

小剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压及其对RBP4、Apelin的影响

宋寒梅

苏州明基医院 妇产科, 江苏 苏州 215011

摘要: **目的** 探讨小剂量阿司匹林联合硫酸镁对妊娠高血压产妇血清视黄醇结合蛋白4 (RBP4)、血清 Apelin 水平的影响。**方法** 选择2015年2月—2017年2月在苏州明基医院就诊的86例妊娠期高血压患者作为研究对象。按照随机性原则将患者分为对照组和观察组, 每组各43例。对照组患者给予硫酸镁注射液治疗, 首次剂量2.5~4.0 g, 用25%葡萄糖注射液20 mL 稀释后, 5 min 内缓慢 iv, 之后用60 mL 25%硫酸镁注射液加入到1 000 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注, 速度为1~2 g/h, 20 g/d。观察组患者在对照组的基础上口服小剂量阿司匹林肠溶片, 50 mg/次, 1次/d。两组均治疗15 d为1个疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血压、血清 RBP4 和 Apelin 水平, 统计两组症状恢复及合并症发生情况。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为95.35%, 显著高于对照组的74.42% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组上述指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, RBP4 明显降低, Apelin 明显升高, 与治疗前相比存在显著差异 ($P < 0.05$); 且观察组与对照组相比存在显著差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组蛋白尿、水肿、高血压恢复正常患者比例显著高于对照组 ($P < 0.05$), 其合并症包括心脏病、脑出血、肾功能衰竭的发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 小剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压相比单纯应用硫酸镁可更明显地降低患者血压水平, 同时显著改善血清 RBP4 和 Apelin 水平, 疗效显著, 值得临床推广应用。

关键词: 小剂量阿司匹林; 硫酸镁; 妊娠高血压; 血清视黄醇结合蛋白4; Apelin

中图分类号: R984, R96 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 11-2287-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.026

Effect of low-dose aspirin combined with magnesium sulfate on RBP4 and Apelin in hypertensive pregnant women

SONG Hanmei

Department of Obstetrics and Gynecology, Benq hospital, Suzhou 215011, China

Abstract: Objective To investigate the effects of low-dose aspirin combined with magnesium sulfate on serum retinol binding protein 4 (RBP4) and serum Alelin levels in hypertensive pregnant women. **Methods** A total of 86 patients with gestational hypertension who visited Suzhou Mingji Hospital from February 2015 to February 2017 were selected as the study subjects. According to the randomness principle, the patients were divided into control group and observation group, with 43 patients in each group. Patients in the control group were given Magnesium Sulfate Injection, the first dose was 2.5 — 4.0 g, diluted with 25% glucose injection for 20 mL, and injected intravenously within five min. After that, 60 mL 25% Magnesium Sulfate Injection was added to 1 000 mL 5% glucose injection for intravenous drip at a rate of 1 — 2 g/h, 20 g/d. Patients in the observation group were *po* administered with low-dose of Aspirin Enteric-Coated Tablets on the basis of control group, 50 mg/time, once daily. Both groups were treated for 15 days for one course of treatment. The clinical efficacy of two groups was observed. Meanwhile, the blood pressure, serum RBP4 and Apelin levels before and after treatment were compared, and the symptom recovery and complications in two groups were counted. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.35%, which was significantly higher than 74.42% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, SBP, DBP, and MAP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, RBP4 in two groups was significantly decreased, but Apelin was significantly increased, with significant differences compared with that before treatment ($P < 0.05$). There were significant differences between the observation group and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of patients with proteinuria, edema, and hypertension

收稿日期: 2020-02-18

第一作者: 宋寒梅, 女, 本科, 1985年, 主治医师。E-mail: cdju524@sina.com

returned to normal in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of complications including heart disease, cerebral hemorrhage, and renal failure was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the application of magnesium sulfate, low-dose aspirin combined with magnesium sulfate in treatment of gestational hypertension can significantly reduce the blood pressure level of patients, and significantly improve serum RBP4 and Apelin levels, with significant efficacy, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: low-dose aspirin; magnesium sulfate; gestational hypertension; RBP4; Apelin

