

·临床研究·

硫酸镁和低分子肝素治疗早发型子痫前期的临床研究

谭剑平¹, 郭仲杰¹, 万波², 陈慧¹, 祝丽琼¹, 王蕴慧¹, 张建平¹

(1. 中山大学附属第二医院妇产科, 广东 广州 510120; 2. 中山市博爱医院妇产科, 广东 中山 528403)

摘要:【目的】探讨硫酸镁和低分子肝素(那屈肝素钙注射液)对早发型子痫前期凝血功能、肾功能以及妊娠结局的影响。【方法】选取2008年10月至2009年8月就诊的早发型子痫前期孕妇共31例,按照随机数表单盲分为硫酸镁组(组1, $n = 14$)和硫酸镁联合低分子肝素组(组2, $n = 17$),观察两组血压、凝血功能、肾功能指标及妊娠结局。【结果】活化部分凝血活酶时间(APTT)在组1患者中表现为延长(1.8 ± 2.6) s, 治疗前后 $P = 0.035$, 在组2延长(4.9 ± 4.0) s, $P < 0.001$, APTT在组2延长的幅度明显大于组1, $P = 0.026$ 。组1患者凝血酶时间(TT)缩短(1.1 ± 1.5) s, $P = 0.028$, 组2延长(3.3 ± 7.1) s, $P = 0.069$, 两组的变化幅度比较 $P = 0.041$ 。组1患者尿酸水平较治疗前增加(46 ± 64) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.03$, 组2增加(17 ± 54) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.227$ 。组1患者血清尿素氮(BUN)水平增加(0.5 ± 1.0) mmol/L, $P = 0.087$, 组2增加(1.3 ± 2.0) mmol/L, $P = 0.013$ 。组1血肌酐(Cr)增加(12.6 ± 18.2) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.036$, 组2增加(2.3 ± 10.9) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.405$ 。其余监测指标以及分娩结局两组对比差异无统计学意义。【结论】低分子肝素的应用并不影响降压治疗,能够抑制血管内皮受损所引起高凝状态,对肾功能以及微循环淤积可能有改善作用,不增加母婴风险。

关键词: 早发型子痫前期; 低分子肝素; 肾功能; 妊娠结局

中图分类号: R714.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)05-0652-05

A Clinical Trial on Association between Early Onset Preeclampsia and Low Molecular Weight Heparin Combining Magnesium Sulfate

TAN Jian-ping¹, GUO Zhong-jie¹, CHEN Hui¹, WAN Bo², ZHU Li-qiong¹, WANG Yun-hui¹, ZHANG Jian-ping¹

(1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Obstetrics and Gynaecology, Boai Hospital, Zhongshan 528403, China)

Abstract: 【Objective】 To study the effect of magnesium sulfate combining with low molecular weight heparin (LMWH, nadroparin) on coagulant function, renal function, and pregnancy outcome on early onset pre-eclampsia. 【Methods】 Thirty-one gestation aging from 28 weeks to 33 weeks was randomized single blinded grouping as Group 1 (treated with magnesium sulfate, $n = 14$), and Group 2 (treated with nadroparin combining magnesium sulfate, $n = 17$). Blood pressure, coagulant index, renal function index, and pregnancy outcome were observed. 【Results】 Activated partial thromboplastin time (APTT) was lengthened in both groups, $P < 0.05$, while more in Group 2 (4.9 ± 4.0) s than Group 1 (1.8 ± 2.6) s, $P = 0.026$. thrombin time (TT) was (1.1 ± 1.5) s shortened in Group 1 ($P = 0.028$) while (3.3 ± 7.1) s lengthened in Group 2 ($P = 0.069$), their difference was significant ($P = 0.041$). Urine acid was increased more in Group 1 [(46 ± 64) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.03$] than Group 2 [(17 ± 54) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.227$]. Creatinine was increased more in Group 1 [(12.56 ± 18.2) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.036$] than Group 2 [(2.3 ± 10.9) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.405$]. But BUN was increased less in Group 1 [(0.5 ± 1.0) mmol/L, $P = 0.087$] than Group 2 [(1.3 ± 2.0) mmol/L, $P = 0.013$]. Other observed indexes and pregnancy outcome showed no statistically difference. 【Conclusion】 Low molecular weight heparin showed no adverse effect on anti-hypertension, did not add any risk to pregnancy outcome, and could inhibit the hyper-coagulant state, might improve the renal function and micro-circulation dysfunction.

