

- 与母儿结局[J].中华围产医学杂志, 2016, 19(11): 836-841.
- [10] 刘晓莉. 第二产程时限对新产程下初产妇分娩结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1770-1773.
- [11] SHMUELI A, SALMAN L, ORBACH-ZINGER S, et al. The impact of epidural analgesia on the duration of the second stage of labor[J]. Birth, 2018, 45(4): 377-384.
- [12] 张琦, 许群. 新产程标准下第二产程不同时长对分娩方式及妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(9): 827-829.
- [13] 陈佳, 罗欣, 王龙琼. 第二产程时间对产后盆底肌力的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(1): 27-29.
- [14] 赵磊, 孙桂君, 刘小丽. 分阶段体位管理联合自主屏气用力对初产妇第二产程和分娩结局的影响[J]. 护理学报, 2014, 25(13): 33-35.
- [15] 史晓红, 张浩, 罗凤梅, 等. 第二产程指导用力和自主用力对初产妇分娩结局及疲倦度的影响[J]. 护理学杂志, 2016, 31(12): 23-25.
- [16] BEHRENS JA, GREER DM, JFF K, et al. Management of the third stage of labor in second-trimester deliveries: how long is too long? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 232(25): 22-29.
- [17] CHAN VYT, LAU WL, SO MKP, et al. Measuring angle of progression by transperineal ultrasonography to predict successful instrumental and cesarean deliveries during prolonged second stage of labor[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 144(2): 192-198.
- [18] 刘俊, 王晓东, 唐瑶, 等. 新产程标准管理下第二产程时长对产妇产盆底功能近期影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(12): 1271-1275.
- [19] 韩灵云, 温静, 张芳, 等. 新产程标准中第二产程时长 $\geq 2$ h对单胎足月头先露初产妇及新生儿结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 60-63.

(收稿日期: 2019-06-11, 修回日期: 2020-08-21)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.038

◇ 临床医学 ◇

## 小剂量硫酸镁、低分子肝素联合治疗早发型重度子痫前期 55 例疗效观察

廖燕飞, 梁议方, 潘丽华

作者单位: 深圳市龙华区人民医院妇产科, 广东 深圳 518109

**摘要:** **目的** 探讨早发型重度子痫前期病人行小剂量硫酸镁、低分子肝素联合治疗, 对治疗效及对母婴安全性的影响。 **方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月于深圳市龙华区人民医院治疗的早发型重度子痫前期病人 110 例, 依据随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 55 例。对照组行小剂量硫酸镁治疗方案, 观察组行小剂量硫酸镁联合低分子肝素治疗方案。比较两组病人血压及 24 h 尿蛋白水平变化、凝血功能指标变化、母体并发症发生、妊娠新生儿不良结局发生情况。 **结果** 治疗前两组病人血压(141.49±5.64)、(132.61±7.69)、(88.72±4.11)、(81.83±3.10)mmHg、24 h 尿蛋白水平(1.89±0.23)、(1.03±0.29)及凝血功能指标(11.32±1.26)s、(11.62±1.35)s、(31.23±5.01)s、(31.60±6.27)s、(5.69±0.55)g/L、(5.63±0.59)g/L、(3.29±0.82)mg/L、(3.26±0.79)mg/L 具有可比性, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组病人血压、24 h 尿蛋白水平及凝血功能指标均有改善, 且治疗后观察组病人收缩压(SBP)为(132.61±7.69)mmHg、舒张压(DBP)为(81.83±3.10)mmHg、24 h 尿蛋白水平为(1.03±0.29)、凝血酶原时间(PT)为(13.93±1.32)s、活化部分凝血活酶时间(APTT)为(36.59±5.22)s、纤维蛋白原(FIB)为(3.43±0.37)g/L、D-二聚体(DD)为(2.03±0.55)mg/L 等凝血功能指标改善更为显著, 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组病人母体并发症的发生率为 10.91% 和 41.81%, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组病人妊娠新生儿不良结局的发生率为 12.72% 和 30.90%, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 **结论** 早发型重度子痫前期病人行小剂量硫酸镁、低分子肝素联合治疗, 能够有效改善病人血压及凝血功能, 改善母婴妊娠结局, 具有重要的临床意义。

