

• 论 著 •

低分子肝素钠联合硫酸镁对重度子痫前期患者血清高敏 C 反应蛋白和 D-二聚体的影响分析

马立苹, 陈媛媛, 张西艺, 李维玲

(陕西省西安市高新医院妇产科 710075)

摘要:目的 探讨低分子肝素钠联合硫酸镁对重度子痫前期患者的血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)水平的影响。方法 选择该院接诊的 100 例重度子痫前期患者,通过随机数表法分为观察组(50 例)和对照组(50 例),对照组采用硫酸镁治疗,观察组在硫酸镁治疗的基础上联合低分子肝素钠治疗。观察两组患者治疗前后血清 hs-CRP、D-D、收缩压以及舒张压的变化,比较平均治疗时间、终止孕周时间、临床疗效及并发症的发生率。结果 治疗后,观察组 hs-CRP、D-D 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组收缩压、舒张压水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组平均治疗时间,终止妊娠孕周时间均短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率 96.00%(48/50)高于对照组 74.00%(37/50),并发症发生率 6.00%(3/50)低于对照组 24.00%(12/50),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 低分子肝素钠联合硫酸镁可以有效降低重度子痫前期患者体内 hs-CRP 和 D-D 水平,抑制炎症反应,使新生儿的预后得到改善,值得在临床上应用推广。

关键词:高敏 C 反应蛋白; D-二聚体; 重度子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)14-1943-03

Effects of low molecular weight heparin sodium combined with Magnesium sulfate on the serum hypersensitive C-reactive protein and D-dimer in patients with severe preeclampsia

MA Liping, CHEN Yuanyuan, ZHANG Xiyi, LI Weiling

(Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of low molecular weight heparin sodium combined with Magnesium sulfate on serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), D-dimer (D-D) in patients with severe preeclampsia. **Methods** A total of 100 patients with severe preeclampsia were selected in the hospital, which were divided into observation group (50 cases) and control group (50 cases) randomly. And the control group was treated with magnesium sulfate, the observation group was treated with low molecular weight heparin sodium combined with magnesium sulfate. The changes of hs-CRP, D-D, systolic blood pressure and diastolic blood pressure were observed before and after treatment in the two groups. The average treatment time, the time of termination of pregnancy, the clinical efficacy and the incidence of complications were compared. **Results** After treatment, hs-CRP, D-D levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Systolic blood pressure and diastolic blood pressure were also lower than those in control group, there was statistically significant difference ($P<0.05$). Meanwhile, the average treatment time of observation group and the time of termination of pregnancy were shorter than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate in the observation group [96.00% (48/50)] was significantly higher than that in the control group [74.00% (37/50)] ($P<0.05$), and the incidence of complications [6.00% (3/50)] was also significantly lower than that of the control group [24.00% (12/50)] ($P<0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin sodium combined with magnesium sulfate can effectively reduce hs-CRP and D-D levels in patients with severe preeclampsia, and inhibit the inflammatory response, which could also improve the prognosis of newborns and be worthy of clinical application.

Key words: hypersensitive C-reactive protein; D-dimer; severe preeclampsia

重度子痫前期为孕妇妊娠期特发的疾病,属于妊娠期高血压的症状之一,该病会对母亲及胎儿造成不良的后果,病情如果表现严重则会可能造成孕妇及围产儿出现死亡的可能。因此对此类患者进行早期和及时治疗已成为妇产科中一个关键性的问题。临床上对重度子痫前期患者的发病机制未得到明确的阐明,但有报道显示,在此类疾病中存在着炎症反应的参与情况,容易造成患者的血管内皮受到损伤,因此对重度子痫前期患者体内炎症指标的控制和治疗有着重要的意义^[1-2]。临床上对此类患者主要采取的是药物治疗,但在如何选择药物进行有效治疗仍存在争议^[3]。有文献指出,血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)水平在重度子痫前期患者中表达升高,对患者的病情有重要的影响^[4]。本课题组利用低分子肝

