

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.017

依诺肝素钠联合乌拉地尔治疗对 HDP 患者凝血功能指标、血管内皮损伤指标及妊娠结局的影响*

姜 娟,顾成敏[△],李 洋,鲁会红,冯 敏

河北省秦皇岛市妇幼保健院产科,河北秦皇岛 066000

摘 要:目的 探讨依诺肝素钠联合乌拉地尔治疗对 HDP 患者凝血功能指标、血管内皮损伤指标及妊娠结局的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 5 月该院收治的 HDP 患者 104 例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组(52 例)和对照组(52 例)。对照组在常规治疗基础上采用乌拉地尔治疗,观察组在常规治疗基础上采用依诺肝素钠联合乌拉地尔治疗。观察 2 组治疗前后凝血功能指标、血小板参数及活化标志物、血栓弹力图参数、血管内皮损伤指标水平,记录不良反应发生情况、妊娠不良事件发生情况及新生儿出生情况。**结果** 观察组治疗后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、反应时间(R)、凝血时间(K)均长于对照组,平均血小板体积(MPV)、血小板平均分布宽度(PDW)、纤维蛋白原(FIB)、CD41、CD61、CD62p、CD63、内皮素(ET)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平均低于对照组, α 角、最大振幅(MA)均小于对照组,前列腺素 E(PGE)、一氧化氮(NO)、血细胞计数(PLT)水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组治疗后 PT、PTT、TT、R、K 均长于同组治疗前,MPV、PDW、FIB、CD41、CD61、CD62p、CD63、ET、VCAM-1 水平均低于同组治疗前, α 角、MA 均小于同组治疗前,PGE、NO、PLT 水平均高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组妊娠不良事件总发生率(25.00%)低于对照组(53.85%),差异有统计学意义($\chi^2=9.059, P=0.003$)。2 组新生儿出生体质量、胎龄、阿氏评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乌拉地尔联合依诺肝素钠可减轻 HDP 患者血管内皮损伤,改善血液高凝状态,有利于预防妊娠相关不良事件发生。

关键词:乌拉地尔; 依诺肝素; 妊娠期高血压; 血栓弹力图; 血小板参数; 活化标志物; 内皮损伤; 凝血功能

中图法分类号:R714.24+6;R714.25 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)10-1384-06

Effect of enoxaparin sodium combined with urapidil on coagulation function indexes,vascular endothelial injury indexes and pregnancy outcome in patients with HDP*

LOU Juan, GU Chengmin[△], LI Yang, LU Huihong, FENG Min

Department of Obstetrics, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital,
Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract:**Objective** To explore the effects of enoxaparin sodium combined with urapidil on coagulation function indexes,vascular endothelial injury indexes and pregnancy outcomes in patients with HDP.**Methods** A total of 104 patients with HDP admitted to this hospital from January 2021 to May 2022 were selected as the research objects,and they were divided into observation group (52 cases) and control group (52 cases) by random number table method. The control group was treated with urapidil on the basis of conventional treatment,and the observation group was treated with enoxaparin sodium combined with urapidil on the basis of conventional treatment. The levels of coagulation function indexes,platelet parameters and activation markers,thromboelastography (TEG) parameters,and vascular endothelial injury indexes were observed before and after treatment in the two groups. The occurrence of adverse reactions,adverse events during pregnancy,and neonatal birth were recorded.**Results** After treatment, the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT),thrombin time (TT),reaction time (R) and clotting time (K) of the observation group were longer than those of the control group,the levels of mean platelet volume (MPV),mean platelet distribution width (PDW),fibrinogen (FIB),CD41,CD61,CD62p,CD63,endothelin (ET) and vascular cell adhesion molecule-1

* 基金项目:河北省秦皇岛市科学技术局市级自筹项目(202301A161)。
作者简介:姜娟,女,副主任医师,主要从事妊娠期高血压疾病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:77361805@qq.com。

(VCAM-1) in the observation group were lower than those in the control group, and the α Angle and maximum amplitude (MA) were lower than those in the control group, the levels of prostaglandin E (PGE), nitric oxide (NO) and blood cell count (PLT) in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PT, PTT, TT, R and K in the two groups were longer than those before treatment, the levels of MPV, PDW, FIB, CD41, CD61, CD62p, CD63, ET and VCAM-1 were lower than those before treatment, the α Angle and MA were lower than those before treatment, and the levels of PGE, NO and PLT were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of adverse pregnancy events in the observation group (25.00%) was lower than that in the control group (53.85%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.059, P = 0.003$). There was no significant difference in birth weight, gestational age, and Apgar score between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Urapidil combined with enoxaparin sodium can reduce vascular endothelial injury in patients with HDP, improve the hypercoagulable state of blood, and help prevent pregnancy-related adverse events.

