

低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期的临床疗效分析

童重新 邢小芬 乔书花 刘琳 单玲

【摘要】 目的 观察低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期的临床疗效。**方法** 选取2006年1月至2012年6月于河北省儿童医院妇产科住院分娩的116例早发型重度子痫前期孕妇为研究对象,年龄为20~35岁,孕龄为26~34孕周。按照自愿原则,将其分为A组($n=26$,采用硫酸镁+低分子肝素钙+丹参治疗),B组($n=28$,采用硫酸镁+低分子肝素钙治疗),C组($n=30$,采用硫酸镁+丹参治疗),D组($n=32$,以硫酸镁为主的综合治疗)。4组孕妇的年龄、孕龄、体质量指数、孕次、产次、视网膜病变程度等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究遵循的程序符合河北省儿童医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书。对4组患者治疗后自觉症状改善率、水肿消退率、平均动脉压(MAP)、24h尿蛋白定量、产后出血量、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)]、纤溶指标及血脂水平[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(apo)A、apoB]、视网膜病变发生率及并发症进行统计学分析。**结果** A组患者自觉症状改善率显著高于D组,且差异有统计学意义($\chi^2=4.4387; P<0.05$),与B、C组比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.3885, 0.3849; P=0.50$)。A组患者的水肿消退率显著高于B、D组,且差异均有统计学意义($\chi^2=2.2300, 4.3467; P<0.05$),与C组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.5958, P>0.05$)。本研究结果亦显示,A组患者的MAP及24h尿蛋白定量显著较D组下降,且差异均有统计学意义($t=5.077, 4.962; P<0.05$),但A组患者的产后出血量和B组、C组、D组比较,差异均无统计学意义($t=0.2597, 1.0769, 1.5185; P>0.05$)。A组患者的PT、APTT、Fg、DD水平与B组、C组、D组比较,差异均有统计学意义(PT: $t=5.2556, 3.3639, 4.8820; P<0.05$ 。APTT: $t=2.3112, 2.8467, 3.6866; P<0.05$ 。Fg: $t=5.6714, 3.7992, 20.8247; P<0.05$ 。DD: $t=4.2668, 9.7201, 7.0460; P<0.05$)。此外,A组患者TG、TC、apo-B水平下降,而HDL及apo-A水平增加,与D组比较,差异均有统计学意义($t=3.0814, 2.8891, 2.5326, 1.7170, 4.2828, t=2.2076; P<0.05$)。治疗后A组、B组患者的视网膜病变发生率与治疗前比较,差异均有统计学意义($\chi^2=3.1720, 2.8769; P<0.05$)。C组和D组与治疗前比较,差异均无统计学意义($\chi^2=1.1249, 1.4603; P>0.05$)。治疗后A组分别与B、C、D组比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.3416, 1.9408, 1.8047; P>0.05$)。同时,A组患者的并发症发生率显著低于D组,且差异有统计学意义($\chi^2=3.1344, P<0.05$),但与B组和C组比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.0000, 2.1819; P>0.05$)。**结论** 低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期较单一用药具有更好的临床疗效。

【关键词】 子痫前期; 肝素, 低分子量; 丹参

Analysis of Clinical Effects of Low Molecular Heparin Calcium Combined with Salvia Miltiorrhiza in the Treatment of Early Onset Severe Pre-Eclampsia Tong Chongxin, Xing Xiaofen, Qiao Shuhua, Liu Lin, Shan Ling. Department of Gynecology and Obstetrics, Children Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. (Corresponding author: Liu Lin, Email:995217283@qq.com)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effects of low molecular heparin calcium combined with salvia miltiorrhiza on early onset severe pre-eclampsia. **Methods** A total of 116 patients (aged 20-35 years) with early onset severe pre-eclampsia at 26-34 weeks of gestational age were divided into four group by their own will, group A ($n=26$, magnesium sulfate+low molecular heparin calcium+salvia

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2014.02.015

基金项目:河北省卫生厅2010年医学研究重点课题计划(20100201)

作者单位:050031 石家庄,河北省儿童医院妇产科

通信作者:刘琳,Email:995217283@qq.com

miltiorrhiza), group B ($n=28$, magnesium sulfate + low molecular heparin calcium), group C ($n=30$, magnesium sulfate + salvia miltiorrhiza), group D ($n=32$, magnesium sulfate conventional treatment only). There were no significant differences among four groups about age, gestational age, body weight index, gravidity, parity as well as degrees of retinopathy. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Children Hospital of Hebei Province. Informed consent was obtained from all participants. Improvement of symptoms, edema disappeared, mean arterial pressure (MAP), 24 hours urinary protein excretion, postpartum bleeding, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fg), D-dimer (DD), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein (apo) A, apoB, incidence rate of retinopathy, and complications were analyzed statistically among four groups.

