

• 短篇论著 •

6-KPGF1 α 、TXB2 在硫酸镁联合低分子肝素治疗子痫前期中的作用和意义*

侯 敬¹, 李斯宁², 梁 爽¹, 张玉芳¹, 张秀荣², 张 义³, 郭艳巍^{1△}

(承德医学院附属医院: 1. 产科; 2. 妇科; 3. 骨科, 河北承德 067000)

摘 要:目的 研究 6-酮-前列腺素 F1 α (6-k-PGF1 α)、血栓素 B2(TXB2)在硫酸镁联合低分子肝素治疗子痫前期中的作用和意义。方法 选取该院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的子痫前期孕妇 60 例作为观察组, 给予患者硫酸镁联合低分子肝素治疗 2 个疗程;另选取健康孕妇 60 例作为对照组。观察子痫前期孕妇临床治疗疗效;收集两组孕妇血清并采用酶联免疫吸附试验法检测其血清中 TXB2 和 6-k-PGF1 α 的表达;检测子痫前期孕妇治疗后血压、凝血功能、肾功能变化,并与对照组进行比较。结果 与对照组比较,观察组治疗前血压(收缩压、舒张压)和肾功能指标尿素氮、24 h 尿蛋白显著升高,血小板计数(PLT)、血 D-二聚体(DD)水平和凝血酶原时间(PT)显著升高, TXB2 显著降低, 6-k-PGF1 α 水平显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度 PE、晚发重度 PE 孕妇血中 sCD40L 和 sFlt-1 水平与早发重度 PE 呈显著正性相关关系, sVEGFR2 和 PLGF 水平与早发重度 PE 呈显著负相关关系($P < 0.05$)。与治疗前比较,观察组应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后,收缩压、舒张压、尿素氮和 24 h 尿蛋白及 PLT、血 DD、PT 均显著降低, TXB2 显著升高, 6-k-PGF1 α 显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 子痫前期孕妇应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后疗效显著, 6-k-PGF1 α 、TXB2 可以作为子痫前期预后良好的临床预测因子。

关键词:先兆子痫; 6-酮前列腺素 F1 α ; 血栓素 B2; 硫酸镁; 肝素, 低分子量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.032

中图法分类号:R714.24+5

文章编号:1673-4130(2018)23-2971-04

文献标识码:B

子痫前期(PE)作为妊娠期高血压的主要分型之一,严重威胁孕妇和围生儿的健康状况,甚至可导致胎死宫内及新生儿死亡等妊娠结局^[1-2]。PE 的主要特点为妊娠大于或等于 20 周后孕妇出现异常的血压升高、蛋白尿和炎症因子水平升高。PE 主要分为两个阶段:第 1 阶段为胎盘形成过程子宫螺旋动脉重塑障碍,导致胎盘血流灌注减少;第 2 阶段为临床终末器官受损害阶段,主要过程包括绒毛内间隙释放的活性物质进入母体循环,增强了母体血管内系统性的炎症反应,致使广泛的内皮功能紊乱,激活白细胞、补体及凝血反应,造成有效血容量减少,血管反应性增强,进而表现出 PE、子痫的各种临床征象。研究表明,PE 的主要发病原因与妊娠状态下血管内皮损伤、机体凝血、抗凝及纤溶系统功能紊乱等原因明显相关^[3]。当孕妇体内出现此种情况并伴随血管异常收缩时,容易继发血栓前状态,造成患者预后差、并发症多和妊娠结局不良等情况^[3-4]。血栓素 A2(TXA2)能够有效加强血管收缩功能和血管紧张素的敏感性,可聚集和活化血小板,进而引发母体血管收缩、血压升高和蛋白尿等^[5-6]。前列环素(PGI2)主要由血管内皮细胞合

