

# 低分子肝素联合拉贝洛尔治疗子痫前期的研究进展

夏依达·阿里木, 朱启英, 武建利

新疆医科大学第一附属医院产科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

子痫前期(preeclampsia, PE)是与妊娠相关的多系统疾病, 临床表现为妊娠20周后发生的高血压、蛋白尿、肝肾功能损害和胎盘功能障碍等, 严重危及母胎生命安全, 是导致我国孕产妇围产期发病率和死亡率增加的主要原因。目前考虑子痫前期不良妊娠结局的发生与妊娠期高凝状态相关, 故临床上常使用降压药物及低剂量抗凝药物等进行治疗。本文对低分子肝素联合拉贝洛尔对子痫前期的疗效评价进行综述。

## 关键词

低分子肝素, 拉贝洛尔, 子痫前期

## To Evaluate the Efficacy of Low Molecular Weight Heparin Combined with Labetalol in the Treatment of Preeclampsia

Xayida·Alim, Qiying Zhu, Jianli Wu

Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related multisystem disease, characterized by hypertension, proteinuria, liver and kidney dysfunction and placental dysfunction after 20 weeks of gestation, which seriously endanger the life of the mother and fetus and is the main cause of increasing pe-

rinatal morbidity and mortality of pregnant women in China. At present, it is considered that the occurrence of adverse pregnancy outcomes of preeclampsia is related to hypercoagulable state during pregnancy, so antihypertensive drugs and low-dose anticoagulant drugs are used for clinical treatment. This article reviews the efficacy of low molecular weight heparin combined with labetalol in the treatment of preeclampsia.

## Keywords

Low Molecular Weight Heparin, Labetalol, Preeclampsia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

子痫前期是妊娠期高血压的类型之一，是一种多系统进展性疾病[1]，对于其根本病因众说纷纭，然其基础病理生理变化目前国内外大多专家认同“两阶段理论”[2]，第一阶段即是在妊娠早期滋养细胞侵袭受损，子宫螺旋动脉重铸不足，胎盘灌注不足，造成胎盘缺血缺氧释放胎盘细胞因子进入母体循环系统；第二阶段是胎盘细胞因子诱发全身炎症级联效应和血管内皮系统损伤[3]，进而促进内源性促凝物质释放，引发血管痉挛及血栓等[4]。子痫前期的早期筛查及干预治疗始终是围产领域的研究热点。截至目前，临床上对于子痫前期，降压，解痉，尽早终止妊娠、娩出胎盘为主要治疗方法[5]，然而，想要尽可能减少子痫前期对母儿的影响，还需尽早药物干预。王淑娟通过对 54 例早发型重度子痫前期孕产妇进行数据处理及分析得出早期药物预防有助于减少子痫、胎盘早剥等可能导致母儿死亡的严重并发症出现[6]，可有效改善母婴结局。临床上大多使用降压药物及抗凝药物进行干预，但所选药物及剂量仍难统一[7]。这篇文章仅对子痫前期低分子肝素及拉贝洛尔联合用药对母婴结局的影响进行系统性的分析及综述。

## 2. 子痫前期的治疗

子痫前期常发生在孕 20 周以后，表现为血压升高，蛋白尿，头疼等不适[8]，持续发展甚至出现肾损伤，肝功能损伤，神经系统并发症，胎儿生长受限，死胎等不良母婴结局。故尽早进行筛查及治疗显得尤为关键。在子痫前期的诊疗过程中，需要注意血管内皮细胞受损情况、胎盘血流灌注情况[9]，子痫前期的发生、进展过程中，由于胎盘血流灌注不足，导致大量炎性递质的释放，进而导致内皮损伤[10]。血管内皮细胞受损能够激活凝血因子，出现血小板凝聚的情况，导致子痫前期产妇处于血液高凝状态，增加了微血栓的形成风险，容易出现胎盘缺氧的情况[11]。目前，在临床治疗方面，干预的目的在于将血压保持在稳定的水平中，从而达到调整胎盘、降低死亡率的目的。同时临床上对于具有高危因素的孕妇需加强孕期检查，并及时做出科学合理的干预。然而，目前我国对于子痫前期的预防尚无统一方案，尤其具备高危因素者，这仍是我们需要努力的方向[12]。在积极预防的同时需注意尽可能提供规范化的孕期保健，进行严密监测，尽早干预。希望随着医学研究技术的进步及各项资源的充分整合利用[13]，可以使得我们对子痫前期这个妇产科医师及与产妇共同面临的难题有进一步得到认识，并且能为众多医师的干预方案提供更有效的参考[14]。