Results The symptoms improved rate of group A was higher than that of group D [92.31% (24/26) vs. 65.63% (21/32)], with significant difference ($\chi^2=4.4387, P<0.05$), but there were no significant differences between group A and group B, group A and group C ($\chi^2=0.3885, 0.3849; P=0.50$). Compared with group A, the edema disappeared rate of group B and group D were lower with statistically significant difference ($\chi^2=2.2300, 4.3467; P<0.05$). The level of MAP and urine protein of group A were lower than those of group B, with significant difference ($t=5.077, 4.962; P<0.05$), but there were no significant differences on postpartum bleeding among four groups ($t=0.2597, 1.0769, 1.5185, P>0.05$). Compared with group A, the level of PT, APTT, Fg and DD of group B, group C and group D had significant differences (PT: $t=5.2556, 3.3639, 4.8820; P<0.05$. APTT: $t=2.3112, 2.8467, 3.6866; P<0.05$. Fg: $t=5.6714, 3.7992, 20.8247; P<0.05$. DD: $t=4.2668, 9.7201, 7.0460; P<0.05$). In addition, compared with group D, the level of TG, TC, apo-B of group A were decreased and the level of HDL and apo-A were increased, with significant differences ($t=3.0814, 2.8891, 2.5326, 1.7170, 4.2828, 2.2076; P<0.05$). There had significant differences of retinopathy incidence rated before and after the treatment in both group A and group B ($\chi^2=3.1720, 2.8769; P<0.05$), and there had no significant differences in both group C and group D ($\chi^2=1.1249, 1.4603; P>0.05$). And compared with groups A, the retinopathy incidence rates of group B, C and D had no significant differences ($\chi^2=0.3416, 1.9408, 1.8047; P>0.05$). Furthermore, the complication rate of group A were significant lower than that of group D ($\chi^2=3.1344, P<0.05$), but there had no significant differences between group A and B, group A and group C ($\chi^2=0.0000, 2.1819; P>0.05$). **Conclusions** The clinical effects of low molecular heparin calcium combined with salvia miltiorrhiza in the treatment of early onset severe preeclampsia are better than single medication.

【Key words】 Pre-eclampsia; Heparin, low-molecular-weight; Salvia miltiorrhiza

* Project No. 20100201, supported by the Key Project Plan of Medicine of Health Department of Hebei Province

早发型重度子痫前期是指发生于孕龄为 34 孕周之前的子痫前期,对孕妇的危害极大,且病情重、并发症多,导致的早产率及新生儿死亡率均较高。降低或延缓早发型重度子痫前期并发症的发生发展是保守治疗(期待疗法)的主要治疗方向。张建平^[1]的文献报道,妊娠期高血压疾病的主要发病机制为血管内皮细胞损伤致血管收缩和舒张功能失调、全身小血管痉挛和组织缺氧。血管内皮细胞损伤导致促凝因子和抗凝因子平衡失调,出现血液高凝状态,致血压升高,血栓形成,组织缺血缺氧,心、肝、肾、脑等重要脏器受损。解痉、降压、抗凝、保护血管内皮细胞和改善肾小球微循环成为早发型重度子痫前期的主要治疗方法。低分子肝素钙具有抗凝、抗血栓、抗炎、降脂和保护血管内皮细胞的作用;

丹参具有舒张微血管、降脂、改善微循环、抗血栓和保护心、肾等功能。本研究探讨低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期的临床疗效,旨在了解该治疗方法的有效性和安全性,为临床治疗早发型重度子痫前期提供参考依据。现将研究结果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2006 年 1 月至 2012 年 6 月于河北省儿童医院妇产科住院分娩的 116 例早发型重度子痫前期孕妇为研究对象,年龄为 20~35 岁,孕龄为 26~34 孕周。按照自愿原则,将其分为 A 组($n=26$,采用硫酸镁 + 低分子肝素钙 + 丹参治疗),B 组($n=28$,采用硫酸

