

〔参考文献〕

- (1) 周菊芬. 二甲双胍联合达格列净治疗 2 型糖尿病合并心衰患者的效果分析 (J). 糖尿病新世界, 2022, 25(18): 118-121, 125.
- (2) 王倩. 2 型糖尿病合并心力衰竭患者采用二甲双胍联合达格列净治疗的效果及安全性探究 (J). 中国现代药物应用, 2022, 16(18): 116-118.
- (3) 董雪君. 冠心病心力衰竭中医证型分布及用药规律探讨 (D). 北京: 北京中医药大学, 2021.
- (4) 樊佳赛, 杨梦溪, 任景怡. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析 (J). 中国中医急症, 2022, 31(11): 1886-1890, 1903.
- (5) 姚久秀, 戴国华, 赵雪, 等. 中医证型、理化指标与慢性心力衰竭预后的相关性分析 (J). 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6): 22-26.
- (6) 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (J). 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- (7) 王贤良, 汤岐梅, 赵志强, 等. 基于中国文化改良明尼苏达心力衰竭生存质量表的临床应用评价 (J). 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(13): 2309-2314.
- (8) 程明静, 肖威. 益脉强心汤联合沙库巴曲缬沙坦钠对冠心病伴心力衰竭患者心室重构的影响 (J). 实用中西医结合临床, 2022, 22(11): 15-17, 21.
- (9) 王树臣, 齐芳, 陈会君. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制研究进展 (J). 中国中医急症, 2022, 31(11): 2061-2064.
- (10) 张富赓, 张瑜, 傅家良, 等. 芪苈强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展 (J). 现代药物与临床, 2016, 31(2): 255-259.
- (11) 赵达, 赵振宇, 叶嘉豪, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制 (J). 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 950-957.
- (12) 唐茜, 张浩, 程景林. NT-proBNP、cTnI、CK-MB 在老年冠心病 PCI 术后预测心力衰竭发生风险的探讨 (J). 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1770-1774.
- (13) 张琼. 血清 NT-proBNP、cTnI 表达与老年慢性心力衰竭患者心室重构的相关性 (J). 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1308-1310.
- (14) 张洪磊, 韦彩雯. 益气养阴活血补心汤辅助西药对老年慢性心力衰竭心室重构及血清 sST2、Galectin-3、LN、PIIIP 的影响 (J). 中药材, 2021, 44(3): 715-719.
- (15) 黄文蔚, 洪李锋, 祝聪聪, 等. 苦瓜总皂苷对慢性心力衰竭大鼠 Caspase-3 和 MMP-2 表达影响 (J). 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 38-42.

〔文章编号〕 1007-0893(2023)07-0007-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.07.003

硝苯地平联合拉贝洛尔治疗对子痫前期患者 sFlt-1 及 PLGF 浓度的影响

王 宁 赵 磊 陶 雅

(郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

〔摘 要〕 目的: 探讨硝苯地平联合拉贝洛尔治疗对子痫前期患者可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1) 及胎盘生长因子 (PLGF) 浓度的影响。方法: 选择 2021 年 4 月至 2022 年 4 月于郑州大学第一附属医院诊治的 380 例子痫前期患者, 根据简单随机法分成观察组、对照组, 各 190 例。对照组患者给予硫酸镁联合硝苯地平治疗, 观察组患者在对照组基础上联合拉贝洛尔治疗, 比较两组患者治疗前、治疗 14 d 后血液/尿液指标〔尿肌酐 (UCr)、24 h 尿蛋白定量 (24h UPQ)、血清脑利钠肽 (BNP)、sFlt-1、PLGF〕、血压〔收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)〕、超声检查指标〔血流阻力指数 (RI)、脐动脉血流速度峰谷比 (S/D) 与搏动指数 (PI)〕以及妊娠结局。结果: 观察组患者治疗后 UCr、24h UPQ、血清 BNP、sFlt-1 水平、SBP、DBP、RI、PI、S/D 均低于对照组, 血清 PLGF 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组不良妊娠结局总发生率为 13.16%, 低于对照组的 25.26%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 子痫前期患者联合应用硝苯地平与拉贝洛尔, 可降低 UCr 与血压水平, 减轻蛋白尿症状, 改善子宫动脉血流状态, 进而改善妊娠结局。