妊娠高血压是产科常见的危重症之一,是指妊娠期妇女出现的血压异常增高,会引起子痫、惊厥、抽搐、凝血功能障碍、脑出血等严重并发症,还会显著增加胎盘早剥、胎儿生长受限、低出生体重等胎儿不良结局的风险,是导致孕产妇和胎儿死亡的重要原因^[1]。妊娠高血压的治疗原则在于通过非药物和/或药物干预手段控制血压水平,尤其对血压显著升高者需给予药物治疗^[2]。硫酸镁静脉滴注是妊娠高血压患者常用的治疗药物之一,具有镇静、止抽、镇惊和促进胎儿肺成熟等作用,在降低孕妇死亡率方面效果显著^[3]。有研究指出,小剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压的临床效果相比单纯应用硫酸镁更为显著^[4-5]。本研究对二者联合应用对妊娠高血压产妇的治疗效果及治疗前后的血压水平及血清RBP4、Apelin水平变化情况进行观察和探讨,为其临床应用提供依据,同时也进一步明确其在妊娠高血压治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年2月—2017年2月在苏州明基医院就诊的86例妊娠期高血压患者作为研究对象,年龄22~38岁,孕周26~33周,初产妇63例,二次妊娠产妇23例。

纳入标准:所有患者均综合临床症状及体征、血压检测等确诊,符合《妇产科学》第6版的诊断标准^[6];孕周在24周及以上;符合硫酸镁和阿司匹林治疗适应证;患者均愿意配合本研究。

排除标准:原发性高血压患者;妊娠前已存在高血压病史者;存在严重内外科疾病或恶性肿瘤者;合并心衰者及心肺肝肾等功能异常者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机性原则将患者分为对照组和观察组,每组各43例。对照组年龄22~38岁,平均 (28.20 ± 5.68) 岁;孕周26~33周,平均 (28.94 ± 2.57) 周;初产25~32周,平均 (28.16 ± 2.45) 周;初产妇30例,二次妊娠产妇13例。观察组患者年龄22~36岁,平均 (28.51 ± 5.90) 岁;孕周26~32周,平

均 (28.33 ± 2.61) 周;初产26~32周,平均 (28.24 ± 2.57) 周;初产妇33例,二次妊娠产妇10例。两组患者年龄、孕周、妊娠次数等一般资料比较均无显著性差异。本研究获得医院伦理委员会批准(批号:20140005),患者均知情同意且签署知情同意书。

所有患者确诊后立即接受镇静、解痉、低流量吸氧、降压、利尿等基础治疗和护理。对照组患者给予硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司,国药准字H20033861,规格10 mL:2.5 g,产品批号:141023、170120)治疗,首次剂量2.5~4.0 g,用25%葡萄糖注射液20 mL稀释后,5 min内缓慢静脉注射,之后用60 mL 25%硫酸镁注射液加入到1 000 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,速度为1~2 g/h,20 g/d。观察组在对照组基础上口服小剂量阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,规格100 mg/片,产品批号:141112、161223),50 mg/次,1次/d。两组均治疗15 d为1个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床治疗效果^[6] 显效:治疗后患者由高血压所导致的水肿等临床症状消失或显著改善,血压降低至140/90 mmHg(1 mmHg=133 Pa)及以下,无蛋白尿;有效:治疗后临床症状改善,血压降低至140/90~150/110 mmHg,24 h蛋白尿在0.5 g以下;无效:治疗后患者血压水平在150/110 mmHg以上或血压无降低,24 h蛋白尿为0.5 g以上,临床症状无改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 血压水平 记录并比较治疗前后患者的血压情况,包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP),由专人进行测定,患者休息5 min后进行测量。

1.3.3 视黄醇结合蛋白4(RBP4)和Apelin水平 采用检测仪器为罗氏P8000全自动生化分析仪测定RBP4水平,应用免疫比浊法,试剂来自于九强生物技术有限公司;应用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清Apelin水平,试剂盒来自于美国R&D公司,全自动酶标仪来自于意大利ALISEI公司。各项指标检测均严格按照说明书和标准操作规程进行。

1.3.4 症状恢复和合并症发生情况 治疗1个疗程后观察、记录并比较两组患者蛋白尿、水肿、高血压恢复情况及合并症(妊娠高血压疾病心脏病、脑出血、肾功能衰竭)发生情况。

1.4 统计学分析

本研究数据的统计学分析均应用SPSS 23.0统计学软件进行,应用 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料,同组比较采用配对 t 检验,两组比较采用独立样本 t 检验;应用频数和百分率描述计数资料,比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床治疗效果比较