Key words: urapidil; enoxaparin; hypertension during pregnancy; thromboelastography; platelet parameters; markers of activation; endothelial injury; coagulation function

妊娠期高血压(HDP)在妊娠期较为常见,其发生率占全部妊娠的 5%~10%,临床主要表现为妊娠期血压异常升高,若未及时进行干预,随着病情进展,孕妇血液黏滞度升高,可引发凝血功能障碍,导致胎盘缺血并引发各种胎盘病理变化,危及孕妇及胎儿生命安全^[1-2]。因此,及时积极接受降压、抗凝治疗对改善母婴结局具有积极意义。乌拉地尔是一种选择性 α_1 受体阻滞剂,可通过阻断突触后 α_1 受体,扩张血管,降低外周血管阻力,具有外周和中枢双重降压作用,在 HDP 治疗中具有独特优势^[3-4]。依诺肝素钠是一种低分子肝素,具有抗凝作用和溶血栓效果,能改善孕妇血凝状态,恢复胎盘血供,确保胎儿获得充足营养和氧气^[5-6]。但目前上述 2 种药物联合应用于 HDP 患者的治疗效果及安全性尚未得到充分的证实。因此,本研究探讨了依诺肝素钠联合乌拉地尔在 HDP 患者中的应用效果,对于优化治疗方案、提高母婴安全性具有重要意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 5 月本院收治的 HDP 患者 104 例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组(52 例)和对照组(52 例)。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)自然受孕;(3)符合 HDP 诊断标准^[7];(4)妊娠前血压水平正常;(5)年龄 20~38 岁;(6)孕周 ≤ 34 周;(7)意识清醒、精神正常。排除标准:(1)入组前使用过抗凝药物或影响血小板功能的药物;(2)对本研究药物过敏;(3)伴凝血功能异常;(4)合并消化道溃疡;(5)胎儿形态学检查或染色体异常;(6)伴心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(7)合并妊娠高危因素,如胎盘早剥、前置胎盘等;(8)存在全身感染性疾病;(9)存在人类免疫缺陷病毒、乙肝病

毒等感染;(10)合并恶性肿瘤。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(20200709)。

1.2 方法 收集所有患者临床资料,包括年龄、舒张压、收缩压、孕周、生育史、孕次。患者入院后常规监测血压状态,给予镇静解痉、吸氧,并指导患者保持充足睡眠,同时给予硝苯地平、叶酸等辅助治疗。

1.2.1 对照组 给予乌拉地尔注射液(国药准字 H20051889, 25 mg, 山东罗欣药业集团股份有限公司)治疗,取 100 mg 加入 30 mL 生理盐水,微量静脉泵入,初始速度为 2 mg/h,若患者无不良反应,逐渐加至 9 mg/h, 1 次/d。

1.2.2 观察组 在对照组基础上,给予依诺肝素钠注射液(国药准字 H20194081, 0.2 mL : 2 000 AXaIU, 常州千红生化制药股份有限公司),取 0.2 mL 皮下注射, 2 次/d,皮下注射,连续用药 5 d 后停药 2 d,以此为 1 个周期,此后重复。2 组均于预产期前 1 周停止治疗。治疗期间密切监测患者血尿常规、肝肾功能等,若出现异常立即停止用药,并予以对症处理。

1.3 血液标本采集 分别于入组当天、治疗后采集患者空腹时静脉血 8 mL,均各分为 4 管,每管 2 mL,将其分为 4 组,每组为入组当天、治疗后静脉血各 1 管,置于一 80 ℃ 环境中保存待用。

1.4 观察指标

1.4.1 凝血功能指标 将 1 组静脉血抗凝处理后离心(3 000 r/min, 10 min)分离血浆,采用全自动凝血分析仪(ST-compct 型,法国 Stgo 公司)黏度法检测纤维蛋白原(FIB)水平、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