〔关键词〕 子痫前期; 硝苯地平; 拉贝洛尔

〔中图分类号〕 R 714.24*5 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2023-02-08

〔作者简介〕 王宁, 女, 主治医师, 主要研究方向是围生医学。

Effect of Nifedipine Combined with Labetalol on the Concentration of sFlt-1 and PLGF in Patients with Preeclampsia

WANG Ning, ZHAO Lei, TAO Ya

(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450000)

(Abstract) **Objective** To investigate the effect of nifedipine combined with labetalol on the concentrations of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PLGF) in patients with preeclampsia. **Methods** 380 patients with preeclampsia who were treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2021 to April 2022 were selected, and divided them into an observation group and a control group according to simple random method, with 190 cases in each group. The control group was treated with magnesium sulfate + nifedipine, and the observation group was treated with labetalol on the basis of the control group. The blood and urine indexes [urinary creatinine (UCr), 24 h urine protein quantitation (24h UPQ), serum brain natriuretic peptide (BNP), sFlt-1, PLGF], blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], ultrasound examination indicators [blood flow resistance index (RI), umbilical artery blood flow velocity peak-to-valley ratio (S/D) and pulsatility index (PI)], and pregnancy outcomes. **Results** After treatment, the levels of UCr, 24h UPQ, serum BNP, sFlt-1, SBP, DBP, RI, PI and S/D in the observation group were lower than those in the control group, and the level of serum PLGF was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); The total incidence of adverse pregnancy outcome in the observation group was 13.16 %, lower than 25.26 % in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined application of nifedipine and labetalol in patients with preeclampsia can reduce UCr and blood pressure levels, relieve proteinuria symptoms, improve uterine artery blood flow, and improve pregnancy outcomes.

(Keywords) Preeclampsia; Nifedipine; Labetalol

子痫前期是发生于妊娠期的高血压综合征,在临床的发病率约为3%~5%^[1]。该病若不及时施治,可能累及肝肾等脏器功能,还可加大流产、早产、不规则出血等不良妊娠结局发生风险^[2],临床治疗子痫前期以降血压、解痉,预防子痫抽搐为原则。硝苯地平是常用的降压药物,用药后可迅速发挥降压作用,改善血管平滑肌异常运动状态^[3]。拉贝洛尔是 β 受体阻滞剂,用药后可直接作用于中枢神经系统,抑制交感神经、副交感神经兴奋,延缓平滑肌收缩,发挥降压作用^[4]。但临床实践发现,虽然硝苯地平与拉贝洛尔均具有较好的降压效果,但二者单独使用起效较慢,对于已经提示病情危重、凶险的子痫前期患者降压时间过长,无法满足临床治疗需求^[5]。故本研究探讨硝苯地平联合拉贝洛尔治疗对子痫前期患者血液中可溶性Fms样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)及胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)浓度的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年4月至2022年4月于郑州大学第一附属医院诊治的380例子痫前期患者,根据简单随机法分成观察组、对照组,各190例。对照组年龄21~35岁,平均 (28.64 ± 3.14) 岁;孕龄22~38周,平均 (32.35 ± 2.09) 周;孕次1~5次,平均 (2.03 ± 0.44) 次;体质指数(body mass index, BMI)24~30 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均 (26.69 ± 2.11) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;初产妇102例,经产妇88例。观察组年龄22~36岁,平均 (29.03 ± 3.21) 岁;孕龄

20~39周,平均 (32.83 ± 2.15) 周;孕次1~4次,平均 (2.12 ± 0.47) 次;BMI 25~32 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均 (27.03 ± 2.14) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;初产妇110例,经产妇80例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

孕20周后,收缩压(systolic blood pressure, SBP)140 mmHg及以上,或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)90 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)及以上;24 h尿蛋白检测显示尿蛋白定量300 mg及以上,或随机尿蛋白(+);或虽无蛋白尿,但临床伴有下列一种或多种症状:血小板减少(血小板 $< 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)、肺水肿、肝功能损害(血清转氨酶水平超过正常值2倍以上);新发中枢神经系统异常或视觉障碍^[6]。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 符合上述诊断标准;病情均为轻度或中度;患者及家属知情同意。

