

· 论著 ·

PE高危孕妇LDA抗凝预后与用药剂量及时机之间的相关性研究*

刘晓兰^{*} 吴侃倪 梁金燕

韶关市妇幼保健院妇产科(广东 韶关 512000)

【摘要】目的 探究先兆子痫(PE)高危孕妇小剂量阿司匹林(LDA)抗凝预后与用药剂量及时机之间的相关性。**方法** 将该院2023年1月至2024年3月于我院规律产检直至分娩的180例PE高危孕妇作为研究对象,随机分为6组,孕12周治疗组(A组)与孕16周治疗组(B组),其中A组分为小剂量(75mg)阿司匹林口服组(A1组)、中剂量(100mg)阿司匹林口服组(A2组)、大剂量(125mg)阿司匹林口服组(A3组);B组同理分为B1、B2、B3组。观察直至分娩结束。比较两组的子痫前期发病状况、胎盘早剥、产后出血等妊娠结局和不良反应,以及新生儿出生的体重、胎儿生长受限(FGR)、新生儿窒息等发生状况,以探索小剂量阿司匹林预防子痫前期的应用时间、使用剂量,旨在分析小剂量阿司匹林预防子痫前期。**结果** A3组子痫前期发生率3.33%低于A2、B1、B2组16.67%、10.00%、20.00%($P>0.05$),A3组子痫前期发生率3.33%低于A1、B3组26.67%、26.67%($P<0.05$)。治疗后,A3组血脂代谢指标均优于A1、A2、B1、B2、B3组($P<0.05$)。A3组孕妇母婴并发症发生率3.33%低于A2组13.33%($P>0.05$),A1、B1、B2、B3组孕妇母婴并发症发生率36.67%、30.00%、26.67%、33.33%高于A3组3.33%($P<0.05$)。**结论** PE高危孕妇于孕12周开始口服LDA(125mg),可有效改善其凝血功能,降低PE发生率,改善母婴结局,值得临床推广。

【关键词】 先兆子痫高危孕妇;小剂量阿司匹林;用药剂量;用药时机

【中图分类号】 R714.24+4

【文献标识码】 A

【基金项目】 韶关市科技计划项目(230330098033787)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.052

Correlation between LDA Anticoagulant Prognosis and Dosage and Timing of Medication in PE High-risk Pregnant Women*

LIU Xiao-lan^{*}, WU Kan-ni, LIANG Jin-yan.

Department of Gynaecology and Obstetrics, Shaoguan City Maternal and Child Health Hospital, Shaoguan 512000, Guangdong Province, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the anticoagulant prognosis of low-dose aspirin (LDA) in pregnant women at high risk of preeclampsia (PE) and the dose and timing. **Methods** A total of 180 women with high risk of PE who were regularly examined in our hospital until delivery from January 2023 to March 2024 were randomly divided into 6 groups: 12-week gestation treatment group (group A) and 16-week gestation treatment group (group B). Group A was divided into low-dose (75mg) aspirin oral group (A1 group), medium-dose (100mg) aspirin oral group (A2 group) and high-dose (125mg) aspirin oral group (A3 group). Group B is similarly divided into groups B1, B2 and B3. Observe until the end of labor. The incidence of preeclampsia, placental abruption, postpartum hemorrhage and other pregnancy outcomes and adverse reactions, as well as birth weight, fetal growth restriction (FGR), neonatal asphyxia and other occurrence conditions of the two groups were compared to explore the application time and dosage of low-dose aspirin to prevent preeclampsia, aiming to analyze the prevention of preeclampsia by low-dose aspirin. **Results** The incidence of preeclampsia in group A3 was 3.33% lower than that in groups A2, B1 and B2, 16.67%, 10.00% and 20.00% ($P>0.05$), and the incidence of preeclampsia in group A3 was 3.33% lower than that in groups A1 and B3, 26.67% and 26.67% ($P<0.05$). After treatment, the lipid metabolism indexes in group A3 were better than those in groups A1, A2, B1, B2 and B3 ($P<0.05$). The incidence of maternal and infant complications in A3 group was 3.33% lower than that in A2 group (13.33%, $P>0.05$), and the incidence of maternal and infant complications in A1, B1, B2, B3 groups was 36.67%, 30.00%, 26.67%, 33.33% higher than that in A3 group (3.33%, $P<0.05$). **Conclusion** The oral administration of LDA (125mg) at 12 weeks of gestation can effectively improve the coagulation function, reduce the incidence of PE, and improve the outcome of the mother and child, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia; Low-dose Aspirin; Dosage of Medication; Timing of Medication

