

· 论著 · 系统性疾病 ·

不同剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疾病致胎儿生长受限的疗效及对血清尿酸、胱抑素C水平的影响

刘慧云* 叶晶晶

郑州市妇幼保健院(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探究不同剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压(PIH)致胎儿生长受限(FGR)效果。**方法** 选择2020年1月至2023年1月在我院治疗的PIH患者102例,应用随机数表法将其分为对照组(150mg阿司匹林联合硫酸镁)及观察组(100mg阿司匹林联合硫酸镁)各51例,对比两组脐血流指标[阻力指数(RI)、血流速度峰谷比(S/D)和脉动指数(PI)]、凝血指标[纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、血管内皮指标[一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]、尿酸(UA)、胱抑素C(Cys)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、妊娠结局。**结果** 治疗后,两组脐血流指标均降低,观察组RI、S/D、PI低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组APTT、PT显著延长、FIB降低,对照组APTT、PT短于对照组、FIB高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组NO、VEGF升高、ET-1降低,观察组NO、ET-1高于对照组、ET-1低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组UA、Cys、MMP-9降低,观察组UA、Cys、MMP-9低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组分娩时胎龄长于对照组、新生儿体重质量高于对照组、产后出血发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组新生儿窒息发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PIH致FGR患者接受100mg阿司匹林联合硫酸镁治疗,可改善脐血流量、凝血指标,调节血管内皮功能,下调UA、Cys、MMP-9水平,延长妊娠周期,促进胎儿生长。

【关键词】 不同剂量阿司匹林; 硫酸镁; 妊娠期高血压; 胎儿生长受限; 血清尿酸; 胱抑素C

【中图分类号】 R714.24+6

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.8.049

Efficacy of Different Doses of Aspirin Combined with Magnesium Sulphate in the Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy to Foetal Growth Restriction and Its Effect on Serum Uric Acid and Cystatin C Levels

LIU Hui-yun*, YE Jing-jing.

Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective to investigate the effect of different doses of aspirin combined with magnesium sulfate in the treatment of pregnancy hypertension (PIH) to fetal growth restriction (FGR). **Methods** 102 patients with PIH treated in our hospital from January 2020 to January 2023 were selected and divided into 51 cases each in the control group (150 mg aspirin combined with magnesium sulfate) and the observation group (100 mg aspirin combined with magnesium sulfate) by applying the random number table method, and the umbilical cord blood flow indexes [resistance index (RI), peak-to-valley ratio of blood flow rate (S/D) and pulsatility index (PI)], coagulation indexes [fibrinogenetic index (FGR)], and coagulation indexes [fibrinogenetic index (FI)] were compared between the two groups.], coagulation indexes [fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)], vascular endothelial indexes [nitric oxide (NO), endothelin (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF)], uric acid (UA), cystatin C (Cys), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), pregnancy outcome. **Results** After treatment, umbilical blood flow indexes were reduced in both groups, and RI, S/D, and PI were lower in the observation group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, APTT and PT were significantly prolonged and FIB was reduced in both groups, and APTT and PT were shorter and FIB was higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, NO and VEGF were elevated and ET-1 was reduced in both groups, and NO and ET-1 were higher and ET-1 was lower in the observation group than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, UA, Cys and MMP-9 decreased in both groups, and UA, Cys and MMP-9 were lower in the observation group than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, gestational age at delivery was longer than that of the control group, neonatal body mass was higher than that of the control group, and the incidence of postpartum haemorrhage was lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); the difference in the incidence of asphyxia of newborns between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Patients with PIH to FGR treated with 100mg aspirin combined with magnesium sulfate can improve umbilical blood flow, coagulation indexes, regulate vascular endothelial function, down-regulate the levels of UA, Cys, and MMP-9, prolong the gestation cycle, and promote the growth of fetus.