Key words: early onset preeclampsia; low molecular weight heparin; renal function; pregnancy outcome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(5): 652-656]

收稿日期: 2010-03-22

基金项目: 国家科技攻关计划(2004BA720A06-01); 广东省卫生厅医学科研立项(A2010171)

作者简介: 谭剑平, 硕士, 主治医师, 研究方向: 高危妊娠及妊娠合并症, E-mail: julietp2004@yahoo.com.cn; * 通信作者: 张建平, 教授, 博士生导师, 研究方向: 生殖免疫学、高危妊娠、妊娠合并症, E-mail: zjp2570@126.com

早发型子痫前期具有发病隐匿、母体并发症后遗症严重、围产儿结局不良等特点,目前越来越受到国内学者关注。与晚发型子痫前期不同,早发型子痫前期的治疗主要采用解痉、控制血压等期待疗法^[1]。子痫前期的发病机制涉及内皮损伤导致血液高凝状态,近年随对妊娠期血液高凝状态认识的深入,抗凝治疗在子痫前期的期待治疗中也成为热点,其中低分子肝素因其不良反应少、对胎儿安全而受瞩目。有报道,低分子肝素治疗早发型重度子痫前期有效果,但目前尚缺乏更多低分子肝素治疗子痫前期的循证医学证据^[2]。因此,我们拟在传统期待疗法的基础上,联合应用低分子肝素(那屈肝素钙注射液)治疗早发型子痫前期,进行随机对照试验探讨其对早发型子痫前期的治疗效果,为低分子肝素治疗早发型子痫前期提供循证医学依据。

1 材料和方法

1.1 病例资料

病例来源于本单位及中山市博爱医院产科2008年10月至2009年8月收治的早发型子痫前期患者42例。以发病时孕周 < 34 周^[1]定义为早发型子痫前期。子痫前期的诊断标准参照《妇产科学》^[3]。监测指标包括:血压、血小板计数、血小板体积、血D-二聚体浓度、纤维蛋白原浓度、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time international ratio, PT-inr)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、24 h尿蛋白、尿酸浓度、尿素氮浓度、血肌酐浓度等,并记录妊娠结局。研究期内共收治早发型子痫前期患者42例,其中硫酸镁治疗组19例,联合治疗组23例。

1.2 研究方法

设计为患者侧单盲随机化临床研究。将患者按入院顺序参照随机数表次序分为硫酸镁治疗组(组1),接受传统解痉、降压治疗;联合治疗组(组2),接受传统解痉、降压并联合低分子肝素治疗。若患者在入院72 h内拒绝治疗要求出院,则视为失访,所占用的随机号不再重复使用。两组均使用硫酸镁治疗,按参考文献所述用法^[3]。以6 d(5~7 d)为一个治疗周期,周期结束时或终止妊娠前

复查监测指标。必要时加用药物均具有同质性,降压药物应用目标为将血压控制在140~150/90~100 mmHg,必要时联合静脉降压。同时予镇静、促胎肺成熟。

组2加用低分子肝素(速碧林, Nadroparin Calcium, Fraxiparine, 那屈肝素钙注射液,葛兰素史克公司生产),用法:5 000 U,皮下注射,1次/d^[2];需择期剖宫产、羊膜腔穿刺者,术前24 h停用低分子肝素,紧急剖宫产为最后一次注射低分子肝素后至少8 h后。

1.3 统计方法

所有计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据处理使用SPSS 16.0软件。计量资料的检验使用 t 检验,计数资料的检验使用卡方检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

