

小剂量阿司匹林联合钙剂、维生素 D 对妊娠期高血压疾病患者胎儿宫内生长受限和凝血功能的影响

苏荣丽¹, 张鸣华¹, 米慧², 张春芳¹, 刘玉强³

(长治市人民医院 1. 产科; 2. 检验科; 3. 药学部, 山西 长治 046000)

【摘要】目的: 探讨小剂量阿司匹林(LDA)联合钙剂、维生素 D 对妊娠期高血压疾病(HDP)患者胎儿宫内生长受限和凝血功能的影响。**方法:** 选取 120 例 HDP 患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为观察组和对照组, 每组各 60 例。对照组患者采用钙剂 + 维生素 D 治疗; 观察组患者在对照组患者基础上联合 LDA 治疗, 两组均持续用药至妊娠期 36 周。比较两组患者临床疗效、血压指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及平均动脉压(MAP)]、临床指标[尿酸、尿蛋白(PRO)、血清尿素氮(UN)、血细胞比容(HCT)]、凝血功能[纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)]、不良反应发生情况及妊娠结局。**结果:** 治疗后, 观察组患者有效率高于对照组($P < 0.05$); SBP、DBP、MAP、尿酸、NU、FIB、D-D 水平均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$); TT、PT 水平均升高($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异($P > 0.05$)。观察组患者不良妊娠结局发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** LDA 联合钙剂、维生素 D 能有效降低 HDP 患者血压水平, 具有较好效果及安全性。

【关键词】 妊娠期高血压疾病; 钙剂; 维生素; 小剂量阿司匹林; 凝血功能; 胎儿宫内生长受限

【中图分类号】 R714.24

【文献标志码】 A

Effect of low-dose aspirin combined with calcium and vitamin D on fetal intrauterine growth restriction and coagulation function in patients with hypertensive disorders of pregnancy

SU Rong-li¹, ZHANG Ming-hua¹, MI Hui², ZHANG Chun-fang¹, LIU Yu-qiang³

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Laboratory; 3. Department of Pharmacy, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of low-dose aspirin (LDA) combined with calcium and vitamin D on fetal intrauterine growth restriction and coagulation function in patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP). **Methods:** 120 patients with HDP were selected as the research subjects. According to the treatment methods, they were divided into observation group ($n = 60$) and control group ($n = 60$). The control group was treated with calcium and vitamin D while the observation group was additionally given LDA on the basis of the control group, and both groups continued to use medication until 36 weeks of pregnancy. The clinical efficacy, blood pressure indicators [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial pressure (MAP)], clinical indicators [uric acid, urinary protein (PRO), serum urea nitrogen (UN), hematocrit (HCT)], coagulation function [fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), thrombin time (TT), prothrombin time (PT)], incidence of adverse reactions and pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of efficacy in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). The SBP, DBP, MAP, uric acid, NU, FIB and D-D in both groups were reduced, and the above indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of TT and PT both increased, and the indicators were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). The incidence rates of adverse pregnancy outcomes in observation group were lower compared to control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined medication can effectively reduce the blood pressure in patients with HDP, and it has high effectiveness and safety.

【Key words】 Hypertensive disorders of pregnancy; Calcium; Vitamin; Low-dose aspirin; Coagulation function; Fetal intrauterine growth restriction

基金项目: 山西省卫生健康委科研项目(2023109)

