

本文引用: 郝利霞. 拉贝洛尔联合短效硝苯地平治疗早发型子痫前期疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (5): 444-447. DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.05.011.

【临床研究】

拉贝洛尔联合短效硝苯地平治疗早发型子痫前期疗效观察

郝利霞

(新乡市妇幼保健院产三科 河南 新乡 453003)

摘要: 目的 探讨拉贝洛尔联合短效硝苯地平治疗早发型子痫前期的临床效果。方法 选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月于新乡市妇幼保健院治疗并分娩的 100 例早发型子痫前期患者为研究对象,根据治疗方法将患者分为观察组和对照组,每组 50 例。2 组患者入院后均给予饮食营养摄入控制、间断吸氧、血压监控、镇静、卧床休息等常规干预措施,在常规干预措施基础上,对照组患者给予拉贝洛尔治疗,观察组患者给予拉贝洛尔和短效硝苯地平联合治疗。对 2 组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及血清白蛋白抑制因子(LIF)和 Apelin 水平进行比较,治疗 7 d 后评估 2 组患者临床疗效,并观察 2 组围生期母婴不良预后发生情况。结果 观察组和对照组患者治疗总有效率分别为 98.0% (49/50)、82.0% (41/50),观察组患者治疗总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 7.426, P < 0.05$)。2 组患者治疗前日间和夜间 SBP、DBP 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者治疗后日间和夜间 SBP、DBP 均低于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者日间和夜间 SBP、DBP 均低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗前血清 LIF、Apelin 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);2 组患者治疗后血清 LIF 水平高于治疗前,Apelin 水平低于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者血清 LIF 水平高于对照组,Apelin 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组围生期母婴不良预后发生率分别为 4.0% (2/50)、18.0% (9/50),观察组围生期母婴不良预后发生率低于对照组 ($\chi^2 = 5.602, P < 0.05$)。结论 拉贝洛尔联合短效硝苯地平可以有效降低早发型子痫前期患者血压,改善母婴预后。

关键词: 早发型子痫前期;拉贝洛尔;硝苯地平;血压

中图分类号: R714.24⁺5 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2020)05-0444-04

Effect of labetalol combined with short-acting nifedipine in the treatment of early-onset pre-eclampsia

HAO Lixia

(Department of Obstetrics, Xinxiang Maternal and Child Health Hospital, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of labetalol combined with short-acting nifedipine in the treatment of early-onset pre-eclampsia. **Methods** A total of 100 patients with early onset pre-eclampsia who delivered in Xinxiang Maternal and Child Health Hospital from January 2015 to December 2018 were selected as the study objects, and the patients were divided into observation group and control group according to the treatment method, with 50 cases in each group. After admission, the patients in both groups were given routine intervention measures such as diet control, intermittent oxygen inhalation, blood pressure monitoring, sedation, bed rest and so on. On the basis of routine interventions, the patients in the control group were treated with labetalol, while the patients in the observation group were treated with labetalol and short-acting nifedipine. The systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum leukaemia inhibitory factor (LIF) and Apelin levels were compared between the two groups before and after treatment. The clinical effect of the patients in the two groups was evaluated at seven days after treatment. The incidence of adverse maternal and neonatal outcomes in the two groups was observed. **Results** The total effective rate in the observation group and the control group was 98.0% (49/50) and 82.0% (41/50), respectively. The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2 = 7.426, P < 0.05$). There was no significant difference in SBP and DBP during daytime and nighttime between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The SBP and DBP during daytime and nighttime after treatment were lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum LIF and Apelin between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The serum LIF level after treatment was higher than that before treatment, and the serum Apelin level after treatment was lower than that before treatment in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum LIF level in the observation group was higher than that in the control group, and the serum Apelin level in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse maternal and neonatal outcomes in the observation group and the control group was 4.0% (2/50) and 18.0% (9/50), respectively. The incidence

DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.05.011

收稿日期: 2019-08-22

作者简介: 郝利霞(1972-),女,河南滑县人,学士,副主任医师,研究方向:产科疾病的诊断与治疗。

of adverse maternal and neonatal outcomes in the observation group was lower than that in the control group ($\chi^2 = 5.602$ $P < 0.05$).

