

低分子肝素联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压疾病对血清 PLGF、sFit-1 水平及胎儿生长受限的影响

王素影¹, 韩迎新¹, 成秀兰¹, 杨春红¹, 李 博²

(保定市妇幼保健院 1.产科;2.超声科,河北 保定 071000)

[摘要]目的 探究低分子肝素(LMWH)联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压对血液流变学、子宫动脉阻力指数、胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFit-1)水平及胎儿生长受限的影响。方法 选择2022年6月至2024年6月在保定市妇幼保健院分娩的140例重度妊娠期高血压患者作为研究对象,随机分为研究组与对照组各70例。对照组单用硫酸镁注射液治疗,研究组在对照组基础上联合LMWH皮下注射治疗,比较两组患者的血液流变学[全血高切粘度(MS)、全血低切粘度(LS)、血浆粘度(PV)、红细胞压积(HT)、血沉(ESR)]、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、子宫血流动力学指标[子宫动脉血流搏动指数(PI)、子宫动脉阻力指数(RI)及动脉血流峰谷比(S/D)]、PLGF、sFit-1水平及胎儿生长受限等情况。结果 治疗后,两组患者MS、LS、PV、HT和ESR均有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义(t 值介于3.122~9.275之间, $P < 0.05$);治疗后,两组患者SBP、DBP均有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为4.472、8.510, $P < 0.05$);治疗后,两组RI、PI、S/D水平均有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义(t 值介于4.084~22.958之间, $P < 0.001$);治疗后,两组PLGF水平均有所升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($t = 9.332$, $P < 0.05$);治疗后,两组sFit-1水平均有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($t = 5.012$, $P < 0.05$);研究组胎儿生长受限发生率低于对照组,差异有统计学意义(25.71% vs. 45.71%, $\chi^2 = 6.098$, $P < 0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LMWH联合硫酸镁能够改善血液流变学指标,维持血压稳定,降低子宫动脉血流阻力,改善PLGF、sFit-1水平及母婴结局。

[关键词]妊娠期高血压;低分子肝素;硫酸镁;血液流变学;子宫动脉阻力指数;胎盘生长因子;可溶性血管内皮生长因子受体-1;胎儿生长受限

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.09.015

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)09-0100-07

Effects of low molecular weight heparin combined with magnesium sulfate on serum levels of PLGF, sFit-1 and fetal growth restriction in severe HDCP

WANG Suying¹, HAN Yingxin¹, CHENG Xiulan¹, YANG Chunhong¹, LI Bo²

(1.Department of Obstetrics; 2.Department of Ultrasonography, Baoding Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

[Abstract] Objective To investigate effects of low molecular weight heparin (LMWH) combined with magnesium sulfate on hemorheology, uterine artery resistance index (RI), placental growth factor (PLGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (also called soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFit-1) and fetal growth restriction in severe hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP). **Methods** A total of 140 patients with severe HDCP who delivered in our hospital over a period from June 2022 to June 2024 were enrolled as research subjects. According to random number table method, they were divided into study group and control group, 70 cases in each group. The patients in the control group were treated with magnesium sulfate injection, while the patients in the study group were additionally given subcutaneous injection of LMWH on basis of magnesium sulfate injection. The hemorheological indexes [whole blood high-shear viscosity (HS), low-shear viscosity (LS), plasma viscosity (PV), hematocrit (HT), erythrocyte sedimentation rate (ESR)], blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], uterine hemodynamic indexes [uterine artery pulsatility index (PI), resistance index (RI), systolic and diastolic blood flow velocity ratio (S/D)], serum levels of PLGF, sFit-1 and fetal growth restriction were compared between the two groups.

[收稿日期]2024-09-25

[基金项目]保定市科技计划自筹经费项目(2241ZF084)

