

甲基多巴联合乌拉地尔治疗重度子痫前期的临床研究

郝丽娜, 许肖佩*, 张 新, 危丽华

衡水市第二人民医院 产科, 河北 衡水 053000

摘 要: **目的** 探讨甲基多巴片联合乌拉地尔缓释片治疗重度子痫前期的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 5 月—2024 年 5 月衡水市第二人民医院收治的共 152 例重度子痫前期患者作为研究对象, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 76 例。对照组口服乌拉地尔缓释片, 初始剂量 1 片/次, 1 次/d, 持续治疗 1 周后调整剂量 2 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服甲基多巴片, 1 片/次, 3 次/d, 每 2 天调整 1 次剂量, 维持剂量 2 片/次, 3 次/d。2 组在持续治疗 2 周统计疗效。对比两组的治疗效果、血压、心率、子宫动脉血流动力学、尿蛋白和血清指标。**结果** 治疗组的总有效率为 94.74%, 对照组的总有效率为 82.89%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的舒张压、收缩压、平均动脉压、心率均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组的舒张压、收缩压、平均动脉压、心率较对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组子宫动脉的收缩期峰值流速/舒张末期流速比值 (S/D)、脉动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组子宫动脉的 S/D、PI、RI 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的尿蛋白、血小板反应蛋白 1 (TSP-1)、D-二聚体、同型半胱氨酸 (Hcy) 均明显下降 ($P < 0.05$); 治疗组的尿蛋白、TSP-1、D-二聚体、Hcy 均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 甲基多巴片联合乌拉地尔缓释片可提高重度子痫前期的治疗效果, 改善血压和子宫动脉血流动力学, 降低血管内皮损伤。

关键词: 甲基多巴片; 乌拉地尔缓释片; 重度子痫前期; 舒张压; 收缩压; 平均动脉压; 心率; 脉动指数; 阻力指数; 尿蛋白; 血小板反应蛋白 1; D-二聚体; 同型半胱氨酸

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0437-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.027

Clinical study of methyldopa combined with urapidil in treatment of severe preeclampsia

HAO Lina, XU Xiaopei, ZHANG Xin, WEI Lihua

Department of Obstetrics, The Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Methyldopa Tablets combined with Urapidil Sustained-release Tablets in treatment of severe preeclampsia. **Methods** 152 Patients with severe preeclampsia admitted to The Second People's Hospital of Hengshui from May 2021 to May 2024 were selected as the research subjects. They were divided into control group and treatment group using a random number table method, with 76 cases in each group. The control group took Urapidil Sustained-release Tablets orally, with an initial dose of 1 tablets/time, once daily. After 1 week of continuous treatment, the dose was adjusted to 2 tablets/time, twice daily. On the basis of the control group, the patients in the treatment group took Methylprednisolone Tablets orally, 1 tablets/time, 3 times daily, adjusted the dose every 2 days, and maintained the dose of 2 tablets/time, 3 times daily. Two groups completed 2 weeks of treatment to evaluate the therapeutic effect. The therapeutic effects, blood pressure, heart rate, uterine artery hemodynamics, urinary protein, and serum indicators were compared between two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group (94.74%) was higher than 82.89% of the control group, with significant difference between the groups ($P < 0.05$). After treatment, the diastolic blood pressure, systolic blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate of the two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the diastolic blood pressure, systolic blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate in the treatment group was lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, S/D, PI, and RI of the uterine artery of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and S/D, PI, and RI of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2024-12-10

基金项目: 衡水市科技计划项目 (2019014004Z)

作者简介: 郝丽娜 (1985—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为产科助产。E-mail: 573593753@qq.com

*通信作者: 许肖佩 (1985—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为助产。E-mail: 2577547730@qq.com

treatment, the urine protein, TSP-1, D-dimer, and Hcy of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the urine protein, TSP-1, D-dimer, and Hcy of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Methyldopa Tablets combined with Urapidil Sustained-release Tablets can improve the therapeutic effect of severe preeclampsia, further improve blood pressure and uterine artery hemodynamics, reduce endothelial damage.