Conclusion Labetalol combined with short-acting nifedipine can effectively reduce blood pressure in patients with early-onset pre-eclampsia and improve maternal and infant prognosis.

Key words: early-onset pre-eclampsia; labetalol; nifedipine; blood pressure

子痫前期是妊娠高血压疾病的一种类型,早发型子痫前期发生于妊娠34周以前,以血压持续升高、组织水肿及蛋白尿等为主要临床表现。若不及时治疗可导致多器官功能障碍甚至衰竭,增加孕妇的死亡风险^[1-2]。研究发现,控制妊娠高血压对于治疗早发型子痫前期有重要意义^[3]。国内相关指南推荐使用肾上腺素受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等降压药物控制子痫前期出现的高血压^[4]。拉贝洛尔属于 β 受体阻断剂,可通过抑制交感神经兴奋引起的心肌、血管平滑肌的收缩反应而降低血压。硝苯地平属于钙通道阻滞剂,可有效抑制钙离子进入细胞内,松弛血管平滑肌,降低血管阻力,从而降低血压,同时不会减少脑组织、冠状动脉和肾血流量。单独运用硝苯地平缓释片或者拉贝洛尔降压比较平稳,但降压效果缓慢,而子痫前期患者住院时往往已经有临床症状或实验室检查指标提示病情凶险,要求48 h内降压有效,此时,拉贝洛尔联合短效硝苯地平片能够快速达到妇科降压标准。本研究旨在探讨拉贝洛尔和短效硝苯地平联合治疗早发型子痫前期的临床效果及其可能的作用机制,为临床治疗早发型子痫前期提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2018年12月于新乡市妇幼保健院治疗并分娩的早发型子痫前期患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合子痫前期诊断标准^[4],且妊娠时间小于34周;(2)单胎妊娠;(3)病历资料完整。排除标准:(1)妊娠合并慢性高血压、慢性肾炎及慢性肾病综合征;(2)妊娠合并其他慢性基础疾病,如慢性乙型肝炎、糖尿病、甲状腺疾病、心脏疾病、血液系统疾病等;(3)对研究用药过敏的患者。本研究共纳入早发型子痫前期患者100例,根据治疗方法将患者分为观察组和对照组,每组50例。观察组:初产妇30例,经产妇20例;患者年龄21~37(28.64±4.33)岁,孕周20~34(27.06±3.38)周,收缩压(systolic blood pressure, SBP)161~184(172.46±11.13) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压(diastolic blood pressure, DBP)97~114(105.45±8.11) mmHg。对照组:初产妇31例,经产妇19例;患者年龄22~37(28.71±4.41)岁,孕周20~34(27.11±3.46)周,SBP 160~185

(172.21±11.05) mmHg, DBP 96~115(105.38±8.07) mmHg。2组患者的年龄、产次、孕周、血压比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2组患者入院后均给予饮食营养摄入控制、间断吸氧、血压监控、镇静、卧床休息等常规干预措施,在常规干预措施基础上,对照组患者给予盐酸拉贝洛尔片(河南郑州凯利药业有限公司,国药准字H41024906)100 mg,口服,每隔8 h 1次,治疗7 d;观察组患者在对照组患者治疗基础上给予短效硝苯地平片(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37022634)10 mg,口服,每隔8 h 1次,治疗7 d。

1.3 观察指标 (1)血压:观察2组患者治疗前后SBP和DBP。(2)血清白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)和Apelin水平:分别于治疗前后抽取患者晨起空腹肘静脉血5 mL,3 000 r·min⁻¹,离心5 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清LIF和Apelin水平,LIF测定试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司,Apelin测定试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。(3)临床疗效^[4]:治疗7 d后评估2组患者治疗效果。显效:临床症状完全或基本消失,血压恢复正常;有效:临床症状明显改善,血压下降>30 mmHg;无效:临床症状无明显改善,血压下降≤30 mmHg。总有效率=显效率+有效率。(4)围生期母婴不良预后发生情况。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行数据统计与分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 观察组患者治疗显效32例,有效17例,无效1例,总有效率为98.0%(49/50);对照组患者治疗显效23例,有效18例,无效9例,总有效率为82.0%(41/50);观察组患者治疗总有效率高高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.426$ $P < 0.05$)。