**关键词:** 子痫前期/药物治疗; 肝素, 低分子量; 硫酸镁; 母婴安全

## Clinical effect observation of low-dose magnesium sulfate and low-molecular-weight heparin in the treatment of 55 cases of patients with early onset severe preeclampsia

LIAO Yanfei, LIANG Yifang, PAN Lihua

Author Affiliation: Department of Gynecology and Obstetrics, The People's Hospital of Longhua District, Shenzhen, Guangdong 518109, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect and maternal-infant safety of low-dose magnesium sulfate and low-molecular-weight heparin in patients with early onset severe preeclampsia. **Methods** A total of 110 patients with early onset severe pre-

eclampsia treated in People's Hospital of Longhua District from January 2014 to December 2017 were selected and divided into control group and observation group according to random number table method, with 55 cases in each group. The control group was treated with low dose magnesium sulfate, while the observation group was treated with low dose magnesium sulfate combined with low molecular weight heparin. The changes of blood pressure, 24-hour urinary protein level, coagulation function, maternal complications and adverse outcomes of pregnancy and neonates were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in blood pressure (141.49±5.64)mmHg, (132.61±7.69)mmHg, (88.72±4.11)mmHg, (81.83±3.10)mmHg, 24-hour urinary protein level (1.89±0.23), (1.03±0.29) and coagulation function (11.32±1.26)s, (11.62±1.35)s, (31.23±5.01)s, (31.60±6.27)s, (5.69±0.55)g/L, (5.63±0.59)g/L, (3.29±0.82)mg/L, (3.26±0.79)mg/L between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, blood pressure, 24-hour urinary protein level and coagulation function were improved in both groups. After treatment, SBP (132.61±7.69) mmHg, DBP (81.83±3.10) mmHg, 24-hour urinary protein level (1.03±0.29) and PT (13.93±1.32)s, APTT (36.59±5.22)s, FIB (3.43±0.37) g/L, DD (2.03±0.55) mg/L and other coagulation function indexes were improved more significantly in the observation group than in the control group. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of maternal complications in the two groups was 10.91% and 41.81%, which was lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the two groups was 12.72% and 30.90%, which was lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination therapy of low dose magnesium sulfate and low molecular weight heparin for early onset severe preeclampsia can effectively improve blood pressure and coagulation function and maternal and infant pregnancy outcomes, which has important clinical significance.

**Key words:** Pre-Eclampsia/ drug therapy; Heparin, low-molecular-weight; Magnesium sulphate; Maternal-infant safety

子痫前期是妊娠期高血压疾病的类型之一, 该病多见于孕20周以后, 病人会出现血压升高、蛋白尿、头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状, 如病情不能控制会引发抽搐甚至昏迷等严重后果, 严重影响母婴安全<sup>[1]</sup>。有流行病学统计显示妊娠期高血压疾病的发病率约为2.0%~7.0%, 而早发型重度子痫前期所占比例接近1%, 是见于孕34周以前的重度子痫前期疾病<sup>[2]</sup>。早发型重度子痫前期起病迅速、病情较重, 其发病机制尚未完全明确, 目前尚无有效的治愈方案, 其治疗药物治疗控制病人病情并终止妊娠为主<sup>[3]</sup>。为进一步探讨早发型重度子痫前期病人小剂量硫酸镁、低分子肝素联合治疗, 对治疗效及对母婴安全性的影响, 进行相应研究, 具体报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年1月至2017年12月于深圳市龙华区人民医院治疗的早发型重度子痫前期病人110例, 依据随机数字表法分为对照组和观察组, 每组55例。观察组与对照组病人一般资料见表1, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 早发型重度子痫前期110例基本情况比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	孕周/(周, $\bar{x} \pm s$ )	初产妇/例(%)
对照组	55	28.89±5.96	31.61±4.12	37(67.27)
观察组	55	28.82±6.04	31.72±4.11	38(69.09)
$t(\chi^2)$ 值		0.061	0.140	(0.042)
$P$ 值		0.951	0.889	0.838

