中图分类号：R969.4；R972+.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)21－0095－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.023

拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压临床观察*

宁艳芳，王冬梅

（中国人民解放军陆军军医大学士官学校附属医院，河北 石家庄 050047）

摘要：目的 探讨拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压(GH)的临床疗效，以及对患者高温需求蛋白 4(HtrA4)、血管生成素样蛋白 2(ANGPTL2)、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶－1(sFIt－1)水平的影响。**方法** 选取医院 2021 年 7 月至 2023 年 6 月收治的 GH 患者 86 例，按随机数字表法分为试验组和对照组，各 43 例。在常规治疗基础上，两组患者均予拉贝洛尔，试验组患者加用硝苯地平，两组患者均治疗 4 周。**结果** 试验组的总有效率为 95.35%，显著高于对照组的 76.74%($P<0.05$)；治疗后，两组患者的 24 h 尿蛋白定量、收缩压、舒张压、胎儿脐血流指标(搏动指数、阻力指数、收缩末期最大血流速/舒张末期最小血流速)及血清 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 水平均显著降低($P<0.05$)，且试验组均显著低于对照组($P<0.05$)；试验组患者的不良妊娠结局发生率为 6.98%，显著低于对照组的 23.26%($P<0.05$)；试验组和对照组的不良反应发生率相当(9.30% 比 6.98%，$P>0.05$)。**结论** 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗 GH 的临床疗效良好，可有效控制患者的血压，改善胎儿脐血流指标，降低血清 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 水平，减少不良妊娠结局，且安全性良好。

关键词：拉贝洛尔；硝苯地平；妊娠期高血压；高温需求蛋白 4；血管生成素样蛋白 2；可溶性 Fms 样酪氨酸激酶－1；临床疗效

Clinical Observation of Labetalol Combined with Nifedipine in the Treatment of Gestational Hypertension

NING Yanfang, WANG Dongmei

(Non－Commissioned Officer School Affiliated Hospital of Army Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050047)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of labetalol combined with nifedipine in the treatment of gestational hypertension (GH), and its effect on the levels of high－temperature requirement protein 4 (HtrA4), angiopoietin－like protein 2 (ANGPTL2), and soluble Fms like tyrosine kinase 1 (sFIt－1) in patients. **Methods** A total of 86 GH patients admitted to the hospital from July 2021 to June 2023 were selected and divided into the experimental group and the control group by the random number table method, with 43 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the patients in the two groups were treated with labetalol, and the patients in the experimental group were additionally treated with nifedipine. Both groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rate in the experimental group was 95.35%, which was significantly higher than 76.74% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the 24 h urinary protein quantification, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fetal umbilical blood flow indicators (pulsatility index, resistance index, maximum end－systolic blood flow velocity/minimum end－diastolic blood flow velocity), and serum HtrA4, ANGPTL2, sFIT－1 levels in the two groups significantly decreased ($P<0.05$), and those in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the experimental group was 6.98%, which was significantly lower than 23.26% in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group and the control group was comparable (9.30% *vs.* 6.98%, $P>0.05$). **Conclusion** Labetalol combined with nifedipine in the treatment of GH has good clinical efficacy and safety, which can effectively control patients' blood pressure, improve fetal umbilical blood flow indicators, and reduce serum HtrA4, ANGPTL2, sFIT－1 levels, and adverse pregnancy outcomes.

Key words: labetalol; nifedipine; gestational hypertension; high－temperature requirement protein 4; angiopoietin－like protein 2; soluble Fms like tyrosine kinase1; clinical efficacy