1.4.2 血小板参数及血小板活化标志物 将 1 组静

脉血置于含枸橼酸钠抗凝剂的采血管中振荡混匀,分别取 5 μ L 加入含 CD41-PE、CD61-PE、CD62p-PE、CD63-PE 试管中,再加入磷酸盐(PBS)缓冲液 100 μ L,避光孵育 20 min,再加入 PBS 缓冲液 2 mL,采用流式细胞仪(BD FACSCanto II 型,美国 BD 公司)上机检测 CD41、CD61、CD62p、CD63 水平。采用全自动血细胞分析仪检测血小板计数(PLT),计算平均血小板体积(MPV)、血小板平均分布宽度(PDW)。

1.4.3 血栓弹力图(TEG)参数 将 1 组静脉血轻轻颠倒混匀,加入 0.2 mol/L 氧化钙 20 μ L,采用 TEG 分析仪(JLT6000 型,国科生物科技有限公司)检测治疗前后反应时间(R)、 α 角、最大振幅(MA)、凝血时间(K)。

1.4.4 内皮损伤指标 将 1 组静脉血抗凝处理后离心(3 000 r/min,10 min),取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清前列腺素 E(PGE)、一氧化氮(NO)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、内皮素(ET)水平,试剂盒均购自武汉菲越生物公司。

1.4.5 不良反应 比较 2 组用药期间不良反应发生情况,包括腹泻、皮疹、牙龈出血、恶心呕吐等。

1.4.6 妊娠不良事件 记录并比较 2 组早产、胎儿宫内生长受限、胎死宫内、羊水过少、子痫前期等妊娠不良事件发生情况。

1.4.7 新生儿出生情况 记录并比较 2 组新生儿阿氏(Apgar)评分、胎龄、新生儿出生体质量。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,组内比

较采用配对 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 观察组与对照组年龄、舒张压、收缩压、孕周、生育史、孕次等临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组凝血功能指标水平比较 2 组治疗前凝血功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 PT、APTT、TT 均长于对照组,FIB 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 PT、PTT、TT 均长于同组治疗前,FIB 水平低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组血小板参数及血小板活化标志物水平比较 2 组治疗前血小板参数及血小板活化标志物水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 CD41、CD61、CD62p、CD63、MPV、PDW 水平均低于对照组,PLT 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 CD41、CD61、CD62p、CD63、MPV、PDW 水平均低于同组治疗前,PLT 水平高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组 TEG 各参数指标比较 2 组治疗前 TEG 各参数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 R、K 均长于对照组, α 角、MA 均小于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 R、K 均长于同组治疗前, α 角、MA 均小于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	舒张压 (mmHg)	收缩压 (mmHg)	孕周 (周)	生育史		孕次 (次)
						经产妇	初产妇	
观察组	52	28.79 $\pm$ 3.96	95.25 $\pm$ 5.75	153.74 $\pm$ 9.62	29.14 $\pm$ 1.98	28(53.85)	24(46.15)	3.15 $\pm$ 0.68
对照组	52	29.24 $\pm$ 4.03	94.56 $\pm$ 6.20	155.16 $\pm$ 10.35	29.43 $\pm$ 1.85	25(48.08)	27(51.92)	3.00 $\pm$ 0.59
<i>t</i> / χ^2		-0.574	0.588	-0.725	-0.772	0.346		1.202
<i>P</i>		0.567	0.558	0.470	0.442	0.556		0.232

表 2 2 组凝血功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	9.56 $\pm$ 0.59	11.62 $\pm$ 0.41 ^a	26.89 $\pm$ 2.89	31.61 $\pm$ 2.32 ^a	4.12 $\pm$ 0.41	3.48 $\pm$ 0.34 ^a	11.89 $\pm$ 2.00	15.29 $\pm$ 1.63 ^a
对照组	52	9.49 $\pm$ 0.62	11.00 $\pm$ 0.38 ^a	26.92 $\pm$ 2.32	29.42 $\pm$ 1.89 ^a	4.07 $\pm$ 0.36	3.89 $\pm$ 0.29 ^a	11.90 $\pm$ 1.85	14.60 $\pm$ 1.70 ^a
<i>t</i>		0.590	7.998	-0.058	5.278	0.661	-6.616	-0.027	2.113
<i>P</i>		0.557	<0.001	0.954	<0.001	0.510	<0.001	0.979	0.037

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 2 组内皮损伤指标水平比较 2 组治疗前内皮损伤指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 ET、VCAM-1 水平均低于对照组,PGE、NO 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组治疗后 ET、VCAM-1 水平均低于同组治疗前,PGE、NO 水平均高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.6 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应发生

