

## 盐酸川芎嗪注射液联合硫酸镁和拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合症的临床研究

王宏鑫<sup>1</sup>, 王振国<sup>2</sup>, 赵琳<sup>3\*</sup>

1. 武警特色医学中心 急诊科, 天津 300162

2. 武警特色医学中心 医研部, 天津 300162

3. 上海市第四人民医院 老年医学科, 上海 200080

**摘要:** **目的** 探讨盐酸川芎嗪注射液联合硫酸镁注射液和拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合症的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 3 月武警特色医学中心收治的 60 例妊娠高血压综合症的患者为研究对象, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组患者静脉滴注硫酸镁注射液, 30 mL 加入到 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中, 1 次/d; 同时静脉滴注盐酸拉贝洛尔注射液, 50 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d, 血压控制后改为口服拉贝洛尔片, 100 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液, 120 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d。两组患者同步连续治疗 14 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组的血压、尿蛋白含量、血清学指标基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 73.3%、93.3%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、尿蛋白均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 SBP、DBP、尿蛋白明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 MMP-9、VEGF 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血清 MMP-9、VEGF 水平明显高于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸川芎嗪注射液联合硫酸镁注射液和盐酸拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合症具有较好的临床疗效, 可降低患者血压和尿蛋白含量, 提高患者血清 MMP-9、VEGF 水平, 具有一定的临床应用价值。

**关键词:** 盐酸川芎嗪注射液; 硫酸镁注射液; 盐酸拉贝洛尔注射液; 盐酸拉贝洛尔片; 妊娠高血压综合症; 血压; 尿蛋白; 血清学指标

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)01-0043-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.009

## Clinical study on Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with magnesium sulfate and labetalol in treatment of pregnancy-induced hypertension

WANG Hong-xin<sup>1</sup>, WANG Zhen-guo<sup>2</sup>, ZHAO Lin<sup>3</sup>

1. Department of Emergency, Characteristic Medical Center of People's Armed Police, Tianjin 300162, China

2. Department of Medical Research, Characteristic Medical Center of People's Armed Police, Tianjin 300162, China

3. Department of Geriatric Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200080, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Magnesium Sulfate Injection and labetalol in treatment of pregnancy-induced hypertension. **Methods** Patients (60 cases) with pregnancy-induced hypertension in Characteristic Medical Center of People's Armed Police from March 2018 to March 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Magnesium Sulfate Injection, 30 mL added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. And patients in the control group were also administered with Labetalol Hydrochloride Injection, 50 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily, and after blood pressure control, patients in the control group were *po* administered with Labetalol Hydrochloride Tablets, 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of the control group,

收稿日期: 2019-06-27

基金项目: 天津市科技计划项目 (16ZXHLSY00120)

作者简介: 王宏鑫 (1979—), 男, 主治医师, 研究方向为急诊医学。E-mail: 1569631452@qq.com

\*通信作者 赵琳, 女, 硕士, 从事老年医学及高血压相关疾病研究。E-mail: 784327180@qq.com

120 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood pressure, urinary protein content, and serum index levels of MMP-9 and VEGF in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.3% and 93.3%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, SBP, DBP, and urine protein in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of MMP-9 and VEGF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum index levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with Magnesium Sulfate Injection and labetalol has clinical curative effect in treatment of pregnancy induced hypertension, can reduce the blood pressure and urine protein content, and improve the levels of MMP-9 and VEGF, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Ligustrazine Hydrochloride Injection; Magnesium Sulfate Injection; Labetalol Hydrochloride Injection; Labetalol Hydrochloride Tablets; pregnancy-induced hypertension syndrome; blood pressure; urinary protein; serum index

