

子痫前期的药物预防研究

郭丽,黄淑娟,隋红梅

(天津中医药大学附属北辰中医院产科,天津 300400)

摘要:子痫前期是临床常见的妊娠期并发症,临床患者多在妊娠20周以后,表现出血压升高、蛋白尿、头痛、视力模糊、上腹痛、少尿等症状。子痫前期发病机制复杂,目前临床尚未完全明确。子痫前期是妊娠期所特有疾病,是临床导致围产期孕产妇和新生儿病死的主要原因。因此,正确认识子痫前期,早期给予有效的预防,对降低子痫前期危害,改善母婴结局具有重要的意义。本文从子痫前期发病机制入手,综述药物干预研究情况,为临床子痫前期预防提供一定的参考依据。

关键词:子痫前期;妊娠期并发症;蛋白尿

中图分类号:R714.24+4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.043

文章编号:1006-1959(2023)23-0170-05

Research on Drug Prevention of Preeclampsia

GUO Li,HUANG Shu-juan,SUI Hong-mei

(Obstetrics Department of Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 300400,China)

Abstract:Preeclampsia is a common clinical complication of pregnancy. Clinical patients are mostly after 20 weeks of pregnancy, mainly manifested as elevated blood pressure, proteinuria, headache, blurred vision, upper abdominal pain, oliguria and other symptoms. The pathogenesis of preeclampsia is complex, and the clinical is not yet fully clear. Preeclampsia is a unique disease during pregnancy and is the main cause of perinatal maternal and neonatal death. Therefore, a correct understanding of preeclampsia and early effective prevention are of great significance for reducing the harm of preeclampsia and improving the outcome of mothers and infants. In this paper, starting from the pathogenesis of preeclampsia, the research progress of drug intervention is reviewed to provide some reference for clinical prevention of preeclampsia.

Key words:Preeclampsia;Pregnancy complications;Proteinuria

子痫前期(preeclampsia)会导致母体器官功能衰竭、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫等并发症,严重威胁母婴安全和妊娠结局。目前,临床对子痫前期无特效治疗方法,随着胎盘的娩出,临床症状可得到显著缓解。因此,早期预防子痫前期具有至关重要的作用。随着临床对子痫前期发病机制的深入研究,发现科学合理的药物预防,对子痫前期的发生、发展具有一定的价值。本文对子痫前期发病机制、药物预防进展作一综述,以为临床产科工作提供一定的诊疗思路。

1 子痫前期的发病机制

子痫前期是由于多种因素、多种通路、多种机制造成疾病,不同病因、不同机制之间相互联系、相互促进子痫前期的发生、发展。虽然子痫前期发病机制尚未完全明确,但是已经形成多种学说。

1.1 胎盘因素 胎盘是子痫前期病因的核心因素,胎盘娩出对症状的消退至关重要。刘洋铭等^[1]研究显

示,妊娠合并晚期子痫前期孕妇胎盘可见大量胎盘梗死、小动脉狭窄。该结论也进一步证实缺陷性滋养层细胞侵袭和伴有子宫胎盘灌注不足会导致先兆子痫的说法。在发病初期,滋养层细胞浸润过浅,使子宫螺旋动脉滋养细胞重塑不足导致胎盘的灌注不良,使抗血管因子从缺血性胎盘释放进入母体,进而造成内皮损伤和促进系统性炎症反应的激活。而植入期间,胎盘滋养层细胞侵入子宫,并诱导螺旋动脉重塑,与此同时会消除子宫肌层螺旋动脉的中膜介质,促使动脉适应增加的血流量,不会对母体血管缩舒变化产生影响,因此由母体滋养发育胎儿^[2]。故,一旦胎盘受氧气等因素影响,会导致妊娠滋养细胞重塑异常、间歇性灌注异常,加剧局部缺血和氧化应激反应。王彤洁^[3]的研究中显示,子痫前期孕妇白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等多种炎症因子显著升高。可见,子痫前期孕妇在正常妊娠反应基础上,免疫反应可能进一步激活,从而使多种氧化应激产物高水平表达。血管内皮细胞的完整性对维持血管平衡具有重要的作用,如果血管内皮损伤会造成螺旋动脉重塑不足,胎盘氧化应激反应、血管收缩和舒张失衡,进而可能造成抗血管生成因子增加。这