情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。
2.7 2 组妊娠不良事件发生情况比较 观察组妊娠不良事件总发生率(25.00%)低于对照组(53.85%),差异有统计学意义($\chi^2=9.059, P=0.003$)。见表 7。
2.8 2 组新生儿出生情况比较 排除胎死宫内、流产者后,2 组新生儿出生体质量、胎龄、Apgar 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 8。

表 3 2 组血小板参数及血小板活化标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD41		CD61		CD62p	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	97.00±4.13	93.65±3.14 ^a	98.47±3.75	94.52±3.27 ^a	8.69±1.14	4.42±0.98 ^a
对照组	52	97.12±3.86	95.13±2.75 ^a	98.86±4.00	96.24±4.12 ^a	8.59±1.32	5.67±1.00 ^a
t		−0.153	−2.557	−0.513	−2.358	0.413	−6.438
P		0.879	0.012	0.609	0.020	0.680	<0.001

组别	n	CD63		MPV(fL)		PLT($\times 10^9/L$)		PDW(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	10.96±1.65	5.63±1.00 ^a	13.78±3.12	10.68±2.32 ^a	148.96±24.32	176.32±18.24 ^a	18.10±2.67	13.65±2.10 ^a
对照组	52	10.82±1.34	7.49±1.29 ^a	14.70±2.96	12.33±2.10 ^a	145.32±27.89	160.35±20.76 ^a	17.32±2.75	15.18±2.45 ^a
t		0.475	−8.218	−1.543	−3.802	0.709	4.167	1.467	−3.419
P		0.636	<0.001	0.126	<0.001	0.480	<0.001	0.145	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 2 组 TEG 各参数指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	R(min)		K(min)		α 角(°)		MA(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	3.95±0.52	5.83±0.87 ^a	1.19±0.30	1.55±0.28 ^a	61.28±5.10	51.23±4.36 ^a	46.85±4.12	38.96±3.54 ^a
对照组	52	3.86±0.61	5.00±0.72 ^a	1.21±0.29	1.40±0.32 ^a	60.85±4.67	55.47±3.89 ^a	45.76±3.86	42.12±4.00 ^a
t		0.810	5.300	−0.346	2.544	0.448	−5.233	1.392	−4.266
P		0.420	<0.001	0.730	0.013	0.655	<0.001	0.167	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 2 组内皮损伤指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ET(ng/mL)		PGE(nmol/L)		NO(μ mol/L)		VCAM-1(μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	69.72±8.31	50.29±4.24 ^a	0.80±0.10	2.01±0.42 ^a	30.21±4.12	52.49±6.17 ^a	2.96±0.32	0.92±0.13 ^a
对照组	52	70.24±7.69	58.54±5.36 ^a	0.78±0.13	1.56±0.23 ^a	31.29±5.36	46.57±5.19 ^a	3.01±0.48	1.63±0.21 ^a
t		−0.331	−8.705	0.879	6.777	−1.152	5.295	−0.625	−20.730
P		0.741	<0.001	0.381	<0.001	0.252	<0.001	0.533	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表 6 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹泻	皮疹	牙龈出血	恶心呕吐	合计
观察组	52	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	2(3.85)	5(9.61)
对照组	52	1(1.92)	2(3.85)	0(0.00)	1(1.92)	4(7.69)

表 7 2 组妊娠相关不良事件发生情况比较[n(%)]									
组别	<i>n</i>	早产	胎儿宫内生长受限	胎死宫内	羊水过少	子痫前期	妊娠期肝内胆汁淤积症	流产	合计
观察组	52	3(5.76)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.85)	2(3.85)	0(0.00)	6(11.54)	13(25.00)
对照组	52	5(9.62)	2(3.85)	1(1.92)	3(5.77)	3(5.77)	1(1.92)	13(25.00)	28(53.85)

表 8 2 组新生儿出生情况比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	胎龄 (周)	新生儿出生 体质量(kg)	Apgar 评分(分)	
				出生后 1 min	出生后 5 min
观察组	46	38.96±1.48	3.12±0.52	9.10±0.40	9.67±0.28
对照组	38	38.74±1.79	3.20±0.63	9.13±0.36	9.58±0.30
<i>t</i>		0.683	−0.706	−0.402	1.582
<i>P</i>		0.496	0.482	0.689	0.117

