

丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效及对患者血清相关指标的影响

樊阳阳, 张京京, 李秋敏

陕西省人民医院产科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 分析丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效及对患者血清相关指标的影响。**方法** 以2013年1月—2016年8月陕西省人民医院收治的120例妊娠期高血压疾病患者为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组、对照1组和对照2组, 每组40例。对照1组给予常规治疗, 对照2组在常规治疗的基础上加用小剂量阿司匹林, 观察组在对照2组治疗方法的基础上加用丹参注射液。比较3组治疗前后的血压、尿蛋白、临床疗效和血清炎症因子, 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、血清高迁移率蛋白-1 (HMGB1) 水平及母婴结局。**结果** 治疗后, 3组的收缩压、舒张压、24 h尿蛋白水平和孕妇血清中 TNF- α 、IL-6、HMGB1 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的以上指标均显著低于对照1组和对照2组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照2组的亦显著低于对照1组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组和对照2组的临床治疗总有效率均显著高于对照1组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组的临床治疗总有效率显著高于对照2组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组生产时胎龄显著高于对照1组和对照2组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且对照2组生产时胎龄显著高于对照1组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3组剖宫产率、新生儿窒息率呈降低趋势, 但两两比较, 差异均无统计学意义。**结论** 丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效显著, 可显著改善患者的临床症状、母婴结局, 其作用机制可能与降低患者血清中 TNF- α 、IL-6、HMGB1 水平有关。

关键词: 妊娠期高血压疾病; 丹参注射液; 阿司匹林; 血清指标

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2294-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.032

Clinical effect of Danshen injection combined with small-dosage aspirin in hypertensive disorder complicating pregnancy and the influence of serum related index

FAN Yangyang, ZHANG Jingjing, LI Qiumin

Maternity department, Shaanxi provincial people's hospital, Xi'an 710068, China

Abstract: **Objectove** To investigate the clinical effect of danshen injection combined with small-dosage aspirin in hypertensive disorder complicating pregnancy (HDGP) and the influence of serum related index. **Methods** 120 cases of patients with HDGP in our hospital were selected and divided into observation group, control group-1 and control group-2, 40 cases in each group. Patients in the control group-1 were treated with regular treatment, and control group-2 were treated with regular treatment and small-dosage aspirin, observation group were treated with danshen injection based on the treatment method of control group-2. Compared the blood pressure, urinary protein and clinical curative effect, serum inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), serum high mobility protein 1 (HMGB1) levels and outcomes of three groups. **Results** After treatment, systolic pressure, diastolic pressure, 24 h urine protein levels, pregnant women serum TNF- α , IL-6, HMGB1 levels in three group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than control group-1 and control group-2 ($P < 0.05$), the control group-2 were also significantly lower than control group-1 ($P < 0.05$). The total effective rate, gestational week of observation group were significantly higher than control group-1 and control group-2 ($P < 0.05$),

收稿日期: 2018-05-04

第一作者: 樊阳阳(1978—), 女, 硕士研究生副主任医师, 研究方向为产科。E-mail: fanyangyang_197804@medicinesp.com

the control group-2 were also significantly higher than control group-1 ($P < 0.05$). The gestational age of observation group were higher than group-1 and group-2 ($P < 0.05$). The Cesarean section rate, neonatal asphyxia rate of three groups were all decreased, which had no significant differences between two groups. **Conclusion** Danshen Injection combined with small-dosage aspirin has remarkable clinical effect in HDPC, can significantly improve the patient's clinical symptoms and outcomes, and its mechanism may be related to reduce patients' serum TNF - α , IL - 6, HMGB1 levels.

Key words: hypertensive disorder complicating pregnancy; Danshen Injection; aspirin; serum indexes