作者简介:郭丽(1982.4-),女,河北承德人,硕士,主治医师,主要从事围产医学研究

种异常螺旋动脉重塑已经被证实是子痫前期的中心致病因素^[4]。但是该结论具有一定的局限性,表现在上述发病并不特定于子痫前期,也可解释包括胎儿生长受限、胎盘早剥、早产等胎盘源性疾病的发生。

1.2 血管扩张剂类似物因素

1.2.1 血红素加氧酶(HO)途径 近几年,临床对于子痫前期的病因学研究主要集中在可调剂可溶性 fms 氨基酸激酶 1(sFlt-1)诱导的近端途径即 HO 途径^[5]。可溶性 sFlt-1 属于酪氨酸激酶家族 III 型受体,具有酪氨酸激酶活性,同时也是血管内皮生长因子(VEGF)的一种抑制性受体。相关研究显示^[6],HO 酶以两种形式(Hmox1、Hmox2)存在,并且两者功能相似,均是血红素降解为一氧化碳(CO)与其他产物。HO 酶在缺氧与缺血的状态下会快速表达,其降解产物 CO 是一种血管扩张剂,会降低胎盘的灌注压力。HO 由滋养层细胞表达,其抑制作用可导致体外滋养细胞侵袭缺陷,进而导致 Hmox1 和 Hmox2 水平降低。因此,增加 Hmox1、Hmox2 基因表达会降低 sFlt-1 循环水平。

1.2.2 硫化氢(H₂S)途径 H₂S 生产途径也与子痫前期的发病有密切的关系。H₂S 类似于 CO,具有血管舒张和细胞保护、血管生成作用。在机体中,H₂S 主要由胱硫醚 γ 裂解酶、胱硫醚 β-合成酶以及 3-巯基丙酮酸硫酸转移酶产生^[7]。刘霞^[8]的报道中指出,子痫前期患者 H₂S 水平显著降低,且可调节 sFlt-1 和可溶性内皮糖蛋白(sEng)水平,同时进一步研究其机制,认为可能是依赖于 VEGF。吴瑞凤等^[9]动物实验中指出,过量注射表达 sFlt-1 腺病毒的大鼠,接受 H₂S 供体氢硫化钠治疗后可发现大鼠血清 sFlt-1 水平显著降低,血清 VEGF 水平显著升高。可见,H₂S 的促血管生产作用是由 VEGF 和 sFlt-1 介导。sFlt-1 会与 VEGF 的高亲和受体 Flt-1 竞争性结合 VEGF,进而发挥拮抗作用,抑制二者促血管生成和维持血管稳态的功能。因此,sFlt-1 介导的 H₂S 途径可抑制血管稳态功能,对血管壁通透性和血管完整性产生不良影响。白莹等^[10]选择子痫前期模型大鼠为研究对象,发现大鼠存在蛋白尿、高血压、肾小球损伤减少,提示 H₂S 生成系统与子痫前期的发生存在密切的关系。俎维华^[11]的小鼠实验中发现,应用胱硫醚 γ-裂解酶抑制剂 DL-炔丙基甘氨酸会使血压升高、肝脏损伤和胎鼠生长受限,但对胎鼠生长受限小鼠给予 H₂S 生成化合物抑制剂治疗后,结果显

示怀孕小鼠胎儿生长恢复。刘雨^[12]研究中给予血管紧张素诱导的高血压大鼠硫化硫酸钠(H₂S 的化合物),结果显示大鼠存在血压降低、蛋白尿减少、抑制氧化应激反应的作用。故,H₂S 生成途径会促使 sFlt-1 基因表达,进一步导致 VEGF 减少,从而减少胎盘新生血管生成,造成母体血管内皮功能损伤,导致胎盘局部缺氧、缺血现象,诱发子痫前期的发生。

