

低分子肝素对子痫前期患者激肽释放酶基因表达水平的影响

刘 凜,孟晓东

[摘要] **目的:**探讨低分子肝素对子痫前期患者激肽释放酶基因表达的影响。**方法:**将 96 例子痫前期患者采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 48 例。对照组给予常规治疗,观察组患者在此基础上给予低分子肝素 0.3 ~ 0.4 mL,皮下注射,每天 1 次,直至分娩前 12 ~ 24 h 止。比较 2 组患者的血压、24 h 尿量、尿蛋白定量、血小板、凝血功能、母婴结局和激肽释放酶基因表达情况。**结果:**观察组患者收缩压、舒张压及尿蛋白定量均明显低于对照组 ($P < 0.01$),24 h 尿量显著高于对照组 ($P < 0.01$)。2 组患者血小板、纤维蛋白原、凝血酶原时间和凝血酶时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),观察组患者 D-二聚体水平显著低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组患者新生儿胎龄、体质量及延长妊娠时间均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后观察组患者血液、胎盘和尿中激肽释放酶基因表达水平均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**低分子肝素能够有效促进子痫前期患者激肽释放酶基因表达水平升高,改善母婴结局。

[关键词] 子痫前期;低分子肝素;D-二聚体;激肽释放酶

[中图分类号] R 714.244

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.04.025

The effect of low molecular weight heparin on kallikrein level in patients with preeclampsia

LIU Lin, MENG Xiao-dong

(Department of Obstetrics and Gynecology, Fushun Central Hospital, Fushun Liaoning 113006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of low molecular weight heparin on kallikrein level in patients with preeclampsia. **Methods:** Ninety-six patients with preeclampsia were divided into the observation group and control group by random number table method (48 cases each group). The control group were treated with conventional therapy, the observation group were additionally treated with 0.3 to 0.4 mL of low molecular weight heparin by subcutaneous injection based on the conventional therapy, once a day, up to before 12 to 24 h of delivery. The blood pressure, 24 h urine volume, urine protein quantity, blood platelet, coagulation function, maternal and neonatal outcomes and pregnancy outcome and kallikrein expression between the two groups were compared. **Results:** After the treatment, the systolic pressure, diastolic pressure and urine protein quantity in observation group were obviously lower than those in control group ($P < 0.01$). The 24 h urine volume in observation group was obviously higher than that in control group ($P < 0.01$). The differences of the blood platelet, fibrinogen, prothrombin time and thrombin time between two groups were not statistically significant after treatment ($P > 0.05$). The D-dimer level in observation group was obviously lower than that in control group after treatment ($P < 0.01$). The gestational age, neonatal birth weight and prolonged pregnancy time in observation group were obviously higher than those in control group after treatment ($P < 0.01$). The kallikrein levels in the blood, placenta and urine in observation group were obviously higher than those in control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusions:** The low molecular weight heparin can effectively enhance the kallikrein level in patients with preeclampsia, and improve the maternal and neonatal outcomes.

[Key words] preeclampsia; low molecular weight heparin; D-dimer; kallikrein

子痫前期是妊娠期女性在妊娠 20 周后出现的高血压、蛋白尿并存的一种疾病,对母婴健康威胁很大,是导致孕产妇和围生期新生儿发病和死亡的重要原因^[1]。对子痫前期进行积极有效的预防和治疗是高危妊娠管理的重要部分^[2]。低分子肝素是一种相对分子质量仅为普通肝素 1/3 的肝素,胎儿的不良反应很少^[3]。本研究采用低分子肝素治疗子痫前期,并观察其对患者激肽释放酶基因表达水

平的影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已得到本院医学伦理委员会批准。选取 2013 年 12 月至 2014 年 12 月在我科接受治疗的子痫前期患者 96 例为研究对象,采用随机数字表法按就诊顺序分为观察组与对照组,各 48 例。对照组年龄 19 ~ 37 岁,孕周 31 ~ 38 周,体质量 52 ~ 89 kg;观察组年龄 20 ~ 38 岁,孕周 30 ~ 37 周,体质量 51 ~ 87 kg。2 组患者年龄、孕周、体质量等一般资料均具有可比性。

1.2 方法 对照组患者采取常规治疗,包括解痉、

镇静、降血压,必要时给予 25% 硫酸镁(哈药集团三精制药股份有限公司,国药准字:H23022445)30 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL,微量泵入,每天 2 次。观察组在常规治疗的基础上,加低分子肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字:H20060191)0.3~0.4 mL,皮下注射,每天 1 次,直至分娩前 12~24 h 停止。

