

杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床研究

王 娜, 邱雪洲, 张小环, 李 燕, 兰 岚, 姬晓蕊

郑州大学附属南阳市中心医院 产科, 河南 南阳 473000

摘 要: **目的** 探讨杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2020 年 6 月在郑州大学附属南阳市中心医院进行治疗的 126 例妊娠期高血压患者, 根据用药差别分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。对照组口服盐酸拉贝洛尔片, 0.1 g/次, 2 次/d, 服用 3 d 后根据需要加量, 维持剂量为 0.2~0.4 g, 2 次/d, 每日最大量 2.4 g; 治疗组在对照组基础上口服杜仲颗粒, 5 g/次, 2 次/d。两组治疗 7 d 对比临床效果。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血压、血清学指标的变化情况。**结果** 经治疗, 治疗组总有效率是 98.41%, 显著高于对照组的 82.54% ($P < 0.05$)。经治疗, 两组收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 SBP、DBP 低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清妊娠相关血浆蛋白 A (PAPPa)、同型半胱氨酸 (Hcy)、 γ 干扰素诱导蛋白 16 (IFI16) 水平均显著下降, 而胎盘生长因子 (PLGF)、转甲状腺素蛋白 (TTR)、人可溶性血管内皮生长因子 1 (sFlt-1) 水平均显著增高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压效果显著, 可有效改善机体血清 PAPPa、Hcy、IFI16、PLGF、TTR、sFlt-1 水平, 有着良好的临床应用价值。

关键词: 杜仲颗粒; 盐酸拉贝洛尔片; 妊娠期高血压; 收缩压; 舒张压; 妊娠相关血浆蛋白 A

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)05-0972-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.022

Clinical study of Duzhong Granules combined with labetalol in treatment of gestational hypertension

WANG Na, QIU Xue-zhou, ZHANG Xiao-huan, LI Yan, LAN Lan, JI Xiao-rui

Department of Obstetrics, Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Duzhong Granules combined with labetalol in treatment of gestational hypertension. **Methods** A total of 126 patients with gestational hypertension who were treated in Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from June 2018 to June 2020 were selected and divided into control group (63 cases) and treatment group (63 cases) according to medication difference. Patients in the control group were *po* administered with Labetalol Hydrochloride Tablets, 0.1 g/time, twice daily. After 3 days, the dosage was increased as needed. The maintenance dosage was 0.2 — 0.4 g, twice daily, and the maximum amount was 2.4 g/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Duzhong Granules on the basis of the control group, 5 g /time, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of blood pressure and serological indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.41%, which was significantly higher than that of the control group (82.54%, $P < 0.05$). After treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, SBP and DBP in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PAPPa, Hcy and IFI16 decreased significantly in both groups, but the levels of PLGF, TTR and SFT-1 were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of serological indexes in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Duzhong Granules combined with labetalol has a significant effect in treatment of gestational hypertension, and can effectively improve serum levels of PAPPa, Hcy, IFI16, PLGF, TTR, and sFlt-1, which has a good clinical application value.

Key words: Duzhong Granules; Labetalol Hydrochloride Tablets; gestational hypertension; SBP; DBP; PAPPa

收稿日期: 2021-01-10

基金项目: 河南省科技攻关项目 (201702564)

作者简介: 王 娜, 主治医师, 研究方向是妇科疾病的诊疗。E-mail: tcs4zt@163.com

妊娠期高血压是妊娠期妇女的一种常见并发症,当前对该病的发病机制尚未完全明了,现认为其发病同血管内皮受损学说、胎盘缺血、氧化应激学说、遗传因素、胰岛素抵抗学说等有关,临床以高血压、水肿、蛋白尿等为主要表现,严重者可导致抽搐、昏迷、多器官功能衰竭等,严重危害母婴的安全^[1]。拉贝洛尔兼有 α_1 受体和非选择性 β 受体拮抗作用,在降低血压的同时对肾和胎盘的血流量并不产生影响,并能够拮抗血小板聚集,促进胎儿肺成熟,且不会引起低血压和反射性心动过速^[2]。杜仲颗粒具有补肝肾、强筋骨、安胎、降血压的功效^[3]。基于上述药物作用,本研究对妊娠期高血压患者采用杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2020年6月在郑州大学附属南阳市中心医院进行治疗的126例妊娠期高血压患者为研究对象,入组者均符合妊娠期高血压的诊断标准^[4]。年龄23~38岁,平均 (27.54 ± 1.36) 岁;孕周22~38周,平均 (30.43 ± 1.52) 周。