1.2.3 一氧化氮(NO)途径 肖学红^[13]的研究证实,子痫前期患者 NO 系统存在紊乱现象。NO 属于一种血管扩张剂,通过环磷酸鸟苷途径诱导血管平滑肌松弛。且抗血管生成因子,例如 sFlt-1 和 sEng 在子痫前期发生时呈高水平表达。可能是由于 sFlt-1 阻断 VEGF 与胎盘生长因子与其受体结合,造成 NO 合成酶失活,进而出现 NO 合成减少,造成 NO 水平降低,引发 NO 系统紊乱。所以,NO 缺乏与子痫前期所致的代谢紊乱存在一定关系,例如蛋白尿、高血压、血小板功能障碍。郭红霞等^[14]的研究发现,NO 缺乏诱导怀孕子痫前期小鼠子宫动脉直径、螺旋动脉长度缩短,子宫胎盘血流量减少。因此,对于正常的螺旋动脉重塑和妊娠,完整和正常的 NO 系统是必要条件。

2 子痫前期药物预防

2.1 他汀类药物 他汀类药物预防子痫前期的机制主要是通过抑制 HMG-CoA 还原酶,使低密度脂蛋白(LDL)受体增加,促进血浆中大量 LDL 被摄取,从而有效降低血浆胆固醇水平。相关研究显示^[15],他汀类药物可能会造成横纹肌溶解、转氨酶升高,但发生率相对较低,具有一定的应用安全性。他汀类药物在以上作用基础上,还具有多效性,均可增加 NO 合成酶活性,促进血管扩张因子 NO 快速表达,从而发挥良好的血管内皮保护功能。此外,他汀类药物还可诱导 CO 的通路活性,从而抑制血小板聚集。在临床动物实验中^[16],普伐他汀是常用研究药物,并且证实普伐他汀可降低小鼠模型中 sFlt-1、sEng 水平的升高。王志尹^[17]通过测量 NO 合成酶活性以研究普伐他汀对血管功能的影响,结果显示普伐他汀可降低 sFlt-1 水平,增加主动脉 NO 合成酶活性,促进 NO 表达,减少 sFlt-1 扩增,可促进血管功能保护作用,从而发挥良好的预防作用。但是目前关于他汀类药物仅限于动物实验中,因此对于子痫前期的预防作用还需要通过临床实验证实。

2.2 阿司匹林 阿司匹林属于抗炎镇痛药物,具有多

种作用,在临床应用较为广泛。子痫前期不良妊娠结局的发生与妊娠期高凝状态相关,因为高凝状态会诱导血管内血栓形成^[18]。因此,从理论上分析,采用阿司匹林可通过改善孕妇机体血液高凝状态,从而对子痫前期发挥一定的预防作用。目前,临床多项研究证实^[19,20],小剂量(50~150 mg/d)阿司匹林能有效降低高危孕妇产前和胎儿生长受限发生率。李帆等^[21]研究显示,阿司匹林可降低子痫前期发生率,延迟孕周,推迟子痫前期发病时间,有效改善母婴妊娠结局。在阿司匹林应用安全性研究中指出^[22],阿司匹林具有较高的应用安全性,对孕产妇肝功能损伤较小。张璐^[23]的研究发现,阿司匹林在子痫前期高危妊娠人群中可以发挥一定的预防或推迟子痫前期发生时间的作用,从而改善母婴结局。分析认为,通过阿司匹林抑制血小板聚集的作用,对预防孕妇产前期的发生具有一定的效果。但是妊娠晚期,应用阿司匹林会增加相关出血风险,故妊娠晚期应用具有一定的局限性。张璐芳等^[24]研究发现,阿司匹林抑制作用存在一定的个体差异性,部分患者存在一定的抗药性。加之临床关于阿司匹林预防子痫前期给药时机、给药剂量无统一论,一直存在争议。因此,仍未有明确的阿司匹林使用方案预防子痫前期的发生。临床应加强对采用阿司匹林预防子痫前期方面的研究,尤其是给药剂量、时机以及安全性方面的研究,以期临床阿司匹林给药提供一定参考。