妊娠期高血压疾病是指妊娠期特发的、妊娠与高血压并存、多个系统功能紊乱的疾病,基本病理变化为全身小血管痉挛,血管内皮损伤,局部缺血缺氧,导致全身各脏器血液灌流减少,最终导致胎盘功能受损,胎儿生长发育受限^[1],临床表现为高血压、水肿、子痫等。妊娠期高血压疾病是妇产科常见疾病,据调查显示,我国的妊娠期高血压疾病发病率在5%左右^[2]。妊娠期高血压疾病不仅是产妇和围生儿死亡的主要原因之一,同时亦是影响新生儿认知功能发育的重要因素,因此寻找积极有效的治疗措施尤为重要^[3]。研究显示^[4],丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病具有显著的临床疗效,本研究在此基础上进一步初探其作用机制,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年1月—2016年8月陕西省人民医院收治的120例妊娠期高血压疾病患者为研究对象,所有患者均符合妊娠期高血压疾病的相关诊断标准^[5],均为单胎妊娠,妊娠前无糖尿病、高血压等病史,无合并自身免疫疾病、慢性肾脏疾病、慢性高血压、内分泌系统疾病、贫血、血小板减少等其他疾病,无严重精神神经疾患,可理解并配合而本次研究,不影响临床疗效的评价,均在本院住院生产。排除对治疗药物过敏者,病历资料不完整者。将120例患者根据随机数字表法分为观察组、对照1组和对照2组,每组40例。观察组年龄25~39岁,平均年龄(28.55 ± 6.32)岁;孕周24~40周,平均孕周(30.18 ± 5.22)周;初产妇28例,经产妇12例;疾病类型:妊娠期高血压17例,子痫前期15例,子痫8例。对照1组年龄25~38岁,平均年龄(28.06 ± 6.53)岁;孕周24~41周,平均孕周(30.51 ± 5.92)周;初产妇27例,经产妇13例;疾病类型:妊娠期高血压18例,子痫前期10例,子痫12例。对照2组年龄25~39岁,平均年龄(28.92 ± 6.18)岁;孕周24~41周,平均孕周(30.09 ± 5.40)周;初产妇27例,经产妇13例;疾病类型:妊娠期高血压19例,子痫前期9

例,子痫12例。3组一般资料比较,差异均无统计学意义,组间具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

对照1组患者入院后首先给予吸氧、卧床休息、补充维生素和钙剂,呋塞米利尿、双胍酞嗪降压、硫酸镁镇静、解痉等常规治疗。

对照2组在对照1组治疗方法的基础上加用小剂量阿司匹林肠溶胶囊(拜耳医药保健有限公司,批号BG33512,规格100 mg),50 mg/次,1次/d,连续使用14 d。

观察组在对照2组治疗方法的基础上加用丹参注射液(浙江康恩贝制药股份有限公司,批号20120316,规格为每支装10 mL)20 mL,5%葡萄糖注射液500 mL稀释后使用静脉滴注,滴速30~40滴/min,1次/d,连续用药5 d,休息2 d,连续使用14 d。

1.3 观察指标

(1)监测并记录3组患者治疗前及治疗后的收缩压和舒张压;(2)收集患者入院第1天及治疗后24 h尿液送检,定量分析24 h尿蛋白。(3)血清炎症因子水平:治疗前及治疗后采集患者空腹外周静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测患者血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血清高迁移率蛋白-1(HMGB1)的水平。(4)母婴结局:记录两组患者生产时胎龄、剖宫产率、新生儿窒息及新生儿体质量。

1.4 临床疗效

显效为患者的头痛、腹部不适等自觉症状完全消失,血压降至正常水平[收缩压小于140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压小于90 mmHg],尿蛋白检测阴性(<100 mg/24 h);有效为患者的头痛、腹部不适等自觉症状较治疗前显著改善,血压明显降低(下降20 mmHg以上),尿蛋白减轻;无效为临床症状、尿蛋白、血压等无显著变化或继续加重,被迫终止妊娠。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验,计数资料以%表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3组治疗前后血、尿蛋白水平比较

治疗前,3组的收缩压、舒张压、24 h尿蛋白水平比较,差异无统计学意义;治疗后,3组的收缩压、舒张压、24 h尿蛋白水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的均显著低于对照组1组和对照组2组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组2组的亦显著低于对照组1组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 3组治疗后临床疗效比较

治疗后,观察组和对照2组的临床治疗总有效率均显著高于对照1组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的临床治疗总有效率显著高于对照2组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组治疗后血清炎症因子水平比较

治疗前,3组孕妇血清中TNF- α 、IL-6、HMGB1水平比较,差异无统计学意义;治疗后,3组的TNF- α 、IL-6、HMGB1水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的以上指标均显著低于对照1组和对照2组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组2组的亦显著低于对照1组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 3组治疗前后血压、尿蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on blood pressure and urine protein levels in three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	收缩压/mmHg		舒张压/mmHg		24尿蛋白/(mg·24 h ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照1	40	152.38±9.71	136.07±5.11*	95.36±4.02	85.38±3.31*	1 637.09±298.10	801.71±152.32*
对照2	40	152.19±9.55	132.16±4.81 [△]	95.19±3.98	83.56±3.29 [△]	1 607.33±285.37	571.55±139.51 [△]
观察	40	152.23±9.62	129.59±4.33 ^{*△#}	95.83±3.91	81.20±3.05 ^{*△#}	1 650.18±292.65	436.52±132.52 ^{*△#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照1组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$; 与对照2组治疗后比较: $\#P < 0.05$; 1 mmHg = 0.133 kPa