### 3. 低分子肝素在子痫前期治疗中的应用

目前临床上对于低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)的应用常见于以下几点:1) 静脉血栓。2) 胎儿生长受限。3) 凝血功能障碍。4) 肾病综合征。5) 支气管肺炎。其中对于第2点,虽然大量的单中心试验研究结果均显示 LMWH 具有预防胎儿生长受限的作用[14],但少部分多中心试验荟萃分析并未证实 LMWH 可以于预防胎儿生长受限[15],因此,对于 LMWH 是否可以治疗胎儿生长受限,日后仍需开展大量的多中心前瞻性研究[16]。

在围产医学领域,近年来对于子痫前期预防的突破性研究是低分子肝素对于子痫前期的预防作用[17]。低分子肝素是普通肝素通过酶或化学解聚过程产生的小分子片段产物,在临床多用于预防深静脉血栓[18]。在预防子痫前期中,低分子肝素通过抗凝作用,以增强全身脏器血流灌注,从而减少胎盘小动脉血栓的发生。郭丽等人分析认为,可能是由于低分子肝素可抑制凝血途径下游因子的活化,以改善血液高凝倾向,或者刺激内皮细胞释放组织因子抑制物,改善血管内皮功能[19],有效逆转子痫前期引起的全身血管功能障碍,进而有效预防子痫前期的发生。低分子肝素半衰期长,生物利用率高,应用安全性高[20],可作为预防孕妇血栓的有效药物。张龙华等人则提出低分子肝素能够增加胎盘重量,还能够增加新生儿的体重,使新生儿的早产率降低,改善新生儿结局[21]。低分子肝素不通过胎盘屏障,不会对胎儿产生毒性作用,且不会产生致畸性,具有安全可靠的优势[22]。综上所述,低分子肝素在妊娠中晚期胎儿生长受限治疗中效果显著,能够显著改善脐带动脉血流情况,且能够有效降低新生儿窒息率及早产儿发生率,值得临床推广与应用[23]。同时部分研究显示,低分子肝素在预防子痫前期应用中,孕妇可能出现骨质疏松、血小板减少等并发症,但其具体的作用需要进一步探究证实[24]。

### 4. 拉贝洛尔在子痫前期治疗中的应用

拉贝洛尔属于一种水杨酰胺衍生物,可选择性阻断 $\beta$ 肾上腺素能受体,还具有选择性 $\alpha$ 肾上腺素受体拮抗作用,可降低外周血管阻力,同时还具有保护血管内皮细胞的作用[25]。药物进入人体后在扩张血管、减轻血管壁压力等方面的效果明显,可在一定程度上改善妊娠高血压综合征孕妇微循环和内脏血液注入,改善孕妇的血流动态指标[26]。张婷婷更是提出拉贝洛尔不会影响机体肾与胎盘的血流量,同时可以抗血小板凝集,继而促使胎儿肺部尽快成熟[27]。拉贝洛尔作为降压药物,在临床上用于治疗各类型的高血压,而且在治疗后不良反应少见,而在静脉注射中更可以缓解患者高血压危象[28],但是拉贝洛尔静脉滴注在孕妇与儿童之间是禁用的,因此,针对子痫前期患者而言,拉贝洛尔的应用方式为口服给药。但是单用拉贝洛尔虽降压效果理想,但改善凝血功能方面仍欠缺。故近年来有多人提出拉贝洛尔与低分子肝素联合用药,对于子痫前期孕妇治疗效果理想。