随着国家政策调整,我国再次迎来生育高峰,高龄孕产妇、经产妇增多,随之而来的妊娠期合并症的发生率也呈上升趋势<sup>[1]</sup>。其中妊娠高血压综合征是女性孕期常见疾病,临床表现为高血压、水肿、蛋白尿,甚至会引起母体抽搐、胎儿缺氧窒息,严重威胁孕妇和胎儿的生命健康安全<sup>[2]</sup>。由于孕妇对药物的安全性要求高,因此妊娠高血压综合征的治疗一直是临床上比较棘手的问题。硫酸镁是治疗妊娠高血压综合征的首选用药,可扩张血管、增加胎盘血流量,但其缓解水肿、降低血压等效果欠佳,需与其他药物协同使用<sup>[3]</sup>。拉贝洛尔是 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻滞剂,可通过阻断肾上腺素受体降低外周血管阻力,从而降低血压,且拉贝洛尔不会对胎儿产生影响,安全、有效<sup>[4]</sup>。血液高凝状态亦会引起血压升高,但川芎嗪注射液可抑制血小板聚集,抑制血管内皮系统损伤<sup>[5-6]</sup>。因此本研究选取武警特色医学中心收治的 60 例妊娠高血压综合征患者为研究对象,观察川芎嗪注射液联合硫酸镁注射液和盐酸拉贝洛尔的临床疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 3 月武警特色医学中心收治的 60 例妊娠高血压综合征患者为研究对象。患者平均年龄( $28.3 \pm 2.87$ )岁;孕周 23.5~35.0 周,平均( $30.5 \pm 3.02$ )周;妊娠高血压综合征轻度 19 例,中度 26 例,重度 15 例。

纳入标准:患者年龄 $\leq 40$ 岁,妊娠 20 周后出现高血压、水肿、蛋白尿。分为 3 度:血压( $140 \sim 150$ )/( $90 \sim 100$ ) mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$ )为轻度,血压( $150 \sim 160$ )/( $100 \sim 110$ ) mmHg 为中度、

血压  $160/110 \text{ mmHg}$  以上并且出现先兆子痫、子痫为重度。

排除标准:孕前患有高血压、糖尿病和其他基础性疾病。

### 1.2 药物

硫酸镁注射液由河北天成药业有限公司生产,规格 10 mL : 2.5 g, 产品批号 180103; 盐酸拉贝洛尔注射液由江苏迪赛诺制药有限公司生产,规格 10 mL : 50 mg, 产品批号 180216; 盐酸拉贝洛尔片由江苏迪赛诺制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 171126; 盐酸川芎嗪注射液由河南福森药业有限公司生产,规格 10 mL : 40 mg, 产品批号 180119。

### 1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 30 例。对照组平均年龄为( $27.4 \pm 3.4$ )岁,孕周 23.5~34.0 周,平均( $30.2 \pm 2.4$ )周,其中妊娠高血压综合征轻度 10 例,中度 13 例,重度 7 例;治疗组平均年龄( $29.2 \pm 1.9$ )岁,孕周 24.0~35.0 周,平均( $30.8 \pm 3.1$ )周,其中妊娠高血压综合征轻度 9 例,中度 13 例,重度 8 例。两组患者基本资料比较差异均无统计学意义,具有临床可比性。

对照组患者静脉滴注硫酸镁注射液,30 mL 加入到 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中,1 次/d;同时静脉滴注盐酸拉贝洛尔注射液,50 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中,1 次/d,血压控制后改为口服盐酸拉贝洛尔片,100 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液,120 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中,1 次/d。两组患者同步连续治疗 14 d。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显著有效：患者水肿、尿蛋白完全恢复正常，收缩压（SBP）降低 30 mmHg 以上，舒张压（DBP）降低 20 mmHg 以上。有效：患者水肿好转，尿蛋白减少，SBP、DBP 降低均小于 10 mmHg；无效：患者临床症状、体征无好转，甚至加重，血压、尿蛋白无明显改善。

总有效率 = (显著有效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血压、尿蛋白检测** 分别记录两组治疗前后 SBP、DBP 和尿蛋白含量，并观察患者水肿情况。

**1.5.2 血清学检查** 采用酶联免疫吸附试验法检测患者血清基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、血管内皮生长因子（VEGF）水平，试剂盒均由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中药物不良反应及相关并发症出现情况。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，组间行独立样本 *t* 检验进行比较；定性资料以率表示，组间行  $\chi^2$  检验进行比较。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显著有效 11 例，有效 11 例，总有效率为 73.3%；治疗组显著有效 16 例，有效

12 例，总有效率为 93.3%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组血压和尿蛋白含量比较

治疗后，两组 SBP、DBP、尿蛋白均明显下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组 SBP、舒张压、尿蛋白明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血清学指标水平比较