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group-1 after treatment; $\#P < 0.05$ vs control group-2 after treatment; 1 mmHg = 0.133 kPa

表2 3组治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy in three groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照1	40	11	18	11	72.5
对照2	40	15	20	5	87.5*
观察	40	23	16	1	97.5 [#]

与对照1组比较: * $P < 0.05$; 与对照2组比较: $\#P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group-1; $\#P < 0.05$ vs control group-2

表3 3组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of inflammatory cytokines in three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		HMGB1/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照1	40	26.52±6.81	22.17±5.29*	67.36±10.89	43.11±9.14*	7.35±1.56	4.85±0.65*
对照2	40	26.06±6.55	18.22±4.36 [△]	67.98±10.57	26.50±3.87 [△]	7.68±1.62	2.98±0.69 [△]
观察	40	26.33±6.50	12.16±3.59 ^{*△#}	67.82±11.02	10.32±3.22 ^{*△#}	7.53±1.59	1.55±0.46 ^{*△#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照1组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$; 与对照2组治疗后比较: $\#P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group-1 after treatment; $\#P < 0.05$ vs control group-2 after treatment

2.4 3组母婴结局比较

观察组生产时胎龄显著高于对照1组和对照2组,差异有统计学意义($P < 0.05$);且对照2组生产

时胎龄显著高于对照1组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组剖宫产率、新生儿窒息率呈降低趋势,但两两比较,差异均无统计学意义。见表4。

表4 3组母婴结局比较

Table 4 Comparison on maternal and neonatal outcomes in three groups

组别	n/例	生产时胎龄/ 周	剖宫产率/%	新生儿室 息/%
对照1	40	34.92±0.62	45.0	22.5
对照2	40	36.18±0.75*	27.5	12.5
观察	40	38.22±0.81**	20.0	7.5

与对照1组比较: * $P < 0.05$; 与对照2组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group-1; ** $P < 0.05$ vs control group-2

3 讨论

目前临床对于妊娠期高血压的发病机制尚无统一论,但多认为与血管痉挛、血管内皮受损及其诱发的系统炎症反应、凝血系统功能异常、氧化应激、营养缺乏、基因遗传等相关^[6-7]。妊娠期高血压由于生理特殊性,治疗中既要考虑控制血压、保护心、脑、肾等重要靶器官,同时还要考虑降压药物引起的胎盘血供减少导致胎儿缺血缺氧等不利影响,因此不宜应用常规抗高血压药物,以防引起流产和胎儿发育畸形^[8]。

阿司匹林为临床常用解热、镇痛、抗凝的乙酰水杨酸类药物。近年来,小剂量阿司匹林在妊娠期高血压中的治疗日益受到关注^[9],研究显示,其不仅可有效改善高血压妊娠期孕妇的凝血功能,且单用或与其他药物合用可有效降低子痫前期的发生率,改善母婴结局^[10-11]。小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的作用机制可能为:不可逆性抑制血小板环化酶活性,减少血小板的血栓素A2的合成,进而抑制血小板聚集,减少血管内血栓的形成,减少血栓对血管壁的刺激,改善孕妇的血管痉挛收缩状态;抑制前列环素的合成,调节前列环素和血栓素的比值,降低血管对缩血管物质的敏感性,进而扩张血管,降低外周阻力,改善血液循环,减少组织损伤^[9-10]。丹参注射液为纯中药制剂,主要活性成分为丹参酮,最早仅用于冠心病、心绞痛的治疗^[11],近年来研究显示^[12],其在妊娠期高血压疾病的治疗中亦展示的突出的疗效,作用机制可能为^[13-14]:阻断血管平滑肌突触 $\alpha 1$ 受体,部分抑制 $\alpha 2$ 受体,进而扩展血管平滑肌,起到直接降压作用,但可在扩张外周血管的同时提高患者子宫血流量;抑制血小板释放血栓素A2,降低血小板黏性,减轻血栓形成倾向;抑制白细胞的趋化性,抑制白细胞向炎症部位的游走,进而降低炎症反应。董喜英^[4]等研究结果显示,丹参注射液和小剂量阿司匹林联合应用可显著改善