素钠联合硫酸镁在重度子痫前期患者中进行治疗,观察其对患者体内血清 hs-CRP 和 D-D 水平的影响情况,现在报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2015 年 5 月西安高新医院接诊的 100 例重度子痫前期患者作为本次研究对象。纳入标准为^[5]:均为单胎;患者均符合第 7 版《妇产科学》诊断标准;肝肾功能正常;积极配合研究。排除标准为:有感染情况;凝血功能出现障碍;产妇年龄 ≥ 38 岁。患者通过随机数表法分为观察组和对照组。观察组年龄 20~35 岁,平均(27.87 $\pm$ 2.18)岁,生产次数 1~3 次,平均(1.28 $\pm$ 0.31)次,对照组年龄 21~36 岁,平均(27.64 $\pm$ 2.20)岁,生产次数 1~3 次,平均(1.30 $\pm$ 0.28)次。本次研究已通过该院伦理委员会批准进行,患者均

已签署知情同意书,两组患者的年龄和生产次数上差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 方法 两组患者同时给予硫酸镁(规格 10 mL:2.5 g)进行静脉滴注,滴注的剂量为将 25%的硫酸镁 20 mL 注入 5%的葡萄糖溶液 100 mL 中,对患者进行 0.5 h 的快速滴注,然后使用 25%的硫酸镁加入 5%的葡萄糖溶液 100 mL 中对患者进行维持滴注,滴注速度为每小时 1.5~2.0 g,每日滴注的总量控制在 20~25 g 之间,直到患者停止妊娠。观察组在硫酸镁的静脉滴注上加上低分子肝素钠(规格 0.4 mL:5 000 U)进行联合使用,使用剂量为 5 000 U,每次进行一次的皮下注射,低分子肝素钠的使用在患者停止妊娠前一日终止。在治疗前后分别抽取患者 5 mL 的静脉血进行血清 hs-CRP 和 D-D 的检测,将血清进行分离后存储至冷冻箱内。利用由美国 Beckman 公司生产的全自动生化分析仪 DXC800 进行分析。使用免疫比浊法对血清 hs-CRP 进行检测,试剂盒为上海申索佑福公司生产;使用酶法对 D-D 进行检测,试剂盒为太阳生物技术公司生产。操作方式严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 观察两组患者治疗前后血清 hs-CRP、D-D、收缩压以及舒张压的变化情况,比较平均治疗时间、终止孕周时间、临床疗效以及并发症的发生情况。

1.4 疗效及评定标准 疗效评定标准根据相关文献进行判定,结果分为显效、有效以及无效^[6]。通过对患者的血压、尿蛋白、红细胞压积等情况进行检测。通过治疗患者出现好转记 2

分,未发生变化记 1 分,将所有总分进行相加,结果 ≥ 12 分则判定为显效,8~12 分之间则判定为治疗有效,结果 <8 分则判定为无效。

1.5 统计学处理 数据用 SPSS 18.0 软件包进行处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,等级资料的比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者患者治疗前后 hs-CRP 和 D-D 水平变化情况 治疗后,两组患者 hs-CRP 和 D-D 水平均下降,观察组水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者患者治疗前后 hs-CRP 和 D-D 水平变化情况 (mg/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP		D-D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	3.08 $\pm$ 0.67	1.13 $\pm$ 0.28* Δ	2.79 $\pm$ 0.65	0.63 $\pm$ 0.17* Δ
对照组	50	3.14 $\pm$ 0.62	2.17 $\pm$ 0.42 Δ	2.74 $\pm$ 0.68	1.85 $\pm$ 0.34 Δ

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后收缩压和舒张压变化情况 治疗后,观察组收缩压和舒张压水平均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后收缩压和舒张压变化情况 (mm Hg, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	收缩压		舒张压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	169.41 $\pm$ 11.38	140.57 $\pm$ 9.76* Δ	105.27 $\pm$ 10.65	92.75 $\pm$ 7.24* Δ
对照组	50	165.79 $\pm$ 11.26	156.34 $\pm$ 11.08 Δ	104.96 $\pm$ 11.02	100.67 $\pm$ 8.79 Δ

