

- 11 Liu L, Rissling M, Natarajan L, et al. The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy[J]. Sleep,2012, 35(2): 237-245.
- 12 Anderson KO, Getto CJ, Mendoza TR, et al. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults[J]. J Pain Symptom Manage,2003, 25(4): 307-318.
- 13 Dahiya S, Ahluwalia MS, Walia HK. Sleep disturbances in cancer patients: underrecognized and undertreated[J]. Cleve Clin J Med, 2013, 80(11): 722-732.
- 14 Quesnel C, Savard J, Simard S, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women treated for nonmetastatic breast cancer[J]. J Consult Clin Psychol,2003, 71(1): 189-200.
- 15 Savard J, Simard S, Ivers H, et al. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: sleep and psychological effects[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 6083-6096.
- 16 莫锦萍,郑婉婷,林 弟. 认知行为疗法对乳腺癌术后化疗患者睡眠质量的影响[J]. 中华现代护理杂志,2010, 16(36): 4380-4383.
- 17 Monti JM, Leopoldo M, Jantos H. The serotonin 5-HT7 receptor agonist LP-44 microinjected into the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat[J]. Behav Brain Res,2008, 191(2): 184-189.
- 18 马 蕊,陶华英,薛 蓉. 重复经颅磁刺激对抑郁障碍患者睡眠质量改善的临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2013, 13(6): 500-505.
- 19 刘运洲,张忠秋. 低频重复经颅磁刺激提高运动员睡眠质量的应用研究[J]. 中国运动医学杂志,2012, 31(12): 1103-1106.
- 20 Huber R, Esser SK, Ferrarelli F, et al. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep[J]. PLoS One,2007, 2(3): e276.
- 21 Lyon DE, Schubert C, Taylor AG. Pilot study of cranial stimulation for symptom management in breast cancer[J]. Oncol Nurs Forum, 2010, 37(4): 476-483.
- 22 Derogatis LR, Feldstein M, Morrow G, et al. A survey of psychotropic drug prescriptions in an oncology population[J]. Cancer, 1979, 44(5): 1919-1929.
- [收稿日期 2015-12-01][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

小剂量阿司匹林和低分子肝素在子痫前期防治中的应用概况

韦秀燕(综述), 王素梅(审校)

作者单位: 530500 广西,上林县人民医院妇产科

作者简介: 韦秀燕(1973-),女,在职研究生,医学学士,副主任医师,研究方向:妇产科疾病的诊治。E-mail:maeshou@126.com

【摘要】 子痫前期是妊娠期特有疾病之一。研究表明,妊娠期凝血功能的改变是子痫前期发病机制中的一个重要环节,合理应用抗凝治疗可以有效预防和治疗该疾病及其并发症。阿司匹林和低分子肝素是目前应用较多的抗凝药物。该文对这两种药物在子痫前期预防和治疗中的应用概况进行综述。

【关键词】 子痫前期; 阿司匹林; 低分子肝素

【中图分类号】 R 714.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2016)09-0844-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.09.30

The application of a small dose of aspirin and low molecular weight heparin in the prevention and treatment of preeclampsia WEI Xiu-yan, WANG Su-mei. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Shanglin County, Guangxi 530500, China

【Abstract】 Preeclampsia(PE) is one of the specific diseases during pregnancy. Many researches show that the changes of the blood coagulation function during pregnancy are the main causes of PE, and a reasonable application of anticoagulant therapy can effectively prevent and treat the disease and its complications. Low molecular weight heparin and aspirin are the most commonly used anticoagulant drugs. In this paper, the studies on the application of the two drugs in the prevention and treatment of PE are reviewed.

【Key words】 Preeclampsia; Aspirin; Low molecular weight heparin

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠中晚期特有的多脏器损害性疾病, 是孕产妇和围生儿病死率升高的主要原因, 是一种病因不明的多因素、多器官受损的疾病, 不仅是导致孕产妇死亡的主要原因, 还是导致因医源性治疗而引起早产的最常见原因, 导致胎儿生长受限、胎盘早剥和围生期死亡等。该疾病临床进程常导致母胎病情进一步恶化, 传统的治疗理念是为保证孕妇的安全而尽快终止妊娠^[1]。而 Sibai 等^[2]的研究报道, 对于 < 34 周的重度 PE 患者, 大多数学者建议期待治疗, 延长孕周, 改善围产儿预后。PE 的发病率各国报道不一, 在发展中国家发病率为 1.8% ~ 16.7%^[3], 高于发达国家。我国 PE 发病率为 5%^[4]。由于 PE 为产科的危重症, 影响母儿结局, 故《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》将 PE 预防作为重点提出^[5], 首先须注意识别 PE 风险因素, 强调在孕前、孕早期及任何时期的首诊均行高危风险因素筛查、评估和预防, 及时发现危险因素, 高危人群做到早预防、早诊断、早干预, 从而降低妊娠 PE 的发病率; 发生 PE 后在解痉、镇静、降压治疗的基础上补加抗凝治疗, 尽量延长孕周, 改善母婴围产结局。抗凝治疗在 PE 中的应用效果已有许多报道, 现就近年来国内外有关 PE 抗凝治疗的研究概况进行综述。