Keywords: Different Doses of Aspirin; Magnesium Sulfate; Hypertension In pregnancy; Fetal Growth Restriction; Serum Uric Acid; Cystatin C

妊娠高血压(PIH)多发于高龄产妇、高血压遗传史、孕前 5%, 常发生在孕20周后^[1]。当前, 对PIH疾病发病机制尚不
 体质指数超过35kg/m²者, 相关数据显示, PIH发病率约为 明确, 临床认为与血管内皮功能失调、机体组织器官缺血、

【第一作者】 刘慧云, 女, 主治医师, 主要研究方向: 围产医学。E-mail: lhy123liuhuiyun@163.com

【通讯作者】 刘慧云

缺氧、免疫复合物沉积、小动脉痉挛有关^[2]。胎儿生长受限(FGR)是PIH并发症之一,临床研究认为发生FGR与PIH小动脉痉挛导致血管阻力增加,致使胎盘发生循环障碍,影响胎儿营养供给,发生FGR^[3]。临床治疗PIH致FGR以降压机凝为主,以改善母婴结局^[4]。硫酸镁是治疗PIH一线药物,其可降低外周阻力,改善微循环,扩张血管,改善子宫脐血流量,但该药物单独使用效果不佳,需联合用药^[5]。阿司匹林是一种抗凝活性药物,其可抑制前列腺素合成,扩张血管,进而降低血压^[6]。但阿司匹林药物使用剂量一直存有争议,确定安全剂量,且可提高治疗效果对于患者而言意义显著。本文旨在探究何种剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗PIH致FGR效果最佳,见下文。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在我院医学伦理委员会批准下,将2021年1月至2023年1月在我院治疗的PIH患者102例,应用随机数表法将其分为对照组(150mg阿司匹林联合硫酸镁)及观察组(100mg阿司匹林联合硫酸镁)各51例。对照组年龄23~36岁,平均(29.78±2.26)岁;初产妇(n=26),经产妇(n=25);观察组年龄24~37岁,平均(29.91±2.33)岁;一般资料比较P>0.05。

纳入标准:收缩压(SBP)大于140mmHg;舒张压大于90mmHg。B超检测双顶径3周增长小于4mm;28周双顶径小于70mm;孕30周双顶径小于75mm。单胎妊娠。认知正常。签署知情同意书。排除标准:合并其他妊娠综合征。既往高血压病史。既往肝肾功能不全。临床资料不者。

1.2 方法 两组均服用硫酸镁(北京紫竹药业有限公司;国药准字H11020422;10毫升:2.5克),初始计量2.5~4g,使用25%葡萄糖20mL稀释后,静脉注射,时间5min,后每小时1~2g静脉滴注维持。阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司;H20120236;100mg),对照组服用每天150mg,观察组每天100mg,均睡前口服。

1.3 观察指标 (1)脐血流指标:于治疗前、治疗14天后使用

脐动脉血流检测仪检测脐血流,记录脐动脉阻力指数(RI)、血流速度峰谷比(S/D)和脉动指数(PI)。(2)于治疗前、治疗14天后采集患者静脉血3mL,使用血液分析仪检测纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。(3)于治疗前、治疗14天后采集患者静脉血3mL,使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)。(4)于治疗前、治疗14天后采集患者静脉血3mL,使用血液分析仪检测尿酸(UA)、胱抑素C(Cys);使用ELISA法测定胎盘 MMP-9。(5)妊娠结局:记录两组分娩时胎龄、新生儿体质量、产后出血、新生儿窒息发生情况。

1.4 统计学方法 使用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脐血流指标比较 治疗后,两组脐血流指标均降低,观察组RI、S/D、PI低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 两组凝血指标比较 治疗后,两组APTT、PT显著延长、FIB降低,对照组APTT、PT短于对照组、FIB高于观察组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.3 两组血管内皮指标比较 治疗后,两组NO、VEGF升高、ET-1降低,观察组NO、ET-1高于对照组、ET-1低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表3。