成、分泌和释放,具有较强的舒张血管和抗血小板聚集作用,能够有效维持血管张力及机体内血液循环^[7-8]。由于 TXA2 和 PGI2 在体内极易降解和代谢,因此,常用血栓素 B2(TXB2)和 6-酮-前列腺素 F1 α (6-k-PGF1 α)来反映其代谢水平。研究表明, TXA2 与 PGI2 在正常生理状态下保持代谢平衡,其异常状态与早发型 PE 的发病密切相关。本研究选取本院近期收治的 PE 孕妇给予硫酸镁联合低分子肝素治疗,观察其血清中 TXB2 和 6-k-PGF1 α 水平变化在治疗前后的作用和意义,以及硫酸镁联合低分子肝素的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 PE 孕妇 60 例作为观察组,另选取健康孕妇 60 例作为对照组。PE 的诊断标准依据 2011 年《威廉姆斯产科学(第 23 版)》判断^[9]。观察组孕妇平均年龄(25.23 \pm 3.17)岁;孕周(26.82 \pm 3.04)周;其中轻度 PE 16 例,中度 21 例,重度 23 例。对照组孕妇平均年龄(25.46 \pm 3.22)岁;孕周(26.79 \pm 3.11)周。两组年龄、孕周等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

* 基金项目:河北省承德市技术支撑计划项目(201601A053)。

△ 通信作者, E-mail: yangyangshen1812@163.com。

本文引用格式:侯敬,李斯宁,梁爽,等. 6-KPGF1 α 、TXB2 在硫酸镁联合低分子肝素治疗子痫前期中的作用和意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2971-2974.

本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象家属均自愿签署知情同意书。两组均无其他妊娠内、外科相关疾病和并发症;PE 孕妇无冠心病、脑梗死、其他内分泌系统疾病、精神疾病、肿瘤及自身免疫性或遗传性疾病等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组给予 10 mg 硝苯地平(4 次/天)、地西泮(3 次/天,共 5 mg)、5 mg 地塞米松肌肉注射(1 次/天),吸氧、卧床休息、全程监测胎心、补充必要的营养,并给予利尿剂和镇静、抗惊厥等基础治疗,同时给予硫酸镁联合低分子肝素治疗:20 mL 25% 硫酸镁(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20043974,每支 10 mL/2.5 g)溶于 20 mL 25% 葡萄糖液,30 min 内静脉滴注,随后取 60 mL 25% 硫酸镁溶于 1 000 mL 25%葡萄糖液静脉滴注,1 次/天,滴注速度 1~2 g/h,每天用量 20~25 g,连续治疗 7 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。并给予 5 000 U 低分子肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190,每支 1.0 mL/5000 AXa 单位)皮下注射,1 次/天,治疗 2 个疗程。

1.2.2 指标检测 采用 BIOX-180 型血压分析系统检测治疗前后 PE 孕妇血压(收缩压、舒张压)变化。收集观察组和对照组孕妇清晨空腹血 6 mL,低温 2 000 r/min 离心 15 min,常规分离血清、血浆,备用待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)测定两组孕妇血中 TXB2 和 6-k-PGF1α 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按试剂盒说明操作;采用美国 Abbott 公司生产的 CD3700 型全自动血液分析仪检测治疗前后两组孕妇凝血功能[血小板计数(PLT)、血 D-二聚体(DD)、凝血酶原时间(PT)];采用日本东芝 FR40 全自动生化分析仪检测两组孕妇治疗前后尿素氮、24 h 尿蛋白等肾功能指标变化情况。对轻度、晚发重度 PE 血液细胞因子[可溶性 CD40 配体(sCD40L)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、可溶性血管内皮生长因子受体 2(sVEGFR2)和胎盘生长因子(PLGF)]与早发重度 PE 的相关性进行 Person 分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件对数据