1 子痫前期的高危因素与发病机制

1.1 高危因素 流行病学调查发现 PE 有多种高危因素。高倩等^[6]对纳入的 20 篇文献, 53 393 例病例, 对照组 1 197 773 例进行 Meta 分析, 研究发现 PE 危险因素为既往 PE 病史、合并慢性肾脏疾病史等 15 种。而我国 PE 危险因素包括年龄 ≥ 40 岁、体重指数 (BMI) ≥ 28 、PE 家族史 (母亲或姐妹)、既往 PE 病史尤其是早发或重度 PE 史以及存在的内科病史或隐匿存在的疾病 (包括高血压、肾脏疾病、糖尿病和自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等)、初次妊娠、妊娠间隔时间 ≥ 10 年、此次妊娠收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 80 mmHg (孕早期或首次产前检查时)、孕早期 24 h 尿蛋白定量 ≥ 0.3 g 或持续存在 (随机尿蛋白量 ≥ 2 个+)、多胎妊娠等^[5]。

1.2 发病机制 PE 的发病机制尚需深入研究。近年来国际上提出了 PE 发病机制的“两阶段学说”。目前的证据已经证实至少部分 PE 的发病机制符合两阶段理论, 第一阶段为病理生理变化形成过程, 以滋养细胞浸润异常, 螺旋动脉重塑不良, 导致“胎盘浅着床”及胎盘灌注不足, 功能下降; 第二阶段为器

官受损阶段, 胎盘氧化应激及炎症反应, 血管内皮细胞损伤, 导致各种临床征象发生^[7]。多种因素引起的止血、凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍, 最终都可引起凝血功能的异常增高和纤溶功能的降低, 形成高凝状态^[8]。高凝状态为防治 PE 的抗凝治疗提供了依据。

2 子痫前期抗凝治疗的疗效和安全性

随着对 PE 发病机制及凝血机制的深入研究, 对高危因素孕妇使用抗凝剂在改善 PE 母儿预后方面的作用受到越来越多的关注。有报告显示, 大约有 10% ~ 72% PE 患者存在凝血功能异常^[9]。因此, 在 PE 的防治中抗凝治疗尤为重要。有学者提出对于前次妊娠有 PE, 再次妊娠时提前使用抗凝治疗可预防 PE 的发生^[10]。目前常用的抗凝药物有普通肝素、低分子肝素、阿司匹林、华法令。而妊娠期可选择的药物少, 考虑普通肝素分子量大, 不好掌握剂量, 而华法令有致胎儿畸形的风险, 在孕期全程使用该药一直存在争议, 故在 PE 抗凝治疗中最常用的是阿司匹林和低分子肝素。林丽琼等^[11]回顾性分析住院诊治的 136 例早发型 PE 患者的结局表明, 抗凝治疗可以有效预防早发型 PE 并发症的发生, 降低新生儿窒息及低体重儿的发生率, 低分子肝素和小剂量阿司匹林在抗凝治疗中都是安全有效的。

2.1 小剂量阿司匹林 阿司匹林具有抑制血小板的黏附、聚集和释放, 抗血栓形成和缓解血管痉挛的作用。美国、英国、加拿大、世界卫生组织已将小剂量阿司匹林用于高危孕妇预防 PE 写入指南^[12]。国外各妊娠期高血压疾病诊治指南明确了阿司匹林的使用指征和方法。2014-04, 美国卫生保健研究与质量局关于阿司匹林防治 PE 高危人群的分析报告认为, 早孕期 ≥ 12 周即开始预防性应用阿司匹林 (60 ~ 150 mg/d), 可降低 PE 风险及不良妊娠结局, 且未发现对孕妇及胎儿的严重危害证据^[13]。Trivedi 等^[14]对阿司匹林预防 PE 的 Meta 分析发现, 阿司匹林对于高危人群 PE 的发生有一定的预防作用。《妇产科学》8 年制教科书明确规定: 对高危人群应用阿司匹林抗凝预防, 12 周开始小剂量 60 ~ 80 mg/d, 直至分娩^[7]。《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》推荐对存在 PE 复发风险及高危因素者, 可以在妊娠早中期 (妊娠 12 ~ 16 周) 开始服用小剂量阿司匹林 (50 ~ 100 mg/d), 可维持到 28 周^[5]。朱毓纯等^[12, 15]循证医学新证据表明妊娠 12 周后服用小剂量阿司匹林对 PE 有一定的预防作用, 肯定了孕早期抗凝药阿司匹林预防高危孕妇 PE 的作用, 认为在妊娠