### 5. 联合用药评价

拉贝洛尔可与血管平滑肌 $\alpha_1$ 受体与 $\beta$ 受体结合,从而发挥拮抗作用,舒张血管平滑肌的同时提升血管平滑肌细胞膜稳定性,进而降低外周阻力,改善心肾供血以及胎盘供血量,为胎儿正常发育创造有利环境,减少母婴不良事件发生率。低分子肝素药物成分具有抗凝血因子 xa 活性的多糖物质,该品是从牛肺、猪肠中提取而来,可降与 D-二聚体结合,从而抑制凝血,该品生物利用度约为普通肝素的 3 倍,静脉给药后药效可持续 12 小时。拉贝洛尔生物利用程度较高且首过效应低;低分子肝素钠的半衰期长,抗凝作用稳定,且无需经过胎盘,用药相对安全可靠。陈瑞婷的研究结果提示低分子肝素钠联合拉贝洛尔治疗有助于调节子宫动脉血流。降压治疗是子痫前期患者的主要干预措施,虽能将患者的血压水平控制在合理范围内,但会影响到周身血液循环和血流动力学,甚至加剧对胎儿的损害[29]。低分子肝素钠分子量较低,不易被灭活,其可通过竞争性结合硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,提升血清中可溶性血管内皮生长因

子受体-1 水平, 从而减轻对血管内皮功能的损伤, 或作用于血管, 延长部分凝血酶时间, 增加有效循环血流量, 从而促进子宫动脉血流循环, 同时还能增强机体纤溶活性, 降低血液黏度, 最大限度恢复血液循环系统, 进而增强机体免疫。两者联合治疗既能弥补单一应用拉贝洛尔治疗的不足之处, 还能促使两者发挥协同效应, 充分展现各自的优势[30]。

## 6. 结论

综上所述, 对于子痫前期孕妇, 拉贝洛尔联合低分子肝素用药可抑制炎症反应, 降低外周血管阻力, 减缓动脉痉挛, 促进胎儿成熟, 进而优化母婴结局, 获得满意的治疗效果。但目前对于药物具体用药剂量及给药时间仍存在争议, 若能更好的早期干预, 则会获得更佳的母婴结局。

## 参考文献

- [1] 李介岩, 侯磊. 低分子肝素预防子痫前期的研究进展[J]. 武警医学, 2023, 34(7): 634-638. <https://doi.org/10.14010/j.cnki.wjyx.2023.07.002>
- [2] 郑路路, 马建彩, 张丽娜, 等. 早发型重度子痫前期患者同型半胱氨酸、血栓弹力图及凝血指标检测的临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 172-176+181. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-8189.2023.01.037>
- [3] 王淑娟. 低分子肝素联合拉贝洛尔治疗早发型重度子痫前期的临床疗效探讨[J]. 北方药学, 2023, 20(6): 175-177. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8351.2023.06.059>
- [4] 罗苗苗, 南延荣, 都燕. 低分子肝素联合硫酸镁及小剂量阿司匹林对早发型重度子痫前期患者子宫动脉血流及NLR、hs-CRP、PCT水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(29): 129-132. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202329033>
- [5] 苏淑焯. 低分子肝素联合阿司匹林治疗子痫前期对患者妊娠结局、内皮损伤及胎盘血流灌注的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(17): 98-101. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.17.029>
- [6] 王黎. 拉贝洛尔配合低分子肝素对早发型重度子痫前期疗效及母婴结局的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(1): 11-13. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8803.2023.01.004>
- [7] 陈茹茹, 罗厚江, 杨军. 低分子量肝素作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2021, 59(6): 182-186.
- [8] 张龙华, 周杰. 低分子肝素在妊娠中晚期胎儿生长受限治疗中的作用评价[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(3): 52-54. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8803.2023.03.015>
- [9] 孔玲. 拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压的治疗作用分析[J]. 健康女性, 2021(37): 92.
- [10] 杨颖莉, 陈素云. 盐酸拉贝洛尔联合硫酸镁对妊娠期高血压患者的临床作用分析[J]. 中外医疗, 2023, 42(2): 111-115. <https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.02.111>
- [11] 张婷婷. 妊高症中硫酸镁拉贝洛尔的药理分析[J]. 中国保健营养, 2020, 30(36): 281.
- [12] 马艳艳, 刘春华. 低分子肝素钙联合硫酸镁治疗胎儿生长受限作用机制探讨[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(14): 1612-1615. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2022.14.015>
- [13] 陈瑞婷. 低分子肝素钠配合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者的效果分析[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(2): 10-12. [https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3015\(x\).2023.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3015(x).2023.02.003)
- [14] Filipek, A. and Jurewicz, E. (2018) Preeclampsia—A Disease of Pregnant Women. *Postepy Biochemii*, **64**, 232-229. <https://doi.org/10.18388/pb.2018.146>
- [15] 吴敏, 朱宝菊, 李桃英. 阿司匹林联合低分子肝素对子痫前期合并胎儿生长受限患者的治疗效果[J]. 河南医学研究, 2022, 31(18): 3399-3402.
- [16] 莫琳玲, 彭丹, 宋金玲, 等. 低分子肝素与小剂量阿司匹林治疗复发性流产血栓前状态的效果及其免疫调节作用研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(9): 81-85. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1993.2022.09.021>
- [17] 朱逸星. 拉贝洛尔联合硫酸镁对妊娠期高血压的治疗价值及症状改善作用评价[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(35): 12-14. [https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3015\(x\).2021.35.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3015(x).2021.35.003)
- [18] 梁维经, 刘军现. 拉贝洛尔联合硫酸镁在妊娠期高血压治疗中作用分析[J]. 妇幼护理, 2023, 3(17): 4269-4271, 4278.
- [19] 严春红. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠高血压综合征孕妇的效果及对血压水平的改善作用[J]. 母婴世界,

