

复合维生素联合低分子量肝素和小剂量阿司匹林预防子痫前期的临床疗效观察

吕俊, 单瑞芹, 杨秋红, 韩爱卿

作者单位: 250001 山东, 济南市妇幼保健院妇产科

作者简介: 吕俊(1975-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇产科疾病的诊治。E-mail: lvjunjun2000@163.com

通讯作者: 单瑞芹(1963-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 高危妊娠。E-mail: rqshan198@vip.sina.com

[摘要] **目的** 观察复合维生素联合低分子量肝素和小剂量阿司匹林预防子痫前期的临床疗效及安全性。**方法** 选取该院 2016-01 ~ 2016-12 收治的子痫前期高危孕妇 330 例, 年龄 19 ~ 45 (26.3 ± 4.4) 岁, 孕周 12 ~ 16 (14.3 ± 2.1) 周。采用随机双盲法将患者分为对照组、二联组(低分子肝素联合小剂量阿司匹林)和三联组(复合维生素联合低分子肝素和小剂量阿司匹林), 每组 110 例。对照组按常规处理。二联组为睡前口服阿司匹林 75 mg/次, 1 次/d 至孕 36 周, 皮下注射那曲肝素钙 4 100 U/次, 1 次/d 至终止妊娠前 24 h。三联组在二联组的基础上睡前口服复合维生素片 1 片/次, 1 次/d 至分娩。观察比较各组血小板计数、部分凝血活酶时间(APTT)、子痫前期及不良妊娠结局(流产、早产、胎盘早剥、胎儿生长受限、新生儿窒息、围生儿死亡以及产后出血)发生率。**结果** 与对照组比较, 治疗后二联组和三联组 APTT 明显延长($P < 0.05$)。二联组和三联组孕妇轻度子痫前期的发生率显著低于对照组($P < 0.05$), 但三联孕妇重度子痫前期的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。二联组和三联组孕妇胎盘早剥、胎儿生长受限及新生儿窒息发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。三组孕妇治疗后流产、早产、围生儿死亡及产后出血发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 孕早期应用复合维生素联合低分子肝素和小剂量阿司匹林可显著降低高危孕妇子痫前期和不良妊娠结局发生率, 并不增加产后出血发生风险, 提示上述联合用药具有较好的临床疗效及较高安全性。

[关键词] 复合维生素; 低分子量肝素; 阿司匹林; 子痫前期; 疗效; 安全性

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)08-0879-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.08.15

Clinical efficacy of compound vitamin combined with low molecular weight heparin and low dose aspirin for preeclampsia LÜ Jun, SHAN Rui-qin, YANG Qiu-hong, et al. Department of Gynaecology and Obstetrics, Ji'nan Maternal and Child Health Care Hospital, Shandong 250001, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of compound vitamin combined with low molecular weight heparin(LMWH) and low dose aspirin(LDA) for preeclampsia. **Methods** Three hundred and thirty pregnant women with high-risk preeclampsia were collected in Ji'nan Maternal and Child Health Care Hospital from January 2016 to December 2016. The ages of the patients were 19 ~ 45 years old with an average of (26.3 ± 4.4) years, and the gestational weeks were 12 ~ 16 weeks with an average of (14.3 ± 2.1) weeks. The patients were divided into three groups using the randomized double blind method, including control group($n = 110$), bigeminy group(treated with LMWH in combination with LDA)($n = 110$) and trigeminy group(treated with compound vitamin combined with LMWH and LDA)($n = 110$). The control group received conventional treatment. The bigeminy group was subcutaneously injected with nadroparin calcium 4100 U every time per day until 24 hours before termination and received aspirin(75 mg every time per day) by oral administration until 36 weeks of gestation. The trigeminy group received the same treatment as the bigeminy group plus oral administration of compound vitamin 1 tablet every time per day until delivery. The indicators, including platelet count, activated partial thromboplastin time(APTT), incidence of preeclampsia and adverse pregnancy outcomes(abortion, preterm labor, placental abruption, fetal growth restriction, neonatal asphyxia, perinatal death, and postpartum hemorrhage) were observed and compared among the three groups. **Results** The APTT in the bigeminy group and the trigeminy group was significantly longer than that in the

control group($P < 0.05$). The incidence of mild preeclampsia in the bigeminal group and the trigeminy group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence rates of severe preeclampsia among the three groups($P > 0.05$). The incidence rates of placental abruption, fetal growth restriction and neonatal asphyxia in the bigeminy group and the trigeminy group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence rates of abortion, preterm labor, perinatal death and postpartum hemorrhage among the three groups($P > 0.05$). **Conclusion** Early treatment of compound vitamin combined with LMWH and LDA can significantly reduce the incidence of preeclampsia in high-risk pregnant women, and decrease the incidence of adverse pregnancy outcomes, but does not increase the risk of postpartum hemorrhage, indicating that compound vitamin combined with LMWH and LDA has better clinical curative effect and high safety.