16周之前开始用药效果较妊娠16周之后好。徐婷婷等^[16]全面检索关于阿司匹林对PE高危人群预防作用的相关文献,检索出29篇符合研究纳入标准,RCT共计29个,纳入受试者21403例,进行效果评估认为,阿司匹林对PE高危人群中PE、早产、胎儿生长受限(IUGR)具有预防作用,不增加产后出血、剖宫产、自然流产及围生儿死亡等的发生风险,高危人群早期应用(孕龄 ≤ 16 周)小剂量阿司匹林能更显著降低PE及IUGR发生风险。另有研究也认为,在16周以前应用小剂量阿司匹林效果更好^[17]。妊娠期阿司匹林常用剂量为75~100 mg/d,无明显不良反应,无胎儿致畸的发生^[18]。综上所述,小剂量阿司匹林在改善孕妇的血栓前状态及血栓效果是有一定作用的。

2.2 低分子肝素 低分子肝素是由酶或化学方法将普通肝素裂解而成的小分子肝素,其半衰期比普通肝素长2~4倍,经肾清除较慢,所以比普通肝素有更好的生物利用度和稳定的抗凝作用,用药后一般不需实验室监测。且不通过胎盘,对胎儿无致出血或致畸形的影响^[19],可纠正孕妇血液凝血机制异常,减轻甚至防止胎盘绒毛的纤维蛋白沉积,改善子宫胎盘血液循环,促进胎儿生长发育,改善新生儿结局^[20]。同时,低分子肝素可改善胎盘组织的超微结构,增强胎盘血管内皮生长因子(VEGF)蛋白的表达,促进胎盘微血管的通透性,从根本上改善了子宫内环境,促进了胎儿生长发育^[21]。低分子肝素除了抗凝、抗栓作用外,可调节孕早期滋养细胞的增殖、侵袭和分化能力,起到保护胚胎的作用^[22]。吕秀翠等^[23]在选取重度PE患者74例研究中,分为观察组31例(在常规治疗方法同时加用低分子肝素5000 IU皮下注射),对照组43例(常规治疗)。结果发现,观察组较对照组血压下降,尿量增加,尿蛋白总量减少,自觉症状改善,脐动脉血流S/D比值下降,胎儿窘迫、新生儿窒息率下降,期待治疗时间延长,产后出血量无明显差异。王琴等^[24]对低分子肝素治疗重度PE对母婴结局的影响进行了相关研究,显示低分子肝素可明显改善重度PE患者的血压、尿量、凝血功能,降低新生儿窒息发生率,不影响产后出血量,明显改善了孕妇及胎儿的预后。Galambosi等^[25]对648例妊娠期使用低分子肝素治疗的患者进行了回顾性研究,结果显示低分子肝素辅助治疗在最大剂量范围内[(75 U/(kg·d))]是安全的。由此可见,低分子肝素可作为孕期抗凝药物使用,预防和治疗早发型PE是安全的,疗效是可行的。

2.3 联合小剂量阿司匹林和低分子肝素的疗效和安全性 阿司匹林和低分子肝素的抗凝作用环节不同,前者是使血小板的环氧合酶(即前列腺素合成酶)乙酰化,抑制环内过氧化物的生成,减少血栓素A₂的生成,从而抑制血小板聚集,减少血栓形成;后者主要阻断X因子的活化,阻止纤维蛋白凝块的形成,两者联合应用,可以增加抗凝疗效^[26]。对有基础疾病的孕妇,不能仅给予小剂量阿司匹林,针对孕妇高凝和易栓因素对胎盘-胎儿的影响可能还需低分子肝素等抗凝药物^[27]。郑玉敏等^[28]选取了既往有重度PE病史再次妊娠的孕妇,于孕5~7周时预防性应用低分子肝素、阿司匹林、中药治疗至妊娠12周,结果认为能有效预防其发生重度PE。王慧娟等^[29]在78例不明原因的复发性流产患者中,随机分为两组,观察组39例给予肝素及阿司匹林治疗,结果显示足月产32例,早产3例,流产4例,总有效率为89.7%,新生儿均无畸形发生;而对照组39例给予黄体酮及绒毛膜促性腺激素治疗,结果足月产18例,早产9例,流产12例,总有效率为69.2%。研究表明肝素联合阿司匹林治疗能提高妊娠成功率,改善患者的妊娠结局。国外报道两者联合治疗PE也取得较好的效果^[30~35]。de-Vries等^[32]研究表明,小剂量阿司匹林联合低分子肝素应用比单纯使用阿司匹林更能降低早发型PE的复发率。综上所述,在具有高危因素的孕妇预防和治疗PE,孕期联合使用阿司匹林和低分子肝素优于单独使用阿司匹林或低分子肝素。