研究期内共有早发型子痫前期患者42例(组1 vs 组2, 19例 vs 23例),72 h内失访情况(组1 vs 组2, 5例 vs 6例, $P = 0.629$),组1共14例(含轻度子痫前期5例、重度9例),组2共17例(含轻度3例、重度14例),分布无显著性差异, $P = 0.412$ 。慢性高血压合并子痫前期(组1 vs 组2, 1例 vs 2例);既往妊娠期高血压病史患者(组1 vs 组2, 0例 vs 1例);均无统计学差异。两组患者均无糖尿病、慢性肾炎、甲状腺亢进症、心脏病、免疫性疾病等病史。硫酸镁治疗组平均年龄28.7($S = 5.7$)岁,联合治疗组29.8($S = 6.6$)岁,两组年龄无统计学差异($P = 0.627$)。入院时硫酸镁治疗组妊娠28~33⁺²周,平均妊娠218($S = 14$)d;联合治疗组妊娠28⁺⁴~33⁺⁴周,平均妊娠256($S = 9$)d,两组无统计学差异($P = 0.091$)。两组患者入院时检查各项指标均无统计学意义,资料具有可比性(表1)。

2.2 血压

两组患者血压均明显下降,但下降幅度无明显差异(表1)。其中组1中有6例(6/14, 42.9%)需要联合静脉降压药,组2中则有8例(8/17, 47.1%),两组比较无统计学意义, $P = 0.815$ 。

2.3 凝血指标结果

硫酸镁治疗组(组1)治疗后活化部分凝血酶

原时间(APTT)比治疗前延长(1.8 ± 2.6) s,有统计学差异($P = 0.035$)。联合治疗组(组 2)APTT 治疗前比治疗后延长(4.9 ± 4.0) s,也具有统计学差异($P < 0.001$)。APTT 在组 2 的延长幅度明显大于组 1($P = 0.026$)。治疗前后比较,硫酸镁治疗组凝血酶时间(TT)表现为缩短(1.1 ± 1.5) s ($P = 0.028$),联合治疗组则表现为延长(3.3 ± 7.1) s ($P = 0.069$),

两组变化幅度比较有统计学意义($P = 0.041$)。两组治疗后比较,联合治疗组治疗后的 D 二聚体水平比硫酸镁治疗组低($P = 0.028$),但两组各自治疗前后配对检验及变化幅度的比较均无统计学差异。此外,两组血小板计数、血小板体积、纤维蛋白原浓度、凝血酶原时间、凝血酶原时间国际标准化比值治疗前后的变化均无统计学差异(表 1)。

表 1 患者治疗前后血压及凝血功能比较

Table 1 The comparison of blood pressure and coagulation function indexes

($\bar{x} \pm s$)

Group	SBP/mmHg	DBP	PLT/($\times 10^9/L$)	MPV/(fL)	Fbg/(g/L)	PT/s	APTT/s	TT/s	PT-inr	D-Dimer/(mg/L)
Group 1 (n = 14)										
before treatment	163 \pm 25	100 \pm 12	202 \pm 74	9.7 \pm 1.4	4.8 \pm 1.0	11.6 \pm 0.7	33.7 \pm 3.8	17.4 \pm 1.6	0.85 \pm 0.06	2.7 \pm 2.1
after treatment	142 \pm 11 ¹⁾	93 \pm 8 ¹⁾	203 \pm 79	9.7 \pm 1.7	5.1 \pm 0.9	11.3 \pm 0.5	36.0 \pm 3.5 ¹⁾	16.4 \pm 1.4 ¹⁾	0.82 \pm 0.05	3.4 \pm 2.9
d1	-21 \pm 25	-7 \pm 11	-1 \pm 26	-0.1 \pm 1.5	0.1 \pm 1.0	-0.2 \pm 0.5	1.8 \pm 2.6	-1.1 \pm 1.5	-0.02 \pm 0.05	0.6 \pm 3.8
Group 2 (n = 17)										
before treatment	170 \pm 24	107 \pm 12	203 \pm 64	9.7 \pm 2.0	4.7 \pm 1.0	11.2 \pm 0.5	33.0 \pm 2.8	16.7 \pm 1.7	0.82 \pm 0.04	1.5 \pm 0.6
after treatment	147 \pm 14 ²⁾	96 \pm 9 ²⁾	194 \pm 71	9.1 \pm 1.3	4.9 \pm 1.1	11.2 \pm 1.0	37.9 \pm 4.2 ²⁾	20.0 \pm 7.4	0.82 \pm 0.09	1.5 \pm 1.4 ³⁾
d2	-23 \pm 24	-11 \pm 8	-15 \pm 59	-0.1 \pm 0.9	0.2 \pm 0.8	0.0 \pm 0.8	4.9 \pm 4.0 ⁴⁾	3.3 \pm 7.1 ⁴⁾	0.01 \pm 0.07	0.1 \pm 1.1