排除标准 (1)对药物成分过敏者;(2)合并支气管哮喘者;(3)严重肝肾功能异常者;(4)伴有急性心衰、心源性休克者;(5)伴有病态窦房结综合征、心传导阻滞未安装起搏器者;(6)未取得知情同意者。

1.2 药物

杜仲颗粒由贵州圣济堂制药有限公司生产,规格5 g/袋,产品批号180513、190709、200317;盐酸拉贝洛尔片由江苏迪赛诺制药有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号180504、190612、200402。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别将所有患者分为对照组(63例)和治疗组(63例)。对照组年龄23~37岁,平均 (27.36 ± 1.25) 岁;孕周22~38周,平均 (30.26 ± 1.38) 周。治疗组年龄23~38岁,平均 (27.74 ± 1.48) 岁;孕周22~38周,平均 (30.62 ± 1.71) 周。两组

一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸拉贝洛尔片,0.1 g/次,2次/d,服用3 d后根据需要加量,维持剂量为0.2~0.4 g,2次/d,每日最大量2.4 g;治疗组在对照组基础上口服杜仲颗粒,5 g/次,2次/d。两组治疗7 d对比临床效果。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效:治疗后,收缩压(SBP)下降 ≥ 30 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa)并处于正常范围,或舒张压(DBP)降低 ≥ 15 mm Hg,患者血压保持稳定,症状、体征均消失;有效:治疗后,SBP下降小于10 mm Hg,或DBP降低低于10 mm Hg,血压仍未恢复正常水平,妊高症的症状、体征有所改善;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血压 应用袖带式血压计测量两组患者治疗前后SBP、DBP。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法(A4500酶标仪,上海康缘生物公司)测定两组妊娠关联血浆蛋白A(PAPPA)、同型半胱氨酸(Hcy)、 γ 干扰素诱导蛋白16(IFI16)、胎盘生长因子(PLGF)、转甲状腺素蛋白(TTR)、人可溶性血管内皮生长因子1(sFlt-1)水平,试剂盒均购于海必帮生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对两组患者有关低血压、头晕等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为SPSS 19.0,两组血压,血清PAPPA、Hcy、IFI16、PLGF、TTR、sFlt-1水平等指标用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验,总有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,治疗组总有效率是98.41%,显著高于对照组的82.54%($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	42	10	11	82.54
治疗	63	57	5	1	98.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组血压比较

经治疗, 两组 SBP、DBP 均较治疗前显著下降 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组 SBP、DBP 低于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗, 两组血清 PAPPa、Hcy、IFI16 水平均

显著下降, 而 PLGF、TTR、sFlt-1 水平均显著增高 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 2 两组血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood pressure between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SBP/mm Hg		DBP/mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	145.39±9.88	131.73±1.56*	91.29±2.41	86.95±1.36*
治疗	63	145.37±9.85	120.53±1.46** [▲]	91.27±2.38	80.15±1.23** [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$; (1 mm Hg=133 Pa)

** $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment; (1 mm Hg=133 Pa)

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PAPPa/(U·L ⁻¹)	Hcy/(mg·L ⁻¹)	IFI16/(ng·mL ⁻¹)	PLGF/(pg·mL ⁻¹)	TTR/(mg·L ⁻¹)	sFlt-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	63	治疗前	13.77±2.65	17.41±2.26	17.61±1.68	38.98±6.51	375.76±17.51	553.71±34.42
		治疗后	8.84±1.32*	13.75±1.51*	13.62±1.25*	243.72±15.23*	394.52±21.63*	1 469.74±52.35*
治疗	63	治疗前	13.74±2.63	17.35±2.23	17.58±1.65	38.92±6.47	375.73±17.46	553.67±34.38
		治疗后	6.16±1.22** [▲]	11.72±1.47** [▲]	10.73±1.12** [▲]	287.46±15.37** [▲]	413.83±21.74** [▲]	1 873.52±52.67** [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

** $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

妊娠期高血压是孕妇易患的疾病, 其同遗传、自身免疫力及凝血功能异常等因素有关, 若治疗不及时可危及母婴的生命, 控制妊娠期高血压患者的血压, 对改善患者妊娠结果意义重大^[6]。