治疗后,观察组总有效率为95.35%,显著高于对照组的74.42%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血压比较

治疗后,两组患者SBP、DBP、MAP显著降低($P < 0.05$),且观察组上述指标显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者血清RBP4、Apelin水平比较

治疗后,RBP4明显降低,Apelin明显升高,与治疗前相比存在显著差异($P < 0.05$);且观察组与对照组相比存在显著差异($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组症状恢复及合并症发生情况比较

治疗后,观察组蛋白尿、水肿、高血压恢复正常患者比例显著高于对照组,其合并症(心脏病、脑出血、肾功能衰竭)发生率均显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

表1 两组患者临床治疗效果比较

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	43	18	14	11	74.42
观察	43	27	14	2	95.35

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者血压比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MAP/mmHg
对照	43	治疗前	172.71±12.85	116.59±10.03	136.03±10.27
		治疗后	144.20±7.51*	96.26±7.59*	112.14±7.51*
观察	43	治疗前	173.08±13.29	115.72±9.83	135.90±9.88
		治疗后	134.84±8.43**	89.94±7.81**	105.72±8.04**

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3 两组患者血清RBP4、Apelin水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum RBP4, Apelin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RBP4/(mg·L ⁻¹)		Apelin/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	45.79±9.60	37.04±5.16*	287.35±22.39	311.04±27.62*
观察	43	46.01±10.47	30.75±3.98**	282.76±21.73	389.96±28.10**

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 两组症状恢复及合并症发生情况比较

Table 4 Comparison on symptom recovery and comorbidity between two groups

组别	n/例	症状恢复正常比例			合并症发生率		
		蛋白尿/n(%)	水肿/n(%)	高血压/n(%)	心脏病/n(%)	脑出血/n(%)	肾功能衰竭/n(%)
对照	43	18(41.86)	20(46.51)	20(46.51)	14(32.56)	12(27.91)	13(30.23)
观察	43	31(72.09)*	36(83.72)*	37(86.05)*	2(4.65)*	1(2.33)*	1(2.33)*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

硫酸镁在妊娠期高血压患者的应用中已经极为成熟,其对孕妇和胎儿的安全性也已经经过长时间的临床实践证明。硫酸镁具有保护血管内皮细胞的作用,其可通过纠正血管内皮细胞舒缩因子的比例失衡来改善妊娠期高血压患者的体内环境,硫酸镁静脉滴注具有止抽、镇静、镇惊和促进胎儿肺

成熟的作用,其在预防抽搐发作和复发以及降低孕妇死亡率方面具有显著效果。但同时有研究发现硫酸镁单独应用的降压效果不显著,而且可导致胎儿胎心率异常,影响对胎儿宫内生长发育情况的准确判断,还会引起不同程度的恶心、呕吐、头痛等不良反应,因此需合并其他药物联合降压^[7]。

阿司匹林具有抑制前列腺素合成酶的生理作

用,其可显著降低胎盘动脉和胎盘绒毛合成释放的血栓素A₂(TXA₂),并使血管对具有缩血管功能的活性物质敏感性降低,从而可减少血管内皮细胞的受损,扩张小血管,并使周围循环阻力下降,患者的血流灌注得到改善,从而最终使血压降低^[8]。田娜等^[9]对小剂量阿司匹林口服在预防妊娠高血压疾病中的作用进行探讨,结果显示用药4 d后患者的血压显著降低,相关临床症状得到改善,其治疗总有效率达到95%,治疗后血液黏度、血细胞压积、24 h蛋白尿定量等指标有了更为显著地改善。其进一步指出,小剂量阿司匹林口服联合硫酸镁更有利于改善妊娠期高血压患者的各项临床指标。本研究结果显示,相比单纯应用硫酸镁治疗的对照组,联合小剂量阿司匹林的观察组治疗后其血压的降低更为显著,其临床总有效率更高,且观察组治疗后症状改善情况、合并症发生率均显著优于对照组,两组比较存在显著性差异。提示该种联合用药在妊娠期高血压患者的降压治疗中效果更显著,与上述研究结论一致。