先兆子痫(PE)属于妊娠高血压疾病的一种,是妊娠期特有的一种多系统进展性疾病,其特点是妊娠20周以后出现新发高血压和蛋白尿,或出现新发高血压和终末器官功能障碍或不伴蛋白尿^[1]。据调查^[2],妊娠期间PE发病率相对较高,全球的发病率为5%~8%,多见于初产妇,可损伤孕产妇的各个器官,在世界范围内10%-15%孕产妇的死亡与PE有关,若未及时进行干预,严重危及母婴的生命安全。现阶段药物方式是PE的主要预防方式,以降低疾病发病率、延长孕周以及保障母婴安全为主要治疗原则^[3]。阿司匹林临床应用有百年历史,在感冒、流感等疾病中都有着显著的治疗效果,且因其对血小板聚集也有抑制作用,还可用于抗血栓治疗^[4]。小剂量阿司匹林(LDA)是目前使用最广泛且确定有效的预防PE的药物,可以降低PE的发生率降低24%,并且能够有效地改善子痫前期的预后^[5]。但是,LDA预防PE的发病机制尚未明确,在目前的临床应用上,还有许多需要研究和解决的问题,如:LDA的应用规范、具体应用时间、有效剂量、最适人群

等,均亟待进一步研究与规范^[6]。本文着重探究PE高危孕妇LDA抗凝预后与用药剂量及时机之间的相关性,现具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将该院2023年1月至2024年3月于我院规律产检直至分娩的180例PE高危孕妇作为研究对象,随机分为6组。A1组($n=30$),年龄23~35岁,均值(29.53 ± 3.26)岁;A2组($n=30$),年龄23~35岁,均值(29.43 ± 3.23)岁;A3组($n=30$),年龄22~36岁,均值(29.55 ± 3.29)岁;B1组($n=30$),年龄22~36岁,均值(29.59 ± 3.20)岁;B2组($n=30$),年龄21~37岁,均值(29.62 ± 3.30)岁;B3组($n=30$),年龄23~35岁,均值(29.46 ± 3.22)岁。组间上述对比($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[7](2015版)中PE高危孕产妇诊断标准;子痫前期既往史;均签署知情同意

【第一作者】 刘晓兰,女,副主任医师,主要研究方向:妇产科方向。E-mail: 15119191691@163.com

【通讯作者】 刘晓兰

书。排除标准：多胎或双胞胎妊娠者；抑郁和焦虑心理症状孕妇；对研究药物过敏孕妇；伴有阴道出血症状孕妇；肝肾功能和凝血功能异常孕妇。

1.3 方法 对照组不予以药物治疗，其余孕妇予以LDA治疗。口服使用阿司匹林肠溶片【国产药品：湖南新汇制药股份有限公司(规格50mg/片)，进口药品：拜耳医药保健有限公司生产(规格100mg/片)，每次75-125mg，qd，饭后服用。】孕12周治疗组(A组)与孕16周治疗组(B组)，其中A组分为小剂量(75mg)阿司匹林口服组(A1组)、中剂量(100mg)阿司匹林口服组(A2组)、大剂量(125mg)阿司匹林口服组(A3组)；B组同理分为B1、B2、B3组。(均服用至孕28周停药)，足月入院分娩。

1.4 观察指标 ①对子痫前期发生情况进行记录。②血脂指标。治疗前与妊娠终止后，分别采集入组孕妇的3-5mL空腹静脉血，在室温25℃，湿度40%环境中静置凝血后离心处理10min，转速4000rpm，获得上层血清标本，保存于-20℃条件中备检。取血清采用全自动生化分析仪检测血脂相关指标。③对产后出血、胎盘早剥、新生儿窒息、胎儿生长受限(FGR)发生情况进行记录。

1.5 统计学分析 数据处理软件及其版本分别为SPSS 25.0，参数百分数(%)和 χ^2 表示检验计数资料，计量资料均呈正态分布，表

示参数为($\bar{x} \pm s$)，设置t为检验参数，差异临界值为 $P<0.05$ 。

2 结 果

比较两组的子痫前期发病状况、胎盘早剥、产后出血等妊娠结局和不良反应，以及新生儿出生的体重、胎儿生长受限(FGR)、新生儿窒息等发生状况，同时检测三组孕产妇治疗前与治疗后血脂代谢指标、凝血功能，以探索小剂量阿司匹林预防子痫前期的应用时间、使用剂量，旨在分析小剂量阿司匹林预防子痫前期。

2.1 子痫前期发生率对比 A3组子痫前期发生率3.33%低于A2、B1、B2组16.67%、10.00%、20.00%($P>0.05$)，A3组子痫前期发生率3.33%低于A1、B3组26.67%、26.67%($P<0.05$)。见表1。

