

论著·临床研究

拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠高血压患者的疗效及对血清 vWF、Apelin 水平的影响[▲]

史玉霞 杨一新 赵敏

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院妇产科,江苏省无锡市 214002,电子邮箱:shiyuxiananjing@163.com)

【摘要】 目的 探讨拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠高血压患者的疗效及对患者血清血管性血友病因子(vWF)、血管活性肽 Apelin 水平的影响。方法 将100例妊娠高血压患者随机分为观察组和对照组,每组50例。对照组采用拉贝洛尔治疗,观察组采用拉贝洛尔联合硝苯地平治疗。比较两组患者治疗后1周、治疗后2周的血压及血清vWF、Apelin水平,比较两组患者治疗后2周的治疗效果。结果 治疗后1周及治疗后2周,观察组收缩压和舒张压均低于对照组,两组收缩压、舒张压均有随时间变化的趋势,时间与分组有交互作用(均 $P < 0.05$);观察组vWF和Apelin水平均低于对照组,两组血清vWF和Apelin水平均有随时间变化的趋势,时间与分组有交互作用(均 $P < 0.05$)。观察组患者疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论 与单用拉贝洛尔相比,拉贝洛尔与硝苯地平联合应用治疗妊娠高血压患者降压效果更好,并可以改善患者血清vWF、Apelin水平。

【关键词】 拉贝洛尔;硝苯地平;妊娠高血压;血管性血友病因子;Apelin;血管活性肽;疗效

【中图分类号】 R 714.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)22-2829-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.22.03

Efficacy of labetalol combined with nifedipine for patients with gestational hypertension and its effect on serum vWF and Apelin levels

SHI Yu-xia, YANG Yi-xin, ZHAO Min

(Department of Obstetrics and gynecology, Wuxi Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of labetalol combined with nifedipine for the patients with gestational hypertension and its effect on serum von Willebrand factor(vWF) and vasoactive peptide Apelin levels of patients. **Methods** A hundred patients with gestational hypertension were randomly assigned into observation group or control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with labetalol, while the observation group was treated with labetalol combined with nifedipine. The blood pressure, levels of serum vWF and Apelin at 1 and 2 weeks after treatment, as well as the therapeutic effect at 2 weeks after treatment were compared between the two groups. **Results** At 1 and 2 weeks after treatment, the SBP and DBP of the observation group were lower than those of the control group, the two indicators in both groups exhibited a trend of change over time, and there was a interaction between time and grouping (all $P < 0.05$); the levels of serum vWF and Apelin in the observation group were lower than those in the control group, the serum vWF and Apelin levels exhibited a trend of change over time, and a interaction between time and grouping was found (all $P < 0.05$). The efficacy of patients in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compare to administration of labetalol alone, the combination of labetalol and nifedipine exerts a better antihypertensive effect on the patients with gestational hypertension, and can improve serum vWF and Apelin levels.

【Key words】 Labetalol, Nifedipine, Gestational hypertension, Von Willebrand factor, Apelin, Vasoactive peptide, Efficacy

[▲]基金项目:国家自然科学基金(81100437)

作者简介:史玉霞(1983~),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科肿瘤。

通信作者:杨一新(1978~),女,本科,副主任医师,研究方向:妊娠期高血压疾病,电子邮箱:wvfhz9@163.com。

妊娠高血压(gestational hypertension, GH)是妊娠期常见的疾病之一,发病率为5%~12%^[1],虽然GH具有一定的自限性,部分患者在分娩后可自行缓解或痊愈,但如病情控制不佳可发展为先兆子痫,严重威胁患者生命^[2]。终止妊娠是目前治疗妊娠高血压最好的方式,但受到伦理等方面的影响,其并不适合所有患者^[3]。药物治疗是目前临床上治疗GH的主要方法,常用的药物有拉贝洛尔和硝苯地平。有研究显示,两者联合应用对GH有较好的疗效,且不良反应少^[4]。本文探讨拉贝洛尔联合硝苯地平治疗GH的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年4月至2018年4月在

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	体质指数(km/m ²)	孕周(周)	血压(mmHg)	尿蛋白水平(g)
观察组	50	28.32 ± 2.54	25.43 ± 3.51	32.44 ± 0.83	167.32 ± 13.24	0.87 ± 0.24
对照组	50	28.33 ± 2.57	25.44 ± 3.53	32.45 ± 0.88	167.35 ± 13.31	0.88 ± 0.28
t值		0.435	0.548	0.832	0.628	0.837
P值		0.362	0.289	0.281	0.726	0.329