Key words: Methyldopa Tablets; Urapidil Sustained-release Tablets; severe preeclampsia; diastolic blood pressure; systolic blood pressure; mean arterial pressure; heart rate; PI; RI; urine protein; TSP-1; D-dimer; Hcy

子痫前期是妊娠期严重并发症,许多患者伴有其他器官损伤,若不及时控制血压,可引起子痫、心力衰竭、胎盘早剥等并发症,给孕妇、胎儿造成健康威胁^[1]。临床治疗重度子痫前期的常用药物包括抗凝药、解痉药、降压药等,目前尚缺乏统一的治疗方案^[2]。乌拉地尔是可选择性 α 受体阻断剂,可双重调节中枢神经和外周神经,可显著减轻心血管调节中枢的交感反馈机制,阻断儿茶酚胺的收缩血管作用,发挥降压作用^[3]。甲基多巴属于中枢性降压药物,通过抑制中枢神经去甲肾上腺素的分泌,降低中枢 α 肾上腺素受体的活性,降低血浆肾素活性,抑制心、肾周围血管间的交感输出,从而降低动脉血压^[4]。本研究对重度子痫前期患者使用甲基多巴片联合乌拉地尔缓释片治疗,以期获得更佳治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 5 月—2024 年 5 月衡水市第二人民医院收治的共 152 例重度子痫前期患者作为研究对象。患者年龄 22~37 岁,平均 (27.26 ± 2.24) 岁;孕周 22~34 周,平均 (30.44 ± 2.23) 周;产次 0~3 次,平均 (1.11 ± 0.36) 次。本研究通过衡水市第二人民医院伦理委员会批准(编号 2021-03161)。

纳入标准:(1)符合子痫前期的诊断标准^[5];(2)近半年未进行降压治疗;(3)签订书面的知情同意书。

排除标准:(1)其他妊娠合并症;(2)多胎、胎儿畸形;(3)其他脏器功能不全;(4)对甲基多巴、乌拉地尔过敏;(5)精神、认知功能异常;(6)凝血功能、造血功能障碍;(7)既往生殖系统手术治疗史。

1.2 药物

甲基多巴片,规格 0.25 g/片,华润双鹤药业有限公司,产品批号 20210304、20220207、20230116、20240107。乌拉地尔缓释片,规格 30 mg/片,西安利君制药有限责任公司,产品批号 20210409、20220216、20230118、20231207。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 76 例。对照组中年龄 23~36 岁,平均年龄 (27.43 ± 2.37) 岁;孕周 22~34 周,平均 (30.20 ± 2.34) 周;产次 0~3 次,平均 (1.06 ± 0.38) 次。治疗组中年龄 22~37 岁,平均 (27.09 ± 2.11) 岁;孕周 23~34 周,平均 (30.68 ± 2.12) 周;产次 0~3 次,平均 (1.16 ± 0.34) 次。两组资料未见明显差异,存在可比性。

对照组患者口服乌拉地尔缓释片,初始剂量 1 片/次,1 次/d,持续治疗 1 周后调整剂量 2 片/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服甲基多巴片,1 片/次,3 次/d,每 2 天调整 1 次剂量,维持剂量 2 片/次,3 次/d。2 组在持续治疗 2 周统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:血压降至正常,尿蛋白阴性,其他脏器正常;好转:血压下降,尿蛋白降低,其他脏器损伤减轻,辅助检查好转,未完全正常;无效:未达到好转。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血压和心率 使用立玛十二导型心电检测仪测定患者治疗前后舒张压、收缩压、平均动脉压、心率。

1.5.2 子宫动脉血流动力学 使用海鹰 HY8000 型彩色多普勒超声仪测定患者治疗前后两侧子宫动脉的血流动力学水平,记录收缩期峰值流速/舒张末期流速比值(S/D)、脉动指数(PI)、阻力指数(RI),取 3 次有效测定的平均值为最终数据。

1.5.3 尿蛋白和血清指标 患者治疗前后完成尿标本采集,尿液标本使用英诺华 DS-452 型全自动生化分析仪测定尿蛋白的水平,血液经 1 500 r/min 离心 30 min 后,保留上层血清,在全自动生化分析仪上采用酶联免疫法测定血小板反应蛋白 1 (TSP-1) 的水平,采用免疫比浊法测定 D-二聚体的水平,采用循环酶法测定同型半胱氨酸(Hcy)水平,使用的试剂盒由北京百奥莱博科技公司提供。

1.6 不良反应观察

统计患者出现疲劳乏力、头晕头疼、口干、心悸、恶心呕吐的情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 27.0 处理数据，计量资料的比较行 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料的比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知，治疗组总有效率为 94.74%，对照组总有效率为 82.89%，组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。

2.2 两组血压和心率比较

由表 2 可知，治疗后，两组的舒张压、收缩压、平均动脉压、心率均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组的舒张压、收缩压、平均动脉压、心率较对照组更低 ($P < 0.05$)。

2.3 两组子宫动脉血流动力学比较

由表 3 可知，治疗后，两组子宫动脉的 S/D、PI、RI 均降低 ($P < 0.05$)，且治疗组子宫动脉的 S/D、PI、RI 低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组尿蛋白和血清指标比较