*基金项目：河北省卫生健康委员会2022年度医学科学研究课题计划[20220242]。

第一作者：宁艳芳，女，大学本科，主治医师，研究方向为妇产科疾病的诊治，(电子信箱)13131451150@163.com。

[10] 徐志远，秦 永，陈凤义．苍耳子鼻炎滴丸联合氯雷他定治疗过敏性鼻炎临床观察[J]．中国药业，2020，29(2)：70－72.
[11] 张晓明，文 新．穴位注射治疗小儿变态反应性鼻炎 86 例疗效观察[J]．中医儿科杂志，2018，14(5)：66－68.
[12] 黄玉普，吴大章，王 森．黄芩的药理作用及其药对研究进展[J]．中国药业，2022，31(15)：129－133.
[13] 刘佳玉，折 哲，龚亚斌，等．黄芩咳喘散敷贴干预支气管哮喘肺脾气虚证患者的临床疗效观察[J]．世界临床药物，2021，42(9)：785－791.
[14] 徐万超，虞坚尔，薛 征，等．银术散联合黄芩咳喘敷贴散内外合治治疗小儿反复呼吸道感染的疗效[J]．上海中医药大学学报，2020，34(1)：25－31.
[15] 吴 杰，虞坚尔，薛 征，等．黄芩咳喘敷贴散经穴导入治疗小儿过敏性咳嗽临床观察[J]．辽宁中医杂志，2014，41(8)：1661－1662.
[16] 潘亚辉，李姝婧，李文元，等．穴位贴敷治疗过敏性鼻炎经穴规律研究[J]．山东中医药大学学报，2019，43(1)：41－44.

（收稿日期：2023－11－14；修回日期：2024－05－29）

妊娠期高血压(GH)为妊娠期发生的以血压升高为主要特征的综合征,若血压得不到有效控制,常易导致子痫前期,危及孕妇及胎儿安全,增加围产期风险[1]。故临床需尽早对GH进行评估及治疗,以控制患者的血压,改善母婴结局。因GH病因复杂,且常规药物易对胎儿产生影响,临床用药常存在一定限制[2]。临床多采用拉贝洛尔、硝苯地平等药物治疗GH,但单用疗效不佳[3]。GH患者存在胎盘损伤,高温需求蛋白4(HtrA4)、血管生成素样蛋白2(ANGPTL2)、可溶性Fms样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)参与了胎盘损伤的病理进程,但临床尚缺乏拉贝洛尔、硝苯地平对上述指标血清水平影响的研究[4-5]。故本研究中探讨了拉贝洛尔联合硝苯地平治疗GH的临床疗效,以及对患者HtrA4, ANGPTL2, sFlt-1水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中相关诊断标准[6];单胎妊娠。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号:20210102),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:1个月内拉贝洛尔、硝苯地平使用史;对本研究中所用药物有禁忌证;高血压史;胎儿异常;合并心脏病、其他妊娠期疾病;肝、肾功能异常;凝血功能异常;依从性差。

退出标准:因死胎、胎儿畸形等因素提前终止妊娠;未按要求复查;中途退出;使用本研究药物合适剂量而血压仍不达标;不能正常随访。

病例选择与分组:选取我院2021年7月至2023年6月收治的GH患者86例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\overline{X}\pm s$, $n=43$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\overline{X}\pm s$, $n=43$)

组别	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m²)	孕次(次)	产次(次)
试验组	29.90±3.24	30.66±3.35	24.72±2.70	2.71±0.30	1.43±0.17
对照组	29.81±3.18	30.60±3.30	24.78±2.75	2.66±0.28	1.39±0.15
t值	0.130	0.084	0.102	0.799	1.157
P值	0.897	0.934	0.919	0.427	0.251

注:BMI为体质量指数。

Note: BMI refers to the body mass index.

1.2 方法

两组患者均予卧床休息、维持水电解质平衡、饮食指导等常规治疗,以及予盐酸拉贝洛尔片(美罗药业股份有限公司,国药准字H21023709,规格为每片0.1 g)口服,每天3次,每次100 mg。在此基础上,观察组患者加用硝苯地平缓释片(安徽永生堂药业有限责任公司,国药准字H20083380,规格为每片10 mg)口服,每天2次,每次10~20 mg,用药期间按血压控制情况及时调整药物剂量,血压恢复正常即可停用降血压药物,但仍需密切监测血压,必要时恢复药物治疗。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)记录24 h尿蛋白定量与血压(收缩压、舒张压)控制情况;2)记录搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩末期最大血流速/舒张末期最小血流速(S/D)等胎儿脐血流指标;3)检测血清HtrA4, ANGPTL2, sFlt-1水平;4)记录治疗期间胎儿宫内窘迫、早产、产后出血等不良妊娠结局及患者头痛、水肿、乏力等不良反应发生情况。

