

拉贝洛尔联合尼莫地平治疗妊娠高血压的临床研究

赵娜, 蒋小芒, 周月会

长安医院 妇产科, 陕西 西安 710016

摘要: **目的** 研究拉贝洛尔联合尼莫地平对妊娠高血压患者血液流变学和氧化应激的影响。**方法** 选择2013年1月—2017年12月长安医院收治的80例妊娠高血压患者作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组患者口服尼莫地平片, 20 mg/次, 1次/d。观察组在对照组的基础上口服盐酸拉贝洛尔片, 1片/次, 3次/d。两组均持续治疗10 d。观察两组患者的临床疗效和妊娠结局, 同时比较两组治疗前后的血液流变学和氧化应激情况。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为90.00%, 显著高于对照组的77.50%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的各不良妊娠发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 自然分娩率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平均改善 ($P < 0.05$), 且观察组MDA和SOD水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血小板聚集率和血液黏稠度均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组血小板聚集率和血液黏稠度显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 拉贝洛尔联合尼莫地平可以改善妊娠高血压患者的妊娠情况, 提高治疗有效率, 改善血液流变学和氧化应激水平。

关键词: 拉贝洛尔; 尼莫地平; 妊娠高血压; 血液流变学; 氧化应激

中图分类号: R984, R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)11-2284-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.025

Clinical study of labetalol combined with nimodipine in treatment of gestational hypertension

ZHAO Na, JIANG Xiaomang, ZHOU Yuehui

Department of Obstetrics and Gynecology, Chang'an Hospital, Xi'an 710016, China

Abstract: **Objective** To study the effect of labetalol combined with nimodipine on hemorheology and oxidative stress in pregnant hypertensive patients. **Methods** A total of 80 patients with gestational hypertension admitted to Chang'an Hospital from January 2013 to December 2017 were selected as the study subjects, and randomly divided into control group and an observation group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Nimodipine Tablets, 20 mg/time and once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Labetalol Hydrochloride Tablets on the basis of control group, 1 tablet/time, three times daily. Both groups were treated continuously for 10 d. The clinical efficacy and pregnancy status in two groups were observed, and the hemorheology and oxidative stress in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 77.50% of the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse pregnancy in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the rate of natural delivery was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MDA and SOD levels in two groups were improved ($P < 0.05$), and MDA and SOD levels in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate and blood viscosity were decreased significantly in two groups ($P < 0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate and blood viscosity in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Labetalol combined with nimodipine can improve the pregnancy status of pregnant hypertensive patients, improve the effective rate of treatment, and improve the level of hemorheology and oxidative stress.

Key words: Labetalol; nimodipine; gestational hypertension; hemorheology; oxidative stress

妊娠高血压是妊娠20周后, 孕妇出现水肿、高血压和蛋白尿等症状, 严重者会眩晕、头痛、恶心; 血小板呈高度活化状态和血液流变学异常等^[1]。有研究发现, 妊娠高血压患者常常会出现不同程度的

收稿日期: 2020-03-19

第一作者: 赵娜(1977—), 女, 陕西延安人, 本科, 主治医师, 研究方向为妇产科。E-mail: zhaonana197709@163.com

抗氧化与氧化失衡,对胎儿产生不利影响^[2]。降压药物治疗能显著改善母婴妊娠结局,对降低母婴死亡率和剖宫产率等具有重要的临床意义。尼莫地平是 Ca^{2+} 阻断药,可扩张全身血管,抑制平滑肌收缩,有效的降低血压,改善外周循环,同时不会经胎盘屏障损伤胎儿^[3]。拉贝洛尔是一种水杨酸衍生物,通过选择性竞争拮抗 α 、 β 肾上腺素能受体,缓解小动脉痉挛,使血压降低,在降压的同时增加肾血流量灌注,改善肾功能^[4]。本研究从妊娠结局、血液流变学、氧化应激等方面进行分析,以期明确拉贝洛尔联合尼莫地平治疗妊娠高血压的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月—2017年12月陕西西安长安医院收治的80例妊娠高血压患者为研究对象。年龄24~38岁,平均年龄 (32.94 ± 1.35) 岁;孕周26~38周,平均孕周 (33.15 ± 1.32) 周;平均舒张压 (97.84 ± 4.21) mmHg(1 mmHg=133 Pa),平均收缩压 (138.79 ± 7.48) mmHg。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者均符合相关的诊断标准^[5],孕妇均为单胎妊娠,意识较为清楚,可以配合相关检查,患者均知情同意。