由表 4 可知，治疗后，两组的尿蛋白、TSP-1、D-二聚体、Hcy 均明显下降 ($P < 0.05$)；治疗组患者的尿蛋白、TSP-1、D-二聚体、Hcy 均低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

由表 5 可知，两组患者治疗期间不良反应发生率未见明显差异。

3 讨论

重度子痫前期是较严重类型，全身多个部位小血管痉挛、局部缺血缺氧、血管内皮受损，可引起血液处于高凝状态，易于血栓形成，多脏器和胎儿

表 1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	17	46	13	82.89
治疗	76	21	51	4	94.74*

相较于对照组：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组舒张压、收缩压、平均动脉压、心率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on diastolic blood pressure, systolic blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	舒张压/mmHg	收缩压/mmHg	平均动脉压/mmHg	心率/(次·min ⁻¹)
对照	76	治疗前	96.75 ± 6.91	166.88 ± 21.03	124.88 ± 16.03	115.76 ± 12.91
		治疗后	86.12 ± 5.77*	140.27 ± 17.85*	105.36 ± 13.35*	106.25 ± 10.36*
治疗	76	治疗前	97.08 ± 6.52	167.54 ± 20.15	125.97 ± 16.41	116.84 ± 13.07
		治疗后	80.94 ± 4.08*▲	126.42 ± 13.09*▲	97.55 ± 10.29*▲	98.03 ± 9.47*▲

相较于同组治疗前：* $P < 0.05$ ；相较于对照组治疗后：▲ $P < 0.05$ ，1 mmHg=133 Pa。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment, 1 mmHg=133 Pa.

表 3 两组子宫动脉的 S/D、PI、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on S/D, PI, and RI of uterine artery between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	S/D	PI	RI
对照	76	治疗前	3.62 ± 0.91	1.29 ± 0.37	1.09 ± 0.18
		治疗后	1.77 ± 0.52*	0.95 ± 0.22*	0.91 ± 0.11*
治疗	76	治疗前	3.78 ± 0.88	1.34 ± 0.35	1.12 ± 0.17
		治疗后	1.35 ± 0.41*▲	0.74 ± 0.20*▲	0.85 ± 0.09*▲

相较于同组治疗前：* $P < 0.05$ ；相较于对照组治疗后：▲ $P < 0.05$ 。

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

表 4 两组的尿蛋白、TSP-1、D-二聚体、Hcy 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on urine protein, TSP-1, D-dimer, and Hcy between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	尿蛋白/g	TSP-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	D-二聚体/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	76	治疗前	3.19 $\pm$ 0.94	1.82 $\pm$ 0.35	335.05 $\pm$ 72.35	12.06 $\pm$ 3.19
		治疗后	1.78 $\pm$ 0.51*	1.42 $\pm$ 0.28*	241.34 $\pm$ 43.18*	6.61 $\pm$ 1.74*
治疗	76	治疗前	3.26 $\pm$ 0.89	1.85 $\pm$ 0.32	336.94 $\pm$ 71.49	12.35 $\pm$ 3.07
		治疗后	1.41 $\pm$ 0.35*▲	1.16 $\pm$ 0.24*▲	205.67 $\pm$ 36.09*▲	5.23 $\pm$ 1.38*▲

相较于同组治疗前: * $P < 0.05$; 相较于对照组治疗后: ▲ $P < 0.05$ 。

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

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	疲劳乏力/例	头晕头疼/例	口干/例	心悸/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	76	1	1	1	0	2	6.58
治疗	76	2	2	1	1	1	9.21

血管灌注明显降低,可造成产妇昏迷、休克、产后出血、新生儿窒息,甚至胎儿窘迫、死胎^[7]。子痫前期的发病机制复杂,与免疫炎症反应过度激活、子宫-胎盘血管异常、血管内皮细胞损伤、凝血功能异常等因素有关^[8]。

重度子痫前期的临床治疗原则为尽快将血压降至正常范围,同时解痉、镇静,改善心、肝、肾、子宫、卵巢等多器官血液循环,以降低母婴围产期患病率,提高胎儿成活率^[9]。乌拉地尔为新型高选择性 α 受体阻断剂,通过作用于突触后 α_1 受体促进外周血管扩张,降低外周血管阻力,同时可激活中枢神经中 5-HT-1A 受体,降低延髓心血管中枢交感反馈调节作用,发挥降压作用,同时不会引起反射性心率加快,有效改善血流动力学水平^[10]。甲基多巴可通过降低去甲肾上腺素的分泌对 D 受体产生刺激,显著降低血管阻力,发挥降压效果,在 4~6 h 可使药物浓度达到峰值,发挥协同降压作用^[11]。甲基多巴片用于子痫前期的药物安全性较高,不会产生血压过低现象,对胎盘血流灌注不会产生不利影响,可作为子痫前期的标准治疗药物^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,舒张压、收缩压、平均动脉压、心率比对照组小,结果表明甲基多巴片联合乌拉地尔可提高重度子痫前期的治疗效果,进一步改善血压。