镁+低分子肝素钙治疗),C组($n=30$,采用硫酸镁+丹参治疗),D组($n=32$,采用以硫酸镁为主的综合治疗)。纳入标准:①患者均无其他妊娠期合并症;②孕前均无高血压、肾病及血液系统疾病史;③无需立即终止妊娠。排除标准:①有肝素变态反应史及变态反应体质者;②有出血性疾病及出血倾向者;③肝、肾功能明显异常者;④有明显头痛等颅内高压症状者;⑤眼底出血者。重度子痫前期的诊断标准参见《妇产科学》(6版)^[2](本研究遵循的程序符合河北省儿童医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并与之签署临床研究知情同意书)。4组孕妇的年龄、孕龄、体质量指数、孕次、产次、视网膜病变程度等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A组患者采用硫酸镁+低分子肝素钙+丹参治疗。应用25%硫酸镁(2.5 g/10 mL,天津金耀氨基酸有限公司,批号:1105111),首次5 g加入10%葡萄糖注射液100 mL,于30 min内静脉滴注完毕,之后15 g加入5%葡萄糖500 mL静脉滴注,1 g/h,再视血压情况,早、晚肌内注射硫酸镁2.5 g,硫酸镁总量不超过30 g。低分子肝素钙[商品名:速碧林,4 100 IU/0.4 mL,葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字:J20090005]于腹壁皮下注射,4 100 IU×2次/d×5 d为1个疗程,每周重复1个疗程,拟于分娩前24 h停药。丹参注射液(2 mL/支,江苏天禾迪赛制药有限公司,国药准字:Z32021041)16 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,1次/d×7 d为1个疗程,共计2个疗程。B组采用硫酸镁+低分子肝素钙治疗。硫酸镁及低分子肝素钙的用法与用量同A组。C组采用硫酸镁+丹参治疗。硫酸镁及丹参的用法与用量同A组。D组采用以硫酸镁为主的综合治疗:①硫酸镁的用法与用量同A组。②镇静:地西洋(2.5 mg/片,天津力生制药有限公司,批号:0910009)2.5 mg/次×3次/d。若睡前血压 ≥ 160 mmHg/120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),则给予派替啶50 mg+异丙嗪25 mg肌内注射。③降压:收缩压 ≥ 160 mmHg或舒张压 ≥ 110 mmHg,则给予口服盐酸拉贝洛尔(50 mg/片,江苏天禾迪赛制药有限公司,国药准字:H32026120),100 mg/次,6~8 h服用1次,必要时给予硝苯地平10 mg/次×3次/d,将血压控制于140~160 mmHg/90~110 mmHg。④合理运用扩容剂及利尿药物:对血浆白蛋白水平 <25 g/L者,给予白蛋白。对全身浮肿明显、腹水、视网膜水肿及剥离者,则给予利尿剂。⑤促胎肺成熟:肌内注射地塞米松(5 mg/mL,郑州卓峰制药有限公司,批号:0906054),

5 mg/次×2次/d,连用2 d^[6]。⑥支持治疗:遵循高蛋白低脂饮食的原则,并适量补充多种维生素及补钙。

1.2.2 监测指标 所有孕妇入院后每2 d进行一次胎心监测,每3 d复查24 h尿蛋白定量,每周接受彩色多普勒超声及眼底检查。

1.2.3 自觉症状改善及水肿消退的评价标准 ①记录患者入院时及接受治疗后(分娩前)的自觉症状,如头痛、头晕、眼花、视物不清、恶心、呕吐、腹痛、胸闷、心悸、气短等。自觉症状改善:一种或多种自觉症状较入院时有所缓解;自觉症状无改善:一种或多种自觉症状较入院时无明显缓解。②水肿消退的评价指标为水肿程度 $<(++)$ 。

1.2.4 视网膜病变分级标准及疗效判断 I级(动脉痉挛期):视网膜小动脉功能性痉挛和狭窄,可局限于1支小动脉或整个眼底动脉缩窄,动、静脉管径比由正常的2:3变为1:2或1:3。II级(动脉硬化期):动脉狭窄,可见反光增强,动、静脉交叉压迫现象。III级(视网膜病变期):视网膜水肿、出血及渗出,严重者可出现视网膜脱离。分级标准参见文献[3]。治疗有效:III级病变视网膜改善为I,II级。

