosine kianse-1, sFlt-1）水平。（4）不良妊娠结局。统计两组患者不良妊娠结局发生率，包括胎盘早剥、宫缩乏力、产后出血等。

#### 1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后临床指标比较

治疗后，研究组患者收缩压、舒张压、24 h尿蛋白水平均低于常规组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组患者治疗前后临床指标比较（ $n = 49, \bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	收缩压 /mmHg	舒张压 /mmHg	24 h尿蛋白 /g
常规组	治疗前	152.68 ± 7.65	95.98 ± 5.52	4.39 ± 0.85
	治疗后	135.64 ± 4.82	86.56 ± 3.57	1.72 ± 0.64
研究组	治疗前	153.02 ± 8.13	96.13 ± 5.68	4.41 ± 0.91
	治疗后	126.98 ± 4.36 <sup>a</sup>	81.47 ± 3.09 <sup>a</sup>	1.11 ± 0.43 <sup>a</sup>

注：1 mmHg ≈ 0.133 kPa。  
与常规组治疗后比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后胎盘功能指标比较

治疗后，研究组患者血清VEGF、PLGF水平均高于常规组，sFlt-1水平低于常规组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

表2 两组患者治疗前后胎盘功能指标比较

（ $n = 49, \bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ）

组别	时间	VEGF	sFlt-1	PLGF
常规组	治疗前	29.03 ± 5.16	38.65 ± 5.87	0.74 ± 0.21
	治疗后	33.17 ± 5.68	31.34 ± 4.13	1.01 ± 0.32
研究组	治疗前	28.85 ± 5.09	39.02 ± 5.91	0.73 ± 0.23
	治疗后	38.72 ± 6.34 <sup>b</sup>	24.46 ± 3.46 <sup>b</sup>	1.23 ± 0.41 <sup>b</sup>

注：VEGF—血管内皮生长因子；sFlt-1—可溶性血管内皮生长因子受体1；PLGF—胎盘生长因子。  
与常规组治疗后比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后血流动力学指标比较

治疗后，研究组患者MAP、PVR、UtA-PI均低于常规组，CO高于常规组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

表3 两组患者治疗前后血流动力学指标比较（ $n = 49, \bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	MAP /mmHg	CO /L·min <sup>-1</sup>	PVR /dyn·s <sup>-1</sup>	UtA-PI
常规组	治疗前	98.87 ± 5.26	4.21 ± 0.47	1563.84 ± 150.26	0.98 ± 0.17
	治疗后	94.34 ± 4.65	4.68 ± 0.52	1501.31 ± 132.68	0.92 ± 0.11
研究组	治疗前	99.02 ± 5.74	4.19 ± 0.48	1564.03 ± 151.05	0.99 ± 0.18
	治疗后	90.36 ± 4.12 <sup>c</sup>	5.22 ± 0.63 <sup>c</sup>	1402.09 ± 124.62 <sup>c</sup>	0.87 ± 0.09 <sup>c</sup>

注：MAP—平均动脉压；CO—心输出量；PVR—外周血管阻力；UtA-PI—子宫动脉搏动指数。  
与常规组治疗后比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者不良妊娠结局发生率比较

研究组患者不良妊娠结局发生率为6.12%，低于常规组的20.41%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

表4 两组患者不良妊娠结局发生率比较 [ $n = 49, n(\%)$ ]

组别	胎盘早剥	宫缩乏力	产后出血	总发生
常规组	3(6.12)	3(6.12)	4(8.16)	10(20.41)
研究组	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	3(6.12) <sup>d</sup>

注：与常规组比较，<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

子痫前期重度患者可出现血压异常升高、蛋白尿及全身小血管不同程度的痉挛<sup>[8-9]</sup>。可诱发血管内皮细胞损伤，胎盘血液供应缺乏，诱发母体多脏器缺血，胎儿发育受限，严重时甚至可能出现胎儿死亡。硫酸镁、硝苯地平、盐酸拉贝洛尔为子痫前期的常规治疗用药。硫酸镁能够在一定程度上降低由妊娠期高血压引起的痉挛、头晕、头痛、异常宫缩等症状。硝苯地平是临床上常用

的降血压药物，主要通过阻断钙离子进入细胞内，起到降低细胞内部钙离子浓度而实现降低血压的作用，具有增强心肌收缩功能、扩张血管、解除血管痉挛、降低外周血管阻力等作用，因此能够同时降低收缩压与舒张压。盐酸拉贝洛尔为  $\alpha$  受体与  $\beta$  受体阻滞剂，其作用于血管可降低外周血管的阻力，其作用于心肌细胞时具有减慢窦性心律功效，于双重作用下发挥良好的降低血压的功效。子痫前期重度诱发的血管内皮组织损伤可激活凝血系统，使患者处于高凝状态，形成血流动力学改变，进一步加重病情。因此在子痫前期重度的治疗中抗凝治疗为不可忽视的重要组成部分。低分子肝素钙是一种新型抗凝血药物，具有预防血栓形成、缓解高凝状态的作用。由于其不会作用于血小板，因此用药安全，出血风险较低。低分子肝素钙抗凝作用时间长，无致畸性<sup>[10]</sup>。