排除标准:对治疗药物过敏的患者,伴有造血系统疾病、心肝肾功能异常、精神疾病以及内分泌系统疾病的患者。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和观察组,每组各40例。对照组患者25~38岁,平均年龄 (33.18 ± 1.29) 岁;孕周27~38周,平均孕周 (33.42 ± 1.65) 周;平均舒张压 (98.53 ± 4.27) mmHg,平均收缩压 (138.45 ± 6.39) mmHg。观察组患者年龄24~38岁,平均年龄 (32.78 ± 1.46) 岁;孕周26~38周,平均孕周 (32.78 ± 1.46) 周;平均舒张压 (97.24 ± 4.35) mmHg,平均收缩压 (139.43 ± 7.52) mmHg。两组一般资料比较无差异,有可比性。

两组均采取解痉、利尿、镇静等常规治疗。对照组患者口服尼莫地平片(牡丹江灵泰药业股份有限公司,国药准字H23022380,规格:20 mg/片,生产批号20100727、20130005、160123、160321、160628),20 mg/次,1次/d。观察组患者在对照组的基础上口服盐酸拉贝洛尔片(河南科伦药业有限公司,国药准字H41025249,规格:50 mg/片,生产批号:100484、201001、900412、900309、20150828),1片/次,

3次/d。两组均持续治疗10 d,没有出现孕妇脱落情况。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效标准^[6] 显效:治疗后血压、症状显著改善;有效:治疗后血压、症状有所缓解;无效:治疗后血压、体征无变化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 妊娠结局 观察包括患者产后出血、胎盘剥落、子痫前期、羊水栓塞先兆、剖宫产、自然分娩的情况。

1.4.3 氧化应激指标和血液流变学参数 治疗前后空腹采集静脉血5 mL,用紫外分光光度法检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,试剂盒购自上海盖宁生物有限公司。用AU5800全自动生化仪(Beckman Coulter)检测血小板聚集率、全血黏稠度。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组的总有效率为90.00%,显著高于对照组的77.50%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	13	18	9	77.50
观察	40	15	21	4	90.00*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组妊娠结局对比

治疗后,观察组的各不良妊娠发生率均显著低于对照组($P < 0.05$),自然分娩率显著高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组氧化应激指标对比

两组治疗后的MDA和SOD水平均改善($P < 0.05$),且观察组MDA和SOD水平显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血液流变学变化对比

治疗后,两组血小板聚集率和血液黏稠度均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组血小板聚集率和血液黏稠度显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

表2 两组妊娠情况对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of pregnancy status between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	产后出血		胎盘剥落		子痫前期		羊水栓塞先兆		剖宫产		自然分娩	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	7	17.50	8	20.00	5	12.50	5	12.50	30	75.00	10	25.00
观察	40	3	7.50*	3	7.50*	2	5.00*	1	2.50*	23	57.50*	17	42.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表3 两组氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察指标	MDA/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(ngmL ⁻¹)
对照	40	治疗前	7.34±1.38	91.27±11.24
		治疗后	5.79±1.12*	96.89±10.39*
观察	40	治疗前	7.29±1.27	90.62±10.28
		治疗后	4.28±0.94**	105.47±13.25**

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表4 两组血液流变学变化对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of hemorheological changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察指标	血小板聚集率/%	血液黏稠度/(mPas)
对照	40	治疗前	70.25±9.42	5.39±0.72
		治疗后	61.93±7.26*	4.99±0.34*
观察	40	治疗前	69.38±9.53	5.42±0.83
		治疗后	52.34±6.47**	4.03±0.29**

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

妊娠期高血压孕妇基本病理改变为全身小动脉痉挛,出现管腔狭窄,增加了周围的压力,病情严重时会导致子痫发生,也会降低机体免疫功能,导致孕妇发生脑水肿、心肾衰竭等,引发不良妊娠结局,甚至危及孕产妇的生命,是导致孕产妇死亡的原因之一^[7],其发病机制较为复杂,越来越多的研究认为与血管内皮损伤、凝血功能异常有关^[8]。

拉贝洛尔是一种降血压的药物,孕妇在使用过程中,不会使血压降低的幅度过大,同时能使冠脉血流明显增加^[4]。本研究发现,观察组的治疗效率更佳显著,不良妊娠发生率显著降低,表明拉贝洛尔联合尼莫地平可以改善妊娠高血压患者的妊娠情况,提高治疗总有效率。妊娠高血压患者早期的