2.2 治疗前、后血脂代谢指标对比 治疗前，组间对比($P>0.05$)；治疗后，A3组血脂代谢指标均优于A1、A2、B1、B2、B3组($P<0.05$)。见表2。

2.3 母婴并发症发生率对比 A3组孕妇母婴并发症发生率3.33%低于A2组13.33%($P>0.05$)，A1、B1、B2、B3组孕妇母婴并发症发生率36.67%、30.00%、26.67%、33.33%高于A3组3.33%($P<0.05$)。见表3。

表1 子痫前期发生率对比 [n(%)]

组别	例数	子痫前期发生率
A1组	30	8(26.67)
A2组	30	5(16.67)
A3组	30	1(3.33)
B1组	30	3(10.00)
B2组	30	6(20.00)
B3组	30	8(26.67)
$\chi^2_{(A3组/A1组)}$		4.706
$P_{(A3组/A1组)}$		0.030
$\chi^2_{(A3组/A2组)}$		1.667
$P_{(A3组/A2组)}$		0.197
$\chi^2_{(A3组/B1组)}$		0.268
$P_{(A3组/B1组)}$		0.605
$\chi^2_{(A3组/B2组)}$		2.588
$P_{(A3组/B2组)}$		0.108
$\chi^2_{(A3组/B3组)}$		4.706
$P_{(A3组/B3组)}$		0.030

表3 母婴并发症发生率对比 [n(%)]

组别	例数	产后出血	胎盘早剥	新生儿窒息	胎儿生长受限	总发生率
A1组	30	2(6.67)	2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	11(36.67)
A2组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)
A3组	30	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)
B1组	30	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	4(13.33)	9(30.00)
B2组	30	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	3(10.00)	8(26.67)
B3组	30	2(6.67)	2(6.67)	3(10.00)	3(10.00)	10(33.33)
$\chi^2_{(A3组/A1组)}$						10.417
$P_{(A3组/A1组)}$						0.001
$\chi^2_{(A3组/A2组)}$						0.873
$P_{(A3组/A2组)}$						0.350
$\chi^2_{(A3组/B1组)}$						7.680
$P_{(A3组/B1组)}$						0.006
$\chi^2_{(A3组/B2组)}$						4.706
$P_{(A3组/B2组)}$						0.030
$\chi^2_{(A3组/B3组)}$						9.017
$P_{(A3组/B3组)}$						0.003

表2 治疗前、后血脂代谢指标对比 [mmol/L, n=30]

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A1组	5.10±0.66	3.55±1.07	1.93±0.24	1.60±0.43	3.51±0.78	2.92±0.45	0.78±0.20	1.29±0.29
A2组	5.13±0.64	3.09±0.73	1.96±0.26	1.56±0.39	3.52±0.77	2.79±0.42	0.82±0.21	1.32±0.31
A3组	5.19±0.64	2.35±0.23	1.89±0.20	1.22±0.16	3.50±0.80	2.42±0.36	0.83±0.19	1.70±0.35
B1组	5.15±0.62	4.31±1.01	1.95±0.25	1.83±0.41	3.49±0.79	3.01±0.58	0.81±0.21	1.23±0.26
B2组	5.16±0.60	4.03±1.10	1.91±0.24	1.71±0.32	3.47±0.78	3.10±0.61	0.79±0.18	1.27±0.28
B3组	5.11±0.63	3.62±0.19	1.92±0.22	1.63±0.46	3.53±0.76	3.02±0.73	0.82±0.20	1.32±0.33
F	0.084	22.014	0.360	9.013	0.023	6.298	0.286	9.591
P	0.995	<0.001	0.876	<0.001	1.000	<0.001	0.920	<0.001

3 讨论

PE是妊娠期高血压病的一种，目前对PE的致病因素并不明确，但多数学者认为该疾病的发生与免疫调节异常、细胞侵袭情况异常等因素有关^[8]。子痫前期可能导致妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、胎儿生长受限、肾功能损害以及HELLP综合征。因此，预防子痫前期尤其重要^[9]。

本研究结果显示，治疗后，A3组血脂代谢指标均优于A1、A2、B1、B2、B3组($P<0.05$)。说明于孕12周开始口服LDA(125mg)至入院准备分娩可明显改善孕妇血脂代谢，与肖学红^[10]学者研究结果相似。血脂代谢异常不仅是子痫前期的临床表现，并参与了子痫前期疾病的发生发展，且与疾病严重程度相关，尤其在早发型重度子痫前期发生中有重大意义。预防性使用LDA是目前公认的PE预防手段。阿司匹林后可以通过抑制LDL-C与TC的结合，起到降血脂的作用^[11-12]。