本研究在常规治疗的基础上应用低分子肝素钙治疗子痫前期重度，结果显示，治疗后，研究组患者收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白水平均低于常规组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示低分子肝素钙可进一步改善患者的血压水平与肾功能。血清 PLGF 是 VEGF 的一种受体，具有促进细胞增殖与分化、调节内皮细胞，其水平过低提示胎盘功能滋养功能下降<sup>[11-12]</sup>。sFlt-1 是由胎盘合成的一种抗血管生成因子，有研究认为其可降低 VEGF、PLGF 活性，诱发胎盘功能障碍<sup>[13-14]</sup>。王勉等<sup>[15]</sup>研究认为 PLGF 异常降低，sFlt-1 水平异常升高可提示子痫前期的形成，且异常水平与病情程度具有相关性。本研究结果显示，治疗后，研究组患者血清 VEGF、PLGF 水平均高于常规组，sFlt-1 水平低于常规组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示低分子肝素钙可通过调节 VEGF、PLGF 与 sFlt-1 水平发挥改善患者胎盘功能的作用。子痫前期重度可直接影响母体的血流动力学，从而干扰子宫动脉血液供应，对胎儿生长发育造成不利影响。本研究结果显示，治疗后，研究组患者 MAP、PVR、UtA-PI 均低于常规组，CO 高于常规组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示低分子肝素钙可改善母体血流动力学，增强心功能，从而实现改善胎盘血液供应的功效。本研究中，研究组患者不良妊娠结局发生率低于常规组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示低分子肝素钙可通过对疾病的控制调节从而降低子痫前期重度患者不良妊娠结局的发生风险。

综上所述，低分子肝素钙治疗子痫前期重度患者，能够通过改善患者血流动力学发挥增强患者肾功能、心功能，最终实现改善患者胎盘功能的作用，降低不良妊

娠结局发生风险，且用药安全可靠。

#### [参考文献]

- [1] 王志森, 谢晓绘, 申恒春. 血管内皮生长因子、胎盘生长因子及血清可溶性表皮生长因子受体蛋白在子痫前期孕妇胎盘组织及母体血清中的变化 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24 (2): 188-191.
- [2] 王晶, 王培萍, 张婕, 等. 血清及胎盘中 Siglec-6, Glycodelin-A 水平与子痫前期发病和妊娠结局的相关性 [J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34 (6): 567-570.
- [3] 林雪燕, 杨孜, 史峻梅, 等. 不同转诊时机对转诊系统内重度子痫前期孕妇妊娠结局的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57 (3): 164-171.
- [4] 王晓旭, 刘俊涛, 高劲松, 等. 尿蛋白水平对于评估子痫前期严重程度及母儿结局的价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57 (5): 325-331.
- [5] 王辉辉, 刘可琢, 潘兆萍, 等. 血栓弹力图在评估重度子痫前期患者中的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26 (14): 75-78.
- [6] 张琛, 刘国莉. 低分子肝素在产科应用的研究进展 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23 (4): 433-435.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-84.
- [8] 原梦昕, 赫英东, 陈倩. 慢性肾脏病孕妇妊娠风险预测模型的构建及验证 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55 (3): 172-176.
- [9] 刘琳, 张琳, 许正文, 等. 可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1 和胎盘生长因子在子痫前期中的临床应用 [J]. 中国医刊, 2023, 58 (10): 1057-1060.
- [10] 蒋维贞, 董晓静. 子痫前期抗凝治疗的研究进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35 (12): 910-914.
- [11] 李倩, 雷磊, 常贝, 等. 子宫螺旋动脉超声联合血清 TGF- $\beta$ 1、IGF-1 水平预测早发型子痫前期的临床价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30 (15): 39-43.
- [12] PEI J, LI Y, MIN Z, et al. MiR-590-3p and its targets VEGF, PlGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction [J]. Ir J Med Sci, 2022, 191 (3): 1251-1257.
- [13] ZUO Q, ZOU Y, HUANG S, et al. Aspirin reduces sFlt-1-mediated apoptosis of trophoblast cells in preeclampsia [J]. Mol Hum Reprod, 2021, 27 (1): 1-11.
- [14] JEON H R, JEONG D H, LEE J Y, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47 (7): 2318-2323.
- [15] 王勉, 韩道旭, 李春晓. 血清 sFlt-1, PLGF 水平及比值变化对伴发子痫前期的风险评估及模型构建 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46 (5): 637-642.