Group 1: treated with magnesium sulfate; Group 2: treated with nadroparin combining magnesium sulfate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PLT: platelet count; MPV: mean platelet volume; Fbg: fibrinogen; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; TT: thrombin time; PT-inr: prothrombin time international ratio; d1: The difference in group 1 after treatment from before; d2: The difference in group 2 after treatment from before; 1) Compared to the data before treatment in Group 1, $P < 0.05$; 2) Compared to the data before treatment in Group 2, $P < 0.01$; 3) The comparison of D-Dimer between each group after treatment, $P < 0.05$; 4) Compared to d1, $P < 0.05$.

2.4 肾功能指标结果

所有患者终止妊娠前均未使用血清白蛋白治疗,两组治疗 1 周期后 24 h 尿蛋白均未显著降低。与治疗前比较,硫酸镁治疗组尿酸水平增加(46 ± 64) $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.03$),血肌酐增加(12.6 ± 18.2) $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.036$),均有统计学差异。联合治疗组血清尿素氮增加(1.3 ± 2.0) mmol/L,差异有统计学意义($P = 0.013$;表 2)。

2.5 妊娠结局

硫酸镁治疗组在接受 1 周期治疗后拒绝进一步治疗自动出院 3 例;并发视网膜部分剥落 1 例;死胎 1 例(患者经 1 个周期治疗后病情好转自动出院,后未复诊,孕 33 周时发现胎死宫内);新生儿死亡 1 例(患者治疗 6 d 后发现脐动脉舒张期返流,紧急剖宫取胎发现羊水 III 度粪染),Apgar 评分 0 分,胎儿外观未见异常)。联合治疗组在接受 1 周期治疗后拒绝进一步治疗自动出院 6 例;并发 HELLP 综合症 1 例,无死胎或新生儿死亡。两组比

表 2 患者治疗前后肾功能指标比较

Table 2 Comparison of renal function index

($\bar{x} \pm s$)

Group	Urine protein/(g/24 h)	Serum uric acid/($\mu\text{mol/L}$)	Urea nitrogen/(mmol/L)	Serum creatinine/($\mu\text{mol/L}$)
Group 1 (n = 14)				
before treatment	2.6 \pm 2.5	411 \pm 79	4.1 \pm 1.7	55.8 \pm 22.7
after treatment	3.7 \pm 3.6	459 \pm 104 ¹⁾	4.8 \pm 2.0	67.7 \pm 37.9 ¹⁾
d1	1.0 \pm 2.6	46 \pm 64	0.5 \pm 1.0	12.6 \pm 18.2
Group 2 (n = 17)				
before treatment	3.2 \pm 0.6	400 \pm 110	4.5 \pm 1.9	65.8 \pm 43.1
after treatment	3.5 \pm 2.7	417 \pm 98	5.8 \pm 2.0 ²⁾	68.1 \pm 43.6
d2	0.2 \pm 1.5	17 \pm 54	1.3 \pm 2.0	2.3 \pm 10.9

Group 1: treated with magnesium sulfate; Group 2: treated with nadroparin combining magnesium sulfate; d1: The difference in group 1 after treatment from before; d2: The difference in group 2 after treatment from before; 1) Compared to the data before treatment in Group 1, $P < 0.05$; 2) Compared to the data before treatment in Group 2, $P < 0.05$.