[Key words] Compound vitamin; Low molecular weight heparin(LMWH); Aspirin; Preeclampsia; Curative effect; Safety

妊娠期高血压疾病是妊娠期孕妇特有的一类疾病,多见于妊娠 20 周以后患者,其中以子痫前期最为常见^[1~4]。子痫前期主要表现为孕妇发生高血压,并伴随蛋白尿和水肿^[5,6]。最新文献^[4,7]报道,全世界子痫前期发生率为 4%~8%,可进展成为子痫,并造成多器官功能损害,是导致孕产妇及围生儿死亡的主要原因。因现阶段子痫前期的治疗手段和效果有限,故临床早发现子痫前期相关高危因素并采取积极的预防措施具有重要意义。目前,国内外关于小剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA)能有效降低子痫前期高危人群子痫前期发病风险的报道较多^[8]。低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)具有抗血栓、抗凝、抗肾素活性及调节子宫螺旋动脉重铸多重功能,可阻断子痫前期发生^[9]。有研究^[10]报道,子痫前期高危人群给予 LMWH 联合 LDA 可降低子痫前期的发生风险和妊娠并发症发生率,改善妊娠结局。维生素是维持人体生命活动必需的一类有机物质,也是保持人体健康的重要活性物质。目前关于维生素在降低妊娠期高血压疾病风险方面的作用尚存争议^[11,12]。本研究对我院 2016-01~2016-12 收治的子痫前期高危孕妇采用复合维生素联合 LMWH 和 LDA 进行预防性治疗,探讨其临床疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2016-01~2016-12 收治的子痫前期高危孕妇 330 例,年龄 19~45(26.3 ± 4.4)岁;孕周 12~16(14.3 ± 2.1)周。采用随机双盲法分为对照组、二联组(LMWH 联合 LDA)和三联组(复合维生素联合 LMWH 和 LDA),每组孕妇 110 例。入选标准:参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[13],具备以下任何一项高危因素:年龄 ≥ 40 岁、体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 、既往子痫前期病史、子痫前期家族

史、内科病史(高血压疾病、肾脏疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮及抗磷脂综合征)、多胎妊娠、初产或妊娠间隔时间 ≥ 10 年、妊娠收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 80 \text{ mmHg}$ (孕早期或首次产前检查时)、孕早期 24 h 尿蛋白定量 $\geq 0.3 \text{ g}$ 及尿蛋白持续存在 $\geq (++)$ 1 次及以上。排除标准:消化道溃疡病史、近期活动性出血、高血压急症、血液系统疾病及合并产科其他并发症的异常妊娠、数据不完整、失访孕妇。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者及直系亲属签署知情同意书。三组孕妇的年龄、体重指数、孕周、收缩压及舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 三组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	孕周	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
二联组	110	25.1 ± 3.2	23.7 ± 2.7	14.7 ± 2.8	125.5 ± 6.8	74.8 ± 6.3
三联组	110	25.5 ± 4.7	24.5 ± 3.4	13.6 ± 3.0	119.6 ± 7.0	74.1 ± 7.1
对照组	110	26.9 ± 4.1	24.1 ± 3.1	13.9 ± 2.5	120.7 ± 7.2	76.5 ± 5.4
F	-	1.60	2.51	2.12	2.76	2.43
P	-	0.95	0.67	0.75	0.43	0.69

1.2 治疗方法 对照组给予常规围生期保健。二联组在对照组的基础上睡前口服阿司匹林(沈阳奥吉娜药业有限公司,国药准字 H20065051)75 mg/次,1 次/d 至孕 36 周(如因妊娠并发症需提前终止妊娠,则提前停用阿司匹林)。皮下注射那曲肝素钙(南京健友生化制药股份有限公司,国药准字 H20153092)4 100 U/次,1 次/d 至终止妊娠前 24 h。三联组在二联组的基础上睡前口服复合维生素片(爱乐维,拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20140354)1 片/次,1 次/d 至分娩。所有孕妇每月一次检查血压、尿常规、血常规、肝肾功能、B 超监测胎儿生长发育和多普勒血流、宫高及腹围。如出现重度子痫前期或并发症则收住院治疗。