目前,妊娠高血压的发病机制尚不完全清楚,但胰岛素抵抗有可能在其中具有一定作用,妊娠高血压患者存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗,其可通过抑制NO合成、降低脂肪组织等使得儿茶酚胺诱导血管扩张剂(前列腺素I₂和前列腺素E₂)产生、引发代谢紊乱、增强脂代谢水平等作用机制参与到疾病的发展中,其中RBP4和Apelin在上述过程中的作用近年来受到较多关注^[10]。RBP4是一种新发现的RBP家族中的循环性脂肪源性因子,主要由脂肪细胞和肝细胞分泌,其在视黄醇生理功能的发挥中具有关键作用^[11]。已有研究证实RBP4与2型糖尿病、肥胖症和胰岛素抵抗(IR)等的发生有关,其水平升高会影响糖耐量和IR^[12-13]。秦辛玲等^[13]对妊娠高血压综合征患者血清RBP4水平进行观察发现,相比正常妊娠者,妊娠高血压患者血清RBP4水平和HOMA-IR均显著升高,因此其认为妊娠高血压的发生与IR和高胰岛素血症有关,而RBP4可能在妊娠高血压和IR之间具有重要的联系作用,血清RBP4有可能作为重要的妊娠高血压指标应用临床。本研究显示,两组患者治疗后血清RBP4水平均显著降低,且观察组降低更为明显。Apelin是由胎盘组织分泌的一种对妊娠期孕妇糖脂代谢具有调节作用的小分子活性多肽,其即可通过一氧化氮合酶的合成增加NO合成,使血管扩张,其还具有利尿作用;此外,还可通过对血管平滑肌细胞APJ受体的直接作用来抑制高血糖刺激分泌胰岛素,这对于改善高胰岛素血症和胰岛素抵抗具有积极作用^[14-15]。本研究发现,治疗后两组患者血清Apelin均明显升高,观察组升高更为显著。

综上所述,小剂量阿司匹林联合硫酸镁治疗妊娠高血压相比单纯应用硫酸镁可更明显地降低患者血压水平,同时显著改善血清RBP4和Apelin水平,疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, et al. Pregnancy-induced hypertension [J]. *Hormones*, 2015, 14(2): 211-223.
- [2] Veerbeek JH, Hermes W, Breimer A Y, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(3): 600-606.
- [3] 魏晓红, 张宇骄, 李爱玲, 等. 硫酸镁联合川芎嗪治疗妊娠期高血压有效性和安全性的Meta分析 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(32): 3966-3972.
- [4] Liu F M, Zhao M, Wang M, et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 5013-5016.
- [5] 吕爱远. 阿司匹林联合硫酸镁对妊娠高血压的临床疗效 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2013, 24(1): 74-76.
- [6] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第6版 北京: 人民卫生出版社, 2004: 135.
- [7] 李介岩, 张为远, 王欣, 等. 硫酸镁应用对妊娠期高血压疾病患者胎盘中基质金属蛋白酶-9和水通道蛋白-9表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(30): 2421-2423.
- [8] 姚硕, 吴焕, 余艳红. 妊娠早中期服用阿司匹林对子痫前期高危人群预防作用的系统性评价 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(6): 868-873.
- [9] 田娜, 聂艳. 口服小剂量阿司匹林对预防妊娠高血压疾病的临床作用探究 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(S1): 41-42.
- [10] 李小雷, 王忠, 陈少泽, 等. 原发性高血压患者血清视黄醇结合蛋白4水平与心率变异性的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(15): 2505-2507.
- [11] 曹灵, 张真稳, 朱妍, 等. 血清视黄醇结合蛋白4水平与2型糖尿病并发急性脑梗死的相关性研究 [J]. *东南国防医药*, 2015, 17(4): 372-374.
- [12] 李丹玲, 张景义. 视黄醇结合蛋白4与糖尿病血管病变的研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(1): 62-64.
- [13] 秦辛玲, 石青峰, 汤希凡. 妊娠高血压综合征患者血清视黄醇结合蛋白4的水平变化 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(1): 58-59.
- [14] 周俭珊, 黄海燕, 叶红. Apelin/APJ系统与妊娠期高血压疾病关系的研究进展 [J]. *广东医学*, 2015, 36(21): 3412-3414.
- [15] 彭菊兰, 罗丽琼, 潘菊英, 等. HDGP患者血清Apelin蛋白水平与尿蛋白定量的相关性 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(1): 98-99, 107.