[作者简介]王素影(1983—),女,主治医师,主要从事妇产科相关研究。

[通讯作者]韩迎新,副主任医师。

Results After treatment, MS, LS, PV, HT and ESR of the patients decreased in both the two groups, and those in the study group were lower than those in the control group ($t=4.831, 3.216, 4.196, 9.275$ and 3.122 respectively, all $P<0.05$). After treatment, SBP and DBP of the patients in both two groups descended, and the SBP and DBP of the patients in the study group were lower than those in the control group ($t=4.472$ and 8.510 respectively, both $P<0.05$). After treatment, levels of RI, PI and S/D were decreased in both two groups, and these indexes were lower in the study group than those in the control group ($t=22.958, 4.084$ and 14.486 respectively, all $P<0.05$). After treatment, the serum PLGF level of the patients in both two groups elevated, and the serum PLGF level of the patients in the study group was higher than that in the control group ($t=9.332, P<0.05$). While after treatment, the serum sFit-1 level of the patients in both two groups descended, and the serum sFit-1 level of the patients in the study group was lower than that in the control group ($t=5.012, P<0.05$). The incidence of fetal growth restriction in the study group was lower than that in the control group (25.71% vs 45.71% , $\chi^2=6.098, P<0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.122, P>0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin combined with magnesium sulfate can improve hemorheological indexes of the patients with HDCP, maintain stability of blood pressure, reduce uterine artery flow resistance, improve serum PLGF and sFit-1 level, and maternal and neonatal outcomes.

[Key words] hypertensive disorder complicating pregnancy; low molecular weight heparin; magnesium sulfate; hemorheology; uterine artery resistance index; placental growth factor; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; fetal growth restriction

妊娠期高血压疾病以患者高血压、蛋白尿、肢体水肿、视物不清和头晕头痛等为主要临床症状,可能出现子痫抽搐、胎盘早剥等不良母婴结局,威胁着母婴的健康^[1-2]。该病发病机制受胎盘血管收缩、遗传和扩血管物质不足等多种因素影响,患者全身小动脉血管痉挛是其主要病理机制,导致血小板和凝血因子激活,发生凝血功能改变。尤其是重度妊娠期高血压,表现为严重的高血压和慢性的弥散性血管内凝血状态。病情早发现早控制对母婴结局有重要意义。临床以硫酸镁注射液,辅以降压、镇静及利尿等进行治疗。硫酸镁具有降低血管收缩力、舒张血管平滑肌等作用,能够解除血管痉挛,降低高血压。但是镁离子长期使用易造成镁积蓄中毒^[3-4]。因此,临床主张联合用药以提高治疗效果、平稳血压。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)属于抗凝血剂,具有抗凝、抗血栓形成和血管保护等功能,改善机体高凝状态^[5]。当前低分子肝素用于妊娠期高血压治疗的报道较少,为此,我院通过研究,分析低分子肝素、硫酸镁两组药物在重度妊娠期高血压中联合使用的治疗效果,为此类疾病的治疗提供相关参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 6 月至 2024 年 6 月在保定市妇幼保健院分娩的 140 例重度妊娠期高血压患者作为研

究对象,随机分为研究组与对照组各 70 例。纳入标准:①符合文献中重度妊娠期高血压诊断标准,收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ ^[6];②孕周在 >20 周之间;③彩超提示单胎;④无生殖系统相关疾病;⑤无原发性高血压病史。排除标准:①近期使用抗凝药物治疗;②对 LMWH、硫酸镁存在过敏;③合并糖尿病、肾病、血小板减少症等;④胎儿存在畸形、染色体异常等;⑤治疗期间服用其他影响患者血压、血流的药物。本研究严格遵守赫尔辛基宣言医学伦理原则。研究对象均知情同意,经过保定市妇幼保健院伦理委员会批准(批号:2022-01-K005)。

1.2 治疗方法

纳入所有患者均给予 25%硫酸镁 5g(石家庄凯达生物工程有限公司, H20223948, 10mL:5g $\times$ 10)+加 5%葡萄糖 100mL 静点。继而用 25%硫酸镁 15~20g+5%葡萄糖 500mL,稀释后静脉滴注,速度 1~2g/h 并根据患者血压、呼吸、膝反射进行速度和时间调整。两组均 1 次/d, 6~12h/次,根据患者病情用药 5~7d,总量 $\leq 25\text{g/d}$ 。

在对照组用药基础上,研究组患者皮下注射低分子肝素钠注射液(ASPEN Notre Dame de Bondeville, H20181136, 0.4mL:4100AXaIU $\times$ 2)4 000IU, 1 次/d。出现高血压(收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$)开始用药,生产前 1d 停药。

1.3 观察指标

1.3.1 血液流变学指标

分别于治疗前、后空腹采静脉血 4mL,采用康宇

HL-5000 血液流变仪检测全血高切粘度 (whole blood high shear viscosity, HS)、全血低切粘度 (whole blood low shear viscosity, LS)、血浆粘度 (plasma viscosity, PV)、红细胞压积 (hematocrit, HT)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