治疗后，两组血清 MMP-9、VEGF 水平均明显升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组血清 MMP-9、VEGF 水平均明显高于对照组，两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

两组患者干预过程中均未出现药物相关的不良反应。

## 3 讨论

妊娠高血压综合征是威胁孕产妇、胎儿生命健康安全的重要因素之一，尤其是我国二胎政策放开后，经产妇、高龄产妇增多，进一步增加了妊娠高血压综合征的发病率<sup>[2]</sup>。妊娠高血压综合征主要的病理机制是胎盘氧化应激和小动脉痉挛，胎盘氧化应激会刺激炎症因子释放，损伤血管内皮细胞，进而导致高血压、妊娠高血压综合征<sup>[8]</sup>；胎盘缺氧导致小动脉痉挛，加重高血压症状；另外，损伤的血管内皮可激活血小板、凝血因子，导致促凝

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	11	11	8	73.3
治疗	30	16	12	2	93.3*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血压和尿蛋白含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )

Table 2 Comparison on blood pressure and urinary protein content between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )

组别	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	尿蛋白/(g 24 h <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	155.32 ± 4.35	99.32 ± 4.74	2.68 ± 0.35
	治疗后	139.21 ± 4.87*	89.41 ± 4.01*	0.92 ± 0.11*
治疗	治疗前	156.32 ± 5.04	99.19 ± 4.87	2.72 ± 0.43
	治疗后	122.36 ± 3.88* <sup>▲</sup>	83.44 ± 3.57* <sup>▲</sup>	0.68 ± 0.08* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$  (1 mmHg = 133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 3 两组血清 MMP-9、VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )  
Table 3 Comparison on serum levels of MMP-9 and VEGF  
between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	观察时间	MMP-9/(ng mL <sup>-1</sup> )	VEGF/(ng L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	55.48 ± 5.73	17.29 ± 2.92
	治疗后	81.60 ± 8.69*	31.35 ± 3.69*
治疗	治疗前	57.84 ± 6.17	18.39 ± 4.76
	治疗后	93.28 ± 7.12*▲	41.27 ± 4.91*▲

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

因子和抗凝因子失调,使患者血液处于高凝状态<sup>[9]</sup>。普通的降压治疗方案虽能满足降压的目的,但对孕妇安全、胎儿的宫内发育产生的副作用可能会超过降压带来的收益。因此,对妊娠高血压综合征科学、合理化用药至关重要。

硫酸镁是临床上治疗妊娠高血压综合征的首选用药,是钙离子拮抗剂,可竞争性抑制钙离子进而抑制神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放,从而阻断神经与肌肉之间的信号转导,解除小动脉痉挛,扩张血管、降低血压、改善微循环,从而达到改善胎儿缺氧状态、妊娠结局的作用;同时镁离子可促进钠泵转运,改变细胞内外渗透压,改善机体水肿<sup>[10]</sup>。但是单纯使用硫酸镁疗效有限,并有镁离子中毒的风险,临床上常与降压药拉贝洛尔联合使用。拉贝洛尔作为  $\alpha$  受体阻滞剂,可扩充外周血容量,降低心脏负荷,起到降压效果;作为  $\beta$  受体阻滞剂,拉贝洛尔可降低患者心率,减少心肌耗氧量,增加心输出量,从而增加胎盘血流量,改善胎儿缺氧状态;拉贝洛尔还有促进胎儿肺成熟的作用,与硫酸镁联用不但可以控制妊娠高血压综合征患者血压,而且对改善孕产妇、胎儿预后积极作用<sup>[11-12]</sup>。尽管如此,临床上妊娠高血压综合征的治疗效果仍然不理想。川芎嗪注射液是川芎的提取物。川芎味辛,性温,归肝、胆、心经,具有抗凝、改善氧自由基代谢、防止血管内皮损伤的作用,可增加胎盘血流量、降低血液黏稠度,改善胎盘微循环,从而改善胎盘缺血缺氧状态及其导致的一系列损伤反应<sup>[4,13]</sup>。张焯等<sup>[4]</sup>使用盐酸拉贝洛尔联合川芎嗪注射液治疗妊娠高血压综合征,证实了其在降低患者血压、改善母婴结局、减轻机体炎症反应中的有效性。曲晓燕等<sup>[13]</sup>使用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,证实其可改善血管内皮功能,减轻

