

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.03.019

❖ 临床医学研究 ❖

# 不同剂量低分子肝素联合硝苯地平治疗重度子痫前期的疗效及其对患者氧化应激的影响

胡玉霞,张秀俊,李晓茜,邓冉冉,王春霞  
(邯郸市第一医院产科,河北 邯郸 056000)

**【摘要】目的:** 探讨不同剂量低分子肝素联合硝苯地平治疗重度子痫前期的疗效及对患者氧化应激的影响。**方法:** 选取102例重度子痫前期产妇为研究对象,根据治疗方法不同分为大剂量组(LD组)和小剂量组(SD组),每组各51例。两组产妇均在常规治疗基础上使用低分子肝素联合硝苯地平治疗,其中SD组使用小剂量低分子肝素(2 500 U/次);LD组使用大剂量低分子肝素(5 000 U/次),疗程均为1周。比较两组产妇临床疗效、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和蛋白质氧化产物(AOPP)]及胎盘缺氧细胞因子[胎盘生长因子(PLGF)、妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)和可溶性内皮因子(sEng)]水平及妊娠结局。**结果:** LD组产妇临床总有效率高干SD组(92.16% vs. 76.47%,  $P < 0.05$ )。治疗前,两组产妇氧化应激及胎盘缺氧细胞因子水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗1周后,两组产妇SOD、GSH-Px、PLGF及PAPP-A水平均升高( $P < 0.05$ ),且LD组高于SD组( $P < 0.05$ );MDA、AOPP和sEng均降低( $P < 0.05$ ),且LD组低于SD组( $P < 0.05$ )。LD组产妇不良妊娠结局发生率低于SD组(11.76% vs. 29.41%,  $P < 0.05$ )。**结论:** 不同剂量低分子肝素联合硝苯地平对重度子痫前期的疗效不同,大剂量低分子肝素有利于提高临床疗效,改善氧化应激和胎盘缺氧状态,降低不良妊娠发生率。

**【关键词】** 低分子肝素;硝苯地平;重度子痫前期;氧化应激;胎盘缺氧细胞因子

**【中图分类号】** R714.245 **【文献标志码】** A

## Effect of different doses of low molecular weight heparin combined with nifedipine on the treatment of severe preeclampsia and its effect on oxidative stress in patients

HU Yu-xia, ZHANG Xiu-jun, LI Xiao-qian, DENG Ran-ran, WANG Chun-xia  
(Department of Obstetrics, Handan First Hospital, Handan 056000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To analyze the effect of different doses of low molecular weight heparin combined with nifedipine on severe preeclampsia and its effect on oxidative stress in patients. **Methods:** A total of 102 pregnant women with severe preeclampsia were included and divided into high-dose group (LD group) and low-dose group (SD group) according to different treatment methods, with 51 cases in each group. Both groups were treated with low molecular weight heparin combined with nifedipine on the basis of conventional treatment, among which the SD group was treated with low molecular weight heparin (2,500 U/time). LD group was treated with high dose of low molecular weight heparin (5,000 U/time). After 1 week of treatment, the clinical efficacy, oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH Px), and protein oxidation products (AOPP)], levels of placental hypoxia cytokines [placental growth factor (PLGF), pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), and soluble endothelial factor (sEng)], and pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of LD group and SD group was 92.16% and 76.47%, respectively, and LD group was higher than SD group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in oxidative stress level and placental hypoxic cytokine expression between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). SOD, GSH-Px, PLGF and PAPP-A of the two groups after treatment were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and LD group was higher than SD group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MDA, AOPP and sEng in two groups were lower than before treatment ( $P < 0.05$ ), and LD group was lower than SD group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes in LD group and SD group was 11.76% and 29.41%, respectively, and LD group was lower than SD group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Low molecular weight heparin combined with nifedipine can be effectively applied in the treatment of severe preeclampsia, but the efficacy of

different doses of low molecular weight heparin is different. Large doses of low molecular weight heparin are more conducive to improving clinical efficacy, improving maternal oxidative stress and placental hypoxia, and reducing the incidence of adverse pregnancy.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Nifedipine; Severe preeclampsia; Oxidative stress; Placental hypoxic cells