1.3.2 血压

治疗前后,由同 1 名医生应用电子血压计对两组患者收缩压、舒张压连续测量 3 次,取平均值。

1.3.3 子宫动脉血流参数

由经过统一培训且有资质的医师,采用 EPIQ CVx 多普勒彩色超声(飞利浦),检测双侧子宫动脉血流参数:收缩期/舒张期流速比 (systolic/diastolic velocity ratio, S/D)、子宫动脉阻力指数 (resistance index, RI)、搏动指数 (pulsatility index, PI)。

1.3.4 血清水平

分别于治疗前、后采集空腹静脉血 4mL,以 3 000r/min,离心 10min,取上清液,用化学发光法检测血清胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF)、可溶性血管内皮生长因子受体-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFit-1)水平。

1.3.5 母婴结局

比较两组胎儿生长受限发生情况、产时情况、新生儿评分等。采用 Apgar 评分对新生儿身体状况进行评估:包括肤色、心率、呼吸、肌张力和对刺激的反应五项体征,每项计 0、1 或 2 分。总分 ≤ 3 分需要立刻抢救,4~7 分提示新生儿需要辅助呼吸,8~10 分提示新生儿状况良好。

1.3.6 不良反应

比较两组患者用药期间不良反应。

1.4 统计学方法

本研究相关数据采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数 (n) 和百分比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布,方差齐,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

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

Table 1 Comparison of general data of the patients between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	对照组 (n=70)	研究组 (n=70)	χ^2/t	P
年龄(岁)	30.54 $\pm$ 3.53	31.67 $\pm$ 3.65	1.862	0.065
体质量指数(kg/m ²)	26.76 $\pm$ 2.76	26.81 $\pm$ 2.45	0.113	0.910
孕周(周)	36.72 $\pm$ 0.24	36.82 $\pm$ 0.45	1.641	0.103
孕次(次)			0.034	0.853
1	50(71.43)	49(70.00)		
≥ 2	20(28.57)	21(30.00)		
既往史				
高血脂	6(8.57)	7(10.00)	0.085	0.771
吸烟	5(7.14)	4(5.71)	0.119	0.730
疾病类型			0.952	0.329
妊娠期高血压	55(78.57)	50(71.43)		
子痫前期	15(21.43)	20(28.57)		

2.2 两组患者血液流变学指标比较

治疗后,两组患者 HS、LS、PV、HT 和 ESR 均

有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义 (t 值介于 3.122~9.275 之间, $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemorheological indexes of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	对照组(n=70)	研究组(n=70)	t	P
HS(mPa·s)	治疗前	5.87±2.43	5.76±2.72	0.252	0.801
	治疗后	4.35±1.32 *	3.17±1.56 *	4.831	<0.001
LS(mPa·s)	治疗前	14.26±4.47	13.77±4.36	0.657	0.513
	治疗后	10.76±2.51 *	9.42±2.42 *	3.216	0.002
PV(mPa·s)	治疗前	2.02±0.66	1.91±0.45	1.152	0.251
	治疗后	1.52±0.43 *	1.28±0.21 *	4.196	<0.001
HT(%)	治疗前	50.02±4.67	49.76±4.58	0.333	0.740
	治疗后	44.54±4.17 *	38.54±3.45 *	9.275	<0.001
ESR(mm/h)	治疗前	31.49±5.87	31.65±5.76	0.871	0.163
	治疗后	29.17±6.58 *	25.65±6.76 *	3.122	0.002

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.05$ 。

2.3 两组患者血压指标比较

研究组低于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 4.472、8.510, $P<0.05$),见表 3。

治疗后,两组患者 SBP、DBP 均有所降低,且研

表 3 两组患者血压指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood pressure indexes of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	167.45±12.18	145.44±11.28 *	108.56±8.69	91.23±7.78 *
研究组	70	165.56±12.43	137.34±10.12 *	109.27±8.45	79.45±8.58 *
t		0.909	4.472	0.490	8.510
P		0.365	<0.001	0.625	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.05$ 。

2.4 两组患者子宫动脉血流动力学指数比较

研究组低于对照组,差异有统计学意义(t 值介于 4.084~22.958 之间, $P<0.05$),见表 4。

治疗后,两组 RI、PI、S/D 水平均有所降低,且

表 4 两组患者子宫动脉血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of uterine hemodynamic indexes of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RI		PI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	0.66±0.09	0.61±0.05 *	1.08±0.20	0.85±0.12 *	3.44±0.54	2.65±0.37 *
研究组	70	0.67±0.07	0.45±0.03 *	1.07±0.18	0.76±0.14 *	3.32±0.43	1.78±0.34 *
t		0.734	22.958	0.311	4.084	1.454	14.486
P		0.464	<0.001	0.756	<0.001	0.148	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.05$ 。