1.2.5 终止妊娠的指征和方法 终止妊娠的指征:①孕龄 >34 孕周且病情无明显好转;②孕妇出现子痫、肺水肿、HELLP综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, HELLP syndrome)、胎盘早剥、肾功能衰竭或使用2种降压药物控制血压仍不理想(≥ 160 mmHg/110 mmHg)。③胎心监测发现胎心存在持续晚期减速或严重变异减速,4 h内连续2次生物物理评分 ≤ 4 分,估计胎儿体质量低于第5百分位,脐动脉舒张期末期血流逆转或缺失,严重羊水过少^[4]。终止妊娠方法:胎儿能存活者均行剖宫产分娩。

1.2.6 观察指标 ①比较4组孕妇治疗后(分娩前)自觉症状改善及水肿消退情况;②平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、24 h尿蛋白定量;③血脂水平[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白(apolipoprotein, apo)A、apoB]、凝血[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]水平、纤溶指标[纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、D-二聚体(D-dimer, DD)];④并发症(脑血管意外、HELLP综合征、心力衰竭、肾功能衰竭、死胎、胎盘早剥、严重妊娠期高血压等)。

1.3 统计学分析方法

本研究所得数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组孕妇治疗后自觉症状改善率和水肿消退率比较

4 组孕妇治疗后自觉症状改善率和水肿消退率比较,如表 1 所示。

表 1 4 组孕妇治疗后自觉症状改善和水肿消退情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of symptoms improvement rate and edema disappear rate among four groups [n(%)]

组别	n	自觉症状改善率	水肿消退率
A 组	26	24(92.31)	25(96.15)
B 组	28	26(92.86)	22(78.57)
C 组	30	28(93.33)	26(86.67)
D 组	32	21(65.63)	23(71.88)

注:自觉症状改善率:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $\chi^2 = 0.388 5, 0.384 9, 4.438 7; P = 0.5, 0.5, < 0.05$; 水肿消退率:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $\chi^2 = 2.230 0, 0.595 8, 4.346 7; P < 0.05, > 0.05, < 0.05$

2.2 4 组孕妇治疗后平均动脉压、24 h 尿蛋白定量和产后出血量比较

4 组孕妇治疗后 MAP、24 h 尿蛋白定量和产后出血量比较,如表 2 所示。

表 2 4 组孕妇治疗后 MAP、24 h 尿蛋白定量和产后出血量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MAP, 24 hours urinary protein excretion and postpartum hemorrhage amount after the treatment among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MAP (mmHg)	尿蛋白 (g/d)	产后出血量 (mL)
A 组	26	93.86 ± 9.27	5.14 ± 2.36	312.19 ± 47.62
B 组	28	102.35 ± 8.92	6.28 ± 2.16	308.96 ± 35.23
C 组	30	108.15 ± 8.52	7.33 ± 2.96	294.65 ± 68.34
D 组	32	113.26 ± 7.89	8.93 ± 3.26	285.38 ± 79.05

注:MAP:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 3.501 6, 4.045 0, 5.077 0; P < 0.05$; 尿蛋白:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 1.853 0, 3.029 0, 4.962 0; P > 0.05, < 0.05, < 0.05$; 产后出血量:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 0.259 7, 1.076 9, 1.518 5; P > 0.05$

表 4 4 组孕妇治疗后血脂水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum blood lipid levels after the treatment among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	apoA (g/L)	apoB (g/L)
A 组	3.18 ± 1.57	5.35 ± 2.73	1.98 ± 0.62	3.07 ± 2.84	2.67 ± 0.92	1.43 ± 0.78
B 组	4.03 ± 1.72	6.23 ± 2.96	1.84 ± 0.46	4.06 ± 2.22	2.03 ± 0.67	1.65 ± 0.83
C 组	4.26 ± 1.75	6.15 ± 2.56	1.69 ± 0.76	4.22 ± 2.73	1.81 ± 0.63	1.62 ± 0.58
D 组	5.28 ± 3.17	7.62 ± 3.16	1.63 ± 0.43	4.35 ± 2.81	1.87 ± 0.54	1.90 ± 0.88