2.2 2组患者治疗前后血压比较 结果见表1。2组患者治疗前日间和夜间SBP、DBP比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)；2组患者治疗后日间和夜间

SBP、DBP均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后,观察组患者日间和夜间SBP、DBP均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组患者治疗前后血压比较

Tab.1 Comparison of the blood pressure between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SBP/mmHg		DBP/mmHg	
		日间	夜间	日间	夜间
对照组	50				
治疗前		175.06 ± 11.25	165.85 ± 10.23	107.11 ± 8.17	100.23 ± 7.73
治疗后		144.07 ± 10.11 ^a	132.06 ± 8.11 ^a	90.11 ± 7.27 ^a	88.18 ± 6.33 ^a
观察组	50				
治疗前		175.25 ± 11.47	166.26 ± 10.95	107.18 ± 8.29	100.46 ± 7.68
治疗后		131.02 ± 8.25 ^{ab}	118.71 ± 7.62 ^{ab}	86.86 ± 6.33 ^{ab}	83.04 ± 5.95 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 2组患者治疗前后血清LIF及Apelin水平比较 结果见表2。2组患者治疗前血清LIF、Apelin水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)；2组患者治疗后血清LIF水平高于治疗前,Apelin水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后,观察组患者血清LIF水平高于对照组,Apelin水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

痫前期的病因及发病机制尚未完全明确,且孕妇的体质和生理特点特殊,因此,寻求安全、稳定的药物控制妊娠高血压尤为重要^[3]。子痫前期患者住院要求48h内降压有效,单独使用拉贝洛尔或硝苯地平降压效果缓慢,而拉贝洛尔联合短效硝苯地平片能够快速平稳达到妇科降压标准,同时,不会影响母体胎盘和肾脏等重要脏器功能^[8]。本研究结果显示2组患者治疗后日间和夜间SBP、DBP均低于治疗前,治疗后观察组患者日间和夜间SBP、DBP均低于对照组,且观察组患者治疗总有效率高于对照组,观察组围生期母婴不良预后发生率低于对照组;提示拉贝洛尔和短效硝苯地平片联合用药在控制早发型子痫前期患者血压、降低母婴不良预后等方面优于二者单独用药。

表2 2组患者治疗前后血清LIF及Apelin水平比较

Tab.2 Comparison of serum LIF and Apelin levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LIF/(ng · L ⁻¹)	Apelin/(ng · L ⁻¹)
对照组	50		
治疗前		686.75 ± 30.96	393.55 ± 22.18
治疗后		710.28 ± 32.38 ^a	278.95 ± 19.42 ^a
观察组	50		
治疗前		686.37 ± 30.54	393.71 ± 22.62
治疗后		761.44 ± 35.65 ^{ab}	223.68 ± 17.47 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 2组围生期母婴不良预后比较 观察组发生新生儿呼吸窘迫1例,低出生体重儿1例,围生期母婴不良预后发生率为4.0%(2/50);对照组发生产后出血1例,新生儿呼吸窘迫3例,新生儿窒息2例,低出生体重儿3例,围生期母婴不良预后发生率为18.0%(9/50);观察组围生期母婴不良预后发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.602$, $P < 0.05$)。

阮琦等^[9]研究认为,LIF和Apelin对于子痫前期进展、子痫患者及胎儿预后有良好的指示作用,因此,本研究对2组患者治疗前后血清LIF和Apelin水平进行了检测,以期进一步揭示拉贝洛尔和硝苯地平联合治疗早发型子痫前期的可能机制。LIF属于白细胞介素-6家族的一员,主要来源于子宫内膜^[10],在妊娠期发挥调节滋养细胞的分化、增殖、浸润及母婴免疫耐受等作用^[11],一旦LIF分泌不足,将会降低滋养细胞的浸润能力,具体表现为子宫螺旋小动脉不充分及胎盘供血不足等,反馈性引起其他相关激素的分泌,进而引起全身小动脉痉挛和血管内皮受损,最终导致妊娠高血压^[12]。本研究结果显示2组患者治疗后血清LIF水平高于治疗前,治疗后观察组患者血清LIF水平高于对照组;提示提示拉贝洛尔和短效硝苯地平片联合用药效果优于二者单独用药可能与提高LIF水平有关,但其具体机制尚不清楚。