1.3 观察指标 采用血常规检测仪(迈瑞,BC-5000 型)检测各组治疗前和治疗结束后血小板计数。采用活化凝血时间 ACT 测试仪(凯迈,MD-125 型)检测各组治疗前和治疗结束后部分凝血活酶时间(APTT)。统计各组子痫前期发生率及妊娠结局(流产、早产、胎盘早剥、胎儿生长受限、新生儿窒息、围生儿死亡以及产后出血)。子痫前期诊断标准参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》,并根据临床症状及实验指标分为轻度子痫前期和重度子痫前期。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇治疗前后血小板计数及 APTT 比较 三组孕妇治疗前血小板计数及 APTT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,治疗后二联组和三联组 APTT 显著延长($P < 0.05$);而治疗后二联组和三联组 APTT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后三组孕妇血小板计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 三组孕妇治疗后子痫前期发生率比较 二联组和三联组孕妇轻度子痫前期的发生率显著低于对照组($P < 0.05$),但三组孕妇重度子痫前期的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 4 三组孕妇治疗后妊娠结局比较[n(%)]

组 别	例数	流产	早产	胎盘早剥	胎儿生长受限	新生儿窒息	围生儿死亡	产后出血
二联组	110	2(1.8)*	3(2.7)*	2(1.8)*	1(0.9)*	1(0.9)*	0(0.0)*	7(6.4)*
三联组	110	2(1.8)*	2(1.8)*	0(0.0)*	0(0.0)*	1(0.9)*	0(0.0)*	7(6.4)*
对照组	110	3(2.7)	7(6.4)	5(4.5)	5(4.5)	6(5.5)	1(0.9)	8(7.3)
χ^2	—	0.28	3.47	7.12	7.91	6.40	2.01	0.10
<i>P</i>	—	0.87	0.18	0.03	0.02	0.04	0.37	0.95

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

3.1 子痫前期是一种病因不明的妊娠常见病,其主要见于妊娠 20 周后孕妇,以高血压和蛋白尿为主要临床特点^[11]。子痫前期不仅是导致孕产妇死亡的主要病因,亦是引起早产最常见的原因之一,严重者可导致胎儿生长受限、新生儿窒息、胎盘早剥及围生儿死亡等。目前,关于子痫前期的发病机制尚无确切定义,其可能为子宫螺旋动脉滋养细胞重塑缺陷和胎盘供血不足导致大量炎症反应、血管收缩和血

表 2 三组孕妇治疗前后血小板计数及 APTT 比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)		APTT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二联组	110	237.5±47.8	233.0±42.6	24.1±3.2	29.5±6.4*
三联组	110	231.5±43.2	237.9±40.8	24.7±3.6	29.1±5.5*
对照组	110	229.6±40.5	231.4±37.3	24.4±3.5	25.0±3.9
<i>F</i>	—	2.15	2.36	3.17	6.94
<i>P</i>	—	0.71	0.56	0.29	0.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 三组孕妇治疗后子痫前期发生率比较[n(%)]

组 别	例数	轻度子痫前期	重度子痫前期
二联组	110	17(15.5)*	3(2.7)
三联组	110	8(7.3)*	3(2.7)
对照组	110	23(20.9)	5(4.5)
χ^2	—	8.34	0.75
<i>P</i>	—	0.02	0.69

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 三组孕妇治疗后妊娠结局比较 对照组孕妇不良妊娠结局发生率为 31.8%(35/110),二联组为 14.5%(16/110),三联组为 10.9%(12/110)。二联组和三联组孕妇胎盘早剥、胎儿生长受限、新生儿窒息发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。三组孕妇治疗后流产、早产、围生儿死亡及产后出血发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

小板聚集所致。因此,对子痫前期高危孕妇做到早发现 and 早预防具有重要的临床指导意义。

3.2 研究^[14]发现,子痫前期高危人群给予 LDA(75 mg/d)可有效预防子痫前期发生,降低妊娠并发症发生率,改善妊娠结局。Lan 等^[15]研究发现,子痫前期高危孕妇早期采用阿司匹林治疗能有效预防其发生重度子痫前期。Xu 等^[16]对 LDA 预防子痫前期研究进行荟萃分析发现,LDA 可降低子痫前期的发生率,同时显著降低早产发生率。Trivedi^[17]

亦发现孕妇16周之前开始口服LDA,妊娠晚期子痫前期的发生率显著下降。LMWH具有抗血栓、抗凝、抗肾素活性及调节子宫螺旋动脉重铸多重功能,可阻断子痫前期发生。本研究通过比较对照组、二联组和三联组预防子痫前期的临床疗效及安全性。结果发现,LMWH和LDA可延长APTT,显著降低高危孕妇子痫前期和不良妊娠结局发生率,并不增加产后出血发生率,此结果与已报道的文献研究^[18]结果一致。

