

# 阿司匹林预防妊娠期高血压疾病的研究进展

张 晓 云

桂林医学院附属医院 广西桂林 541001

**【摘要】** 子痫前期是严重威胁母胎安全的产科疾病,降低其发病具有重要意义。近年研究表明,阿司匹林可作用于子痫前期发病机制的关键点,从而发挥预防子痫前期发病的作用。合理的使用阿司匹林可以有效的降低高风险孕妇产子痫前期的发生率或延缓其发生,改善母婴结局。

**【关键词】** 子痫前期;阿司匹林;预防

**【中图分类号】** R714.24 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2095-7165 (2019) 03-227-02

妊娠期高血压疾病在我国的发病率为 9.4%~10.4%,其中 2%~7% 为子痫前期 (preeclampsia, PE)<sup>[1]</sup>。子痫前期严重影响母婴健康,是孕产妇和围生儿病死亡的主要原因。目前认为子痫前期是多因素致病、多器官多系统受累的疾病,并呈现疾病进行性发展。妊娠期高血压疾病的病因目前并不明确,临床上治疗唯一有效的干预手段仍然是终止妊娠。故降低子痫前期发生率或延缓发生时间是更为可行的方法。目前多项研究证实<sup>[2-3]</sup> 有子痫前期高危因素的孕妇,孕期服用小剂量阿司匹林可以预防子痫前期的发生,并在多个国家的妇产科学会指南中推荐使用。故本文对此进行综述。

## 1 妊娠期高血压疾病的发病机制

目前公认的 PE 发病机制包括:子宫螺旋动脉重铸障碍、胎盘供血不足、缺血缺氧及释放细胞毒性物质,最终导致炎症反应、血小板聚集和血管收缩<sup>[4]</sup>。1. 在孕 12 周-16 周期间,子宫肌层螺旋小动脉发生血管重铸,为胎盘提供正常血供。当发生子痫前期病变时,绒毛滋养细胞侵入不良,血管重铸仅见于蜕膜间肌层螺旋小动脉的血管重铸减少,进而导致胎盘血流灌注减少,肌层螺旋小动脉血管扩张能力减弱,造成胎盘缺血缺氧。2. 炎症免疫过度激活:子痫前期患者无论是母胎界面局部还是全身均存在炎症免疫反应过度激活现象。3. 血管内皮细胞受损:血管内皮损伤是子痫前期的基本病理变化,影响内皮细胞功能的主要因素有前列环素 (PGI<sub>2</sub>)、TXA<sub>2</sub>、一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET) 等。在病理情况下这些细胞因子平衡失调,扩血管物质 (PGI<sub>2</sub>、NO) 合成减少,缩血管物质 (TXA<sub>2</sub>、ET) 合成增多,激活血小板及凝血因子,加重子痫前期的高凝状态。这一系列失衡自胚胎种植后很短时间内即开始发生<sup>[5-6]</sup>。

## 2 阿司匹林的药理作用

阿司匹林 (Aspirin, acetylsalicylic acid, 乙酰水杨酸) 是一个经典的合成药,为临床常用的解热、镇痛、抗炎药物。阿司匹林可使身体内的磷脂酶 A 被激活,使细胞内的花生四烯酸从膜磷脂中释放出来,游离的花生四烯酸在环氧化酶 (COX) 的作用下转变成前列腺素 G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) 和前列腺素 H<sub>2</sub>fPGH<sub>2</sub>)。COX 在体内有两种同工酶: COX-1 与 COX-2,两者都作用于花生四烯酸产生相同的代谢产物 PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub>。血小板内有血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 合成酶,可将 PGH<sub>2</sub> 转变为 TXA<sub>2</sub>,有强烈的促血小板聚集作用。血管内皮细胞含有前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 合成酶,能将 PGH<sub>2</sub> 转变为 PGI<sub>2</sub>,能抑制血小板聚集和释放。血小板产生 TXA<sub>2</sub> 的与内皮细胞产生 PGI<sub>2</sub> 的之间的动态平衡是机体调控血栓形成的重要机制。阿司匹林可使 COX 活性中心丝氨酸位点乙酰化从而阻断 COX 的催化位点与底物的结合,导致 COX 永久失活。血小板生成 TXA<sub>2</sub> 受到抑制。研究证实,阿司匹林阻断血小板 TXA<sub>2</sub> 生成剂量仅为抑制血管内皮