子痫前期作为临床中常见的妊娠相关性疾病,多见于妊娠 20 周后,随着病情的加重会形成重度子痫前期,造成全身器官功能损害,严重威胁母婴健康。目前,对于重度子痫前期的治疗,除了常规的降压、利尿和监测母胎状况外,探索更有效的治疗手段以降低并发症和改善妊娠结局一直是临床研究的热点<sup>[1]</sup>。低分子肝素作为一种抗凝药物,近年来被广泛应用于重度子痫前期的治疗中,其抗凝作用有助于改善胎盘微循环,减少胎盘缺氧,从而可能改善妊娠结局<sup>[2-3]</sup>。众多临床研究已证实,低分子肝素在显著改善高血压和蛋白尿等临床症状方面具有积极作用,并且能够有效改善患者血液的高凝状态<sup>[4-5]</sup>。硝苯地平是治疗重度子痫前期的常规药物,属于钙通道阻滞剂,在子痫前期的治疗中发挥出了确切的疗效,可以通过抑制钙离子内流,降低细胞内钙离子浓度,从而实现降低心肌耗氧量、血管舒张和扩张血管等作用,对控制患者血压具有显著效果<sup>[6]</sup>。然而,对于重症子痫前期患者而言,由于血压显著升高,单纯依赖硝苯地平治疗往往难以达到理想的降压效果<sup>[7]</sup>。然而,关于低分子肝素联合硝苯地平治疗重度子痫前期的最佳剂量选择,目前尚缺乏统一认识。氧化应激是重度子痫前期发病的重要机制之一,表现为体内氧化与抗氧化系统失衡,导致自由基生成增多,进而损伤血管内皮细胞,促进炎症反应和血栓形成<sup>[8]</sup>。因此,调节氧化应激状态可能成为治疗重度子痫前期的新途径。目前,国内虽有针对低分子肝素联合硝苯地平治疗子痫前期的相关研究<sup>[9]</sup>,但尚无不同剂量低分子肝素联合硝苯地平的应用研究。本研究旨在探讨不同剂量低分子肝素联合硝苯地平治疗重度子痫前期的疗效及对患者氧化应激的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2024 年 5 月邯郸第一医院收治的 102 例重度子痫前期产妇为研究对象,根据治疗方法不同分为大剂量组(LD 组)和小剂量组(SD 组),每组各 51 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的伦理要求,产妇知情同意。两组产妇一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[10]</sup>中重度子痫前期诊断标准;(2)单胎妊娠;(3)孕周  $< 34$  周;(4)本研究使用药物过敏者。

排除标准:(1)合并有其他妊娠并发症,如妊娠糖尿病、妊娠高血压等;(2)有严重的心、肝、肾功能不全;(3)在研究开始前 3 个月内使用过其他抗凝药物或降压药物;(4)有精神疾病或认知障碍,无法配合研究者。

表 1 两组产妇一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	孕周(周)	孕产史	
			初产妇	经产妇
LD 组( $n=51$ )	33.27 ± 2.58	30.18 ± 1.87	23(45.10)	28(54.90)
SD 组( $n=51$ )	32.88 ± 3.14	29.75 ± 2.06	20(39.22)	31(60.78)
$\chi^2/t$ 值	0.693	1.104	0.362	
$P$ 值	0.490	0.272	0.547	