1.3 观察指标 检测 2 组孕妇治疗后的收缩压、舒张压、24 h 尿量和尿蛋白定量^[4];比较 2 组患者血小板和凝血功能,包括血浆纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和 D-二聚体情况^[5]。分析 2 组患者胎心异常、羊水浑浊、新生儿重度窒息发生率及新生儿胎龄、体质量、产后出血量和延长妊娠时间^[6];对比 2 组患者血液、胎盘、尿液中激肽释放酶基因的表达水平^[7]。激肽释放酶基因检测严格按照酶底物 S2266 使用说明书进行,在 405 nm 处,721 分光光度计测量吸光度(A 值),再根据 A 值计算酶活性,1 U/L=9.55×A 值。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后血压、尿蛋白定量和 24 h 尿量比较 观察组患者收缩压、舒张压及尿蛋白定量均显著低于对照组($P < 0.01$),而 24 h 尿量明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 2 组患者血压、尿蛋白定量和 24 h 尿量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	尿蛋白定量/ (mg/24 h)	24 h 尿量/mL
对照组	48	162 ± 9	102 ± 6	2 405 ± 779	1 826 ± 543
观察组	48	132 ± 7	86 ± 5	965 ± 407	4 035 ± 342
<i>t</i>	—	18.23	14.19	11.35	23.85
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 2 组患者治疗后血小板与凝血功能情况比较 观察组患者 D-二聚体水平显著低于对照组($P < 0.01$),而 2 组患者血小板、FIB、PT 和 TT 差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

表 2 2 组治疗后患者血小板与凝血功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	血小板/ ($\times 10^9/L$)	FIB/ (g/L)	PT/s	TT/s	D-二聚体/ (mg/L)
对照组	48	276 ± 120	4.43 ± 0.79	10.72 ± 1.12	19.84 ± 1.64	2.09 ± 0.55
观察组	48	238 ± 95	4.28 ± 0.64	10.51 ± 1.02	20.23 ± 1.72	0.66 ± 0.28
<i>t</i>	—	1.72	1.02	0.96	1.14	16.05
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

2.3 2 组患者治疗后母婴结局情况比较 2 组患者胎心音异常、羊水浑浊和新生儿重度窒息发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3);观察组患者新生儿胎龄、体质量及延长妊娠时间均明显高于对照组($P < 0.01$),而 2 组患者产后出血量差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

表 3 2 组患者治疗后母婴结局情况比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	胎心异常	羊水浑浊	新生儿重度窒息
对照组	48	2(4.17)	5(10.42)	3(6.25)
观察组	48	1(2.08)	4(8.33)	2(4.17)
合计	96	3(3.13)	9(9.38)	5(5.21)
χ^2	—	0.00	0.00	0.00
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 2 组患者治疗后母婴结局情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	新生儿 胎龄/周	新生儿 体质量/g	产后 出血量/mL	延长妊娠 时间/d
对照组	48	32.28 ± 1.42	1 253 ± 445	455 ± 155	4.50 ± 1.60
观察组	48	35.67 ± 2.74	1 795 ± 495	495 ± 225	20.23 ± 1.50
<i>t</i>	—	7.61	5.64	1.01	49.69
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

2.4 2 组患者治疗前后激肽释放酶基因表达变化比较 2 组患者治疗前血液和尿中激肽释放酶基因表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者治疗后血液、胎盘及尿中激肽释放酶基因表达水平均明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 5)。

表 5 2 组患者治疗前后激肽释放酶基因表达变化比较

分组	<i>n</i>	血液/ (KKDNA/ β -athin)	胎盘/ (KKDNA/ β -athin)	尿液/ (U/L)
治疗前($\bar{x} \pm s$)				
对照组	48	0.843 ± 0.042	—	0.913 ± 0.425
观察组	48	0.835 ± 0.138	—	0.924 ± 0.426
<i>t</i>	—	0.38	—	0.13
<i>P</i>	—	>0.05	—	>0.05
治疗后($\bar{d} \pm s_d$)				
对照组	48	0.009 ± 0.037	0.824 ± 0.052	0.079 ± 0.021
观察组	48	0.110 ± 0.068	0.935 ± 0.073	0.599 ± 0.043
<i>t</i>	—	9.04	8.58	75.28
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