1.3.2 排除标准 对本研究用药严重过敏;子宫内膜异位症、子宫严重炎症等子宫疾病;严重肾功能障碍;红斑狼疮等系统性免疫疾病。

1.4 方法

1.4.1 对照组 给予硫酸镁注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020994),将负荷剂量为4~6 g本品经25%的葡萄糖注射液20 mL稀释后,静脉注射,15~20 min内注射完毕。此后按照硫酸镁1~2 $\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 的剂量行静脉滴注。口服硝苯地平控释片(苏州弘森药业有限公司,国药准字H32022489)治疗,30 $\text{mg} \cdot \text{次}^{-1}$,

每日 1 次。同时给予低流量持续吸氧、监测生命体征等对症治疗。14 d 后评估疗效。

1.4.2 观察组 在对照组用药的基础上联合给予拉贝洛尔（海南灵康制药有限公司，国药准字 H20052263）口服治疗，100 mg·次⁻¹，每日 2 次。用药 2 d 后增加剂量，维持剂量为 200 mg·d⁻¹。14 d 后评估疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 血压 治疗前、治疗 14 d 后，使用血压测定仪（徐州爱迪尔国际贸易有限公司，型号：MKW381）测定 SBP、DBP。

1.5.2 血液 / 尿液指标 治疗前、治疗 14 d，在患者未进食前，采集中段尿液 1 mL，经过滤处理后，高效液相色谱分析仪（杭州俊升科学器材有限公司，型号：LC-210）以酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）测定尿肌酐（UCr）、24 h 尿蛋白定量（24-HuPq）。同时在患者未进食前采集其静脉血 5 mL，经离心机离心（2500 r·min⁻¹，15 min）后取得血清，以 ELISA 测定脑利尿钠肽（brain natriuretic peptide, BNP）、sFlt-1、PLGF。

1.5.3 超声检查指标 治疗前、治疗 14 d 后，对患者行多普勒超声检查，记录子宫动脉的血流阻力指数（resistance index, RI）、脐动脉血流速度峰谷比（systolic/diastolic ratio, S/D）与搏动指数（pulsatility index, PI）。

1.5.4 妊娠结局 记录两组患者治疗 14 d 后早产、

剖宫产、产后出血、新生儿宫内窘迫等不良妊娠结局的发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血压比较

治疗 14 d 后，两组患者的 SBP、DBP 均下降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血压比较（*n* = 190， $\bar{x} \pm s$ ，mmHg）

组 别	时 间	SBP	DBP
对照组	治疗前	177.63 ± 15.04	108.73 ± 8.04
	治疗 14 d 后	150.22 ± 8.97 ^a	89.97 ± 9.95 ^a
观察组	治疗前	178.54 ± 14.52	108.99 ± 7.96
	治疗 14 d 后	136.03 ± 6.85 ^{ab}	80.11 ± 6.42 ^{ab}

注：SBP 一收缩压；DBP 一舒张压。
与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与对照组治疗 14 d 后比较，^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后血液 / 尿液指标比较

治疗 14 d 后，两组患者的 UCr、24h UPQ、血清 BNP、sFlt-1 水平均下降，观察组低于对照组，且两组患者的血清 PLGF 水平均上升，观察组高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血液 / 尿液指标比较（*n* = 190， $\bar{x} \pm s$ ）

组 别	时 间	UCr/μmol·L ⁻¹	24h UPQ/mg	BNP/pg·L ⁻¹	sFlt-1/pg·mL ⁻¹	PLGF/pg·mL ⁻¹
对照组	治疗前	13.19 ± 3.03	469.79 ± 1236.09	433.24 ± 69.81	1573.83 ± 156.79	34.98 ± 7.89
	治疗 14 d 后	7.12 ± 1.89 ^e	253.39 ± 189.76 ^e	341.32 ± 35.09 ^e	1354.25 ± 119.85 ^e	47.28 ± 10.65 ^e
观察组	治疗前	13.32 ± 2.84	587.62 ± 1125.39	435.05 ± 64.95	1571.69 ± 154.63	35.31 ± 7.91
	治疗 14 d 后	5.11 ± 1.57 ^{cd}	211.12 ± 132.51 ^{cd}	218.69 ± 23.11 ^{cd}	1107.23 ± 105.64 ^{cd}	54.93 ± 11.32 ^{cd}