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.3 两组患者平均治疗时间和终止妊娠孕周时间对比分析 观察组平均治疗时间和终止妊娠孕周时间均短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者平均治疗时间和终止妊娠孕周时间对比分析 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	平均治疗时间(d)	终止妊娠孕周时间(周)
观察组	50	8.35 $\pm$ 1.05	32.46 $\pm$ 1.58
对照组	50	15.67 $\pm$ 2.18	35.89 $\pm$ 2.16
<i>t</i>		21.391 3	9.062 8
<i>P</i>		<0.01	<0.01

2.4 两组患者治疗后临床疗效对比分析 治疗后,观察组总有效率(96.00%)高于对照组(74.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗后临床疗效对比分析 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
观察组	50	33(66.00)	15(30.00)	2(4.00)
对照组	50	18(36.00)	19(38.00)	13(26.00)

2.5 两组患者治疗后并发症发生率情况对比分析 观察组并

发症发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗后并发症发生率情况对比分析 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	胎膜早破	心衰	产后出血	总发生率
观察组	50	1(2.00)	2(4.00)	0(0.00)	3(6.00)
对照组	50	4(8.00)	5(10.00)	3(6.00)	12(24.00)
χ^2		1.894 7	1.382 5	3.092 8	6.352 9
<i>P</i>		0.168 7	0.239 7	0.078 6	0.011 7

3 讨 论

重度子痫前期在妇产科中是一种常见的妊娠期并发症。此类病症主要常见于中晚期的妊娠孕妇中,临床症状大多数表现为患者出现蛋白尿、高血压、肢体发生水肿等情况,会引起产妇产后出现大量出血、新生儿在子宫内出现窒息的情况,甚至还会引起发生死胎的情况发生并威胁到产妇的生命安全^[7-8]。在以往的治疗中,通常建议孕妇终止妊娠,但这种情况会增高早产率以及围产儿病死率^[9]。近年来的相关研究中显示,临床上对此类患者的治疗方式转变成为既要保证孕妇的生命安全,又要对患者的妊娠时间进行延长,以此来提高新生儿的存活率^[10]。硫酸镁在重度子痫前期患者的临床治疗中是一种常用的药物,这种药物可以使患者体内神经肌肉接头的神经递质的

释放减少,从而对神经传导导致的骨骼肌松弛进行阻断,但单独使用硫酸镁通常达不到最有效的治疗效果,临床上还联合使用低分子肝素钠^[11-12]。低分子肝素钠在抗凝和抗血栓方面有着显著的疗效,可以使患者体内的纤溶活性得到增强,并使胎盘循环情况得到明显的改善,一定程度上还能对肾脏进行保护,减少尿蛋白的发生,在控制患者的血压上也有良好的疗效。由于重度子痫前期的血皮内管会受到严重的损伤,并且血液会出现高凝的状态,导致全身的供血状态无法正常进行,常会有供血不足的情况,使器官发生缺血缺氧的情况,低分子肝素钠联合硫酸镁可有效改善以上情况。本研究使用低分子肝素钠联合硫酸镁对重度子痫前期患者进行治疗,疗效较好。