2.3 抗氧化剂 随着临床医学的不断发展,对抗氧化剂在子痫前期的防治进行了大量研究。李仲均等^[25]的研究中对重度和轻度子痫前期和正常孕妇血清中维生素A、E进行比较,结果显示孕妇血清中维生素A、E水平参与子痫前期的发病过程,并且发现监测维生素A和E水平有利于对子痫前期的发现,尤其是对偏低水平孕妇及时给予补充,有利于子痫前期的预防。但是在郑福利等^[26]对高危孕妇口服维生素E治疗,结果显示其对子痫前期预防效果甚微。而在李金波等^[27]的研究中指出,维生素A、维生素E与子痫前期发病呈负相关,且通过针对性治疗后可促进其水平恢复。可见,维生素A和维生素E具有良好的抑制氧化应激反应作用,对孕妇产前预防具有一定的作用。总之,抗氧化剂与孕妇产前预防的相关性、预防作用存在差异,具体的预防作用还需要临床不断的探究证实。

2.4 低分子肝素 肝素主要在肺、血管壁、肠粘膜等组织中表达,并通过肾脏代谢。而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^[28]。与普通肝素对比,低分子肝素不良反应小。在预防子痫前期中,低分子肝素与阿司匹林的机制基本相似,均是通过抗凝作用,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。徐畅等^[29]研究中发现,对合并子痫前期史患者,在再次妊娠期使用低分子肝素可有效预防子痫前期复发。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,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。总之,关于低分子肝素对子痫前期的预防作用,可能是通过抗凝作用使孕妇实现一种促血管生成状态,进而证实了低分子肝素在预防胎盘导的妊娠并发症中的有效性。低分子肝素半衰期长,生物利用率高,在进入机体后不会通过胎盘屏障,对胎儿无任何影响,应用安全性高,可作为预防孕妇血栓的有效药物。而是部分研究显示^[30],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。

2.5 营养素 随着不断的研究,预防子痫前期药物种类呈现多样化。维生素、微量元素和无机盐都是调节身体代谢及维持多种生理功能所必需的,也是胎儿生长发育所必需的。因此,孕期应适当增加维生素、微量元素和无机盐的摄入。补钙对降低子痫前期的发生具有一定的作用,且成本较低,对孕妇和胎儿相对安全。通常情况下,每天补充2 g钙可显著预防子痫前期的发生。吴惠珍等^[31]的研究中观察比较正常和子痫前期孕妇血清25-羟基维生素D、钙离子水平,结果显示子痫前期孕妇钙离子和血清25-羟基维生素D水平均较低,进一步提示维生素和钙质缺乏与子痫前期的发生、发展密切相关。同时在王璐婕等^[32]的报道中指出,通过外源性补充钙剂(1.5 g/d)可有效降低孕妇产前期的发生率。同样维生素C是机体内重要的抗氧化剂,镁与子痫前期发病率相关。樊凌云等^[33]研究结果发现,镁低摄入会增加子痫前期发生风险。因此,预防子痫前期的应强调营养状态(钙、镁),通过外源性补充营养素以维持整个孕期营养均衡和全面,从而有效预防子痫前期的发生。

2.6 中医药 子痫前期在中医中属于“子肿”“子晕”的范畴,主要因阴血亏虚、血行无力,致腹中胎儿气机阻碍,发生血行迂缓而凝结^[34]。因此,在中医学中子痫前期的病因还包括瘀血。可见,子痫前期中医证型复杂,临床可选择滋补肝肾药、补气健脾药、活血化瘀药进行预防。贾锐等^[35]的研究中对高危因素子痫前期孕妇给予阿司匹林联合滋肾清肝化痰方治疗,结果发现子痫前期发生率显著降低,且24 h血液高凝状态显著下降,孕周得到有效延长。陈蓉等^[36]观察比较低分子肝素与川芎嗪注射液对子痫前期的预防作用,结果发现两者均可降低子痫前期高危因素,预防子痫前期的发生。可能是由于川芎嗪注射液可提高孕妇血清 VEGF 水平,降低 sFlt-1,促进血管内皮功能损伤状态的改善,进一步促进新生血管生成,从而预防子痫前期的发生。总之,中医药可一定程度预防子痫前期的发生,但是多数研究仅对药物的预防作用进行评价,并未进行深层次的研究,不利于中医药在临床的推广应用。今后应不断加强中医药防治子痫前期方面的研究,以不断探究其可行性、安全性等方面结论。