较均无统计学意义($P > 0.05$)。所有在本研究中心分娩的产妇均无发生产后出血。

硫酸镁治疗组有活产新生儿9例(其中1例双胎),平均分娩孕龄223($S = 12$)d,平均新生儿体质量1891($S = 474$)g。联合治疗组有活产新生儿10例,平均分娩孕龄234($S = 7$)d,新生儿平均体质量1706($S = 44$)g。硫酸镁治疗组新生儿高胆红素血症4例,联合治疗组5例;新生儿窒息均为2例,未有发现其他新生儿疾病。两组对比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 低分子肝素对降压的影响

根据本研究结果,抗凝药物基本不影响降压药物的起效,两组患者降压效果相当,需联合应用静脉降压药的患者比例相当,高血压并发症的发生无明显差异。妊娠期高血压疾病的血压升高主要是缘于血管内皮受损后舒血管因子释放减少^[4],造成血管痉挛,微循环障碍,由于血管容量减少造成的容量性高血压,并进一步造成微循环淤积及血栓形成。低分子肝素对已形成的血栓是没有溶栓作用的,只能抑制新血栓的形成及抑制刚形成的小血栓进一步发展并让纤溶系统溶栓,避免再发生微循环障碍。我们认为,使用硫酸镁解痉和具有舒血管活性的降压药是可以缓解血管痉挛,使微循环的供血供氧得到改善。血管床容量的恢复是降压的主要原因,现有的治疗方案已足以控制血压,低分子肝素在控制血压方面既无损害亦无帮助。从另一方面来说,原已淤积的代谢产物得以重新回到体循环进入各代谢器官,可能增加代谢负担影响肝肾功能,在肾功能影响方面,本研究结果也得以印证。

3.2 低分子肝素对子痫前期凝血功能的影响

国外学者指出,易栓症、抗磷脂抗体综合征等疾病可以导致血液高凝状态及病理产科情况的发生^[4],获得一定数量的流行病学研究支持,而针对此类患者应用低分子肝素预防病理产科情况的研究也发现低分子肝素对抗血液高凝状态的同时,有预防子痫前期的作用^[5]。至于低分子肝素治疗子痫前期方面,至今未获得有力的循证医学证据。

基础研究发现,子痫前期发病具有血管内皮

细胞受损的病理组织学基础^[6-7],血管内皮细胞受损可导致组织因子暴露,主要引起外源性凝血途径的激活,引起病理性血液高凝状态,临床上表现为凝血时间缩短、D-二聚体、纤维蛋白原升高等。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,主要作用于活化的X因子,影响凝血酶原向凝血酶转化过程,理论上对内外源性凝血途径均有影响。本研究初步显示,治疗后硫酸镁治疗组TT表现为缩短,提示子痫前期的血液高凝状态在经传统的解痉、控制血压等方法治疗后未见改善,且仍存在继续进一步加重可能;而应用LMWH治疗后,患者的凝血酶时间表现为延长,且凝血酶时间的变化幅度也比传统硫酸镁治疗组显著增加,APTT延长的幅度也明显大于硫酸镁治疗组,但均未超过标准参考值,提示低分子肝素对内源性凝血途径有所抑制,能对子痫前期的病理性血液高凝状态有所改善。

本组病例中血小板计数、血小板体积、纤维蛋白原等治疗前后没有明显改变,说明低分子肝素未影响骨髓制造血小板功能,不影响肝脏合成纤维蛋白原。D-二聚体是纤溶酶降解已交联纤维蛋白而产生的特异性产物,其浓度反映胶原蛋白交联及纤溶活跃程度,血浆中D-二聚体含量增高提示机体纤溶活性增高,凝血和纤溶系统被双重激活,血栓形成倾向及纤溶亢进同时存在。子痫前期血管内皮损伤必然导致内皮下基质暴露,使凝血与纤溶系统间的动态平衡被打破。本研究显示,与硫酸镁治疗组比较,低分子肝素干预组D-二聚体水平降低,但配对样本的检验未提示低分子肝素的干预明显降低自身D-二聚体水平,我们考虑这种现象的出现,可能与低分子肝素抗凝效应使缺血缺氧导致的内皮损伤、凝血-纤溶失衡得到部分缓解;但由于导致子痫前期的病理生理过程未终止,外源性凝血途径仍然亢进,血液高凝状态自身仍未能彻底有效改善有关。本研究中凝血酶原时间、凝血酶原时间国际标准化比值维持原有水平,也可能提示本研究所选用低分子肝素剂量或疗程仍未能有效改善外源性凝血途径带来的高凝状态。因此,尚需大样本、多剂量梯度、多疗程进一步临床观察。