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)病人早发型

重度子痫前期诊断明确, 符合《妇产科学》<sup>[4]</sup>相关诊断标准;(2)病人意识清醒, 无精神异常能够配合治疗的进行;(3)病人前期孕检正常, 且为单胎妊娠;(4)本研究为开放试验, 符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求, 入组经病人及病人家属同意, 签署相关知情文件。

排除标准:(1)病人认知功能障碍或意识障碍;(2)病人合并其它系统疾病对该病的治疗存在明显影响;(3)病人合并其他妊娠期疾病对该病的治疗存在明显影响;(4)病人因各种原因无法坚持治疗, 如药物过敏等。

## 1.3 治疗方案

**1.3.1 对照组** 小剂量硫酸镁治疗方案。入院后给予休息、控制血压、吸氧、扩容解痉、利尿剂、促肺成熟以及控制饮食等基础治疗, 静脉滴注小剂量硫酸镁注射液(杭州民生药业有限公司, 国药准字H33021961, 生产批号20140603), 首日首先将25%硫酸镁20 mL与5%葡萄糖注射液100 mL配伍静脉滴注, 注意在60 min内滴注完成。然后将25%硫酸镁60 mL与5%葡萄糖注射液500 mL配伍静脉滴注, 滴注速度控制在1.5~2.0 g/h。第二日维持硫酸镁剂量15 g静脉滴注, 连续治疗1周。

**1.3.2 观察组** 小剂量硫酸镁联合低分子肝素治疗方案。在对照组治疗的基础上给予低分子肝素[爱德药业(北京)有限公司, 国药准字H20066825, 生产批号20140211]皮下注射治疗, 于腹壁皮下注射, 1次5 000 U, 1天1次, 同样连续治疗1周。

治疗过程中注意监测病人心率、血压、胎心以

及24 h尿量变化,并选择合适时机(治疗结束24 h后)终止妊娠,终止妊娠后依据病人病情情况给予解痉、扩容及利尿治疗。

**1.4 观察指标**

**1.4.1 两组病人血压及24 h尿蛋白水平变化比较** 监测记录病人收缩压(SBP)、舒张压(DBP)以及24 h尿蛋白水平变化。

**1.4.2 两组病人凝血功能指标变化比较** 比较两组病人凝血功能指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)等。

**1.4.3 两组病人母体并发症发生比较** 监测记录包括产后出血、溶血和肝酶升高以及血小板减少(HELLP)综合征、胎盘早剥、心肾功能不全、弥散性血管内凝血(DIC)等母体并发症发生。

**1.4.4 两组病人妊娠新生儿不良结局发生比较** 比较两组病人治疗并发症发生情况,包括早产、新生儿窒息、胎儿窘迫、新生儿死亡等。

**1.5 统计学方法** 所有试验数据均利用SPSS 21.0进行统计学处理。利用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间数据比较采用独立样本 $t$ 检验,组内数据比较采用配对 $t$ 检验。利用例(%)表示计数资料,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组病人血压及24 h尿蛋白水平变化比较** 治疗前两组病人血压及24 h尿蛋白水平,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组病人血压及24 h尿蛋白水平均有改善,较治疗前差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后观察组病人血压及24 h尿蛋白水平改善更为显著,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

**表2** 早发型重度子痫前期110例血压及24 h尿蛋白水平变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SBP/mmHg	DBP/mmHg	24 h尿蛋白
对照组	55			
治疗前		152.89±6.96	93.61±5.12	4.43±0.53
治疗后		141.49±5.64	88.72±4.11	1.89±0.23
$t$ 值		8.505	9.395	28.541
$P$ 值		0.000	0.000	0.000
观察组	55			
治疗前		153.78±6.63	94.60±6.09	4.50±0.60
治疗后		132.61±7.69	81.83±3.10	1.03±0.29
$t$ 值		11.734	9.855	54.754
$P$ 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 $t, P$ 值				
治疗前		0.687, 0.494	0.923, 0.358	0.648, 0.518
治疗后		6.906, 0.000	9.926, 0.000	17.231, 0.000

注:SBP为收缩压,DBP为舒张压

**2.2 两组病人凝血功能指标变化比较** 治疗前两组病人凝血功能指标,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组病人凝血功能指标均有改善,较治疗前差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后观察组病人凝血功能指标改善更为显著,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