2.4 两组UA、Cys、MMP-9水平比较 治疗后,两组UA、Cys、MMP-9降低,观察组UA、Cys、MMP-9低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表4。

2.5 两组妊娠结局比较 观察组分娩时胎龄长于对照组、新生儿体质量高于对照组、产后出血发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组新生儿窒息发生率差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表1 两组脐血流指标比较

组别	n	PI		RI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	1.05±0.21	0.96±0.17	0.68±0.10	0.54±0.07	3.07±0.89	2.50±0.71
对照组	51	1.07±0.22	0.82±0.15	0.69±0.11	0.62±0.09	3.09±0.91	2.87±0.79
t	-	0.470	4.410	0.480	5.011	0.112	2.488
P	-	0.640	0.000	0.632	0.000	0.911	0.014

表2 两组凝血指标比较

组别	n	APTT(s)		PT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	26.36±3.01	34.20±3.49	9.16±1.21	12.36±1.53	4.26±0.91	2.01±0.35
对照组	51	26.42±3.05	32.03±3.22	9.19±1.25	11.08±1.55	4.31±0.93	2.98±0.47
t	-	0.099	3.263	0.124	4.197	0.274	11.821
P	-	0.921	0.001	0.901	0.000	0.784	0.000

表3 两组血管内皮指标比较

组别	n	NO($\mu\text{mol/L}$)		ET-1(ng/L)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	31.29 $\pm$ 2.11	63.59 $\pm$ 3.69	89.14 $\pm$ 4.56	36.78 $\pm$ 2.17	85.64 $\pm$ 3.98	110.26 $\pm$ 5.87
对照组	51	31.75 $\pm$ 2.14	55.26 $\pm$ 3.04	89.74 $\pm$ 4.67	61.30 $\pm$ 2.19	84.82 $\pm$ 4.02	102.37 $\pm$ 5.24
t	-	1.093	12.443	0.656	56.797	1.035	7.161
P	-	0.277	0.000	0.513	0.000	0.303	0.000

表4 两组UA、Cys、MMP-9水平比较

组别	n	UA($\mu\text{mol/L}$)		Cys(mg/L)		MMP-9(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	319.45 $\pm$ 29.75	240.56 $\pm$ 25.31	1.53 $\pm$ 0.35	0.61 $\pm$ 0.24	26.46 $\pm$ 2.71	12.01 $\pm$ 1.22
对照组	51	319.80 $\pm$ 30.02	261.37 $\pm$ 26.80	1.55 $\pm$ 0.38	0.73 $\pm$ 0.28	26.51 $\pm$ 2.73	13.36 $\pm$ 1.37
t	-	0.059	4.032	0.276	2.324	0.093	5.216
P	-	0.953	0.000	0.783	0.022	0.926	0.000

表5 两组妊娠结局比较(%)

组别	n	分娩时胎龄(周)	新生儿体质量(kg)	产后出血发生率(%)	新生儿窒息发生率(%)
观察组	51	35.02 $\pm$ 0.75	2.36 $\pm$ 0.45	1(1.96)	1(1.96)
对照组	51	34.11 $\pm$ 0.71	1.95 $\pm$ 0.39	7(13.72)	2(3.92)
t/ χ^2	-	6.292	4.917	4.883	0.343
P	-	0.000	0.000	0.027	0.558

3 讨论

PIH主要表现出血压升高、水肿症状,也有患者出现恶心和蛋白尿情况,认为于胎盘、血管损伤、遗传、炎症反应有关^[7]。PIH患者血流速度较慢、处于高凝状态,导致器官缺氧、缺血,影响子宫-胎盘血液循环,致使FGR,发生不良妊娠结局^[8]。临床治疗PIH致FGR以降低血压、抗凝为主。