作者简介: 苏荣丽(1986-), 女, 主治医师。E-mail: 18903558102@163.com

通讯作者: 刘玉强, 博士。E-mail: desiparo@163.com

妊娠期高血压(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDP)是妊娠期特有的疾病,包括妊娠合并慢性高血压、妊娠期高血压、子痫前期-子痫、慢性高血压伴发子痫前期 4 类,在孕产妇中的发病率高达约 10%,有发生胎盘早剥、中风、肺水肿、血栓栓塞事件和多器官衰竭的风险^[1];同时还可能造成胎儿生长受限、早产和宫内死亡,是导致孕产妇、新生儿死亡的主要原因^[2]。当前 HDP 治疗以降压、解痉、利尿等为主,钙剂能够抑制平滑肌兴奋性、舒张血管^[3];维生素 D 属于脂溶性维生素,能够调节免疫功能和心血管功能^[4];阿司匹林是临床常用的抗血小板聚集药物^[5]。目前上述 3 种药物已被证实能帮助降低 HDP 患者血压,但是关于联合使用的研究较少。本研究旨在探讨探讨小剂量阿司匹林(LDA)联合钙剂、维生素 D 治疗对 HDP 患者胎儿宫内生长受限和凝血功能的影响。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	经产情况		年龄(岁)	入组孕周(周)	体质量指数(kg/m ²)
	初产妇	经产妇			
观察组(n=60)	46(76.67)	14(23.33)	31.24±4.42	25.17±4.27	22.23±2.53
对照组(n=60)	39(65.00)	21(35.00)	31.85±4.56	25.39±4.42	22.20±2.49
χ^2/t 值	1.976		0.744	0.277	0.065
P 值	0.160		0.458	0.782	0.948

1.2 方法

对照组患者口服钙剂[澳诺(中国)制药有限公司],10 mL/次,3 次/d;口服维生素 D[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司]400 IU/次,1 次/d。观察组患者在对照组基础上给予阿司匹林肠溶片(黑龙江亿达鸿药业有限公司)每晚服用,100 mg/次,1 次/d。两组患者疗程均为 9 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:显效为收缩压(SBP)下降至 140 mmHg、舒张压(DBP)降至 < 90 mmHg,且无水肿、头痛症状,24 h 尿蛋白量降低 < 0.9 g;有效为 SBP 下降 10~20 mmHg 或 DBP 下降 5~10 mmHg,临床症状减轻,24 h 尿蛋白量下降但未达到 < 0.9 g;无效为患者血压以及临床症状无任何改善。总有效率=显效率+有效率。(2)血压指标:治疗前及治疗 9 周后,通过血压监测仪[欧姆龙(大连)有限公司]检测患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP),测量 3 次,计算平均值。平均动脉压(MAP)=DBP+1/3×(SBP-DBP)。(3)临床指标:治疗前及治疗 9 周后,采用酶法检测患者血清尿酸、速率法检测患者血清尿素氮(UN);比色法检测患者尿蛋白(PRO);罗氏 C701 全自动生化分析仪检测血细胞比容(HCT)。(4)凝血功能:治疗前及治疗 9 周后,使用

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月长治市人民医院收治的 120 例 HDP 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 60 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 HDP 诊断标准^[6];(2)单胎妊娠;(3)年龄 20~35 岁;(4)孕前无高血压病史,妊娠 20 周后首次出现高血压;(5)对本次试验药物均无过敏史。排除标准:(1)近 3 个月内服用过研究药物;(2)胎盘先天畸形或前置胎盘;(3)自身免疫性疾病;(4)肾、肝功能严重异常;(5)合并妊娠期糖尿病。

希森美康 5100 凝血分析仪检测纤维蛋白原(FIB)、散射比浊法检测凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)水平;免疫比浊法检测 D-二聚体(D-D)。(5)不良反应:包括治疗 9 周内恶心呕吐、便秘、头晕头疼、发热等的发生情况。(6)妊娠结局:包括剖宫产、早产、产后大出血、胎儿宫内生长受限(FGR)等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 9 周后,观察组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.675, P = 0.031$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=60)	32(53.33)	22(36.67)	6(10.00)	54(90.00)
对照组(n=60)	22(36.67)	23(38.33)	15(25.00)	45(75.00)

2.2 两组患者血压指标比较

治疗前,两组患者 SBP、DBP 及 MAP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 9 周后,两组患者 SBP、DBP、MAP 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者临床指标比较

治疗前,两组患者 PRO、尿酸、UN、HCT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 9 周后,两组患