3 总结

子痫前期的病因尚未完全清楚,是一种多因素、多通路、多机制的疾病,子痫前期的预防具有一定的个体化因素。临床对于高危因素孕妇,应加强孕期规范化检查,并及时给予科学、合理的药物干预。目前,临床无统一的预防方案,应该给予个体化预防,尤其是对于有高危因素的孕妇,在预防的同时,应提供规范的孕期保健、严密监控、尽早干预。希望随着资源的整合及研究技术的进步,对于子痫前期及子痫的发病机制会有更深入的认识,并对其预防提供更有力参考。

参考文献:

[1]刘洋铭,车平,袁雨,等.ACK1 在子痫前期孕妇胎盘中的表达及其对滋养细胞侵袭功能的调控 [J]. 重庆医科大学学报,2019,44(6):728-733.
[2]Mischi M,Chen C,Ignatenko T,et al.Dedicated entropy measures for early assessment of pregnancy progression from single-channel electrohysterography [J].IEEE Trans Biomed Eng,2018,65(4):875-884.
[3]王彤洁.血管内皮生长因子及其受体在子痫前期早期诊断中的价值[J].山西医药杂志,2016,45(24):2904-2906.
[4]杨建会,宋光辉,潘子红,等.轻中度子痫前期孕妇胎盘中维生素 E 及氧化应激损伤指标的监测[J].中国妇幼保健,2018,33

(15):3429-3431.
[5]Zhou Y,Li H,Zhang Y,et al.Rate of gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in rural nulliparous women:a prospective cohort analysis from China [J].Br J Nutr,2019,14(3):1-8.
[6]葛会生,王寒冰,黄冬妮,等.IL-27 通过 JAK2/STAT1 信号通路影响血管内皮细胞功能参与子痫前期发病机制的相关研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(1):1-5.
[7]耿彬.脂肪内源性硫化氢-功能、调节与疾病[J].生理科学进展,2017,48(1):37-41.
[8]刘霞.子痫前期孕妇 sEng、VEGF、PLGF、sFlt-1 水平与脐动脉血流变化[J].海南医学院学报,2016,22(8):774-776.
[9]吴瑞凤,杨琦芳,田晓艳.硫酸镁对子痫前期模型大鼠胎盘功能以及子代发育性高血压和肠系膜动脉功能障碍的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(21):2253-2257.
[10]白莹,孙静莉.母鼠子痫前期炎症刺激致子鼠肾脏发育不良的作用机制研究[J].解放军医药杂志,2022,34(7):16-20.
[11]俎维华.CsA 对 L-NAME 诱导的子痫前期小鼠模型治疗作用的初步探讨[D].海口:海南医学院,2022.
[12]刘雨.HO-1-hPMSCs 改善 L-NAME 诱导的子痫前期大鼠模型症状和妊娠结局的动物实验研究[D].武汉:华中科技大学,2021.
[13]肖学红.子痫前期患者血脂代谢、外周血 sFlt-1、sEng 水平变化及其相关性[J].中国计划生育学杂志,2022,30(7):1631-1634.
[14]郭红霞,高冰心,陈绍云,等.子痫前期小鼠肾脏 Perlecan 蛋白表达对血管内皮生成的影响研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(5):592-594.
[15]Okwudire EG,Atalabi OM,Ezenwugo UM.The use of uterine artery doppler indices for prediction of pre-eclampsia in Port-Harcourt,Nigeria[J].Niger Postgrad Med J,2019,26(4):223-229.
[16]王芙蓉,严谨,贺丰杰.普伐他汀激活子痫前期小鼠 MAP K 抗凋亡信号通路[J].基础医学与临床,2021,41(8):1109-1113.
[17]王志尹.普伐他汀抑制 LPS 诱导的人绒毛外滋养细胞 miR-155 表达并改善滋养细胞功能[D].南京:南京医科大学,2018.
[18]郑雯娜,邓星梅,唐淞源.不同孕周使用小剂量阿司匹林预防子痫前期的临床应用 [J]. 昆明医科大学学报,2020,41(10):134-137.
[19]冯小丹,单委.低剂量阿司匹林对轻度子痫前期孕妇凝血功能及血清 IL-6、TNF- α 、COX-2、TXA2 水平的影响[J].新疆医科大学学报,2022,45(8):863-866,879.
[20]魏清敏,米阳,程百茹.低分子肝素钙联合阿司匹林治疗早发型重度子痫前期的临床效果研究[J].延安大学学报(医学科学版),2018,16(4):31-34,48.
[21]李帆,徐佳,闫晋琪.小剂量阿司匹林联合维生素 E 预防子