注：UCr 一尿肌酐；24h UPQ 一 24 h 尿蛋白定量；BNP 一脑利尿钠肽；sFlt-1 一可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1；PLGF 一胎盘生长因子。
与同组治疗前比较，^e*P* < 0.05；与对照组治疗 14 d 后比较，^d*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后超声检查指标比较

治疗 14 d 后，两组患者的 RI、PI、S/D 均下降，观察组低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后超声检查指标比较（*n* = 190， $\bar{x} \pm s$ ）

组 别	时 间	RI	PI	S/D
对照组	治疗前	0.63 ± 0.09	0.70 ± 0.11	3.09 ± 0.73
	治疗 14 d 后	0.49 ± 0.04 ^e	0.54 ± 0.08 ^e	2.65 ± 0.95 ^e
观察组	治疗前	0.62 ± 0.08	0.71 ± 0.13	3.11 ± 0.71
	治疗 14 d 后	0.31 ± 0.02 ^{ef}	0.36 ± 0.04 ^{ef}	2.05 ± 0.83 ^{ef}

注：RI 一阻动指数；PI 一搏动指数；S/D 一脐动脉血流速度峰谷比。
与同组治疗前比较，^e*P* < 0.05；与对照组治疗 14 d 后比较，^f*P* < 0.05。

2.4 两组患者妊娠结局比较

观察组患者不良妊娠结局总发生率为 13.16%，低于对照组的 25.26%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组患者妊娠结局比较（*n* = 190，*n*（%））

组 别	早产	剖宫产	产后出血	新生儿宫内窘迫	总发生
对照组	14(7.37)	13(6.84)	9(4.73)	12(6.31)	48(25.26)
观察组	7(3.68)	8(4.21)	6(3.16)	4(2.10)	25(13.16) ^g

注：与对照组比较，^g*P* < 0.05。

3 讨 论

子痫前期是引起孕产妇死亡的重要原因，但临床尚

未完全明确该病的发病机制,同时受到临床表现的复杂性、累及脏器器官的不均衡性等因素影响,临床尚未确定治疗该病的明确手段,针对病因降压、解痉、吸氧等综合疗法为主^[7]。妊娠期高血压可加大子痫前期的发病风险,而子痫前期可进一步引起孕妇血压升高,二者相互影响,可进一步加重病情^[8]。在本研究中,观察组患者治疗后 SBP、DBP 比对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示硝苯地平与拉贝洛尔联用可进一步降低子痫前期患者的血压水平。分析原因,硝苯地平与拉贝洛尔均属于降压药,硝苯地平进入机体后通过抑制血液中的钙离子进入血管平滑肌细胞,抑制其收缩反应恢复平滑肌的松弛状态,减轻血管内血流运行阻力,加速血液流动,进而发挥降压作用^[9]。拉贝洛尔通过抑制肾上腺受体- β 受体的活性,阻断交感神经对外界刺激的兴奋性,减轻平滑肌的收缩反应,发挥降压效果^[10]。