### 1.2 方法

两组产妇入院后均接受常规基础对症治疗,密切监护产妇及胎儿的状况。在常规治疗基础上,两组产妇均接受低分子肝素联合硝苯地平治疗,硝苯地平片口服,10 mg/次,3 次/d;低分子肝素钠注射液皮下注射,1 次/d,其中 LD 组剂量为 5 000 U/次;SD 组产妇剂量为 2 500 U/次。两组产妇均接受为期 1 周的治疗,复查后若无异常维持常规治疗至分娩。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:参照《中华妇产科学》<sup>[11]</sup>进行判定。显效为血压恢复正常且临床症状消失,尿蛋白下降 ++;有效为血压有所降低且临床症状改善,尿蛋白下降 +;无效为不符合以上情况。总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数  $\times 100\%$ 。(2)氧化应激水平:治疗前及治疗 1 周后采用黄嘌呤氧化酶检测法检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA)水平;氧胺比色法检测蛋白质氧化产物(AOPP)水平,试剂盒均购于武汉艾迪康生物科技有限公司,按照试剂盒说明进行操作。(3)胎盘缺氧细胞因子:治疗前及治疗 1 周后采用酶联免疫吸附法检查血清胎盘生长因子(PLGF)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)和可溶性内皮因子(sEng)水平,试剂盒均购于天津科维诺生物科技有限公司。(4)妊娠结局:包括低蛋白血症、胎盘早剥、产后出血、胎儿窘迫和新生儿窒息等不良妊娠结局发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 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  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组产妇临床疗效比较

LD 组产妇临床总有效率高于 SD 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组产妇临床疗效比较  $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
LD 组 ( $n=51$ )	21(41.18)	26(50.98)	4(7.84)	47(92.16)
SD 组 ( $n=51$ )	17(33.33)	22(43.14)	12(23.53)	39(76.47)
$\chi^2$ 值				4.744
$P$ 值				0.029

### 2.2 两组产妇氧化应激水平对比

治疗前,两组产妇 SOD、MDA、GSH-Px 及 AOPP 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 1 周后,两组产妇 SOD 及 GSH-Px 水平均升高 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组高于 SD 组 ( $P < 0.05$ );MDA 和 AOPP 均降低 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组低于 SD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组产妇胎盘缺氧细胞因子水平比较

治疗前,两组产妇 PLGF、PAPP-A 和 sEng 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 1 周后,两组产妇 PLGF 及 PAPP-A 水平均升高 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组高于 SD 组 ( $P < 0.05$ );sEng 水平降低 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组低于 SD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组产妇氧化应激水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD(kU/L)		MDA( $\mu\text{mol/L}$ )		GSH-Px(kU/L)		AOPP( $\mu\text{mol/mL}$ )	
	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
LD 组 ( $n=51$ )	94.36 $\pm$ 5.52	135.48 $\pm$ 15.29 <sup>①</sup>	9.88 $\pm$ 2.28	5.41 $\pm$ 1.41 <sup>①</sup>	94.26 $\pm$ 5.57	120.46 $\pm$ 11.06 <sup>①</sup>	27.35 $\pm$ 4.27	17.23 $\pm$ 3.66 <sup>①</sup>
SD 组 ( $n=51$ )	95.27 $\pm$ 5.34	122.06 $\pm$ 13.27 <sup>①</sup>	9.35 $\pm$ 2.36	6.84 $\pm$ 1.27 <sup>①</sup>	93.75 $\pm$ 6.88	111.09 $\pm$ 9.32 <sup>①</sup>	27.84 $\pm$ 4.81	22.26 $\pm$ 3.45 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.846	4.734	1.153	5.382	0.411	4.627	0.544	7.142
$P$ 值	0.400	<0.001	0.252	<0.001	0.682	<0.001	0.588	<0.001

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 4 两组产妇胎盘缺氧细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PLGF(ng/mL)		PAPP-A( $\mu\text{g/mL}$ )		sEng(ng/mL)	
	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
LD 组 ( $n=51$ )	46.82 $\pm$ 8.61	94.27 $\pm$ 5.76 <sup>①</sup>	1.95 $\pm$ 0.66	3.26 $\pm$ 0.72 <sup>①</sup>	37.62 $\pm$ 5.49	16.74 $\pm$ 3.62 <sup>①</sup>
SD 组 ( $n=51$ )	47.36 $\pm$ 8.33	78.89 $\pm$ 12.24 <sup>①</sup>	1.92 $\pm$ 0.58	2.58 $\pm$ 0.41 <sup>①</sup>	37.35 $\pm$ 5.77	22.85 $\pm$ 4.86 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.322	8.119	0.244	5.861	0.242	7.200
$P$ 值	0.748	<0.001	0.808	<0.001	0.809	<0.001