1.2 方法 对照组给予口服拉贝洛尔(江苏迪赛诺制药有限公司,批号:H32026120)治疗,100 mg/次,2次/d,血压低于130/90 mmHg时停药。观察组给予口服拉贝洛尔联合硝苯地平片(上海新亚药业有限公司,批号:H32024060)治疗,拉贝洛尔用法同对照组,硝苯地平片10 mg/次,8 h/次,两种药物交替口服,血压低于130/90 mmHg时停药。

1.3 检测指标 (1)于治疗前、治疗后1周、治疗后2周采集患者清晨空腹肘前静脉血5 mL,采用免疫比浊法测定血清血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清血管活性肽Apelin水平,试剂均购自岚派生物技术(上海)有限公司(批号:H32026438)。(2)测定并记录两组患者治疗前、治疗后1周、治疗后2周的收缩压及舒张压。(3)治疗后2周评价两组疗效^[5]。显效:患者的临床症状及体征在治疗后完全消失,血压及实验室指标恢复正常;有效:患者的临床症状及体征在治疗后明显缓解,血压及实验室指标得到有效

改善;无效:患者在治疗后临床症状无改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,重复测量资料比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。以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 两组患者收缩压、舒张压比较差异具有统计学意义($F_{\text{组间}} = 11.125、12.134$,均 $P_{\text{组间}} < 0.001$),治疗后1周及2周观察组血压均低于对照组(均 $P < 0.05$);两组收缩压、舒张压均有随时间变化的趋势($F_{\text{时间}} = 7.458、8.326$, $P_{\text{时间}} = 0.005、0.004$),时间与分组均有交互作用($F_{\text{交互}} = 8.462、9.372$, $P_{\text{交互}} = 0.003、< 0.001$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血压比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	收缩压			舒张压		
		治疗前	治疗后1周	治疗后2周	治疗前	治疗后1周	治疗后2周
观察组	50	167.32 ± 13.24	142.63 ± 12.76 ^{#*}	128.25 ± 13.36 ^{#*}	98.54 ± 9.46	79.53 ± 9.35 ^{#*}	76.36 ± 9.53 ^{#*}
对照组	50	167.35 ± 13.31	138.32 ± 12.78 [*]	135.57 ± 13.65 [*]	98.56 ± 7.43	82.04 ± 9.36 [*]	81.37 ± 9.54 [*]

注:与对照组比较, # $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 vWF 水平比较 两组患者 vWF 水平比较差异具有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 11.248, P_{\text{组间}} < 0.001$), 治疗后 1 周及 2 周, 观察组 vWF 水平均低于对照组; 两组 vWF 水平具有随时间变化的趋势 ($F_{\text{时间}} = 7.356, P_{\text{时间}} = 0.004$), 时间与分组有交互作用 ($F_{\text{交互}} = 9.645, P_{\text{交互}} = 0.001$)。见表 3。

表 3 两组患者 vWF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	50	159.34 ± 14.36	140.24 ± 11.24**	131.14 ± 9.23**
对照组	50	159.32 ± 14.32	147.42 ± 11.21*	138.24 ± 9.26*

注:与对照组比较, # $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 Apelin 水平比较 两组患者 Apelin 水平比较差异具有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 14.215, P_{\text{组间}} < 0.001$), 治疗后 1 周及 2 周, 观察组 Apelin 水平均低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组 Apelin 水平具有随时间变化的趋势 ($F_{\text{时间}} = 8.224, P_{\text{时间}} = 0.003$), 时间与分组有交互作用 ($F_{\text{交互}} = 10.942, P_{\text{交互}} = 0.001$)。见表 4。

表 4 两组患者 Apelin 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	50	389.12 ± 22.15	251.14 ± 22.21**	221.14 ± 22.14**
对照组	50	389.14 ± 22.17	294.76 ± 22.23*	254.76 ± 22.13*