3.3 维生素是维持人体生命活动必需的一类有机物质,也是保持人体健康的重要活性物质。维生素E和维生素C能够清除体内自由基,抑制氧化应激反应。研究发现,大剂量补充维生素E和维生素C并没有达到预防子痫前期发生的作用,且增加不良妊娠结局的发生率^[19,20]。维生素D在钙代谢、骨骼发育及妊娠期免疫耐受方面发挥作用。研究发现,妊娠期妇女体内25-羟基维生素D水平过低时,将增加子痫前期的发病风险^[21]。复合维生素包含维生素B、维生素C、维生素D和维生素E,常用于预防因饮食不平衡所引起的维生素缺乏。目前,关于采用复合维生素预防子痫前期的临床疗效尚不明确。本研究采用复合维生素联合LMWH和LDA预防性治疗子痫前期高危孕妇。结果发现,复合维生素联合LMWH和LDA延长APTT,同时显著降低高危孕妇子痫前期和不良妊娠结局发生率,且其临床疗效优于LMWH联合LDA组。上述结果表明,复合维生素联合LMWH和LDA可降低子痫前期发生率,改善妊娠结局,且安全性符合临床治疗要求。

综上所述,本研究采用复合维生素联合LMWH和LDA预防性治疗子痫前期高危孕妇,发现孕早期应用复合维生素联合LMWH和LDA可显著降低高危孕妇子痫前期和不良妊娠结局发生率,并不增加产后出血发生风险,提示三者联合用药具有较好的临床疗效及较高安全性,值得临床推广。

参考文献

- Cairns AE, Pealing L, Duffy JMN, et al. Postpartum Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e018696.
- Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and Pregnancy: A Systematic Review[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 106.
- Lean SC, Derricott H, Jones RL, et al. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186287.
- Cornelius DC. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation[J]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2018, 11: 1179545X17752325.
- Duhig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diag-

- nosis and management of pre-eclampsia[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 242.
- Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional Approach to Preeclampsia Prevention[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(3): 168 - 173.
- Watanagara T, Leetheeragul J, Pongprasobchai S, et al. Prediction and Prevention of Pre-Eclampsia in Asian Subpopulation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(5): 813 - 830.
- Fantasia HC. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia[J]. *Nurs Womens Health*, 2018, 22(1): 87 - 92.
- McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, et al. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Severe Preeclampsia: Where Next?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(4): 673 - 678.
- Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, et al. Prophylaxis of Recurrent Preeclampsia: Low-Molecular-Weight Heparin Plus Low-Dose Aspirin Versus Low-Dose Aspirin Alone[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2006, 25(2): 115 - 127.
- Kerley RN, McCarthy C, Kell DB, et al. The Potential Therapeutic Effects of Ergothioneine in Pre-Eclampsia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 145 - 157.
- Yusrawati, Saputra NPK, Lipoeto NI, et al. Analyses of Nutrients and Body Mass Index as Risk Factor for Preeclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2017, 67(6): 409 - 413.
- 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.
- 韦秀燕,王素梅. 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[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(9): 844 - 847.
- Lan PG, Gillin AG, Pelosi M, et al. Effect of Early Use of Low-Dose Aspirin Therapy on Late-Onset Preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 32(13): 2137 - 2142.
- Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(7): 567 - 573.
- Trivedi NA. A Meta-Analysis of Low-Dose Aspirin for Prevention of Preeclampsia[J]. *J Postgrad Med*, 2011, 57(2): 91 - 95.
- Kilicci C, Ozkaya E, Karakus R, et al. Early low molecular weight heparin for postpartum hemorrhage in women with pre-eclampsia. Is it effective to prevent consumptive coagulopathy? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018; 1 - 5.
- Azami M, Azadi T, Farhang S, et al. The Effects of Multi Mineral-Vitamin D and Vitamins(C + E) Supplementation in the Prevention of Preeclampsia: An Rct[J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2017, 15(5): 273 - 278.
- Cardoso PM, Surve S. The Effect of Vitamin E and Vitamin C on the Prevention of Preeclampsia and Newborn Outcome: A Case-Control Study[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1): 271 - 278.
- Baca KM, Govil M, Zmuda JM, et al. Vitamin D Metabolic Loci and Preeclampsia Risk in Multi-Ethnic Pregnant Women[J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(2): e13468.

[收稿日期 2019-01-08][本文编辑 韦颖 韦所苏]