进行正态性和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用多因素方差分析、Bonferroni's 多重比较检验和 t 检验,两两相关性采用 Pearson 线性相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 TXB2 和 6-k-PGF1α 检测结果 与对照组比较,观察组治疗前 TXB2 显著降低,6-k-PGF1α 显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,观察组应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后,TXB2 显著升高,6-k-PGF1α 显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 TXB2 和 6-k-PGF1α 检测结果($\bar{x} \pm s$,pg/mL)		
组别	TXB2	6-k-PGF1α
对照组	237.81±21.06	80.72±11.23
观察组		
轻度		
治疗前	187.64±20.58 ^a	89.42±12.05 ^a
治疗后	219.73±21.15 ^{ab}	84.65±10.86 ^{ab}
中度		
治疗前	175.64±20.11 ^a	96.42±11.24 ^a
治疗后	208.50±21.15 ^{ab}	88.65±10.35 ^{ab}
重度		
治疗前	163.43±20.58 ^a	107.52±12.01 ^a
治疗后	177.49±20.32 ^{ab}	95.37±11.20 ^{ab}
<i>F</i>	91.01	14.25
<i>P</i>	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前同指标比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组血压和肾功能指标检测结果 与对照组比较,观察组治疗前血压(收缩压、舒张压)和肾功能指标(尿素氮、24 h 尿蛋白)均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后,收缩压、舒张压、尿素氮和 24 h 尿蛋白均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血压和肾功能指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	尿素氮(mmol/L)	尿蛋白(g/24 h)
对照组	115.37±9.46	74.82±8.73	3.41±0.75	—
轻度				
治疗前	138.49±12.09 ^a	92.63±7.86 ^a	4.92±0.86 ^a	5.23±0.56 ^a
治疗后	124.17±10.15 ^{ab}	83.59±6.57 ^{ab}	4.17±0.72 ^{ab}	4.35±0.48 ^{ab}
中度				
治疗前	146.58±11.3 ^a	100.73±9.38 ^a	5.53±1.04 ^a	6.63±0.47 ^a
治疗后	130.93±11.38 ^{ab}	93.64±9.18 ^{ab}	4.78±0.81 ^{ab}	5.35±0.53 ^{ab}

续表 2 两组血压和肾功能指标检测结果(̄x±s)

组别	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	尿素氮(mmol/L)	尿蛋白(g/24 h)
重度				
治疗前	158.54±12.09 ^a	113.58±9.34 ^a	6.83±0.92 ^a	7.43±0.64 ^a
治疗后	139.26±10.22 ^{ab}	98.17±9.67 ^{ab}	5.47±0.79 ^{ab}	6.24±0.63 ^{ab}
F	122.60	133.40	117.60	6.66
P	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与治疗前同指标比较,^b*P*<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa;—表示未进行检测

2.3 两组凝血功能检测结果 与对照组比较,观察组治疗前 PLT、DD 和 PT 显著升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后,PLT、DD 和 PT 均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 轻度 PE 组和晚发重度 PE 组血液细胞因子与早发重度 PE 的相关性分析 直线相关分析结果显示,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组三组孕妇血中 sCD40L 和 sFlt-1 水平呈显著正性直线相关关系,sVEGFR2 和 PLGF 水平则呈显著负性直线相关关系(*P*<0.01),轻度 PE、晚发重度 PE 孕妇血中 sCD40L 和 sFlt-1 水平与早发重度 PE 呈显著正性相关关系,sVEGFR2 和 PLGF 水平与早发重度 PE 呈显著负相关关系(*P*<0.05),提示 PE 患者疾病严重程度与血中 sCD40L 和 sFlt-1 水平升高、sVEGFR2 和 PLGF 水平降低有关。见表 4。

表 3 两组凝血功能指标检测结果(̄x±s)

组别	PLT(×10 ⁹ /L)	DD(mg/L)	PT(s)
对照组	241.52±15.46	0.41±0.06	11.53±1.49
轻度			
治疗前	203.17±12.18 ^a	2.85±0.52 ^a	13.94±1.39 ^a
治疗后	224.59±14.52 ^{ab}	0.87±0.24 ^{ab}	12.60±1.35 ^{ab}
中度			
治疗前	187.71±12.74 ^a	4.97±0.55 ^a	15.72±1.44 ^a
治疗后	194.63±14.06 ^{ab}	1.24±0.55 ^{ab}	13.23±1.43 ^{ab}
重度			
治疗前	143.66±12.32 ^a	6.97±0.34 ^a	17.68±1.35 ^a
治疗后	187.93±14.17 ^{ab}	1.58±0.47 ^{ab}	14.20±1.46 ^{ab}
F	365.30	3240.00	138.60
P	0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与治疗前同指标比较,^b*P*<0.05

表 4 轻度、晚发重度 PE 血液细胞因子与早发重度 PE 的相关性分析

组别	sCD40L		sVEGFR2		sFlt-1		PLGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
轻度 PE 组	0.43	<0.01	−0.41	<0.01	0.28	<0.01	−0.51	<0.01
早发重度 PE 组	0.51	<0.01	−0.56	<0.01	0.34	<0.01	−0.40	<0.01
晚发重度 PE 组	0.55	<0.01	−0.35	<0.01	0.39	<0.01	−0.33	<0.01