临床表现主要为血液中的血小板活性物质含量明显升高,血管内皮功能受到不同程度的损伤,而且患者的血液流变学相关指标也会发生明显升高,进而造成血液黏滞度增高,对胎盘的血液供应造成严重的不良影响,一方面由于血液供应量逐渐降低,导致胎儿在宫内缺乏相关营养物质、缺氧和缺血,另一方面会大大影响胎盘的储备功能^[9-10]。治疗后,观察组血小板聚集率和血液黏稠度显著降低,表明拉贝洛尔联合尼莫地平可以改善妊娠高血压患者的血液流变学,有助于保证胎盘血供的稳定。

有研究发现,母体的抗氧化能力可以对胎盘的状态造成一定程度的影响,而胎盘状态的改变会造成较为严重的后果^[9]。人体通过各种生化反应以维持生命力,在这个过程中会产生一定量的氧自由基,氧自由基可以攻击线粒体膜以及细胞膜等生物膜中的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化反应,导致包含MDA在内的多种脂质过氧化物的生成,并且会形成恶性循环,因此检测MDA含量可以较为直接地反映机体内受到氧化的程度。SOD可以消除生物体在新陈代谢过程中生成的多种有害物质,从而对氧自由基进行有效地清除^[11]。两组治疗后的MDA和SOD水平均明显改善,且观察组更为明显,表明拉贝洛尔联合尼莫地平可以显著提高妊娠高血压患者的抗氧化能力。

综上所述,拉贝洛尔联合尼莫地平可以改善妊娠高血压患者的妊娠情况,提高治疗有效率,改善血液流变学和氧化应激水平。

参考文献

- [1] 赵纯全, 邵勇. 妊娠高血压综合征病因学研究进展 [J]. 重庆医学, 2002, 31(6): 474.
- [2] 李玉琴, 罗美瑜. 氧化应激在妊娠期高血压疾病发病机制中的作用 [J]. 国外医学: 计划生育/生殖健康分册, 2006, 25(3): 159-162.
- [3] 张彩玩, 黄素静, 于春玲. 硫酸镁注射液联合拉贝洛尔注射液和尼莫地平片治疗妊娠高血压的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 926-929.

(下转第2362页)

- [107]林文宏, 卢海燕, 卢沛珠, 等. 红景天苷对流感病毒感染小鼠血清和肺组织炎症因子及免疫指标的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 292-296.
- [108]张明发, 沈雅琴. 甘草酸抗病毒药理研究进展 [J]. 中国执业药师, 2008, 5(12): 18-22.
- [109]李嘉丽, 杨良俊, 周恒立, 等. 网络药理学及分子对接法探讨三仁汤主要对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2345-2353.
- [110]赵晶晶, 刘涛, 陈娟娟, 等. 齐墩果酸抗豚鼠巨细胞病毒作用体外实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 2862-2864.
- [111]Zhao J J, Chen J J, Liu T, et al. Anti-viral effects of ursolic acid on guinea pig cytomegalovirus *in vitro* [J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2012, 32(6): 883-887.
- [112]张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其酯醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 228-234.
- [113]张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [114]张明发, 沈雅琴. 红景天苷的神经保护作用及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 1019-1028.
- [115]张明发, 沈雅琴. 红景天苷的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 717-724.
- [116]张明发, 沈雅琴. 红景天苷的肾脏保护作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(4): 721-724.
- [117]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系统肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [118]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的泌尿系药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 304-312.
- [119]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗肝脂肪变和纤维化作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 270-278.
- [120]张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [121]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1510-1519.
- [122]张明发, 沈雅琴. 熊果酸抗糖尿病并发症的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(2): 247-251.
- [123]张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 280-284.
- [124]张明发, 沈雅琴. 红景天苷在大鼠体内药物代谢动力学的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(5): 910-914.
- [125]张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1664-1670.
- [126]张明发, 沈雅琴. 熊果酸的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 169-173.

(上接第2286页)

- [4] 王宏鑫, 王振国, 赵琳. 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征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 43-47.
- [5] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92.
- [6] 中国医师协会高血压专业委员会. 妊娠期高血压疾病血压管理中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(11): 1023-1027.
- [7] 刘远芬. 妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(2): 109-110.
- [8] 史向荣, 马威, 姜怡邓. 探讨妊娠期高血压疾病发病机制及防治的研究进展 [J]. 中外女性健康研究, 2018(3): 14-15.
- [9] 刘翔, 任甜甜. 妊娠高血压综合征患者血液流变学指标的变化及临床研究价值分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1718-1721.
- [10] 徐晓燕, 李晓红, 郝爱喜, 等. 凝血功能和D-二聚体与妊娠高血压疾病严重程度的相关性 [J]. 河北医学, 2017, 23(6): 997-999.
- [11] 华杰. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能及抗氧化能力的变化及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 266-268.