尿蛋白是评估子痫前期患者肾功能损伤程度重要指标,监测其水平变化对评估患者降压疗效具有指导意义^[13]。TSP-1 可促使血小板中环磷酸腺苷积累,降低血管对前列腺素信号的敏感性,造成血

小板活化,增加血栓的风险^[14]。D-二聚体是评估机体血液高凝状态的指标,其水平与高凝程度呈正相关^[15]。子痫前期可引起 Hcy 异常分泌,造成血管内皮细胞损伤,加重血管痉挛^[16]。本研究结果发现,治疗组的尿蛋白、TSP-1、D-二聚体、Hcy 水平均低于对照组,提示甲基多巴联合乌拉地尔可降低重度子痫前期的血管内皮损伤,减轻血液高凝状态。

子宫动脉的血流动力学是影响妊娠子宫血液灌注的重要指标,随着血管内皮损伤的加重和血管阻力增加,S/D、PI、RI 明显增加,加剧血流灌注障碍^[17]。本研究结果显示,治疗组子宫动脉的 S/D、PI、RI 低于对照组,提示甲基多巴联合乌拉地尔有助于改善重度子痫前期患者子宫动脉血流动力学水平,对恢复机体和胎儿血液灌注具有积极意义。

综上所述,甲基多巴片联合乌拉地尔缓释片可提高重度子痫前期的治疗效果,改善血压和子宫动脉血流动力学,降低血管内皮损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李莉,孙美果,杨媛媛,等.早发型重度子痫前期期待治疗的预后分析[J].安徽医科大学学报,2020,55(8):1271-1275.
- [2] 徐浩然,王健,张璇.子痫前期治疗药物的研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2023,15(3):43-46.
- [3] 俞海珍,廖志花,唐照青.乌拉地尔联合低分子肝素钠对重度子痫前期患者凝血功能、血清 ox-LDL 水平的影响[J].实用中西医结合临床,2023,23(23):68-70.
- [4] 许曼,李丽贤,廖义鸿.甲基多巴及拉贝洛尔联合硫酸镁对重度早发型子痫前期患者的疗效及安全性分析

- [J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(3): 237-239.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组, 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 827-828.
- [7] 谢艳, 刘梅. 早发型重度子痫前期患者发病孕周及期待治疗时间对妊娠结局的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2024, 33(10): 771-773.
- [8] 张钰欣, 刘金涛, 梁晋普, 等. 基于数据挖掘的名老中医治疗高血压病共性及其差异分析 [J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 1996-2005.
- [9] 高金菊, 邓艳琴, 李甜甜. 早发型重度子痫前期治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(13): 2635-2639.
- [10] 翟高科, 吴素萍, 贾晓风. 香丹注射液联合乌拉地尔治疗子痫前期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2992-2997.
- [11] 张露霞, 张霞晖, 彭晨, 等. 维生素 D 辅助硫酸镁和甲基多巴对重度子痫前期患者 PLGF 和 Hcy 水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(7): 1176-1179.
- [12] 汤莹莹, 张帆. 甲基多巴联合拉贝洛尔对控制子痫前期孕妇血压及血清 LIF、Apelin 表达的影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(10): 919-922.
- [13] 肖江波, 石中华. 子痫前期尿蛋白/肌酐比值与尿蛋白定性及定量的相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(12): 1483-1485.
- [14] 李方, 韩秋峪, 孙礼强, 等. 血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 与早发型重度子痫前期发病的相关性及预测的临床价值 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(5): 136-140.
- [15] 孙燕, 王哲. 25-羟基维生素 D、胱抑素-C、D-二聚体水平与子痫前期及妊娠结局的关系研究 [J]. 中国性科学, 2020, 29(10): 64-67.
- [16] 杨超, 苗丽, 马建彩, 等. 早发型重度子痫前期患者血清 SPA、SPD 及 Hcy 表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 186-190.
- [17] 庄万祝, 戚怀钻, 张果, 等. 早发重度子痫前期患者子宫动脉血流动态监测对胎儿生长受限的预测效能 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(5): 526-527.

[责任编辑 解学星]