PGI<sub>2</sub> 生成剂量的 1/10,所以阿司匹林能够起到抗血栓及抗血小板聚集的作用。在妊娠早期使用阿司匹林能有效预防子痫前期的发生。改善血液高凝状态,促进胎盘正常形成和功能,达到预防子痫前期的作用<sup>[7]</sup>。

## 3 阿司匹林在指南中的推荐

2015 年中华医学会妇产科分会妊娠期高血压疾病学组推荐对存在子痫前期复发高危风险的孕妇,可在妊娠早中期 (12 周-16 周) 开始口服小剂量阿司匹林 50-100mg,维持至孕 28 周<sup>[8]</sup>。子痫前期高危因素有:高血压疾病、多胎妊娠、肾脏疾病、1 型或 2 型糖尿病、自身免疫疾病如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等。中危因素包括:初产妇、年龄 ≥ 35 岁、BMI ≥ 30kg/m<sup>2</sup>、子痫前期家族史、社会经济状况差、个人史 (低出生体质量儿或小于孕龄儿、与前次妊娠间隔 10 年以上、曾有不良妊娠结局) 等。具有 ≥ 1 项高危因素或合并几项中危因素,即为发生子痫前期的高风险孕妇。

## 4 应用小剂量阿司匹林在预防子痫前期的研究现状

现有研究表明,妊娠早期开始使用阿司匹林比妊娠晚期使用可能更明显地降低子痫前期的发病率。这可能与子宫螺旋动脉浸润肌层这一过程多在 12~16 周完成有关。我国芮璨等<sup>[9]</sup> 也证实孕 20 周后应用 LDA 可有效预防高危孕妇发生 PE,且可降低早产发生率。

## 5 阿司匹林的抵抗作用

对依从性良好的患者服用推荐剂量的阿司匹林后其血小板聚集能力并未能很好的抑制被称作阿司匹林的抵抗 (Aspirin resistance AR)。AR 产生的机制目前不清,可能与多种因素有关,如药物剂量、个体生活改变,基因多态性、环氧化酶-2 (cox-2) 的作用、旁路激活效应等。尿中 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> (尿 11-dTXB<sub>2</sub>) 的含量可间接反映阿司匹林抑制 TXA<sub>2</sub> 的程度。

## 6 阿司匹林应用的安全性问题

有学者<sup>[10]</sup> 的 Meta 分析结果显示,应用小剂量阿司匹林不增加胎盘早剥、产后出血和胎儿颅内出血的发生风险,也不增加围产儿病死率。

综上所述,在妊娠早期高危因素的孕妇应用 LDA,能够有效地预防妊娠期高血压疾病的发生。高危孕妇孕早期每日服用 LDA 已纳入我国预防指南,但目前对孕妇产子痫前期高危因素的认定尚需进一步研究。此外人种、区域性差异,及孕妇体重改变等因素影响,在阿司匹林的剂量及用药时间定义范畴亦有待具体明确。

## 【参考文献】

[1] 胡冬冬. 硫酸镁联合拉贝洛尔硝苯地平治疗重度子痫前期 72 例临床疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2):277-279.

(下转第 230 页)

李晓晨<sup>[17]</sup>从“血虚夹瘀”来辨证治疗手足综合征，以加味桃红四物汤为主方治疗单药卡培他滨或含卡培他滨的化疗方案所致的手足综合征。并对手足部的红斑水肿、干燥脱屑、灼热瘙痒等临床症状来分析疗效，治疗组明显高于对照组，且治疗后的 KPS 评分治疗组明显高于对照组，在中医症候方面的改变治疗组血虚兼血瘀症状改善明显。

## 5 结语

综上所述，卡培他滨等化疗药物引起的手足综合征虽然不足以影响到患者的生命，但是严重影响到患者的生存质量和化疗的效果。目前，手足综合征的机理尚未完全阐明，临床医生在对患者进行化疗的过程中，尤其是口服希罗达、索拉菲尼等容易诱发手足综合征的药物，要严格把握剂量。此外，还应该对患者进行手足综合征自我管理的教育，一旦出现手足综合征的表现，应立即减量或者终止化疗<sup>[18]</sup>。研究表明，中医中药在预防手足综合征，降低手足综合征发生率方面，有确切作用，应该进一步研究，从而发挥中医药的优势。然而，中医药也存在着缺乏大样本，多中心的数据支持，以及中医药在防治手足综合征方面的机理研究。

### 【参考文献】

[1] 贺卫国, 赵施竹. 卡培他滨相关手足综合征的机制探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(7): 156-157.