孕妇血压、尿蛋白及妊娠结局。本研究结果同样显示,治疗后,3组的收缩压、舒张压、24 h尿蛋白水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组的均显著低于对照1组和对照2组($P < 0.05$),对照2组的亦显著低于对照1组($P < 0.05$)。观察组和对照2组的临床治疗总有效率均显著高于对照1组($P < 0.05$);观察组的临床治疗总有效率显著高于对照2组($P < 0.05$)。提示丹参注射液和小剂量阿司匹林联合应用治疗妊娠期高血压临床疗效显著,且效果优于单用小剂量阿司匹林。

TNF- α 、IL-6、HMGB1均为常见炎症因子,研究显示,其血清水平均与妊娠期高血压疾病患者的病情严重程度呈正相关^[15-16]。本研究结果显示,治疗后,3组的TNF- α 、IL-6、HMGB1水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组的均显著低于对照组1组和对照2组($P < 0.05$),对照2组的亦显著低于对照组1组($P < 0.05$)。提示丹参注射液和小剂量阿司匹林联合应用治疗妊娠期高血压的作用机制可能与协同降低患者血清TNF- α 、IL-6、HMGB1水平有关。但据本文上述阿司匹林和丹参注射液治疗妊娠期高血压的作用机制分析,对照组1组和对照2组血清TNF- α 、IL-6、HMGB1水平降低的可能原因为患者的高血压状态得到缓解,血管痉挛及内皮受损被抑制,从而使血管内皮受损引起的系统炎症反应继发性降低;而观察组血清TNF- α 、IL-6、HMGB1水平的降低除了继发降低外,主要原因为丹参注射液对系统炎症反应的抑制作用。本研究结果还显示观察组生产时胎龄显著高于对照1组和对照2组($P < 0.05$),且对照2组生产时胎龄显著高于对照1组($P < 0.05$),3组剖宫产率、新生儿窒息率呈降低趋势,但两两比较,差异均无统计学意义,与郑晓英^[14]等研究结果不一致的原因可能为,本研究样本量要少,致使结果存在一定倚倚。

综上所述,丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效显著,可显著改善患者的临床症状,改善母婴结局,其作用机制可能与降低患者血清中TNF- α 、IL-6、HMGB1水平有关。

参考文献

- [1] 邓莉,方碧梅.妊娠期高血压疾病的临床流行病学分析[J].海南医学,2015,26(17):2602-2603.
- [2] Ehrenthal D B, Rogers S, Goldstein N D, et al. Cardiovascular risk factors one year after a hypertensive disorder of pregnancy [J]. J Womens Health, 2015, 24 (1): 23.

- [3] Guo L, Guan Z, Li H, et al. Hydrogen inhibits cytotrophoblast cells apoptosis in hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. Cell Mol Biol, 2016, 62(6): 59-64.
- [4] 董喜英, 王春霞, 李录花, 等. 丹参注射液联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(8): 1284-1286.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [6] 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.
- [7] Grand'Maison S, Pilote L, Landry T, et al. Endothelial dysfunction after hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis [J]. Can J Cardiol, 2016, 32(4): S2.
- [8] 殷为, 钟梅. 妊娠期高血压疾病的病因、预测及诊疗进展 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(11): 1887-1890.
- [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] 李静, 冯琦珍. 小剂量阿司匹林肠溶片改善高危妊娠期高血压疾病患者凝血功能的临床效果 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2808-2809.
- [11] 徐晓燕, 李晓红, 郝爱喜, 等. 小剂量阿司匹林联合川芎嗪治疗妊娠高血压疾病的临床研究 [J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1880-1881.
- [12] 齐敏, 王美玲, 杨秋玲. 丹参注射液治疗妊娠期高血压疾病疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(4): 419-420.
- [13] 吴勤练, 林凛然. 硫酸镁联合丹参注射液在妊娠期高血压疾病中的疗效 [J]. 医学综述, 2016, 22(8): 1603-1606.
- [14] 郑晓瑛, 姚静, 朱加美, 等. 丹参注射液联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压疾病患者氧自由基和血管内皮细胞功能的影响研究 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 2920-2922.
- [15] 殷旭光, 刘紫燕, 王楚平. HMGB1 和 VEGF 在妊娠期高血压疾病中的作用及其相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(3): 18-19.