3 结语

综上所述,在PE的防治中,小剂量阿司匹林联合低分子肝素的应用已取得较好的效果,但是目前仍缺少国际性的PE抗凝治疗的统一标准,缺乏随机大样本多中心的研究等,有待今后进一步探讨。

参考文献

- 1 Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States[J]. Hypertens Pregnancy, 2003, 22(2): 203-212.
- 2 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2005, 365(9461): 785-799.
- 3 Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening[J]. J Pregnancy, 2011, 2011: 481095.
- 4 乐怡平, 林建华. 子痫前期流行病学进展[J]. 中华产科急救电子杂志, 2013, 2(3): 159-163.
- 5 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-

- 728.
- 6 高倩,陈 锰,刘兴会. 子痫前期危险因素的 meta 分析[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(10):672-681.
- 7 沈 铿,马 丁,主编. 妇产科学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015:130-140.
- 8 熊正方,党小红,李 冰,等. 低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(8):614-617.
- 9 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]. 中华妇幼临床医学杂志,2009,5(2):167-169.
- 10 Urban G, Vergani P, Tironi R, et al. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy [J]. *Int J Fertil Womens Med*, 2007, 52(2-3): 59-67.
- 11 林丽琼,李冬红. 抗凝药物在早发型子痫前期中的应用[J]. 广东医学,2013,34(8):1279-1280.
- 12 朱毓纯,杨慧霞. 小剂量阿司匹林预防子痫前期[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(1):3-4.
- 13 Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Rockville(MD): Agency for Healthcare Research and Quality(US) [R]. 2014, Repoe No. 14-05207-EF-1, 17-23.
- 14 Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia[J]. *J Postgrad Med*, 2011, 57(2): 91-95.
- 15 朱毓纯,杨慧霞. 子痫前期预测和预防的研究进展[J]. 中华围产医学杂志,2013,16(1):39-41.
- 16 徐婷婷,邓春艳,周 凡,等. 低剂量阿司匹林对子痫前期高危人群预防效果的系统评价研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2014,10(5):585-593.
- 17 Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 31(3): 141-146.
- 18 王翌华,张建平. 血检前状态与复发性流产及抗凝治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(2):102-106.
- 19 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.
- 20 董熙萍,徐永萍. 低分子肝素对胎儿生长受限的治疗作用[J]. 实用妇产科杂志,2006,22(9):531-533.
- 21 李玲玲,张 龔. 低分子肝素对胎儿生长受限患者胎盘超微结构及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国妇产科临床杂志,2012,13(6):440-442.
- 22 吴晓霞,陈 颖,谭剑平,等. 低分子肝素及肝素结合型表皮生长因子对孕早期滋养细胞生物学功能的影响[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(2):107-112.
- 23 吕秀翠,刘群英,高峰玉. 低分子肝素结合常规疗法治疗重度子痫前期的疗效探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2006,22(7):515-518.
- 24 王 琴,蔡慧群,陈静怡. 低分子肝素治疗重度子痫前期对母婴结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志,2012,13(6):426-428.
- 25 Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, et al. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163(2): 154-159.
- 26 林建华,乐怡平,庄 旭. 子痫前期相关指南对解痉及抗凝治疗的推荐及临床困惑[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(6):414-417.
- 27 杨 孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(10):886-893.
- 28 郑玉敏,张俊丽. 早期应用低分子肝素、阿司匹林联合中药预防重度子痫前期的疗效观察[J]. 医学信息,2015,(37):52-53.
- 29 王慧娟,李增彦. 肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效观察[J]. 国际妇产科学杂志,2014,41(2):207-208.
- 30 Gris JC, Chaleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(6): 1053-1061.
- 31 Deruelle P, Girard JM, Coutty N, et al. Prevention of preeclampsia [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29(3): e31-e35.
- 32 de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1): 64-72.
- 33 Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, et al. A Prevention of Pre-eclampsia with the Use of Acetylsalicylic Acid and Low-molecular Weight Heparin - Molecular Mechanisms[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(7): 624-628.
- 34 van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 197: 168-173.
- 35 Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, et al. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(5): 548-553.

[收稿日期 2016-07-13][本文编辑 谭 毅 韦 颖]