疗效判定[6]:蛋白尿呈阴性,血压恢复正常,临床症状消失,为显效;蛋白尿呈阴性,血压降低但未恢复正常,临床症状大部分消失,为有效;蛋白尿、血压及临床症状未见改善或加重,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示,组内比较行配对样本t检验,组间比较行独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=43$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	29(67.44)	12(27.91)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	13(30.23)	20(46.51)	10(23.26)	33(76.74)
χ^2值				6.126
P值				0.013

表3 两组患者24 h尿蛋白定量与血压比较($\overline{X}\pm s$, $n=43$)

Tab. 3 Comparison of 24 h urinary protein quantification and blood pressure between the two groups ($\overline{X}\pm s$, $n=43$)

组别	24 h尿蛋白定量(g/24 h)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	2.36±0.25	1.18±0.13[a]	161.64±18.32	110.42±13.47[a]	102.27±12.96	80.21±8.33[a]
对照组	2.33±0.23	1.42±0.17[a]	160.58±18.28	128.45±15.41[a]	100.18±12.92	86.54±8.91[a]
t值	0.579	7.354	0.269	5.777	0.749	3.403
P值	0.564	0.000	0.789	0.000	0.456	0.001

注:1 mmHg = 0.133 kPa。与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。表4和表5同。

Note: 1 mmHg = 0.133 kPa. Compared with those before treatment, [a]$P<0.05$ (for Tab. 3-5).

3 讨论

GH发病机制复杂,若不能有效控制血压,会出现

表 4 两组患者胎儿脐血流指标比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 43$）

Tab. 4 Comparison of fetal umbilical blood flow indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	PI		RI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	1.28±0.14	0.76±0.09[a]	0.70±0.08	0.41±0.05[a]	3.04±0.33	2.28±0.24[a]
对照组	1.26±0.13	0.93±0.10[a]	0.68±0.07	0.53±0.06[a]	3.01±0.32	2.59±0.27[a]
t值	0.687	8.286	1.234	10.075	0.428	5.627
P值	0.494	0.000	0.221	0.000	0.670	0.000

表 5 两组患者血清 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 水平比较（$\bar{X} \pm s$，ng/mL，$n = 43$）

Tab. 5 Comparison of serum levels of HtrA4, ANGPTL2, and sFIt－1 between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 43$)

组别	HtrA4		ANGPTL2		sFIt-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	147.96±15.04	89.05±9.23[a]	8.96±0.92	6.64±0.69[a]	7.24±0.75	2.82±0.40[a]
对照组	145.91±15.01	102.46±13.74[a]	8.91±0.90	7.27±0.75[a]	7.20±0.73	3.38±0.36[a]
t值	0.633	5.313	0.255	4.054	0.251	6.824
P值	0.529	0.000	0.800	0.000	0.803	0.000

表 6 两组患者不良妊娠结局与不良反应发生情况比较［例（%），$n = 43$］

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes and adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 43$]

组别	不良妊娠结局				不良反应			
	胎儿宫内窘迫	早产	产后出血	合计	头痛	水肿	乏力	合计
试验组	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	4(9.30)
对照组	3(6.98)	3(6.98)	4(9.30)	10(23.26)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)
χ^2值				4.389				0.154
P值				0.036				0.695

肾脏、心血管系统、神经系统等并发症，还会影响胎盘血供，致使胎儿发育不良、早产或死亡[7]。有效控制血压，降低孕期、围产期母婴风险，是临床治疗 GH 的关键。但妊娠期用药易对胎儿造成影响，甚至带来不可逆转的伤害，故需探索疗效好、安全性高的 GH 治疗方法[8]。