2.5 两组患者血清 PLGF、sFit-1 水平比较

0.05);治疗后,sFit-1 水平均有所降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($t=5.012$, $P<0.05$),见表 5。

治疗后,两组 PLGF 水平均有所升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($t=9.332$, $P<$

表 5 两组患者血清 PLGF、sFit-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum PLGF and sFit-1 levels of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLGF(pg/mL)		sFit-1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	123.24±8.49	166.42±12.23 *	1577.23±282.74	1 251.54±245.51
研究组	70	124.21±9.76	187.45±14.35 *	1567.73±290.46	1 041.54±250.25
<i>t</i>		0.627	9.332	0.196	5.012
<i>P</i>		0.532	<0.001	0.845	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.05$ 。

2.6 两组患者母婴结局比较

研究组发生胎儿生长受限 18 例,发生率为 25.71%;对照组发生胎儿生长受限 32 例,发生率为 45.71%。研究组胎儿生长受限发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.098, P<0.05$)。研究组新生儿 1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分者 1 例,对照组 2 例,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.7 两组患者不良反应比较

对照组发生恶心、胃肠道不适各 1 例,头晕 2 例,总不良反应发生率为 5.71%;研究组发生恶心、腹泻各 2 例,胃肠道不适 1 例,总不良反应发生率为 7.14%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.122, P>0.05$)。

3 讨论

3.1 LMWH 联合硫酸镁对重度妊娠期高血压患者的抗凝解痉治疗

重度妊娠期高血压发生后,其基本病理生理变化在于全身小血管收缩,细胞供血、供氧不足,损伤滋养液细胞造成氧化应激,炎性介质过度释放,收缩性血栓素 A2 合成增多,舒张性前列腺素 I2 合成下降,造成血压升高。同时,此过程会造成血管内皮细胞出现广泛损伤,促凝物质大量释放,阻碍纤维蛋白分解液化,促凝抗凝机制失衡,凝血功能大大增强,降低血液流动性。重度妊娠期高血压最终表现为严重的高血压和高凝状态,易引起全身各脏器及胎盘灌流减少,造成不良结局^[7-8]。因此重度妊娠期高血压患者进行抗凝、解痉和降压治疗至关重要。LMWH 临床多应用于预防术后血栓形成,抑制血凝等作用。临床研究显示,LMWH 主要通过增强抗凝血酶Ⅲ活性,中和活化的因子 Xa 和凝血酶,减少纤维

蛋白生成和血小板活化,发挥抗凝作用,预防血小板聚集。为其用于妊娠期高血压抗凝治疗提供思路。同时 LMWH 半衰期较长,相对普通肝素出血风险较低,安全性更高。本研究将 LMWH 与硫酸镁结合,以期同时发挥抗凝、解痉及降压的作用。

3.2 LMWH 联合硫酸镁有利于改善重度妊娠期高血压患者血液流变

血液流变学指标是了解患者血液流动及细胞变形的重要指标,会随着妊娠周期延长而出现变化,这种变化对母体及胎儿发育具有重要意义。但妊娠期高血压导致的妊娠期高凝血状态,则会对患者全身器官及胎盘血液灌注产生影响,加重患者血栓、肾功能损伤、胎盘早剥等风险,升高母婴不良结局风险^[9-10]。有研究报道重度妊娠期高血压患者会出现 MS、LS、PV、HT 和 ESR 等指标升高^[11]。本研究结果显示,治疗后两组 MS、LS、PV、HT 和 ESR 降低,且研究组低于对照组,提示两组联合使用后患者高凝状态的改善及对慢性弥散性血管内凝血的预防优于硫酸镁单一用药。推测原因在于,LMWH 与抗凝血酶Ⅲ特异性结合,进入人体后进一步增强抗凝血酶Ⅲ活性,同时抑制凝血活性因子 Xa,发挥抑制凝血酶作用^[12-13]。其次,低分子肝素具有纤溶作用,通过释放纤维蛋白溶解酶激活物,激活血管内皮及组织中的纤溶酶原,提高纤溶酶水平,溶解消退凝结血液。另外,提高血液流动速度,降低血液流动阻力,最终改善机体血流状态^[14-15]。