注: TG:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 1.891 8, 2.415 0, 3.081 4; P > 0.05, < 0.05, < 0.05$. TC:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 1.133 0, 1.045 2, 2.889 1; P > 0.05, > 0.05, < 0.05$. HDL:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 0.934 6, 1.549 1, 2.532 6; P > 0.05, > 0.05, < 0.05$. LDL:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 1.433 0, 1.543 0, 1.717 0; P > 0.05$. apoA:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 2.937 1, 4.953 9, 4.282 8; P < 0.05$. apoB:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 1.010 1, 1.023 2, 2.207 6; P > 0.05, > 0.05, < 0.05$

2.3 4 组孕妇治疗后凝血、纤溶指标比较

4 组孕妇治疗后凝血、纤溶指标比较,如表 3 所示。

表 3 4 组孕妇治疗后凝血及纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood coagulation and fibrinolytic parameters after treatment among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	Fg(g/L)	DD(mg/L)
A 组	26	13.76 ± 1.49	35.73 ± 3.39	2.48 ± 0.67	1.32 ± 0.54
B 组	28	11.75 ± 1.31	33.56 ± 3.50	3.65 ± 0.83	2.03 ± 0.67
C 组	30	12.14 ± 1.70	33.39 ± 2.76	3.29 ± 0.89	2.57 ± 0.62
D 组	32	11.73 ± 1.64	32.70 ± 2.87	5.51 ± 0.39	2.51 ± 0.71

注:PT:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 5.255 6, 3.363 9, 4.882 0; P < 0.05$; APTT:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 2.311 2, 2.846 7, 3.686 6; P < 0.05$; Fg:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 5.671 4, 3.799 2, 2.082 4; P < 0.05$; DD:A 组 vs. B 组、C 组、D 组, $t = 4.266 8, 9.720 1, 7.046 0; P < 0.05$

2.4 4 组孕妇治疗后血脂水平变化比较

4 组孕妇治疗后血脂水平变化比较,如表 4 所示。

2.5 4 组孕妇治疗后视网膜病变发生率比较

4 组孕妇治疗后视网膜病变发生率比较,如表 5 所示。

2.6 4 组孕妇治疗后并发症比较

4 组孕妇治疗后并发症发生率比较,如表 6 所示。

3 讨论

早发型重度子痫前期患者的并发症出现较早,且病情较重,并发症发生率高于晚发型重度子痫前期者,且可导致严重高血压、大量蛋白尿及心、脑、肾等重要器官受损,危及母婴安全。改善母体机体状态,降低或延缓并发症的发生发展,是目前产科医师治疗早发型重度子痫前期的目标之一。

本研究结果显示,A 组患者自觉症状改善率显著高于 D 组,且差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.438 7, P < 0.05$),与 B、C 组比较,差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.388 5, 0.384 9; P = 0.5$)。A 组患者的水肿消退率显著高于 B、D 组,且差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.230 0, 4.346 7; P < 0.05$),与 C 组比较,差异无统计学意义

表5 4组孕妇视网膜病变发生率比较[n(%)]

Table 5 Comparison of incident rate of retinopathy before and after the treatment among four groups[n(%)]

组别	n	治疗前		治疗后		χ^2	P
		I+II	III	I+II	III		
A组	26	16(61.54)	10(38.46)	23(88.47)	3(11.53)	3.172 0	<0.05
B组	28	16(57.14)	12(42.86)	23(82.14)	5(17.86)	2.876 9	<0.05
C组	30	17(56.67)	13(43.33)	20(66.67)	10(33.33)	1.124 9	>0.05
D组	32	18(56.25)	14(43.75)	22(68.75)	10(31.25)	1.460 3	>0.05

注:治疗后:A组 vs. B组、C组、D组, $\chi^2=0.341 6, 1.940 8, 1.804 7$;P均>0.05

表6 4组孕妇治疗后并发症比较[n(%)]

Table 6 Comparison of complications after the treatment among four group [n(%)]

组别	n	并发症	胎儿生长受限	合并羊水过少
A组	26	0 (0.00)	1 (3.85)	1 (3.85)
B组	28	0 (0.00)	3(10.71)	3(10.71)
C组	30	5(16.67)	4(13.33)	3(10.00)
D组	32	10(31.25)	8(25.00)	6(18.75)