[2] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Xeloda Colorectal Cancer Study Group: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(21): 4097-4106.

[3] Wheeler H E, González-Neira A, Pita G, et al. Identification of genetic variants associated with capecitabine-induced hand-foot syndrome through integration of patient and cell line genomic

analyses[J]. Pharmacogenetics and genomics, 2014, 24(5): 231-237.

[4] Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, et al. TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup> influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration[J]. Nature medicine, 2008, 14(7): 738-747.

[5] Stubblefield M D, Custodio C M, Kaufmann P, et al. Small-fiber neuropathy associated with capecitabine (Xeloda)-induced hand-foot syndrome: A case report[J]. Journal of clinical neuromuscular disease, 2006, 7(3): 128-132.

[6] Miller K K, Gorcey L, McLellan B N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014.

[7] Zhang R X, Wu X J, Wan D S, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial[J]. Annals of oncology, 2012, 23(5): 1348-1353.

[8] Mangili G, Petrone M, Gentile C, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling[J]. Gynecologic oncology, 2008, 108(2): 332-335.

[9] 张水华, 梅其柄, 等. 化疗药物诱导的手足综合征[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(2): 201-213

[10] Idris Yucel & Gonullu Guzin. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome[J]. Invest New Drugs (2008) 26:189-192

[11] Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia (‘Hand-Foot’) Syndrome[J]. American journal of clinical dermatology, 2000, 1(4): 225-234.

(上接第 227 页)

[2] 韩慧娟. 孕前患有高血压孕妇妊娠中期发生子痫前期的危险因素研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(7):58-59.

[3] Agius A, Sultana R, Camenzuli C, et al. An update on the genetics of pre-eclampsia[J]. Minerva Ginecol. 2018, 70(4):465-479.

[4] 杨孜. 妊娠期高血压疾病的诊治策略专题讨论——妊娠期高血压疾病分类及诊断的再认识[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6):401-403.

[5] 李善凤, 花茂方, 陈海霞. RECK、MMP-9 及 VEGF 与子痫前期关系的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(29):3295-3297.

[6] 师媛, 李红梅. TGF-β1 及其受体 Endoglin 在妊娠期高血

压疾病中的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(1):151-153.

[7] 徐伟, 孔令洁. 阿司匹林的药理作用研究进展[J]. 中国保健营养, 2016, 26(13):55-56.

[8] 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(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10):721-728

[9] 芮璨, 宋学静, 陆元庆, 等. 妊娠 20 周后应用小剂量阿司匹林预防子痫前期的疗效分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(12):913-916.

[10] Zhang P, Li J, Wu C, et al. Efficacy and safety of aspirin combined with warfarin after acute coronary syndrome: A meta-analysis[J]. Herz. 2017, 42(3):295-306.

(上接第 228 页)

[6] 陈建平. 冠状动脉 CT 血管造影双低扫描联合全模型迭代重建技术在诊断冠状动脉疾病中的临床应用[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(12):59-62.

[7] 冯玉, 朱洪章, 温志华, 等. 双低剂量在全主动脉和冠状动脉一站式 CT 血管造影中的临床应用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(4):601-607.

[8] 冯峰, 夏滢林, 曹鹏, 等. 动态对比增强 MRI 及 PET-CT 在孤立性肺结节良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(10):736-740.

[9] 姜丽丽, 张丽. 双源 CT 低剂量扫描联合迭代重建在主动脉夹层中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(29):178-180.

[10] 谢聿娟, 余波. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CT

血管造影中的应用价值[J]. 医疗装备, 2018, 31(6):30-31.

[11] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第 2 版)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43):3363-3370.

[12] 谢惠, 覃川, 邓小林, 等. 低辐射剂量低浓度造影剂螺旋 CT 在肺动脉 CTA 扫描中的应用价值[J]. 河北医学, 2017, 23(2):225-228.

[13] 余红胜, 沈又利, 刘义康. “双低”技术主动脉 MSCTA 临床应用研究[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(2):76-88.

[14] 卢璐, 张岚. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CTA 中的应用价值[J]. 现代医用影像学, 2017, 26(2):346-348. 与临床, 2014, 26(5):294-297.

[15] 王祺, 马荣希, 李晓辉. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CTA 中的应用研究[J]. 河北医药, 2015, 37(24):3735-3737.