注:与对照组比较, # $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者疗效比较 治疗 2 周后, 观察组显效 27 例 (54.0%), 有效 20 例 (40.0%), 无效 3 例 (6.0%), 总有效率为 94.0%; 对照组显效 20 例 (40.0%), 有效 18 例 (36.0%), 无效 12 例 (24.0%), 总有效率为 76.0%。观察组患者疗效优于对照组 ($u = 9.258, P < 0.001$), 总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 5.651, P = 0.012$)。

3 讨论

GH 是妊娠期常见的并发症, 是导致早产、低出生体重儿、围产儿死亡的主要原因之一^[6]。高血压定义为血压大于 140/90mmHg, 但目前尚无明确的指标用于预测 GH, 血压高于正常值是诊断 GH 的主要标准^[7]。部分 GH 患者无明显症状, 但有些患者可出现如浮肿、突然体重增加、视力模糊或对光敏感、恶心和呕吐、持续的头痛等。GH 不仅影响孕妇的身心健康, 而且影响胎儿生长发育^[8-9]。目前, 对症治疗、控制血压是 GH 的主要治疗方式。

拉贝洛尔是新型的治疗高血压药物, 其可以通过选择性拮抗 α 受体, 降低血管张力, 起到降低血压的作用。此外, 拉贝洛尔还具有 β 受体阻滞的作用, 可以降低心率, 有效地缓解冠状动脉痉挛, 因此对心力衰竭以及子痫患者均有较好的疗效^[10]。但拉贝洛尔

也有一定的不良反应, 如疲乏、虚弱、失眠、性欲下降等。硝苯地平是临床常用的治疗高血压的药物, 属于钙离子通道拮抗剂, 可用于预防和治疗冠心病心绞痛, 特别是变异型心绞痛和冠状动脉痉挛所致的心绞痛, 其疗效优于 β 受体拮抗剂, 且对呼吸功能无不良影响, 常用于患有呼吸道阻塞性疾病的心绞痛患者; 同时硝苯地平可以降低后负荷, 对各种类型的高血压、顽固性充血性心力衰竭亦有良好疗效, 宜于长期服用^[11]。为取得更好的降压效果, 并减少药物不良反应, 临床上常采用联合用药治疗高血压患者。Carolan 等^[12] 研究发现联合用药能有效地提高降压药物的治疗效果, 可能与降压药物之间的协同作用有关。本研究结果也显示, 两组患者治疗后血压均下降, 但治疗 1 周及 2 周后观察组患者血压均低于对照组, 且疗效优于对照组 (均 $P < 0.05$), 提示拉贝洛尔与硝苯地平联合用药降压效果更佳, 可能与两种药物的协同作用有关。

vWF 属于人体凝血因子, 可以调节机体的凝血过程。正常情况下血液中 vWF 浓度稳定, 但是受到外界各种因素刺激时, vWF 水平会升高。有研究报告^[10], GH 患者 vWF 水平升高, 且可能与孕妇分娩结局相关。Apelin 是 G 蛋白偶联受体的内源性配体, 广泛表达于心脏、肺、肾、肝、脂肪组织、胃肠道、脑、肾上腺、内皮和血浆, 可以调节血管张力及心肌张力等。有研究显示, 血清 Apelin 水平与 GH 孕妇的治疗效果及预后相关^[11]。本研究结果显示, 两组患者治疗后 vWF、Apelin 均下降, 且观察组患者均低于对照组 (均 $P < 0.05$), 提示拉贝洛尔与硝苯地平联合用药能有效地降低 GH 患者血清 vWF、Apelin 水平, 对减少 GH 并发症的发生可能有一定效果, 与 Gyselaers 等^[13] 研究结果相似。

综上所述, 与单用拉贝洛尔相比, 拉贝洛尔与硝苯地平联合应用治疗 GH 患者降压效果更好, 并可以改善患者血清 vWF、Apelin 水平, 值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 符泽美, 王爱丽, 裴雄越. 硫酸镁联合硝苯地平或拉贝洛尔治疗妊娠高血压疗效比较[J]. 海南医学, 2016, 27(14): 2346-2348.
- [2] 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.
- [3] 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围产儿结局的影响[J].

饮食保健,2018,5(35):42-43.