注:并发症:A组 vs. B组、C组、D组, $\chi^2=0.000 0, 2.181 9, 3.134 4$;P>0.05,>0.05,<0.05。胎儿生长受限:A组 vs. B组、C组、D组, $\chi^2=0.157 0, 0.595 8, 4.897 0$;P>0.05,>0.05,<0.05。合并羊水过少:A组 vs. B组、C组、D组, $\chi^2=0.157 0, 0.138 1, 3.002 5$;P>0.05,>0.05,<0.05

($\chi^2=0.595 8, P>0.05$)。本研究结果亦显示,A组患者的MAP及24 h尿蛋白定量水平显著较D组下降,且差异均有统计学意义($t=5.077 0, 4.962 0$;P<0.05)。低分子肝素钙能够抑制微血栓的形成,改善肾小球微循环,因其本身带有负电荷,更有利于保护肾小球基底膜负电荷屏障,防止蛋白漏出。丹参通过降脂,清除体内过多氧自由基,减少炎性细胞浸润,改善肾小球基底膜通透性,减轻肾小球系膜基质积聚,防止肾小球硬化,从而降低尿蛋白水平^[5-7]。同时,低分子肝素钙可扩张血管,促进脂蛋白酶释放,加快LDL降解,降低LDL致动脉粥样硬化的发生率,保证血流通畅^[8]。此外,补充Ca²⁺,协调细胞内外Ca²⁺平衡,可发挥协同降压作用。本研究结果亦证实,低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期患者能改善其自觉症状、有效控制血压、降低尿蛋白水平等。

PT及APTT分别代表外源性、内源性凝血状态,其时间缩短表示血液存在高凝状态和血栓倾向。DD水平的高低可反映继发性纤溶活性的强度,DD及Fg水平升高可表示纤溶活性降低。早发型重度子痫前期患者的凝血功能亢进,纤溶活性降低,机体处于过度高凝状态,易形成血栓,加重血管内皮细胞损害及微循环障碍。邓娅莉等^[9]的研究表明,硫酸镁+丹参+低分子肝素钙治疗早发型重度子痫前期对延长APTT具

有最佳效果。本研究结果显示,A组患者的PT、APTT、Fg、DD水平与B组、C组、D组比较,差异均有统计学意义(PT: $t=5.255 6, 3.363 9, 4.882 0$;P<0.05。APTT: $t=2.311 2, 2.846 7, 3.686 6$;P<0.05。Fg: $t=5.671 4, 3.799 2, 20.824 7$;P<0.05。DD: $t=4.266 8, 9.720 1, 7.046 0$;P<0.05)。文献报道,低分子肝素钙可降低纤维蛋白原和DD水平,改善高凝状态,增强纤溶活性,降低血栓形成的风险^[10-11]。刘芬等^[12]的研究结果显示,丹参可通过作用多种凝血因子而起抗凝、降低血小板黏附及聚集的作用,二者联合应用对改善血液高凝状态及降低血液黏稠度优于单独用药。

高脂血症可损害血管内皮细胞,增加血管阻力,加重微循环障碍。本研究结果显示,A组患者TG、TC、apo-B水平下降,而HDL及apo-A水平增加,与D组比较,差异均有统计学意义($t=3.081 4, 2.889 1, 2.207 6, 2.532 6, 4.282 8$;P<0.05)。刘苑等^[13]的研究结果显示,低分子肝素钙可保护血管内皮细胞,增加酯酶释放,进而促进致动脉粥样硬化的LDL、TC、TG的降解,并能使抗动脉粥样硬化的HDL水平升高,从而舒张血管,降低血管阻力,增加脏器血液灌注。丹参可抑制内源性胆固醇合成,抵抗LDL氧化,调节脂代谢紊乱。故低分子肝素钙与丹参从不同渠道协同作用,降低血脂水平。

视网膜血管改变是全身小动脉痉挛的直接反映,动态监测眼底血管改变可作为早发型重度子痫前期病情的重要评估手段。王艳等^[14]的研究结果显示,血压水平愈高,视网膜病变程度愈严重,II期、III期病变所占比例愈高。早发型重度子痫前期患者一旦出现III级视网膜病变,说明病情危重,需尽快终止妊娠。本研究结果显示,治疗后A组、B组患者的视网膜病变发生率与治疗前比较,差异均有统计学意义($\chi^2=3.172 0, 2.876 9$;P<0.05);C组和D组与治疗前比较,差异均无统计学意义($\chi^2=1.124 9, 1.460 3$;P>0.05)。治