3.3 LMWH 联合硫酸镁有利于降低重度妊娠期高血压患者血压

本研究结果显示,治疗后两组 SPB、DPB 均有所降低,且研究组低于对照组,提示低分子肝素联合硫酸镁有利于降低重度妊娠期高血压患者血压。推测

其原因在于,硫酸镁具有解痉作用,其机制反映在多个方面。首先,镁离子能够通过降低信号传递神经递质乙酰胆碱水平,增强中枢神经系统拮抗作用,松弛骨骼肌和血管的痉挛状态,同时起到扩张血管的作用。其次,硫酸镁能够降低机体对血管紧张素Ⅱ的敏感性,促进前列环素释放,使平滑肌松弛,解除高血压状态^[16]。LMWH能够增强纤溶活性,改善血液质地及血流状态,抑制血栓形成,降低血凝水平,进而缓解高血压症状^[17]。

3.4 LMWH联合硫酸镁有利于降低重度妊娠期高血压患者子宫血流阻力

随着孕周期增加,为满足胎儿生长需求,滋养细胞侵入子宫肌层,子宫螺旋动脉重塑,形成子宫胎盘低阻力高血流量血管。但妊娠期高血压患者血管痉挛,螺旋动脉生理性改变不足,血管内滋养细胞浸润受限^[18]。同时,胎盘血氧供氧缺乏,胎儿生长发育需求不足,出现不良结局。有研究报道妊娠期高血压患者子宫血流阻力增加^[19]。本研究显示,治疗后,RI、PI和S/D均有所降低,提示低分子肝素联合硫酸镁有利于降低子宫血流阻力,改善子宫血流。推测其原因在于硫酸镁能够通过多种途径改善血管痉挛状态,而LMWH发挥抑制凝血酶作用,促进血流动力学改善。二者合用,能够解除子宫动脉血管痉挛,增强子宫血流供应,促进子宫血氧恢复等^[14]。

3.5 LMWH联合硫酸镁有利于改善重度妊娠期高血压患者sFlt-1/PLGF水平

胎盘起源学说认为,母胎物质交换由子宫-胎盘-胎儿完成,当胎盘损伤或灌注不足,易导致子宫-胎盘循环出现高阻低排现象,进而引起血压升高等表现。PLGF参与胎盘血管螺旋动脉形成、生长,通过诱导内皮细胞血管增殖、迁移至胎盘,促使胎盘血管生成,同时积极维持胎盘正常血供,促进胎儿生长发育。sFlt-1是PLGF的亲受体,具有抑制血管活性物质的作用,参与介导血管内皮损伤,调控血管收缩,阻碍胎盘血管螺旋动脉形成。sFlt-1水平过高,不利于胎盘血供维持^[20]。本研究结果显示,治疗后,两组PLGF水平均有所升高,且研究组高于对照组,sFlt-1水平均有所降低,且研究组低于对照组,提示低分子肝素联合硫酸镁有利于改善sFlt-1、PLGF水平,维护胎盘发育。推测其原因在于,二者联合应用,改善患者血压,解除血管痉挛,对血清中

sFlt-1、PLGF具有积极作用。

3.6 LMWH联合硫酸镁有利于改善重度妊娠期高血压患者母婴结局

胎儿生长受限是产科严重并发症,其机制在于妊娠期高血压导致子宫血流不足,胎盘处于长期缺血缺氧状态,子宫附着能力降低,螺旋型小动脉管腔缩窄,子宫RI增加,胎盘输入能力降低,影响母体营养供应,导致胎儿生长受限,易导致胎儿发育迟缓,甚至早产^[21-22]。母婴结局显示,研究组胎儿生长受限发生率25.71%低于对照组45.71%,这提示LMWH联合硫酸镁能够有效改善妊娠结局和新生儿的健康状态。LMWH发挥多方面作用,首先,LMWH能够改善患者血流动力学,促进子宫血流动力提升,改善胎盘血液循环,恢复胎盘营养供应。同时,研究显示,LMWH能够抑制滋养细胞中血栓素和前列环素的产生,通过P38MAPK信号通路抑制滋养细胞凋亡^[23-24]。其次,低分子肝素钙能够通过钙盐形式维持细胞内外钙平衡,防止低钙血症,促进胎儿生长发育。两者联合用药可以改善患者疾病状态,满足胎儿供血、供氧需求,优化母婴结局。

综上所述,LMWH联合硫酸镁能够有效改善重度妊娠期高血压患者血液流变状态,降低患者高血压及胎儿生长受限发生风险,促进胎儿健康发育,改善母婴结局。但本研究同样存在不足,例如对LMWH的不同剂量的效果有待后续进一步研究。