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.4 两组产妇妊娠结局比较

LD 组产妇不良妊娠结局发生率低于 SD 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组产妇妊娠结局比较  $[n(\%)]$

组别	低蛋白血症	胎盘早剥	产后出血	胎儿窘迫	新生儿窒息	合计
LD 组 ( $n=51$ )	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	0(0.00)	6(11.76)
SD 组 ( $n=51$ )	5(9.80)	3(5.88)	4(7.84)	2(3.92)	1(1.96)	15(29.41)
$\chi^2$ 值						4.857
$P$ 值						0.028

## 3 讨论

在重度子痫前期的病理过程中,滋养层细胞对子宫内膜的浸润能力减弱,导致子宫螺旋动脉血管

重塑功能受损,进而引发胎盘血流灌注不足,这一系列变化最终导致了严重的氧化应激损伤。氧化应激的过度激活会阻碍滋养层细胞向子宫内膜的迁移,从而可能诱发妊娠早期的严重并发症<sup>[12]</sup>。因此,探索有效的干预策略对于改善重度子痫前期的治疗效果具有重要的临床意义。本研究结果显示,治疗 1 周后,两组产妇 SOD 和 GSH-Px 均升高 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组高于 SD 组 ( $P < 0.05$ );MDA 和 AOPP 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),且 LD 组低于 SD 组 ( $P < 0.05$ ),表明大剂量低分子肝素联合硝苯地平的治疗方案在改善氧化应激损伤方面优于小剂量低分子肝素的治疗方案。硝苯地平作为一种抗氧化剂,能够清除自由基、调节代谢过程,并对脂质过氧化进行有效调控,从而减轻氧化损伤,而低分子肝素则通过抑制血

小板聚集、清除氧自由基、改善机体稳态、提升脑部和冠状动脉血流量等机制,发挥抗氧化作用。王丽等<sup>[13]</sup>研究也发现,低分子肝素联合硝苯地平对于改善重度子痫前期患者的氧化应激状态有重要意义。相较于小剂量治疗,大剂量治疗可以使药物快速达到有效浓度,更有效地发挥其抗氧化作用,从而有效减轻产妇的氧化应激损伤。

目前,子痫前期的发病机制尚不明确,现有研究普遍认为与胎盘滋养细胞的异常浸润和增殖有关,进而对胎盘的发育和生长产生影响,最终引发子痫前期<sup>[14]</sup>。胎盘作为胎儿的重要附属脏器,其血液灌注量的减少及缺血缺氧状况是引发相关疾病的主要病理生理机制。在胎儿的发育过程中,一旦出现缺血或低氧等病理状态,将可能引发多种细胞因子的异常产生与分泌<sup>[15]</sup>。其中,PLGF作为一种关键的细胞因子,在胎盘细胞的增殖与分化过程中扮演着至关重要的角色,且能促进血管内皮细胞的增殖与迁移<sup>[16]</sup>。PAPP-A作为妊娠合并滋养细胞中最具标志性的细胞因子,其在血液中的PLGF及PAPP-A水平明显降低<sup>[17]</sup>。ssEng能够与PLGF等发生相互作用,并抑制其生物活性,从而干扰胎盘新生血管的形成,损害内皮细胞和胎盘功能<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,治疗1周后,两组产妇PLGF和PAPP-A水平均升高( $P < 0.05$ ),且LD组高于SD组( $P < 0.05$ );sEng水平均降低( $P < 0.05$ ),且LD组低于SD组( $P < 0.05$ ),表明LD组的治疗效果优于SD组,大剂量低分子肝素联合硝苯地平更有利于改善重度子痫前期患者的胎盘缺氧状态。此外,LD组产妇不良妊娠结局发生率低于SD组( $P < 0.05$ ),提示大剂量低分子肝素不仅不会增加不良妊娠结局的发生风险,更有利于改善母婴结局。

综上,不同剂量低分子肝素联合硝苯地平对重度子痫前期的疗效不同,大剂量低分子肝素更有利于提高临床疗效,改善产妇氧化应激和胎盘缺氧状态,降低不良妊娠发生率。

## 参考文献

[1] Shenhav S, Harel I, Solt I, *et al.* Fetoplacental unit involvement in uric acid production in women with severe preeclampsia: a prospective case control pilot study [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2024, 37(1): 2399304.