(下转第 183 页)

(上接第173页)

痫前期高危孕妇临床效果[J].中国计划生育学杂志,2022,30(7):1555-1559.

[22]马玲,马荣虎,樊杨.阿司匹林用于预防子痫前期及改善母儿结局的临床研究[J].甘肃科技,2022,38(12):88-91.

[23]张璐.子痫前期高危人群阿司匹林精准治疗策略探讨[D].天津:天津医科大学,2020.

[24]张璐芳,吴菲菲,朱启英.小剂量阿司匹林在子痫前期高危患者中的应用效果及可能机制探讨[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(3):26-30.

[25]李仲均,黄丽珊,曾带娣,等.孕妇维生素A、E水平与子痫前期的相关性[J].实用医学杂志,2018,34(24):4076-4079.

[26]郑福利,杨静,张娜,等.妊娠中期血清维生素水平与子痫前期及不良妊娠结局的关系[J].中国医药,2022,17(12):1832-1836.

[27]李金波,李汪俊,任庆文,等.孕期膳食维生素C摄入与子痫前期及其临床亚型的关系[J].中华疾病控制杂志,2022,26(9):1023-1029,1096.

[28]余敏,王娜,胡丽,等.阿司匹林+低分子肝素对子痫前期孕妇妊娠结局胎盘血流灌注及内皮损伤的临床研究[J].中国妇幼保健,2022,37(13):2377-2380.

[29]徐畅,王秋实.低分子量肝素对子痫前期产妇产后凝血指

标的影响[J].临床输血与检验,2022,24(1):28-32.

[30]郭玉惠,徐巍.早发型子痫前期患者再次妊娠预防性应用低分子肝素的临床效果[J].临床医学,2022,42(1):111-113.

[31]吴惠珍,吴惠子,杨力,等.25-羟维生素D及钙离子与子痫前期的相关性研究[J].右江医学,2018,46(4):393-396.

[32]王璐婕,孟柳.血清25-羟基维生素D钙离子水平对子痫前期发生及发展程度的预测价值[J].中国药物与临床,2022,22(4):350-352.

[33]樊凌云,张华,杨玉侠,等.硫酸镁负荷疗法治疗子痫前期对血流动力学的影响[J].河北医药,2022,44(9):1375-1377,1381.

[34]陈春玲,邓艳浓,陈锦玉.活血化瘀法对子痫前期的治疗作用及其凝血功能的影响[J].中医临床研究,2016,8(20):15-18.

[35]贾锐,李建武,刘丽霞,等.滋肾清肝化淤方联合阿司匹林治疗子痫前期疗效及安全性研究[J].陕西中医,2019,40(6):749-752.

[36]陈蓉,尧小云.丹参川芎嗪注射液联合常规治疗对妊娠期高血压-子痫前期患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(11):2637-2642.

收稿日期:2023-02-02;修回日期:2023-03-06

编辑/杜帆