hs-CRP 是一种急性反应蛋白,在患者身体机能受到感染或者损伤后会在血浆中得到快速的升高表达,并参与着免疫反应。hs-CRP 的主要功能是使吞噬细胞的吞噬功能得到加强,进一步使补体得到激活,从而参与人体内病原微生物的清除以及组织受损细胞的修复中。有研究显示,hs-CRP 在炎性反应中是一种高能的预警因子^[13]。当患者身体机能正常时,体内的 hs-CRP 水平较低,但是若患者体内发生炎性反应时,则会出现明显的升高,可以敏感地反映出炎性反应的严重程度。hs-CRP 在众多心血管疾病、糖尿病等病症上可作为有效的检测指标^[14-15]。由于妊娠属于一种异体组织植入的过程,孕妇体内的羊水以及胎儿的排泄物都会使孕妇的身体受到一定程度的刺激,从而发生炎性反应,尤其是在重度子痫前期患者中,hs-CRP 的水平会出现高表达。本研究显示,使用低分子肝素钠联合硫酸镁的患者体内 hs-CRP 的水平得到了明显的降低,并低于单纯使用硫酸镁进行治疗的患者。D-D 属于一种交联纤维蛋白,是在形成交联纤维蛋白的过程中以及纤溶酶被激活的过程中的一种重要的标志物,通过对 D-D 水平的检测可以显示患者体内血栓前的状态,D-D 水平的高低可以反映出继发性纤溶性的强度。在重度子痫前期患者中的凝血活性会得到异常的升高,患者血管中常会出现弥漫性凝血的现象,在子宫胎盘内的微循环表达情况最为明显。由于患者的凝血状态会出现异常,使得血管发生凝血,在凝血期间,子宫内膜的再生和修复情况得到加速,从而使 D-D 水平出现升高表达,这种升高表达会降低正常的胎盘功能,影响到胎儿的生长发育情况,严重的还会引起胎儿在子宫内出现缺氧导致死亡的发生情况。本研究结果显示,使用低分子肝素钠联合硫酸镁治疗的患者体内 D-D 水平明显低于单纯使用硫酸镁治疗的患者,并发症的发生率也较低,新生儿的预后情况较好。在使用过低分子肝素钠联合硫酸镁的患者中,治疗时间短,终止妊娠孕周时间短,提示联合用药可使患者的病情得到早日恢复。

综上所述,低分子肝素钠联合硫酸镁可以有效地降低重度子痫前期患者体内 hs-CRP 和 D-D 水平,抑制炎症反应,使新生儿的预后得到改善,值得在临床上应用推广。

参考文献

[1] 曾昭珊. 重度子痫前期并发胎盘早剥的临床特征及对母婴的影响观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(11): 27-28.
[2] 陈晓妮, 李忠信. 硫酸镁对重度子痫前期患者 TLR4 的影响及机制探讨[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(8): 1286-

1288.
[3] Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, et al. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia[J]. BJOG, 2016, 123(3): 356-366.
[4] Ertas IE, Kahyaoglu S, Yilmaz B, et al. Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and severity of pre-eclampsia at third trimester[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(5): 970-977.
[5] 何玉甜, 林琳, 陈敦金, 等. 重度子痫前期并发多器官功能障碍综合征发病危险因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(9): 728-732.
[6] 沈虹, 程蔚蔚, 陈一飞. 脂蛋白脂酶在重度子痫前期胎盘和脐血中的表达及其子代代谢异常的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(1): 39-42.
[7] 杜培丽, 陈敦金. 低分子肝素在重度子痫前期早期干预中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(10): 750-752.
[8] 段颜, 刘媛媛. 低分子肝素对重度子痫前期合并胎儿生长受限胎盘病理及 HO-1 表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(11): 77-80.
[9] Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(12): 1549-1554.
[10] 何兰娟, 冯美仙. 妊娠期高血压疾病患者血浆氨基末端脑钠肽前体及高敏 C 反应蛋白与疾病严重程度的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(5): 473-476.
[11] De Silva DA, Sawchuck D, von Dadelszen P, et al. Magnesium Sulphate for Eclampsia and Fetal Neuroprotection: A Comparative Analysis of Protocols Across Canadian Tertiary Perinatal Centres[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37(11): 975-987.
[12] 周秀兰. 硫酸镁联合低分子肝素钠治疗重度子痫前期患者的临床疗效分析[J]. 医学综述, 2013, 19(19): 3629-3631.
[13] Farzadnia M, Ayatollahi H, Hasan-Zade M, et al. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and High Sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies[J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(5): 689-693.
[14] 黄萍. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度子痫前期的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 146-147.
[15] 施蕾, 许艳, 龚护民. 138 例早发型重度子痫前期母婴结局临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(23): 3738-3740.