[2] 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.

[3] 宋鹏书,张奕梅,彭振仁,等.氧化应激因子和铁死亡标志物在

子痫前期孕妇中的表达情况及其临床意义[J].*广西医学*, 2023, 45(4): 382 - 385, 390.

[4] 赵雅璇,吕亚淑,安民,等.小剂量阿司匹林联合低分子肝素钙预防子痫前期的作用及对血液流变学状态和母婴结局的影响[J].*医学研究杂志*, 2024, 53(6): 155 - 159.

[5] 薛白丽,蒋琼影,刘小菁.肠溶阿司匹林联合低分子肝素用于重度子痫前期临床评价[J].*中国药业*, 2022, 31(8): 109 - 111.

[6] 张杰,李晔.拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期疗效及对尿蛋白水平及母婴结局影响[J].*中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6): 1258 - 1263.

[7] Patoni C, Bunduc S, Frim L, *et al.* Low molecular weight heparin decreases mortality and major complication rates in moderately severe and severe acute pancreatitis-a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2023, 10: 1241301.

[8] Xing B, Dai X, Gao G, *et al.* Magnesium sulfate improves blood flow of uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia at 30 - 34 gestational weeks[J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2024, 43(1): 2404459.

[9] 董学培,刘硕锟,罗崇文.硝苯地平联合低分子肝素钙治疗重度子痫前期的效果及对凝血功能的影响[J].*基层医学论坛*, 2023, 27(23): 11 - 13, 16.

[10] 中华医学会妇产科学分会.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].*中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227 - 238.

[11] 曹泽毅.中华妇产科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社, 2004.

[12] 朱君,冯雪令,满慎普.地西洋对重度子痫前期患者心理应激、母婴结局及氧化应激反应的影响[J].*国际精神病学杂志*, 2023, 50(1): 135 - 137, 152.

[13] 王丽,赵朵朵.硝苯地平和低分子肝素钙联合治疗对早发型重度子痫前期患者氧化应激、血压及母婴结局的影响[J].*新乡医学院学报*, 2023, 40(3): 249 - 252, 256.

[14] 何续芳,万艳,郭艳阳,等.不同剂量阿司匹林联合复合维生素片在子痫前期高危孕妇中的预防效果及安全性研究[J].*川北医学院学报*, 2024, 39(4): 498 - 501, 510.

[15] 栾燕东,王晓伟,赵巧棉,等.低分子肝素钙对早发型重度子痫前期患者后血清sFlt-1及PAPP-A表达水平影响[J].*河北医学*, 2023, 29(12): 2097 - 2101.

[16] Espinoza J, Calsavara VF, Kilpatrick S, *et al.* Plasma soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio of 11.5 multiples of Median predicts preeclampsia with severe features within 2 weeks of testing[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2024, 231(3): 363. e1 - 363. e11.

[17] 郭妮,刘春利,刁艳君,等.子痫前期患者血清Fibulin-3、PAPP-A及PLGF的表达变化及其与胎盘早剥的相关性及预测价值分析[J].*临床和实验医学杂志*, 2023, 22(22): 2409 - 2412.

[18] Rios DRA, Alpoim PN, Godoi LC, *et al.* Increased levels of SENG and sVCAM-1 and decreased levels of VEGF in severe preeclampsia[J]. *American Journal of Hypertension*, 2016, 29(11): 1307 - 1310.

(收稿日期:2024-10-06

修回日期:2024-11-24)