**表3** 早发型重度子痫前期110例凝血功能指标变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PT/s	APTT/s	FIB/(g/L)	DD/(mg/L)
对照组	55				
治疗前		12.49±1.33	33.72±6.11	4.70±0.43	2.96±0.76
治疗后		11.32±1.26	31.23±5.01	5.69±0.55	3.29±0.82
$t$ 值		9.860	2.175	11.295	4.799
$P$ 值		0.000	0.034	0.000	0.000
观察组	55				
治疗前		13.93±1.32	36.59±5.22	3.43±0.37	2.03±0.55
治疗后		2.31±2.40	31.60±6.27	5.63±0.59	3.26±0.79
$t$ 值		7.138	3.349	56.261	6.807
$P$ 值		0.000	0.001	0.000	0.000
两组比较 $t, P$ 值					
治疗前		1.205, 0.231	0.342, 0.733	0.552, 0.582	0.195, 0.846
治疗后		5.699, 0.000	2.649, 0.009	16.603, 0.000	7.352, 0.000

注:PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,FIB为纤维蛋白原,DD为D-二聚体

**2.3 两组病人母体并发症发生比较** 两组病人母体并发症的发生率为10.91%比41.81%,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

**表4** 早发型重度子痫前期110例母体并发症比较/例(%)

母体并发症	对照组	观察组
产后出血	7(12.73)	2(3.63)
HELLP综合征	6(10.91)	3(5.45)
胎盘早剥	5(9.09)	1(1.82)
DIC	3(5.45)	0(0.00)
心肾功能不全	2(3.63)	0(0.00)
总发生率	23(41.81)	6(10.91)

注:HELLP为溶血和肝酶升高以及血小板减少综合征,DIC为弥散性血管内凝血。两组总发生率比较, $\chi^2=13.533, P=0.000$

**2.4 两组病人妊娠新生儿不良结局发生比较** 两组病人妊娠新生儿不良结局的发生率为12.72%比30.90%,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

**表5** 早发型重度子痫前期110例新生儿不良结局比较/例(%)

新生儿不良结局	对照组	观察组
早产	3(5.45)	1(1.82)
新生儿窒息	6(10.91)	3(5.45)
胎儿窘迫	6(10.91)	2(3.63)
新生儿死亡	2(3.63)	1(1.82)
总发生率	17(30.90)	7(12.72)

注:两组总发生率比较, $\chi^2=5.329, P=0.021$

### 3 讨论

早发型重度子痫前期是一种严重危害母婴健康的妊娠并发症,该病发病病因复杂,与母体、胎盘以及胎儿等多方面因素密切相关<sup>[5]</sup>。该病起病迅速,如果不能有效控制病情会导致血压、尿蛋白及血肌酐水平异常,引发凝血功能异常以及血栓形成倾向,进而易导致心血管、肝肾等多脏器功能受损<sup>[6-8]</sup>。早发型重度子痫前期发病孕周早、病情进展迅速、并发症严重、早产儿距足月时间远、存活率低,对妊娠期母婴安全影响极大<sup>[7]</sup>。目前认为早发型重度子痫前期最为有效的治疗方案即终止妊娠,但最新研究表明在保证孕妇及胎儿安全的前提下,进行合理的保守治疗,可以有效改善妊娠母婴结局,并有利于病人再生育<sup>[9-11]</sup>。保守治疗包括休息、营养、镇静、解痉、降压,必要时利尿、合理扩容以及对症治疗各种并发症。

硫酸镁是妊娠期高血压首选的解痉治疗药物,通过解除血管痉挛、扩张血管以及促进微循环等作用降低血压<sup>[12]</sup>。硫酸镁扩张血管的机制为刺激血管平滑肌,阻碍机体交感神经节传递,进而有效扩张血管,但该药仅具有解痉扩张血管的作用,无法针对病人的病因进行治疗,降压效果有限<sup>[13-14]</sup>。低分子肝素是临床常用的抗凝药物,是从普通肝素提取的低分子片段,其作用机理是通过抗凝血酶Ⅲ与凝血酶结合,进而有效抑制凝血酶和凝血因子的活性,发挥抗凝作用<sup>[15-17]</sup>。能够有效缓解血液浓缩状态,通过减少红细胞压积起到降压及保护肾脏的作用,对于改善母婴妊娠结局有重要意义。另外低分子肝素可以改善子宫胎盘血液循环,有利于胎儿宫内生长发育,对于降低新生儿产后相关并发症有重要意义<sup>[18-20]</sup>。