3 讨 论

HDP 造成孕妇死亡占全部妊娠死亡的 10%~16%,已成为继产后大出血外导致孕妇死亡的第二大原因^[8]。近年来,由于我国生育政策的改变及人们生活、饮食等方面的变化,导致 HDP 发病率呈逐年升高趋势。多项研究表明,HDP 与母婴结局有关,其可导致孕妇出现血压升高、小动脉痉挛、胎盘血流量减少等,增加胎盘早剥、产后出血、早产等发生风险,也可导致围生期不良结局,如低出生体重、出生窒息、胎龄不足等^[9-10]。因此,积极探索高效科学的治疗方案以改变母婴结局一直是临床研究的重点。

HDP 发病机制复杂,外界环境、遗传等因素导致胎盘适应不良,致使胎盘发育缺陷、子宫螺旋动脉重塑不足、胎盘缺血等。胎盘缺血可促使大量毒素和可溶性分子进入母体循环,导致内皮细胞功能失衡,同时还可刺激活性氧、促炎性细胞因子等释放,引起器官组织血管内皮化,破坏内皮细胞功能,从而使血管收缩,血压升高^[11-13]。另外,血液浓缩、血管内皮损伤均可导致血小板聚集,促使微血栓形成,且随着病情进展,机体凝血、抗凝功能紊乱,可进一步增加围生期不良事件发生率^[14]。国外一项研究证实,妊娠期抗凝治疗能有效预防血栓形成,可避免妊娠不良结局^[15]。妊娠期血液高凝是正常生理现象,可避免生产时出血过多,但超出一定范围则成为 HDP 的重要发病因素。但有研究表明,HDP 患者与正常妊娠患者血液 PT、APTT、TT 等凝血状态指标无明显差异,推测是因为 PT、APTT、TT 灵敏度欠佳^[16]。血小板在凝血、止血过程中发挥重要作用,血小板被激活后释放血栓烷 A2(TXA2)等信息素,诱导更多血小板聚集活化,在凝血酶作用下,最终形成血栓。故血小板的活化与血栓的形成关系密切。此外,TEG 可动态评估凝血纤溶、血小板功能及抗凝治疗效果。本研究综合凝血常规指标、TEG 参数、血小板参数及活化标志物表达评

估本研究治疗方案对 HDP 孕妇凝血功能的影响,结果发现,治疗后 2 组常规凝血指标、血小板参数、血小板活化标志物及 TEG 参数较治疗前均明显改善,且观察组改善更明显,提示依诺肝素钠联合乌拉地尔能有效改善 HDP 孕妇血液高凝状态。分析其原因在于,乌拉地尔能有效降低血压,减轻 HDP 孕妇的血管压力,从而改善胎盘供血,减少因胎盘缺血导致的内皮细胞功能失衡和缩血管物质增加,进而降低血压,同时,乌拉地尔还能扩张血管,降低外周血管阻力,进一步改善血液循环,减轻血液浓缩和高凝状态。而依诺肝素钠能通过小分子肝素与凝血酶Ⅲ形成复合物,抑制凝血酶的活性,产生凝血效应,并可保护血管内皮细胞,促使血管活性物质和血管紧张素灭活,从而避免血管过度收缩,缓解血管压力。二者联合能产生协同作用,共同阻断血液内凝血机制被弥散性激活,产生抗凝效果^[17-18]。JACOBSON 等^[19]研究发现,较单一阿司匹林治疗相比,依诺肝素钠与乌拉地尔联合能进一步降低妊娠丢失率,表明联合用药具有一定优势。

既往研究表明,血管压力长期处于高水平状态可导致血管内皮损伤,继而引起血小板活化,为血栓形成奠定基础^[20]。血管内皮细胞具有动态调节特性,ET 具有强烈的收缩血管作用;VCAM-1 表达于内皮细胞表面,可反映血管内皮损伤程度;PGE 具有广泛生物活性,可抑制 TXA2 合成,且能升高血小板内鸟氨酸环化酶(cAMP)水平,从而对抗血栓收缩及血栓形成;NO 是内皮细胞产生的舒血管因子,可通过激活 cAMP 调控血管舒张^[21-22]。本研究结果显示,观察组治疗后 ET、VCAM-1 水平较对照组降低,PGE、NO 水平较对照组升高,表明依诺肝素钠联合乌拉地尔可减轻血管内皮损伤。邓乾葆等^[23]认为,低分子肝素可通过上调 B 细胞淋巴瘤因子 2 等抗凋亡相关蛋白表达,对抗 caspase-3、Bax 等促凋亡蛋白表达,从而抑制内皮细胞损伤,有助于保护内皮细胞的完整性。这可能是联合依诺肝素钠能进一步减轻产妇血管内皮损伤的重要原因之一。此外,本研究发现联合用药后妊娠不良事件发生率明显降低,且 2 组药物不良反应发生率无明显差异,提示联合治疗安全性与可行性较高。