本研究结果显示，A3组子痫前期发生率3.33%低于A2、B1、B2组16.67%、10.00%、20.00%($P>0.05$)，A3组子痫前期发生率3.33%低于A1、B3组26.67%、26.67%($P<0.05$)。A3组孕妇母婴并发症发生率3.33%低于A2组13.33%($P>0.05$)，A1、B1、B2、B3组孕妇母婴并发症发生率36.67%、30.00%、26.67%、33.33%高于A3组3.33%($P<0.05$)。说明于孕12周开始口服LDA(125mg)至入院准备分娩可保障母婴安全，降低PE发生率。PE主要是由于血管痉挛，导致供血障碍所引起的凝血功能异常，对供血的胎儿产生异常情况。预防性使用LDA是目前公认的PE预防手段。LDA具有抗血小板的作用，通过其抗凝作用促进局部血液流通，同时对环氧化酶进行抑制，减少花生四烯酸的分泌，从而减少血管敏感程度，促进血管扩张，改善凝血功能。同时提高胎盘生长因子(PIGF)促进胎盘血管生长的生物活性，降低可溶性内皮因子(sEng)水平，进而降低PE的发生率。研究发现^[13]，在孕16周之前开始口服LDA，可以使PE胎儿生长受限发生率和围产期病死率减半，且预防作用呈剂量依赖性，剂量 $\geq 100\text{mg/d}$ 时，降幅更大，而在孕16周后开始服阿司匹林或服药剂量低于 100mg/d ，则无显著疗效。因此在早孕期识别PE的高危孕妇并给予预防，可大大减少子痫前期的发生率，改善母婴结局^[14-15]。

综上所述，PE高危孕妇于孕12周开始口服LDA(125mg)，可有效改善其血脂代谢异常，降低PE发生率，改善母婴结局，值得临床推广。

参考文献

- [1] 徐晓冬, 尚丽新, 曲冬颖. 孕早期血清胎盘生长因子、妊娠相关蛋白-A、 β -人绒毛膜促性腺激素检测联合子宫动脉血流参数对子痫前期预测价值研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1): 44-46.
- [2] 曹晶, 王蕾蕾. 足月妊娠期高血压及非重度子痫前期孕妇引产后严重产后出血的危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(9): 689-693.
- [3] 周丽. 小剂量阿司匹林对轻度妊娠期高血压患者凝血功能、血管内皮功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 460-461, 463.
- [4] 张璐芳, 吴菲菲, 李祥雯, 等. 小剂量阿司匹林对子痫前期高危患者血栓弹力图检测结果及sF1t-1/PLGF的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 59-63.
- [5] 尤正芳, 金红梅. 小剂量阿司匹林与佩尔地平联合高压氧治疗早发型重度子痫前期对患者血清内脂素、氧化修饰低密度脂蛋白水平变化及妊娠结局的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(1): 84-87.
- [6] 余敏, 王娜, 胡丽, 等. 阿司匹林+低分子肝素对子痫前期孕妇妊娠结局胎盘血流灌注及内皮损伤的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(13): 2377-2380.
- [7] 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.
- [8] 冯小丹, 单委. 低剂量阿司匹林对轻度子痫前期孕妇凝血功能及血清IL-6、TNF- α 、COX-2、TXA2水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(8): 863-866, 879.
- [9] 张小峰, 刘小静, 贾秀峰, 等. 高龄孕妇产前与妊娠结局的关系及钙剂联合阿司匹林对子痫前期的预防效果分析[J]. 河北医学, 2022, 28(6): 988-992.
- [10] 肖学红. 子痫前期患者血脂代谢、外周血sF1t-1、sEng水平变化及其相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1631-1634.
- [11] 李帆, 徐佳, 闫晋琪. 小剂量阿司匹林联合维生素E预防子痫前期高危孕妇临床效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1555-1559.
- [12] 冯小丹, 单委. 低剂量阿司匹林对轻度子痫前期孕妇凝血功能及血清IL-6、TNF- α 、COX-2、TXA2水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(8): 863-866, 879.
- [13] 陈玥, 王敬民, 李相君, 等. 小剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗时长对产科抗磷脂综合征妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(7): 739-742.
- [14] 杨锐, 黄仁瑛, 湛伦华. 阿司匹林对子痫前期及早产影响的Meta分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 479-484, 490.
- [15] 李丹, 朱燕飞, 张曙莹. 不同剂量阿司匹林对早发型子痫前期患者母婴结局及凝血功能的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1291-1295.

(收稿日期: 2024-06-25)

(校对编辑: 姚丽娜)