3 讨论

子痫前期以高血压和蛋白尿为主要临床表现,严重者可出现产后出血、胎盘早剥、新生儿呼吸窘迫甚至窒息等严重危害母婴健康的并发症^[5-6]。根据其发病机制、病理特征及临床特点等可将子痫前期分为早发型子痫前期和晚发型子痫前期,目前对于二者的划分尚存在争议,本研究以国内学者比较认同的34孕周为界进行划分^[7]。

Apelin是由胎盘组织分泌的一种活性小分子多肽,可在胚胎、成人的心血管系统(尤其是内皮细胞)、胃肠道、脂肪组织、乳腺、胎盘等多种组织表达,具有调节血管张力、利尿、参与应激反应等多重效应^[13-14]。EBERLÉ等^[15]研究发现,先兆子痫孕妇

高血压是早发型子痫前期的典型临床表现,也是导致孕产妇死亡的重要原因,因此,控制高血压对治疗早发型子痫前期患者具有重要意义。早发型子

血液中 Apelin 表达上调;高芳等^[16]研究发现,子痫前期患者血清中 Apelin 过表达,其直接作用血管平滑肌细胞上的血管紧张素受体相关蛋白,发挥升高血压效应,导致患者血压升高。本研究结果显示 2 组患者治疗后血清 Apelin 水平低于治疗前,治疗后观察组患者血清 Apelin 水平低于对照组;从另一个角度阐明拉贝洛尔和短效硝苯地平片联合用药效果优于二者单独用药的可能机制。

综上所述,拉贝洛尔联合短效硝苯地平可以有效降低早发型子痫前期患者血压,改善母婴预后。临床应加强早发型子痫前期的筛查,及时采取有效的治疗措施,以降低围生期母婴不良预后的发生。

参考文献:

- [1] MAGEE L A, PELS A, HELEWA M *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary [J]. *J Obstet Gynaecol Can* 2014, 36(7): 575-576.
- [2] GUO L, TSAI S Q, HARDISON N E *et al.* Differentially expressed microRNAs and affected biological pathways revealed by modulated modularity clustering (MMC) analysis of human preeclamptic and IUGR placentas [J]. *Placenta* 2013, 34(7): 599-605.
- [3] 王洁. 联合采用拉贝洛尔和硝苯地平治疗重度子痫前期患者的效果评价 [J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(91): 17955-17957.
- [4] 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.
- [5] 马丽. 硫酸镁在妊娠期高血压治疗中的应用价值 [J]. *河南医学研究* 2015, 24(3): 120-120.
- [6] 刘金金, 崔世红, 韩笑, 等. 重度子痫前期患者甲状腺激素水平及

母婴结局分析 [J]. *新乡医学院学报* 2019, 36(5): 459-463.

- [7] 倪琰琰. 早发型子痫前期临床特征的对比分析 [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [8] 王文霞. 拉贝洛尔联合硝苯地平对重度子痫前期的治疗价值及意义评析 [J]. *中国医药指南* 2016, 14(23): 59-59.
- [9] 阮琦, 区淑珍. 甲基多巴联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压的疗效观察及其机制探讨 [J]. *岭南心血管病杂志* 2016, 22(4): 446-448.
- [10] ZHENG Q, DAI K, CUI X *et al.* Leukemia inhibitory factor promote trophoblast invasion via urokinase-type plasminogen activator receptor in preeclampsia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 102-108.
- [11] THAKUR V, THAKUR A, SAROSHE S. Comparison of effect of nifedipine, labetalol and methyldopa in treatment of hypertension in pregnancy in a tertiary care government hospital [J]. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016, 5(1): 1-6.
- [12] 冯小玲, 王鹤, 魏洪发. 硫酸镁联合血压平颗粒治疗妊娠高血压患者的临床疗效及对血清 LIF、Apelin、 β -HCG 的影响 [J]. *河北医学* 2018, 24(11): 1841-1845.
- [13] 童玲, 危先江, 王川, 等. 硫酸镁联合阿司匹林对妊娠高血压患者的妊娠结局分析 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(4): 472-474.
- [14] MAYEUR S, WATTEZ J S, LUKASZEWSKI M A *et al.* Apelin controls fetal and neonatal glucose homeostasis and is altered by maternal undernutrition [J]. *Diabetes* 2016, 65(3): 554-560.
- [15] EBERLÉ D, MAROUSEZ L, HANSENS S *et al.* Elabela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019, 46: 45-53.
- [16] 高芳, 孙素芬, 李志, 等. 药物三联法治疗妊娠高血压疗效及对血清 LIF 及 Apelin 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29): 3236-3238.