硫酸镁是治疗PIH首选药物,通过改善血管痉挛、阻止发生子痫前期^[9]。相关研究显示,PIH致FGR母血处于高凝状态,且影响母婴结局^[10]。另有研究显示,PIH患者合并FGR患者处于血栓前状态,是导致重度子痫前期的独立危险因素,提示治疗PIH致FGR应以抗凝为主^[11]。阿司匹林是抗凝一线药物,其作用机制是:(1)其可抑制血栓烷A2生成,确保前列腺素浓度的稳定,阻止血小板聚集,促使血管处于舒张状态,保证胎盘血液供应;(2)因PIH患者会出现血管痉挛,促使组织器官发生缺氧,致使内皮细胞释放可溶性VEGF受体-1,阿司匹林药物可抑制该物质表达,增加血管生成活性,改善患者临床症状^[12]。

子宫动脉血流在胎儿生长受限发生中受广泛关注,因PIH

可导致血管内皮细胞功能异常,降低血流灌注,使得胎盘呈浅着床状态,增加血流阻力,诱发灌注不足,胎盘发生缺血、缺氧^[13]。RI可反应血流阻力,如RI大于1提示血管舒张存在反向血流。PI可反应收缩期流速和舒张期流速,其水平升高提示血管阻力升高。S/D可反应收缩期峰流速、舒张末期流速。本文结果显示,观察组RI、S/D、PI低于对照组;提示每天100mg阿司匹林联合硫酸镁可更好增加胎盘血流灌注,降低子宫动脉血流阻力。

血管内皮损伤后,会激活血小板活化功能,使其黏附聚集、释放增加,加速血栓形成,进而循环中血小板消耗增加,使得血液处于高凝状态^[14]。PT、APTT、FIB均为反应凝血功能指标,FIB是反应纤维蛋白原含量指标,APTT反应内源性凝血功能指标,PT反应外源性凝血系统情况。PIH患者因为小动脉痉挛导致血管腔狭窄,进而增加血流阻力,提高血管通透性,导致破碎绒毛进入血液中,通过肺循环后释放大量的凝血酶,引发凝血障碍^[15]。本文结果显示,对照组APTT、PT短于对照组、FIB高于观察组;提示每天100mg阿司匹林联合硫酸镁可更好改善凝血功能。

VEGF可促进血管生长、增殖,修复损伤血管,其表达量降低,提示血管增殖较差^[16]。ET-1、NO内均为反应血管内皮指标,生理状态下,NO、ET-1适量释放会促进胎盘血液循环^[17]。NO会随妊娠周期增长升高,妊娠末期降低,分娩后恢复常值。而ET-1升高会导致小动脉痉,加重PIH疾病^[18]。本文结果显示,观察组NO、ET-1高于对照组、ET-1低于对照组;提示每天100mg阿司匹林联合硫酸镁可更好改善血管内皮功能。

MMP是一种蛋白水解酶,MMP-9是滋养细胞分泌的蛋白酶之一,可促进内膜细胞外基质消化。UA、Cys在PIH患者中异常升高,可说明已经发生肾损伤^[19]。本文结果显示,每天100mg阿司匹林联合硫酸镁可降低UA、Cys、MMP-9。

PIH致FGR会增加新生儿死亡率,故通过治疗延长孕周,改善妊娠结局意义显著^[20]。本文结果显示,观察组分娩时胎龄长于对照组、新生儿体重质量高于对照组、产后出血发生率低于对照组;提示每天100mg阿司匹林联合硫酸镁可改善妊娠结局,促进胎儿生长,机制与100mg阿司匹林联合硫酸镁能够更好改善凝血功能有关。

综上所述,PIH致FGR患者接受100mg阿司匹林联合硫酸镁治疗,可改善脐血流量、凝血指标,调节血管内皮功能,下调UA、Cys、MMP-9水平,延长妊娠周期,促进胎儿生长。