疗后 A 组分别与 B 组、C 组、D 组比较, 差异均无统计学意义($\chi^2=0.3416, 1.9408, 1.8047; P>0.05$)。说明低分子肝素钙具有有效改善小血管痉挛, 逆转视网膜血管病变的作用; 而丹参对视网膜血管病变的改善作用不理想。低分子肝素钙可能通过增强纤溶性、降低血液黏稠度、疏通微循环、改善多脏器血流灌注, 同时协同降压解痉药物从而有效控制血压, 使视网膜血管病变逆转。本研究结果未显示低分子肝素钙联合丹参可增加眼底出血发生率。

早发型重度子痫前期由于全身小动脉痉挛及有效血容量下降, 导致子宫及胎盘血流量减少、循环障碍、灌注不足, 易致胎儿生长受限及羊水过少等妊娠期并发症。低分子肝素钙可防止纤维蛋白在绒毛血管基底膜上沉积, 且能够将已经沉积但尚未钙化的纤维蛋白清除, 保持血管膜的光滑度及完整性, 维持绒毛膜基底膜通透性, 有利于胎盘营养物质和水分交换, 促进胎儿生长发育^[15-17]。本研究结果显示, A 组患者的并发症发生率显著低于 D 组, 且差异有统计学意义($\chi^2=3.1344, P<0.05$), 但与 B 组和 C 组比较, 差异均无统计学意义($\chi^2=0.0000, 2.1819, P>0.05$)。总之, 低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期对母体安全有效, 联合应用在一定程度上优于单独使用。因本研究纳入的样本量偏少, 故需大样本量的随机、双盲、对照研究进一步证实。

参 考 文 献

- 1 张建平, 郭仲杰. 早发型重度子痫前期凝血功能变化及抗凝治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4): 260-262.
- 2 乐杰. 妇产科学. 6 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 97-104.
- 3 李力. 早发型重度子痫前期对母儿的影响及围产结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4): 245-248.
- 4 林其德. 重视早发型重度子痫前期的预测和诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4): 241-242.
- 5 杨怡珂, 林建华, 林其德. 低分子肝素和丹参抗凝治疗早发型重度子痫前期病例的临床疗效研究[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(9): 655-659.
- 6 Zeev B, Benjamin B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage[J]. Fertil Steril, 1999, 5(72): 765-774.
- 7 孙健, 腊岩. 丹参及其组分的药理作用以及在肾脏病的最新应用进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 89-91.
- 8 王茜, 严斌, 阎瑞华, 等. 黄芪注射液及低分子肝素、阿司匹林对重度子痫前期患者的临床探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(2): 75-76.
- 9 邓娅莉, 丁依玲. 早发型子痫前期 4 种治疗方案的临床疗效研究[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(9): 690-693.
- 10 汪丽兰, 陈宏霞, 曹伍兰. 低分子肝素在早发型子痫前期待治疗中的应用[J]. 中国医药导报, 2012, 9(32): 15-17.
- 11 丁淑兰. 复方丹参注射液的临床应用[J]. 中国实用医药, 2010, 5(32): 119.
- 12 刘芬, 马玉燕, 邢玉桂. 复方丹参注射液和低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的围产结局分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 13-16.
- 13 刘苑, 吴小华. 低分子肝素对胎儿生长受限患者脂代谢的影响与其疗效的相关分析[J]. 河北医药, 2009, 31(11): 1291-1293.
- 14 王艳, 汪丽萍, 钟梅. 不同眼底改变早发型子痫前期的临床分析[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(11): 2105-2106.
- 15 邹敏, 郑穗瑾, 李秀艳. 低分子肝素治疗早发型重度子痫前期围生儿结局分析[J/CD]. 中国妇幼临床医学杂志: 电子版, 2009, 5(2): 167-169.
- 16 郭文轩. 复方丹参注射液的临床应用拓展[J]. 医学信息, 2010, 23(11): 3301-3302.
- 17 陈晓燕, 李玉芳. 重度子痫前期胎盘血管铸形特点和改善灌注功能的研究[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(2): 196-197.

(收稿日期: 2014-01-15 修回日期: 2014-03-19)

童重新, 邢小芬, 乔书花, 等. 低分子肝素钙联合丹参治疗早发型重度子痫前期的临床疗效分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2014, 10(2): 193-198.