综上所述,依诺肝素钠联合乌拉地尔能预防 HDP 患者血液高凝,避免血管内皮受损,从而可避免

妊娠不良事件发生,理论上有利于改善母婴结局,但本研究中,新生儿出生情况未见有较大差异,可能与本研究样本量小有关,故还需增加研究病例数,以进一步探讨本研究方案是否能改善新生儿结局。

参考文献

[1] 张永妍,李佳杰,刘腾. 妊娠期高血压疾病患者产后发生高血压的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10):2357-2359.

[2] WU P, GREEN M, MYERS J E. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. BMJ, 2023, 381: e071653.

[3] AWALUDIN A, RAHAYU C, DAUD N A A, et al. Anti-hypertensive medications for severe hypertension in pregnancy: a systematic review and Meta-analysis[J]. Health-care(Basel), 2022, 10(2): 325.

[4] LEWEK J, BIELECKA D A, MACIEJEWSKI M, et al. Pharmacological management of malignant hypertension[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(10): 1189-1192.

[5] 洪苏秒,张勋锋,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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 颜雪梅,孔繁娟,王爱华,等. 2012—2019 年妊娠期高血压疾病流行现状及妊娠结局分析[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 252-256.

[9] MUGLIA L J, BENHALIMA K, TONG S, et al. Maternal factors during pregnancy influencing maternal, fetal, and childhood outcomes[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 418.

[10] BELLO N A, ZHOU H, CHEETHAM T C, et al. Prevalence of hypertension among pregnant women when using the 2017 American college of cardiology/American heart association blood pressure guidelines and association with maternal and fetal outcomes[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(3): e213808.

[11] QU H M, KHALIL R A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(3): H661-H681.

[12] ARCE-LÓPEZ K L, IGLESIAS-LEBOREIRO J, BERN-ÁRDEZ-ZAPATA I, et al. Hematological disorders in preterm newborns born to mothers with pregnancy-induced hypertension[J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2022,

79(6):363-368.

[13] DELLA T M, SUTHERLAND M B, DIGIOVANNI L M. Pearls in clinical obstetrics: challenges in anticoagulation in pregnancy[J]. Minerva Ginecol, 2019, 71(2): 125-132.

[14] MIDDELDORP S, NAUE C, THROMBOPHILIA K C. Thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom[J]. Hamostaseologie, 2022, 42(1): 54-64.

[15] GOJNIC M G, DUGALIC S V, STEFANOVIC A O, et al. Combined hereditary thrombophilias are responsible for poor placental vascularization development and low molecular weight heparins (LMWH) prevent adverse pregnancy outcomes in these patients[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(22): 4346-4353.

[16] 王秋霞,王义. 妊娠期高血压疾病患者血栓前状态及凝血功能指标变化的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(6): 975-979.

[17] LÓPEZ P V, TEBAR C M, MESA R J, et al. Management of hypertensive crisis with clevidipine in the perioperative setting of a critically ill patient, non-responder to high doses of nitroglycerin, labetalol, urapidil, doxazosin and furosemide[J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed), 2021, 68(4): 239-240.

[18] 胡燕,杜二球. 硝苯地平联合依诺肝素钠对妊娠期高血压患者 miR-126 和 miR-181b 表达水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(20): 3869-3872.

[19] JACOBSON B, RAMBIRITCH V, PAEK D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and Meta-analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37(1): 27-40.

[20] WU J J, ZHANG D M, HU L L, et al. Paeoniflorin alleviates NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced gestational hypertension and upregulates silent information regulator 2 related enzyme 1 (SIRT1) to reduce H₂O₂-induced endothelial cell damage[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 2248-2258.

[21] 刘怀昌,肖磊,徐智立,等. 妊娠期高血压疾病对孕妇动脉弹性和血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 372-375.

[22] TRONCOSO M F, ORTIZ-QUINTERO J, GARRIDO-MORENO V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(9): 166170.

[23] 邓乾葆,张忠霞,王茹,等. 低分子肝素改善子痫前期中的内皮损伤的机制研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(9): 68-73.