者 PRO、尿酸、UN、HCT 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者凝血功能比较

治疗前,两组患者 FIB、D-D、TT、PT 水平无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 9 周后,两组患者 FIB、D-D 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);TT、PT 均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者血压指标比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	SBP		DBP		MAP	
	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后
观察组($n=60$)	143.58 ± 5.83	123.41 ± 5.26*	94.28 ± 4.58	79.23 ± 4.13*	112.58 ± 5.62	93.24 ± 4.28*
对照组($n=60$)	144.22 ± 5.92	128.12 ± 5.48*	94.83 ± 4.62	82.46 ± 4.22*	113.12 ± 5.71	96.42 ± 4.35*
t 值	0.597	4.803	0.655	4.237	0.522	4.036
P 值	0.552	<0.001	0.514	<0.001	0.603	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 4 两组患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PRO(mg)		尿酸($\mu\text{mol/L}$)		UN(mmol/L)		HCT(%)	
	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后
观察组($n=60$)	257.46 ± 22.56	168.43 ± 16.42*	309.53 ± 31.42	250.56 ± 25.46*	5.73 ± 0.96	3.36 ± 0.42*	57.63 ± 5.34	40.28 ± 4.21*
对照组($n=60$)	258.22 ± 23.12	176.44 ± 17.28*	308.72 ± 31.38	266.83 ± 27.85*	5.68 ± 0.92	4.38 ± 0.51*	57.58 ± 5.28	48.83 ± 4.15*
t 值	0.182	2.603	0.141	3.340	0.291	11.959	0.052	11.203
P 值	0.856	0.010	0.888	0.001	0.771	<0.001	0.959	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 5 两组患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FIB(g/L)		D-D(mg/L)		TT(s)		PT(s)	
	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后	治疗前	治疗 9 周后
观察组($n=60$)	6.26 ± 1.03	4.13 ± 0.46*	2.85 ± 0.35	1.92 ± 0.21*	14.23 ± 2.53	18.57 ± 2.73*	10.13 ± 1.53	15.72 ± 2.11*
对照组($n=60$)	6.31 ± 1.06	5.22 ± 0.53*	2.81 ± 0.32	2.23 ± 0.28*	14.46 ± 2.61	16.62 ± 2.68*	10.22 ± 1.58	12.83 ± 2.06*
t 值	0.262	12.031	0.653	6.861	0.490	3.948	0.317	7.591
P 值	0.794	<0.001	0.515	<0.001	0.625	0.0001	0.752	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗 9 周内,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	恶心呕吐	便秘	头晕头疼	发热	合计
观察组($n=60$)	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	5(8.33)
对照组($n=60$)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	3(5.00)
χ^2 值	-	0.342	-	-	0.134
P 值	1.000	0.559	1.000	1.000	0.714

“-”为 Fisher 确切概率法。

2.6 两组患者妊娠结局比较

分娩后,观察组患者不良妊娠结局总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者妊娠结局比较[$n(\%)$]

组别	剖宫产	早产	产后大出血	FGR	合计
观察组($n=60$)	2(3.33)	2(3.33)	0(0.00)	1(1.67)	5(8.33)
对照组($n=60$)	2(3.33)	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	13(21.67)
χ^2 值	0	0.702	-	1.878	4.183
P 值	1.000	0.402	0.244	0.171	0.041

“-”为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

HDP 是导致孕产妇、胎儿和新生儿发病和死亡的主要原因^[7-8]。为保障产妇和胎儿的健康,应及时进行药物干预。

本研究结果显示,观察组患者的临床疗效和血压控制效果优于对照组($P < 0.05$),可能是多种药物共同作用的结果,首先是钙离子作为细胞兴奋偶联剂,能够改善机体血钙失衡情况,有助于血管平滑肌细胞规律性收缩以及舒张,同时能平衡肾小管的钙吸收,有助于将血压控制在正常范围内;其次是维生素 D 能帮助调节血钙浓度,抑制平滑肌兴奋,进而调节血压水平。最后,LDA 通过阻断环加氧酶-2 的活性,降低血小板中的血栓素水平,减少其血管外周阻力,预防血栓形成,从而达到降压的目的。由于 HDP 是多因素致病,因此多种药物联合能帮助从不同的机制调节血压。此外,本研究结果还显示,观察组患者能够改善患者尿常规及血常规指标($P <$

0.05),原因可能是联合用药能促进机体动脉痉挛缓解,减少对肾功能的损伤,进一步下调尿蛋白含量;同时 LDA 能够抑制血小板聚集,防止血栓形成,有助于改善血液黏稠度。