孕妇妊娠期高血压的发病机制尚不明确,可能的主要病因为免疫机制、血管内皮细胞受损、遗传因

素等^[8]。子痫前期作为妊娠期高血压疾病的一种,发病机制同样不明确,目前寻找延长孕周、降低并发症发生率的方法是研究的重点^[9]。低分子肝素的主要作用为抗血栓形成、抗凝,主要通过普通肝素解聚而形成^[10]。低分子肝素不能够通过胎盘,因此不会对胎儿造成负面影响^[11]。研究^[12]发现,低分子肝素治疗子痫前期具有以下优点:(1)抗凝血因子Xa活性强,并且具有抗凝血因子IIa、抗凝血酶的作用。(2)抗凝作用具有可预测性,在药物治疗时无需严密监测^[13]。

本研究中,对照组患者给予常规治疗,观察组患者常规治疗结合低分子肝素治疗。结果显示,观察组患者收缩压、舒张压、尿蛋白定量均显著低于对照组,且24 h尿量明显高于对照组($P < 0.01$)。提示低分子肝素可使血管扩张,改善体内微循环,并且能够降低血液黏稠度,能够通过降低肾血管阻力最终起到降低血压的作用,并且能够有效恢复尿蛋白定量水平,增加尿量。本研究中,观察组患者D-二聚体水平显著低于对照组($P < 0.01$)。提示低分子肝素能够有效降低D-二聚体水平,避免血栓形成,改善凝血指标。结果还显示,观察组患者的新生儿胎龄、体质量及延长妊娠时间均显著高于对照组($P < 0.01$),说明低分子肝素治疗可有效延长子痫前期患者的孕周,改善围生儿预后,疗效显著。

生物学研究^[14]认为,组织激肽释放酶裂解低分子质量激肽原生成具有血管活性的激肽,与缓激肽 β_2 受体结合产生广泛的生理效应,可起到扩张血管、改善机体微循环、促进细胞生长、降低肾血管阻力、增加肾血流,最终降低血压等作用^[15]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者血液、胎盘及尿中激肽释放酶基因表达水平均显著高于对照组($P < 0.01$),提示低分子肝素可促进外源性激肽释放酶通过激活体内激肽释放酶-激肽系统,进而有效提

高激肽释放酶基因表达水平,起到一系列的生理效应。

[参 考 文 献]

- [1] 曹南南,顾蔚蓉. 妊娠子宫内环境变化与子痫前期发病的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2014,23(8):656.
- [2] 王会芝,宋凤丽,刚君,等. 对子痫前期孕妇实施规范化管理的临床研究[J]. 中国医刊,2014,49(8):42.
- [3] 刘芬,马玉燕,邢玉桂. 复方丹注射液和低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的围产结局分析[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(1):13.
- [4] 夏艳梅,张雷,周辉. 低分子肝素对重度子痫前期患者临床症状和VEGF表达的影响[J]. 西部医学,2014,26(5):573.
- [5] 樊柳宜,郭冬瑾,林敏. 重度子痫前期患者凝血功能及血生化指标变化分析[J]. 广西医学,2013,35(8):1025.
- [6] 曾艳华. 不同程度子痫前期影响妊娠结局的观察[J]. 赣南医学院学报,2014,34(6):953.
- [7] 张娜娜,吕英璞,郭清,等. 硫酸镁联合酚妥拉明、低分子肝素钙治疗早发型重度子痫前期的临床研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(25):4118.
- [8] 王挺,连炬飞,周永贤,等. 联合检测Hcy、Cysc及hs-CRP对妊娠期高血压疾病的意义[J]. 热带医学杂志,2014,14(12):1570.
- [9] 柯泉,曾利. 阿魏酸钠对子痫前期患者胎盘组织MIF及氧化应激的影响[J]. 中国实验诊断学,2015,19(1):76.
- [10] 刘章,姬胜利,王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J]. 药物生物技术,2014,21(6):573.
- [11] 白雪,蔺莉. 不同剂量低分子肝素辅助治疗重度子痫前期的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志,2014,15(3):202.
- [12] 姜艳艳,廖春燕,李淑芳. 低分子肝素对子痫前期患者凝血功能的影响[J]. 中国当代医药,2015,22(3):118.
- [13] WANG S, HU S, ZHONG M. Proteomic investigation of the severe preeclampsia treatment by low molecular weight heparin [J]. Clin Exp Obstet Gynecol,2014,41(6):620.
- [14] 潘玮,朱鹏立,余惠珍. 组织激肽释放酶与基质金属蛋白酶抑制剂在血管重构中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2014,35(4):498.
- [15] 孙秀荣,曾姝丽,苏放明. 胰激肽释放酶治疗子痫前期的疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(9):1432.

(本文编辑 马启)