[参考文献]

- [1]周立娜,张蕾,孙晓娜,等.妊娠期高血压疾病患者孕中期血小板参数、钙离子浓度、凝血指标与病情程度及母婴结局相关性研究[J].陕西医学杂志,2024,53(2):257-261.
- [2]赵爽,陈晓明,曲冬颖.血清尾加压素、血小板活化因子在不同严重程度妊娠期高血压疾病患者中的表达及与心功能的相关性[J].中国现代医学杂志,2023,33(8):68-73.
- [3]Pascoal A C F, Katz L, Pinto M H, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(32):e16779.
- [4]De Oliveira L, Korkes H, Rizzo M, et al. Magnesium sulfate in preeclampsia: Broad indications, not only in neurological symptoms[J]. Pregnancy Hypertens, 2024, 36:

- 101126.
- [5] Zhang Y, Shen F, Yang W, et al. Effects of low-molecular-weight heparin and aspirin in recurrent pre-eclampsia: A stratified cohort study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 154(2):337-342.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 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.
- [7] Chang R, Miao H, Cui A, et al. Clinical effect of nifedipine combined with magnesium sulfate on pregnancy-induced hypertension syndrome[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:7217543.
- [8] Li J Y, Wang P H, Vitale S G, et al. Pregnancy-induced hypertension is an independent risk factor for meconium aspiration syndrome: A retrospective population based cohort study[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(3):396-400.
- [9] 王志强, 赵波, 邓耀, 等. 血液流变学及凝血指标对妊娠期高血压患者围产结局的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(11):1715-1718.
- [10] 李卉, 崔琨, 吕娟. 妊娠期糖尿病与妊娠高血压综合征患者凝血功能的检测意义探讨[J]. *贵州医药*, 2021, 45(12):1892-1893.
- [11] 陈国新, 徐超成, 杨家城. 妊娠高血压综合征患者的尿微量白蛋白和血流变学指标的变化及其临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(5):586-589.
- [12] Rosenberg K. Low-dose low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy [J]. *Am J Nurs*, 2023, 123(3):61.
- [13] Zullino S, Clemenza S, Mecacci F, et al. Low molecular weight heparins (lmwh) and implications along pregnancy: A focus on the placenta[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(5):1414-1423.
- [14] Wang N, Feng C, Sun M, et al. Analysis on clinical outcomes of low-molecular weight heparin combined with magnesium sulfate in patients with pre-eclampsia[J]. *Iran J Public Health*, 2022, 51(5):1067-1075.
- [15] Liu Z, Liu C, Zhong M, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in post-caesarean section parturients treated with low molecular weight heparin [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26:1076029620978809.
- [16] 廖芳, 凌琳, 陈伟春. 硫酸镁联合硝苯地平及拉贝洛尔治疗子痫前期高血压的价值及有效性评价[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(7):127-129.
- [17] 洪苏秒, 张劲锋, 陈海雁. 依诺肝素钠联合硝苯地平对妊娠高血压患者子宫动脉血流及母婴结局的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(7):46-51.
- [18] 陈伟伟, 李伟伟, 聂红艳, 等. 子宫动脉彩色多普勒超声联合血清指标预测妊娠高血压发病风险的研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(9):1357-1360.
- [19] 马丽君, 翟独秀, 李祥雯. 甲基多巴或硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的效果及对妊娠结局的影响[J]. *中国医药*, 2023, 18(10):1532-1536.
- [20] Lu D, Yu J, Sang L. Enoxaparin sodium combined with magnesium sulfate in the treatment of severe pre-eclampsia[J]. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(5):870-874.
- [21] 吴晓翔, 杨波, 李景璇, 等. 脐动脉超声检查联合 NLR、sFlt-1/PLGF 对妊娠高血压综合征患者不良妊娠结局的预测价值[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2023, 17(3):266-271.
- [22] 王珊, 史晓琳, 高颖, 等. 血管阻力及子宫动脉血流参数预测妊娠期高血压疾病围产儿不良结局的效能分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(7):50-54.
- [23] Quan D, Li L, Zuo M. Efficacy of low molecular heparin on preeclampsia by inhibiting apoptosis of trophoblasts via the p38mapk signaling pathway[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021:3337514.
- [24] 许雅娟, 孙宗宗, 翟闪闪, 等. 低分子肝素防治妊娠期高血压疾病的效果和安全性[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54(4):587-592.

[专业责任编辑:王 丽]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨周岐]