UCr 是蛋白质代谢的产物,主要经肾脏排出,UCr 水平可反映肾脏生理功能的好坏。提示是评价肾脏功能的另一个常用指标,其水平越高 24h UPQ 可能肾脏存在病变^[11]。BNP 是筛选、评价和诊断心功能的指标,BNP 异常升高提示可能存在心功能损伤。sFlt-1 属于糖蛋白,可促进新生血管生成,损伤血管的内皮细胞功能。PLGF 也属促血管生成因子,可诱导胎盘内绒毛生长,刺激血管系统的发育。在健康妊娠女性体内,PLGF 水平较高,sFlt-1 水平较低,而在子痫前期孕妇体内,sFlt-1 水平异常上调^[12]。在本研究中,观察组患者治疗后 UCr、24h UPQ、血清 BNP、sFlt-1 水平比对照组低,血清 PLGF 水平比对照组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示硝苯地平与拉贝洛尔联用能有效减轻子痫前期患者心肾功能损伤,还可抑制新生血管生成。分析原因,硝苯地平与拉贝洛尔联用通过降低血压,改变血液的高凝状态,恢复宫腔内正常的血流状态,促使不同的血管生成调节因子间恢复动态平衡,解除血管的痉挛状态,进而改善血管内部的流动环境,逆转宫腔内细胞的生理活动,诱导胎盘的滋养细胞发生迁移,有效地保障心肾及宫腔正常的供血供氧需求^[13]。同时,本研究均使用了硫酸镁,可借助镁离子对运动神经末梢的抑制作用,减少乙酰胆碱酯酶的过度释放,进而抑制细胞中钙离子释放进入血流通道中,为平滑肌舒张、血压降低创造了条件,最终达到保护血管内皮细胞功能,减轻其损失程度,抑制新生血管生成的作用^[14]。在本研究中,观察组患者治疗后 RI、PI、S/D 比对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且不良妊娠发生率比对照组低,进一步肯定硝苯地平与拉贝洛尔联用对改善血管内皮功能的积极作用。

综上所述,子痫前期患者联合应用硝苯地平与拉贝洛尔,可降低 UCr 与血压水平,减轻蛋白尿症状,改善子宫动脉血流状态。

〔参考文献〕

- (1) 杨怡珂,漆洪波.美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读(第一部分)(J).中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):895-899.
- (2) 陈莹,柯晓莉,查萍.硝苯地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病子痫前期患者的临床效果(J).贵州医药,2021,45(3):385-386.
- (3) 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.
- (4) 邢改平.重度子痫前期采用硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔方案的疗效分析(J).中国基层医药,2020,27(20):2468-2472.
- (5) 史丹丹,王勇,郭君君,等.拉贝洛尔与硝苯地平治疗重度子痫前期对血压及孕产妇和围产儿结局的影响(J).河北医药,2018,40(5):673-676,680.
- (6) 蓝湘鑫,宋宁宁,张迅,等.2019 年国际妇产科联盟(FIGO)子痫前期的妊娠早期筛查与预防指南要点解读(J).现代妇产科进展,2020,29(5):385-388.
- (7) 林丽媛.硫酸镁联合拉贝洛尔或硝苯地平治疗子痫前期的疗效分析(J).中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(12):53-57.
- (8) Natasha P, Tuvaha J, Kai L, et al. Elabela/apela levels are not decreased in the maternal circulation or placenta among women with preeclampsia (J). American Journal of Pathologys, 2018, 188(8): 1749-1753.
- (9) 王晓君,夏剑清,侯洁,等.拉贝洛尔片与硝苯地平缓释片对妊娠期高血压患者血压、血浆同型半胱氨酸水平及脐动脉血流动力学的影响:基于无创血流动力学监测的妊娠期高血压精准控压策略初探(J).实用心脑血管病杂志,2020,28(4):62-69.
- (10) 王晓君,周晓阳,张烈民,等.小剂量拉贝洛尔联合硝苯地平治疗原发性高血压病 1 级孕妇的效果(J).广西医学,2020,42(15):1918-1922.
- (11) 戴婉波,蔡瑞贤,杨芬红,等.硝苯地平与拉贝洛尔治疗重度子痫前期对血压及孕产妇和围产儿结局的影响(J).山西医药杂志,2019,48(4):462-464.
- (12) 李瑾,潘晶.拉贝洛尔结合拜新同用药对慢性高血压伴子痫前期病人分娩情况及 PAPP-A、LIF 水平的影响(J).中国优生与遗传杂志,2020,28(4):479-481,498.
- (13) 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.
- (14) 徐雯,骆秀翠,孟茜,等.硝苯地平联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者血流动力学指标、妊娠相关血浆蛋白 A 及血管内皮生长因子的影响(J).中国妇幼保健,2017,32(21):5253-5255.