尿蛋白,效果良好。本研究发现,应用川芎嗪注射液联合硫酸镁和拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合征后患者血压、尿蛋白和水肿明显改善,并且应用川芎嗪注射液组较单纯硫酸镁和拉贝洛尔组有更高的有效率。

妊娠成功的重要环节是滋养层细胞正常浸润子宫内膜,其前提是子宫内膜基底膜和基质成分的选择性降解<sup>[14]</sup>。MMP-9 是一种滋养细胞分泌的基质金属蛋白酶,参与细胞外基质和基底膜的降解,并与血管内皮功能、血管重塑密切相关;VEGF 可促进血管内皮细胞增生、分化和迁移,对改善血管内皮损伤有一定的作用<sup>[15]</sup>。Luizon 等<sup>[15]</sup>研究发现在子痫前期患者胎盘中 MMP-9 和 VEGF 表达水平均偏低,并且妊娠高血压综合征患者存在浅着床现象,可能与滋养层细胞浸润不足有关。赵虎等<sup>[14]</sup>研究发现子痫前期患者胎盘中 MMP-9 和 VEGF 表达均偏低,并且其表达量随着妊娠高血压综合征严重程度的增加而减少。本研究结果表明,治疗后两组患者血清 MMP-9 和 VEGF 水平均升高,且治疗组升高更明显,说明联合川芎嗪可促进内皮细胞损伤修复,促进滋养层细胞参与血管重塑。

综上所述,川芎嗪注射液联合硫酸镁注射液和盐酸拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合征具有较好的临床疗效,可降低患者血压和尿蛋白含量,提高患者血清 MMP-9、VEGF 水平,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 陈宇,郑晓莉,伍绍文,等.不同年龄段高龄孕产妇临床特点与妊娠结局的分析[J].中华妇产科杂志,2017,52(8):508-513.
- [2] Liang C, Wang J, Xia X, et al. Serum cobalt status during pregnancy and the risks of pregnancy-induced hypertension syndrome: A prospective birth cohort study [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 46: 39-45.
- [3] 王克涛.硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的临床效果[J].中国医药导报,2016,13(33):95-98.
- [4] 张焯,王聪,李冰琳.盐酸拉贝洛尔联合川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压 34 例临床分析[J].广西医科大学学报,2018,35(8):1130-1132.
- [5] 王雪芳,路艳清.川芎嗪联合苯磺酸左旋氨氯地平对妊娠高血压疾病患者 BNP、AngII 及妊娠结局的影响[J].中国医药导报,2018,15(21):114-117,145.
- [6] 张国平,孙梅,杨洁红,等.川芎嗪对缺氧人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响[J].中草药,2008,

- 39(1): 71-73.
- [7] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第7版, 北京: 人民卫生出版社, 2009: 92-99.
- [8] Tang Y, Ye W, Liu X, *et al.* VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2123-2128.
- [9] Lin L, Li G, Zhang W, *et al.* Low-dose aspirin reduces hypoxia-induced sFlt1 release via the JNK/AP-1 pathway in human trophoblast and endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18928-18941.
- [10] 彭武江, 饶 金, 廖碧翎. 硫酸镁联合盐酸川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压疾病 55 例临床观察 [J]. 临床军医杂志, 2012, 40(6): 1545-1546.
- [11] 彭 丽. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊高症的疗效和对妊娠结局的价值分析 [J]. 临床研究, 2019, 27(6): 98-100.
- [12] 王玉霞. 拉贝洛尔联合复方丹参注射液治疗妊娠期高血压疾病的效果观察 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(22): 4160-4161.
- [13] 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.
- [14] 赵 虎, 张 凌, 蔡一玲, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 VEGF 与 MMP-9 表达水平与子痫前期病情的相关性 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(15): 63-65.
- [15] Luizon M R, Sandrim V C, Palei A C, *et al.* Epistasis among eNOS, MMP-9 and VEGF maternal genotypes in hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(9): 917-921.