参考文献

- [1]李菲,杨文婷,胡利娟,等.硫酸镁联合小剂量阿司匹林治疗子痫前期效果及子宫动脉血流、胎盘VEGF、MMP-9表达影响研究[J].现代生物医学进展,2021,21(22):4387-4391.
- [2]陈维,高佳.小剂量阿司匹林联合钙剂、维生素E治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对血清尿酸、胱抑素C水平的影响研究[J].贵州医药,2023,47(3):363-364.
- [3]牛会坤,吴娜,王素影,等.硫酸镁联合阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病疗效及对超氧化物歧化酶、内皮素-1水平影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(2):284-287.
- [4]Toloza F J K,Derakhshan A,Mannisto T,et al.Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia:a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J].The lancet.Diabetes& Endocrinology,2022(4):10-10.
- [5]樊阳阳,张京京,李秋敏.丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效及对患者血清相关指标的影响[J].药物评价研究,2018,41(12):2294-2298.
- [6]赵倩.硝苯地平联合小剂量阿司匹林肠溶片治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效及对患者凝血功能、妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(2):304-306.

- [7]严亚利,冯佩兰,冯延柳.硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对凝血指标和妊娠结局的影响观察[J].贵州医药,2021,45(11):1768-1769.
- [8]Hannola K,Hoppu S,Mennander S,et al.Obstetric early warning system to predict maternal morbidity of pre-eclampsia, postpartum hemorrhage and infection after birth in high-risk women:a prospective cohort study[J].Midwifery,2021,99(3):103015-103015.
- [9]肖莹,杨红.拉贝洛尔联合大剂量硫酸镁治疗中重度妊娠期高血压疾病的临床疗效[J].医学临床研究,2019,36(6):1155-1156,1161.
- [10]徐光,刘楠,安丽,等.硫酸镁联合硝苯地平及复方丹参注射液治疗妊娠高血压综合征疗效及对妊娠结局的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(14):1527-1530.
- [11]Eastwood K A,Hunter A J,Patterson C C,et al.The role of biomarkers in predicting pre-eclampsia in high-risk women:[J].Annals of Clinical Biochemistry,2020,57(2):128-137.
- [12]钟桂兰,王小花,符山花.拉贝洛尔对妊娠高血压综合征病人CRP、CysC水平及分娩结局的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(2):306-309.
- [13]徐平平,徐浩.胎盘盘率及主动脉峡部收缩指数评估晚发型胎儿生长受限妊娠结局[J].中国介入影像与治疗学,2020,17(10):604-607.
- [14]陈振烈,曹羽明,张铭,等.白细胞介素-1 β 在胎儿生长受限孕妇胎盘组织中的表达及其意义[J].实用妇产科杂志,2022,38(9):699-704.
- [15]周瑛.低分子肝素联合复方氨基酸对宫内生长受限胎儿血流动力学及生长发育的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(13):2433-2435.
- [16]Tai J,Zou J,Zhang X,et al.Randomized controlled trials of tianma gouteng decoction combined with nifedipine in the treatment of primary hypertension:a systematic review and meta-analysis[J].Evidence-based complementary and alternative medicine,2020,2020(8):1-11.
- [17]黄江萍,黄黎霞,施素然.低分子肝素联合硫酸镁治疗早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限的效果观察[J].中国妇幼保健,2020,35(2):233-236.
- [18]买苗,姬超,张莉.硫酸镁联合大剂量低分子肝素治疗方案治疗重度子痫前期合并胎儿生长受限的疗效及安全性[J].海南医学,2021,32(24):3209-3212.
- [19]Miao M,Wu C,Tan Y,et al.Mechanistic study of the effects of magnesia reactivity on setting and hardening of basic magnesium sulfate cement[J].Journal of Advanced Concrete Technology,2020,18(11):678-688.
- [20]卜春艳,范永周,王素影,等.硫酸镁注射液联合低分子肝素钠治疗重度子痫前期疗效及对GSN、VDBP和凝血功能影响[J].中国计划生育学杂志,2019,27(11):1482-1485.

(收稿日期:2023-09-16)

(校对编辑:姚丽娜、翁佳鸿)