本研究结果显示，试验组患者治疗后的 24 h 尿蛋白定量、收缩压、舒张压及不良妊娠结局发生率均显著低于对照组（$P < 0.05$），总有效率显著高于对照组（$P < 0.05$），表明拉贝洛尔联合硝苯地平较拉贝洛尔单药治疗 GH 更有助于控制孕妇血压，改善其肾功能，提高疗效，减少不良妊娠结局。分析原因，拉贝洛尔为肾上腺能受体阻滞剂，可选择性阻滞肾上腺能α，β受体，诱导释放儿茶酚胺，减轻心脏负荷，拮抗平滑肌收缩，促进血管舒张，降低血压，改善胎盘、肾脏等血流灌注，维持胎儿正常发育，减少肾功能损伤[9]；还可拮抗心肌收缩，改善窦性心律，抑制血小板聚集，促进胎儿肺的正常发育[10]。硝苯地平可经抑制细胞膜 Ca^{2+} 通道，减少或阻断 Ca^{2+} 进入平滑肌细胞，降低血管平滑肌收缩力度，避免小血管痉挛，促进血流顺畅，从而发挥降血压作用[11]。拉贝洛尔联用硝苯地平可发挥协同增效作用，达到稳定降血压的目的。

本研究结果显示，试验组患者治疗后的 PI，RI，S/D 均显著低于对照组（$P < 0.05$），表明拉贝洛尔联合硝苯地平较拉贝洛尔单药治疗 GH 有更强的改善胎儿脐部血流的作用。分析原因，拉贝洛尔联用硝苯地平有助于促进血管舒张，改善局部血供，缓解机体氧化应激反应，清除自由基，保护胎盘及脐部血管，增强胎盘血管的顺应性，改善胎盘血管的血供[12]；还可抑制机体炎性反应，避免炎性因子过度激活，减轻炎性因子对胎盘及脐部血管的侵袭，维持脐部血流正常运行[13]。

本研究结果显示，试验组治疗后的血清 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 水平均显著低于对照组（$P < 0.05$），表明拉贝洛尔联合硝苯地平降低 GH 患者血清 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 水平的作用较拉贝洛尔单药治疗更佳。分析原因，HtrA4 为丝氨酸蛋白酶，可参与调控胎盘绒毛膜细胞重塑，其高表达可抑制胎盘绒毛膜细胞重塑，干预胎盘新生血管形成及血管修复，抑制胎盘血供，影响胎儿在宫内的发育。高水平 HtrA4 可导致血管内皮损伤，降低血管内皮功能[14]。研究发现，胎盘缺氧可导致 HtrA4 相关基因及转录因子异常表达，使其水平升高，参与胎盘损伤进程[15]。ANGPTL2 为内脏脂肪细胞生成的糖蛋白，缺氧状态下能诱导内皮细胞迁移，促进血管生成[16]。ANGPTL2 过表达可抑制一氧化氮（NO）合成，而 NO 水平降低会引发内皮功能障碍，促进血管痉挛，加快血管粥样硬化进程，导致胎盘血管损伤[17]。sFIt－1 为活性蛋白多肽，高水平 sFIt－1 可经抑制内皮细胞生长因子拮抗内皮细胞生长，导致并加重内皮细胞损伤，抑制胎盘新生血管形成；还可激活血管内皮受体，促进胎盘血管痉挛，影响胎儿血供[18]。拉贝洛尔联合硝苯地平治疗 GH，可控制血压，改善胎盘微循环，维持胎盘氧供，避免胎盘缺氧，抑制 HtrA4，ANGPTL2，sFIt－1 生成，保护胎盘血供，维持妊娠正常进行。本研究中，两组不良反应发生率相当，表明拉贝洛尔联合硝苯地平的安全性高。本研究中少数患者的用药时间超过 4 周，但因观察指标截止时间为治疗 4 周后，故未对本研究结果产生影响。

参考文献

[1] 鲍红玉，张凯英，李桂花，等. 硝苯地平联合硫酸镁对妊娠期高血压孕妇凝血功能及母婴结局的影响[J]. 中国药业，2022，31(11)：101－104.

[2] 罗昊辉，邓丽芸，罗雅文，等. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压疗效及对凝血功能影响[J]. 中国计划生育学杂志，2023，31(4)：808－812.