(本文编辑: 徐自超)

(上接第 443 页)

- [2] 马荣军, 朱尊民, 袁晓莉, 等. TRACP-5b、PINP 及维生素 D3 在骨髓瘤骨病患者治疗前后的变化及意义 [J]. *中华血液学杂志* 2018, 39(8): 685-687.
- [3] 靳庆娥, 乌姍娜, 张亚鑫, 等. 血清糖化血红蛋白和 CA15-3 水平检测与女性乳腺癌发病风险的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志* 2019, 34(4): 143-145.
- [4] 郭津津, 李英杰, 辛璐璐, 等. 血清白细胞介素-6、铁蛋白和转铁蛋白在前列腺癌骨转移中的表达研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志* 2018, 24(1): 51-53.
- [5] 王抒, 乔田奎, 张军宁. 乳腺癌血清 ICTP、CA15-3 水平与骨转移发生率的相关性研究 [J]. *中国癌症杂志* 2012, 22(12): 914-919.
- [6] SOLOWAY M S, HARDEMAN S W, HICKEY D *et al.* Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan [J]. *Cancer* 1988, 61(1): 195-202.
- [7] 孟祥颖, 宋三泰. 乳腺癌成骨转移的诊断和治疗 [J]. *中华肿瘤杂志* 2018, 40(6): 401-405.
- [8] 王莉莉, 米彦霞, 郝永明, 等. 乳腺癌骨转移 97 例临床特点分析 [J]. *肿瘤研究与临床* 2016, 28(10): 707-708.
- [9] 岑岭, 姜玉, 张修文, 等. 60 例老年多发性骨髓瘤的细胞遗传学改变与 VEGF 及 TRAcnp-5b 水平的相关性 [J]. *中华医学遗传学*

杂志 2016, 33(5): 602-605.

- [10] 董伟, 冯晓洁, 梁永强, 等. 双膦酸盐对破骨细胞分化及抗酒石酸酸性磷酸酶的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(38): 6069-6073.
- [11] VOHORA D, PARVEEN B. Biomarkers in bone disease [M]. Springer: Netherlands, 2017: 421-442.
- [12] 多健, 孙建合, 王国文, 等. 糖类抗原 15-3 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值 [J]. *山东医药* 2012, 52(20): 13-15.
- [13] 宁四清, 李兆元, 刘曾. 全身骨显像联合肿瘤标志物检测对乳腺癌骨转移诊断、病情评价及放疗疗效评估的临床意义 [J]. *实用临床医药杂志* 2016, 20(7): 61-65.
- [14] 杨志, 杨贵生, 李宁, 等. 全身骨显像联合 CA15-3 和 CEA 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值 [J]. *中华肿瘤防治杂志* 2016, 23(18): 1229-1233.
- [15] 李美玲, 陈美琼, 张鹏, 等. RNAi 沉默 Notch1 基因对多发性骨髓瘤细胞致瘤性的影响 [J]. *中国实验血液学杂志* 2017, 25(6): 1685-1689.
- [16] 杨士军, 谭维琴, 鲍艳梅. CA153、IL-6 及 IL-8 与乳腺癌骨转移相关性探讨 [J]. *重庆医学* 2011, 40(4): 355-356.
- [17] 曹晓莉, 张金业. 胃癌患者术后肿瘤标志物水平与临床预后的关系研究 [J]. *检验医学与临床* 2013, 10(16): 2133-2135.

(本文编辑: 杨博)