由于 HDP 患者凝血因子不足或变异,可能进一步加重血液的高凝程度,导致系统与器官受损,不仅危害患者自身的身体健康,而且可能导致胎盘早剥、新生儿窒息等情况^[9]。本研究结果显示,观察组患者凝血功能得到明显改善($P < 0.05$),可能与下列因素有关:(1) LDA 是一种抗凝剂,通过阻断前列腺素合成酶活性中心的丝氨酸乙酰化,减少血小板衍生的血栓素 A₂,进一步抑制胎盘中的血管收缩和血小板聚集,改善体内血液凝固状态;(2) LDA 通过减少凝血酶的形成来改变止血作用并增加纤维蛋白溶解;(3) LDA 能降低血管敏感性,有效预防血栓形成,增加血流量;(4) 在内皮细胞中, LDA 通过调控负责血小板粘附的组织因子来改变止血作用。

当母体螺旋动脉重塑不充分导致子宫胎盘循环持续高阻和低流量时,会导致出现胎儿宫内生长受限,宫内生长受限是新生儿发病和死亡的主要原因之一,并可能导致成年期发生心血管疾病^[10]。本研究结果显示,观察组患者包括胎儿宫内生长受限在内的几种妊娠结局发生率小于对照组($P < 0.05$)。妊娠早期,滋养层侵入母体螺旋动脉,能够保证有效的气体和营养物质交换,以实现最佳的胎儿生长,但是滋养层侵入不充分或异常会导致胎儿不完全生长^[11]。LDA 可以通过多种机制改善胎盘发育和功能,一方面通过改变特定细胞因子的产生、通过血管内皮细胞释放一氧化氮来减少滋养层细胞凋亡以及改变细胞聚集和融合,来改善囊胚植入、增殖,滋养层细胞侵入蜕膜和有缺陷的滋养层合胞化,有助于滋养层侵袭;另一方面 LDA 干扰前列腺素合成,阻碍胎盘绒毛血栓素生成,抑制血栓形成,进一步降低微血管阻塞风险,提高胎盘血流量,有助于胎儿正常发育。除了 LDA 会发挥作用外,钙剂的补充能够保障胎儿对钙的吸收,避免胎儿出现生长受限。维生素 D 可以辅助钙剂,改善血管内皮功能,为孕产妇提供所需的营养物质,维持胎盘血液供应。同时本研究中联合用药具有较高安全性,是因为 LDA 能够降低血管对活性物质的敏感性,有效防止血小板聚集与血管扩张,进而避免不良用药反应风险增加。

综上, LDA 联合钙剂、维生素 D 治疗 HDP 患者能有效控制患者血压,改善凝血功能及不良妊娠结局,具有较高临床疗效及安全性,值得临床推广。

参考文献

- [1] Hirsch C, Roberts L, Salisbury J, *et al.* The Association between Nutrition, Physical Activity, and Cardiometabolic Health at 6 Months following a Hypertensive Pregnancy: a BP2 Sub-Study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15):3294.
- [2] 傅鑫,郭森,武海雨. 拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压患者母婴围生结局改善效果观察[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(3):39-42.
- [3] Hofmeyr GJ, Seuc AH, Betrán AP, *et al.* The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: an exploratory, randomized placebo controlled study[J]. *Pregnancy Hypertension*, 2015, 5(4):273-279.
- [4] Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial[J]. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2019, 38(2):557-563.
- [5] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, *et al.* Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10220):285-293.
- [6] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:112-114.
- [7] 王芳芳,王小莎,刘世东,等. 硝苯地平联合依诺肝素钠对重度子痫前期术后妊娠期高血压患者的应用效果[J]. *河北医药*, 2023, 45(14):2165-2167,2171.
- [8] Futterman ID, Gilroy LC, Silver M, *et al.* Changes in rates of hypertensive disorders of pregnancy among nulliparous patients after the ARRIVE (a randomized trial of induction versus expectant management) trial[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2023, 142(2):239-241.
- [9] van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, *et al.* Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT[J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2016, 197:168-173.
- [10] 李蒙. 叶酸补充量对不同叶酸利用能力孕妇血清叶酸、同型半胱氨酸水平及妊娠结局的影响[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4):463-467.
- [11] 邢素娟,陈贝贝,张丽,等. 血清标志物 β -痕迹蛋白、转甲状腺素蛋白和非酯化脂肪酸与妊娠期高血压疾病严重程度的关系及联合诊断预测不良妊娠结局的价值[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 9(3):273-278.

(收稿日期:2023-10-22

修回日期:2023-12-09)