3 讨 论

研究表明,PE 患者内皮细胞受损、凝血功能异常是引起母体胎儿生长发育迟缓,造成孕妇不良妊娠结局的重要原因。妊娠中晚期时,孕妇血中的雌激素水平显著升高,机体内血小板和凝血因子的数量增加,血小板的大量聚集使血管的黏附性增强,抑制体内抗凝血酶的作用,血液处于高凝状态。子痫早期孕妇高血压主要在于血管内皮受损,造成血管痉挛,使微循环产生障碍,致使血管容量减少,血压升高。TXA2 来源于血小板,具有很强的聚集血小板作用和收缩血管作用^[5-6]。PGI2 主要由血管内皮细胞合成、分泌和释放,具有较强的舒张血管和抗血小板聚集作用,能够有效维持血管张力及机体内血液循环^[7-8]。PGI2、TXA2 稳定的代谢产物是 6-k-PGF1α 和 TXB2,二者能间接反映血管内皮细胞的功能。TXB2 有强烈的促

血小板聚集和缩血管作用^[9];而 6-k-PGF1α 的作用与 TXB2 相反,具有扩血管作用。正常人体内 TXB2 和 6-k-PGF1α 保持一种动态平衡。当内皮细胞受损和血小板活化时,TXB2 水平及 TXB2/6-k-PGF1α 比值会明显升高。本研究通过检测 TXB2 和 6-KPGF1α 水平来反映 TXA2、PGI2 水平。

PE 孕妇采用硫酸镁联合低分子肝素治疗可快速改善其临床症状。硫酸镁是一种临床常用的拮抗钙离子的解痉镇静药物,通过选择性降低 Ca²⁺ 流量及其胞内浓度来促进细胞内钙调素 DNA 的合成,减少中枢神经末梢对乙酰胆碱的释放,产生收缩平滑肌、解除平滑肌痉挛、扩张血管和降低血压的作用^[10-11]。同时,硫酸镁可通过增加血红蛋白亲和性,调整机体内氧代谢,使血管内皮细胞加速产生 PGI2,减少血浆内皮素的分泌释放,减少或阻止子痫及其相关并发症的

发生和发展,改善新生儿与孕妇妊娠结局^[12]。但硫酸镁中毒剂量与临床治疗剂量极为接近,容易出现硫酸镁药物中毒,患者会出现头痛、心慌、面部潮红、气促和心悸等体征,因此,临床上多采用硫酸镁和低分子肝素联合应用治疗早发型子痫^[13-14]。低分子肝素是普通肝素通过化学分解或酶解聚形成的,具有选择性抗凝、抗炎、抗免疫反应等功效。可通过抑制血栓和激活纤溶系统,减小血液的黏性和血管内红细胞合聚,改善机体高凝状态,达到保护和疏通机体微循环的目的^[15-16]。其主要特点是:(1)通过与抗凝血酶Ⅲ结合和抗活化凝血因子 Xa 的作用,减少机体对凝血因子Ⅱa 的抑制作用,达到抗血栓和促进纤溶系统溶栓的作用;(2)能补充机体内源性肝素的不足,恢复损伤的内皮细胞并保护血管内皮的完整性;(3)具有胰岛素样生长因子-1 的生物学性,且不通过胎盘和乳汁分泌,在妊娠期及分娩期使用可促进胎儿发育,对胎儿安全^[17-18]。

本研究中观察组 PE 孕妇的 TXB2 水平显著降低,6-k-PGF1 α 水平显著升高,说明 PE 孕妇体内的凝血功能异常。应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后,患者 TXB2 水平显著升高,6-k-PGF1 α 水平显著降低,说明 TXA2 和 6-k-PGF1 α 参与了调节孕妇体内 PE 的发生发展过程,硫酸镁联合低分子肝素治疗能够有效加强血管收缩功能,具有舒张血管和抗血小板聚集作用,缓解早发型子痫患者体内的凝血功能障碍和体内血流循环;且 6-k-PGF1 α 、TXB2 可作为良好的 PE 预后的预测因子和临床辅助诊断 PE 的指标。同时,治疗后患者的收缩压、舒张压、尿素氮和 24 h 尿蛋白水平均显著降低,提示硫酸镁还可以舒缓周围血管平滑肌,扩张血管,降低血压^[18],同时低分子肝素可以改善人体局部微循环障碍,有效降低早发型 PE 患者的血压和保护孕妇的肾脏功能。同时,观察组孕妇的 PLT、血 DD 和 PT 显著降低,由于低分子肝素对凝血功能也有一定的影响,可与人体内的凝血酶Ⅲ因子结合,对凝血连锁反应产生阻断作用,进而抑制血小板聚集,降低血液黏稠度,减少患者体内的异常凝血和血栓形成^[18]。