本研究结果符合试验预期,证明了早发型重度子痫前期病人小剂量硫酸镁、低分子肝素联合治疗,能够有效改善病人血压及凝血功能,改善母婴妊娠结局,具有重要的临床意义。

### 参考文献

[1] 张展,王金铭,石瑛,等.低分子肝素联合硫酸镁治疗早发型重度子痫前期疗效评价的meta分析[J].中国计划生育学杂志,2016,24(3):148-155.

[2] KAARTOKALLIO T, UTGE S, KLEMETTI MM, et al. Fetal microsatellite in the heme oxygenase 1 promoter is associated with severe and early-onset preeclampsia. [J]. Hypertension, 2018, 71

(1):95-102.

[3] 戴薇,许吟,马星卫,等.小剂量低分子肝素联合硫酸镁治疗重度子痫前期对血清和胎盘中病情相关分子的调节作用[J].中国现代医学杂志,2016,26(18):30-33.

[4] 乐杰.妇产科学[M].7版.人民卫生出版社,2008:92-101.

[5] 马立苹,陈媛媛,张西艺,等.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[J].检验医学与临床,2016,13(14):1943-1945.

[6] MELLO G, PARRETTI E, FATINI C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women[J]. Hypertension, 2005, 45(1):86-91.

[7] 王晓临,肖建平.硫酸镁联合拉贝洛尔治疗早发型重度子痫前期效果观察[J].山东医药,2016,56(44):63-64.

[8] 蒋静,沈孟荣,辛怀丽,等.妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J].安徽医学,2018,39(10):1236-1238.

[9] 丁丹妮,贺鑫,杨伟辉.小剂量硫酸镁联合低分子肝素治疗对早发型重度子痫前期患者血压、24 h尿蛋白及母婴并发症的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(9):1988-1990.

[10] 陈旭,丛林,李莉.孕前期体质指数联合孕中期母血清学筛查及口服葡萄糖耐量试验对子痫前期的预测价值探讨[J].安徽医学,2017,38(9):1139-1142.

[11] 王娟,陈友国,黄沁,等.低分子肝素联合阿司匹林对预防早发型重度子痫前期复发的作用[J].江苏医药,2017,43(5):370-372.

[12] CHEN Q, SOUSA JD, SNOWISE S, et al. Reduction in the severity of early onset severe preeclampsia during gestation may be associated with changes in endothelial cell activation: a pathological case report[J]. Hypertens Pregnancy, 2016, 35(1):32-41.

[13] 孙文平,刘洪梅.血清钙25-(OH)D3碱性磷酸酶与妊娠期高血压疾病的相关性研究进展[J].安徽医学,2018,39(2):245-246.

[14] 李跃萍,闫庆峰,胡春霞,等.阿司匹林联合低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效评价[J].重庆医学,2017,46(21):2965-2967.

[15] 李嘉蔚,刘国成,饶美兰,等.复方丹参片联合低分子肝素治疗对早发型重度子痫前期围产结局的影响[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(12):36-39.

[16] 李博雅,杨慧霞.低分子肝素预防子痫前期的循证医学证据[J].中华妇产科杂志,2018,53(4):278-281.

[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] 常璐.低分子肝素钙联合硫酸镁对早发型重度子痫前期患者的疗效[J].河南医学研究,2020,29(5):881-883.

[19] 孟瑛,李宏.对低分子肝素联合硫酸镁治疗子痫前期的疗效进行观察研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(13):54-55. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.13.048.

[20] 桑兰梅.低分子肝素钙合硫酸镁及尼卡地平治疗早发型重度子痫前期临床效果[J].实用中西医结合临床,2020,20(3):144-145.

(收稿日期:2019-03-26,修回日期:2020-09-23)