拉贝洛尔兼有 α_1 受体和非选择性 β 受体拮抗作用, 在降低血压的同时对肾和胎盘的血流量并不产生影响, 并能够拮抗血小板聚集, 促进胎儿肺成熟, 且不会引起低血压和反射性心动过速^[2, 7]。杜仲颗粒主要组分为杜仲、杜仲叶, 具有补肝肾、强筋骨、安胎、降血压的功效^[3]。本研究对妊娠期高血压患者采用杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗, 取得了满意效果。

妊娠期高血压的发生、发展同细胞因子间有着密切关联。PAPPa 是由胎盘 X 细胞和合体滋养细胞分泌的, 在妊娠足月时呈高水平表达, 而在病理情况下, 随着血压增高其分泌会逐渐增多^[8]。Hcy 是一种氨基酸, 可有效反应血管损伤, 临床常用于评估心血管疾病发病风险^[9]。IFI16 水平的增高可引发

炎症免疫损伤, 促使血管内皮细胞损伤加重, 引起血流动力学改变, 引发血压增高^[10]。PLGF 是血管内皮生长因子的重要组成部分, 可促进机体血管内皮生长因子增殖和迁移, 促进局部血管生成^[11]。TTR 具有调控胎盘血管分化的作用, 可促使胎盘血管成熟, 高血压者体内表达常降低^[12]。sFlt-1 可反映血管炎性水平, 随着病情进展其可抑制 PAPPa 表达水平, 保证血清指标平衡^[13]。本研究, 经治疗, 两组血清 PAPPa、Hcy、IFI16 水平均下降, 而 PLGF、TTR、sFlt-1 水平均增高, 且治疗组更显著 ($P<0.05$)。说明杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压可有效改善机体细胞因子水平。此外, 经治疗, 对照组有效率为 82.54%, 明显低于治疗组 (98.41%, $P<0.05$)。经治疗, 两组 SBP、DBP 均下降, 并以治疗组更显著 ($P<0.05$)。说明杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压效果良好。

总之, 杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压效果显著, 可有效改善机体 PAPPa、Hcy、IFI16、PLGF、TTR、sFlt-1 水平, 有良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 126-127.
- [2] 罗彩月. 盐酸拉贝洛尔片治疗妊娠期高血压疗效及对心脏和不良反应的影响 [J]. 吉林医学, 2016, 37(11): 2787-2789.
- [3] 彭红梅, 李小妹, 杨亚培. 杜仲颗粒结合常规疗法治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效 [J]. 重庆医学, 2012, 41(31): 3262-3264.
- [4] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 4(4): 206-213.
- [5] 翁心植. 高血压病的新诊断标准和疗效评定标准 [J]. 中级医刊, 1979(10): 62-63.
- [6] 拓田田. 妊娠期高血压降压治疗的最新研究进展 [J]. 科技风, 2020, 6(27): 140-141.
- [7] 王结珍, 梁培松, 伟佳, 等. 孕早期血清 F- β HCG, PAPP水平及 BMI 值的变化与不良妊娠结局的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 151-153.
- [8] 赵娜, 蒋小艺, 周日会. 拉贝洛尔联合尼莫地平治疗妊娠高血压的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2284-2286.
- [9] 李晓琼, 季东林, 胡海琴, 等. 孕早期胎盘生长因子、同型半胱氨酸及血管内皮生长因子对妊娠期高血压疾病的预测价值 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 87.
- [10] 赵招凤, 朱礼鑫. 血清人 γ 干扰素诱导蛋白 16、组织型转谷氨酰胺酶和内皮素水平与子痫前期的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2667-2669.
- [11] 许琦, 张颜秋, 王雁, 等. 妊娠中期胎盘生长因子水平与妊娠期高血压疾病风险的研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(1): 28-30.
- [12] 麻秀丽, 鲁琦, 张震宇. 妊娠期孕妇血清 TTR 水平变化及其用于诊断子痫前期的价值 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(7): 523-526.
- [13] 胡洪兰, 刘应芬, 曾崇亮. sEng、sFlt-1 及 AT1-AA 在子痫前期患者中的表达及诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1426-1428.

[责任编辑 金玉洁]