3.3 低分子肝素对肾功能的影响

本研究显示,硫酸镁治疗组血尿酸和肌酐水平平均明显上升,低分子肝素干预组则没有类似情

况,说明肾小球滤过能力在传统治疗下仍面临继续进一步受损,而在应用抗凝治疗后能得到一定程度保护,这可能与低分子肝素抑制体循环高凝状态,使肾组织供血供氧得到改善、保证有关。研究显示,低分子肝素对已形成的血栓没有溶栓作用,但能抑制新血栓形成及刚形成的小血栓进一步发展,避免再发生微循环障碍和淤积。本研究中,予低分子肝素组血清尿素氮水平反而上升,这不能单纯理解为肾功能受抗凝药物的影响而下降,反而可能说明体循环高凝状态得到改善、微循环淤积得到一定程度解除后,原已淤积的代谢产物得以重新回到体循环,从而使进入循环的代谢产物增加而造成尿素氮水平升高。我们猜想这种肾功能保护作用不同步的现象可能是暂时性的,如果延长疗程或加大剂量,可能会有不同的结果,受样本量限制以及没有对微循环淤积进行检测,本结论尚有待进一步研究确证。

有学者在研究中发现肝素及低分子肝素可能通过抑制肾小球系膜细胞增殖减少而缓解肾实质受损^[8],增加滤过膜负电荷而减少血清蛋白的漏出^[9]。本研究中两组患者 24 h 尿蛋白没有显著增加,提示传统治疗对肾功能也有一定保护作用,但未体现低分子肝素改善肾小球滤过膜受损优势,是否跟我们病例数尚较少、低分子肝素的剂量和疗程不足有关,尚待继续探讨。

3.4 低分子肝素对早发型子痫前期妊娠结局的影响

目前报道认为,抗凝预防和治疗重度子痫前期可改善胎盘灌注,改善妊娠结局^[5,10-12]。本研究选用 5 000 U/d 皮下注射进行治疗,从结果来看,未观察到不良反应,凝血功能在 APTT、TT、D-二聚体水平得到一定改善,但其他指标均未明显下降,母婴结局也与传统治疗无明显差异,这不排除低分子肝素治疗剂量尚不足可能,而目前世界上尚没有 LMWH 用药的标准剂量,大剂量可能会增加出血风险,是否需要按体重校正剂量、如何使用凝血功能指标指导用药仍需进一步研究。本组病例中,死胎及新生儿死亡均发生在硫酸镁治疗组,也提示我们需继续观察低分子肝素对妊娠结局的影响。

参考文献:

- [1] 凌婉华,林建华.早发型重度子痫前期治疗方案的选择[J].上海交通大学学报:医学版,2008,28(3):336-338.
- [2] 张建平,郭仲杰.早发型重度子痫前期凝血功能变化及抗凝治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2009,25(4):260-262.
- [3] 乐杰.妇产科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2005:39.
- [4] Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2010, 19(1): 58-64.
- [5] Lorin L, Susan B, Catherine N-P. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy [M]. 2nd. London:Springer, 2006: 555-567.
- [6] Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. Williams obstetric, 22nd edition[M]. New York:McGraw-Hill, 2007: 769.
- [7] 陶娅玲.子痫前期/子痫病因学研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2007,3(6):174-176.
- [8] Caenazzo C, Garbisa S, Ceol M, et al. Heparin modulates proliferation and proteoglycan biosynthesis in murine mesangial cells: molecular clues for its activity in nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(2): 175-184.
- [9] 卢莉萍,李忠祥,戴淑玲,等.低分子肝素对重度子痫前期患者肾功能保护作用的临床探讨[J].中国妇产科临床杂志,2007,8(6):423-425.
- [10] Saisto T, Tiitinen A, Ulander VM, et al. Clinical cure of severe, early onset preeclampsia with low molecular weight heparin therapy in primigravida with hyperreactio luteinalis and thrombophilia [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(3): 725-728.
- [11] Sameshima H, Kodama Y, Ikenoue T, et al. Antithrombin improves fetal condition in women with severe pre-eclampsia before 32 weeks of gestation; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008, 34(1): 34-39.
- [12] Kupfermink MJ. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2005, 48(2): 406-415.

(编辑 张恩建)