4 结 论

早发型 PE 患者应用硫酸镁联合低分子肝素治疗后可有效改善其体内 TXA2 和 6-k-PGF1 α 的异常表达状态,临床疗效显著,患者体内的凝血障碍和临床体征得到有效缓解。及时了解孕妇体内 6-k-PGF1 α 、TXB2 的表达,对治疗和控制早发型 PE,减少孕妇和胎儿的病死率具有重要临床意义。

参考文献

[1] 欧阳华. 子痫前期患者尿液中足细胞标记蛋白水平与其

他实验室指标相关性的研究[J]. 现代医学,2017,45(5):704-706.

[2] 常春玲,孙鸿,林林,等. 早发型重度子痫前期患者应用拉贝洛尔治疗对母婴结局以及 PT、Fg 等的影响[J]. 检验医学与临床,2017,14(1):94-97.

[3] 倪琰琰,程蔚蔚. 早发型子痫前期的预测研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2016,35(1):135-138.

[4] 李巍巍,杨秀华. 血浆前列腺素 血栓素预测子痫的价值[J]. 山西医药杂志,2012,41(9):861-863.

[5] 侯敬,陈燕,朱艳菊,等. ES-PE 患者血栓前状态因子 6-KPGF1 α 、TXB2、vWF、GMP-140 含量的变化和意义[J]. 承德医学院学报,2016,33(2):121-122.

[6] 韩琳,刘晶,高喜军. 急性缺血性中风患者凝血及心电图指标与预后的相关性研究[J]. 血栓与止血学,2016,22(6):604-606.

[7] 张金文,杜春海,张杰. 腹部手术患者血浆中血管活性因子水平的变化[J]. 现代医学,2015,43(11):1331-1336.

[8] 胡继芬,何芳杰,陈丽红,等. 血栓素受体参与子痫前期的发病[J]. 基础医学与临床,2015,35(7):921-924.

[9] HOFFMAN B, HORSAGER R, ROBERTS S, et al. Williams Obstetrics 23rd Edition Study Guide[M]. NEWY-OKR: Mcgraw-hill, 2011:1-30.

[10] 郑晓瑛,姚静,朱加美,等. 硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液对子痫前期患者 ET-1/NO、TXA-2/PGI-2 及血液流变学的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(8):962-965.

[11] 王艳静,许丙辉,台剑熊,等. 血淀粉酶在生长抑素与硫酸镁辅助 ERCP 治疗急性胰腺炎前后的表达变化及意义[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(6):617-620.

[12] 曲晓燕,董开杰. 川芎嗪注射液联合硫酸镁和酚妥拉明治疗妊娠高血压综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(12):2017-2020.

[13] 杨孜. 子痫前期综合征胎盘介导相关因素预警、早期发现及临床处理选项[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(4):302-308.

[14] 王小梅,张建玲,郭伟男. 维生素 E、低分子肝素联合硫酸镁治疗早发型子痫前期的研究[J]. 河北医药,2014,36(13):1963-1964.

[15] 宋凯林,何宗亮,汪娟. 中药化栓汤联合低分子肝素对老年髋关节置换术后凝血相关指标及 DVT 的影响[J]. 四川中医,2017,33(9):119-122.

[16] 李敏. 子痫前期患者血栓前状态监测及护理干预[J]. 血栓与止血学,2017,23(5):877-878.

[17] 李玉奇. 硫酸镁和低分子肝素治疗早发型子痫前期的疗效观察[J]. 当代医学,2013,19(33):79-80.

[18] 朱红卫. 硫酸镁联合低分子肝素治疗早发型子痫前期的疗效观察[J]. 中国实用医药,2014,9(27):128-129.

(收稿日期:2018-05-10 修回日期:2018-08-28)