2023(16): 73-75.

- [20] 王桂青, 丁竟成, 熊辉. 拉贝洛尔联合低分子肝素强化方案治疗子痫前期合并胎儿生长受限的疗效观察[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(11): 125-130. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2023.11.019>
- [21] 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. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-8189.2022.06.009>
- [22] Peng, M., Xiao, S., Zhang, W., et al. (2023) Chitosan-Low Molecular Weight Heparin Sodium Nanoparticles Regulate Treg/Th17 Immune Balance and Inflammation at the Maternal-Fetal Interface to Ameliorate Pre-Eclampsia by HB-EGF. *Advanced Therapeutics*, **6**, Article ID: 2300145. <https://doi.org/10.1002/adtp.202300145>
- [23] Computational and Mathematical Methods in Medicine (2023) Retracted: Efficacy of Low Molecular Heparin on Preeclampsia by Inhibiting Apoptosis of Trophoblasts via the p38MAPK Signaling Pathway. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2023**, Article ID: 9794675. <https://doi.org/10.1155/2023/9794675>
- [24] Zheng, L., Xia, B., Yuan, Y., Wang, Y. and Wang, Y. (2022) Low-Molecular-Weight Heparin in Addition to Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1073148. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1073148>
- [25] Scott, G., Gillon, T.E., Pels, A., von Dadelszen, P. and Magee, L.A. (2022) Guidelines-Similarities and Dissimilarities: A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines for Pregnancy Hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, S1222-S1236. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.018>
- [26] Wang, N.N., Feng, C., Sun, M.H. and Pu, Y. (2022) Analysis on Clinical Outcomes of Low-Molecular Weight Heparin Combined with Magnesium Sulfate in Patients with Pre-Eclampsia. *Iranian Journal of Public Health*, **51**, 1067-1075.
- [27] 李妍. 拉贝洛尔对重度子痫前期患者血压、24 h 尿蛋白水平及分娩结局的影响[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(12): 105-107. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.12.029>
- [28] 彭丽. 低分子肝素联合拉贝洛尔治疗早发型重度子痫前期的临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(23): 38-40+92. <https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2022.23.011>
- [29] 李玉洁, 王彩霞, 许晴, 等. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型子痫前期患者的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(20): 3039-3042.
- [30] 李维真, 陈厚运. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期患者的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1214-1217. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.07.015>