- [4] Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, et al. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiotensin-2 in women at risk for pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(4):402-410.
- [5] 李琳, 黄桦, 柳汝明, 等. 口服硝苯地平与静脉注射拉贝洛尔治疗妊娠高血压急症有效性及安全性比较的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(2):160-164.
- [6] Gyselaers W, Staelens A, Mesens T, et al. Maternal venous Doppler characteristics are abnormal in pre-eclampsia but not in gestational hypertension [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(4):421-426.
- [7] 乔远. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗重症妊娠高血压的随机对照研究[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(11):1288-1290.
- [8] 张海霞. 硫酸镁分别联合硝苯地平及拉贝洛尔治疗妊娠高血压疗效对比[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(8):1228-1230.
- [9] 邵秀兰, 张锋英, 王巧岭, 等. 血浆凝血参数及尿 γ -GT、NAG 在妊高症中的临床诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(2):207-209.
- [10] Lai CW, Yung SS, Ng EH. Endometrial vascularity is lower in pregnancies with pregnancy-induced hypertension or small-for-gestational-Age fetus in live birth after in-vitro fertilization [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(4):455-460.
- [11] 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.
- [12] Carolan M. Diabetes nurse educators' experiences of providing care for women, with gestational diabetes mellitus, from disadvantaged backgrounds [J]. *J Clin Nurs*, 2014, 23(9/10):1374-1384.
- [13] Gyselaers W, Staelens A, Mesens T, et al. Re: maternal venous Doppler characteristics are abnormal in pre-eclampsia but not in gestational hypertension [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(4):421-426.

(收稿日期:2019-07-05 修回日期:2019-09-30)

(上接第 2828 页)

- [3] 宋魏, 张建波, 马杰, 等. 骨肉瘤患者外周血单个核细胞 microRNA-21 与骨肉瘤组织中 Ki-67 表达水平检测及其临床价值[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2017, 26(3):262-267.
- [4] 任仰光, 尤建宇, 张宁, 等. 肿瘤标志物在骨肉瘤中的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(11):1983-1985.
- [5] 李宏波, 旦锋, 阮文辉, 等. MRI 结合血清 ALP, LDH 检测在骨肉瘤早期诊断及预后评估的临床价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2018, 16(12):133-135.
- [6] Mu Y, Zhang H, Che L, et al. Clinical significance of microRNA-183/Ezrin axis in judging the prognosis of patients with osteosarcoma [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(2):821.
- [7] 肖文峰, 罗伟, 肖凯, 等. microRNA-125b 在骨肉瘤患者血清中的表达及增殖抑制作用[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(8):49-52.
- [8] Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3):145-156.
- [9] 杜俊泽, 范林军, 齐晓伟, 等. MicroRNA-206 可能通过调控 Cx43 表达调节人乳腺癌细胞的转移能力[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(2):115-120.
- [10] 陈飞燕, 毕蕾, 钱磊, 等. 丹酚酸 A 逆转肺癌多药耐药基因 MDRI 相关 microRNA 的筛选与鉴定[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(17):3279-3284.
- [11] 毛玉娣, 丁西平, 王华. 微小 RNA 与胃癌关系的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6):756-760.
- [12] 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制 microRNA-21 表达抑制肝癌细胞增殖和迁移[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(11):1220-1226.
- [13] 陈俊泳, 韩耕宇, 徐雅, 等. 微小 RNA-502-3p 在肾癌组织中的表达及对肾癌细胞迁移, 增殖的影响[J]. *江苏医药*, 2018, 44(9):999-1003.
- [14] 刘益民, 杜鲁涛, 王丽丽, 等. 膀胱癌患者血清 microRNA 检测中内参基因的筛选及验证[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(5):86-91.
- [15] 陆斌, 李建武, 杨艳. 骨肉瘤患者血浆中 microRNA-181b 水平的检测[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(9):54-57.
- [16] Tian Q, Jia J, Ling S, et al. A causal role for circulating miR-34b in osteosarcoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(1):67-72.
- [17] Pigati L, Yaddanapudi SC, Iyengar R, et al. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13515.
- [18] Chan M, Liaw CS, Ji SM, et al. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16):4477-4487.
- [19] 牛敏, 吉亚红, 李晓利, 等. miR-219-5p, miR-19b-1 和 miR-25 在骨肉瘤患者血清中的表达以及与肺转移的关系[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(1):77-81.
- [20] Li H, Zhang K, Liu LH, et al. MicroRNA screening identifies circulating microRNAs as potential biomarkers for osteosarcoma [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3):1662-1668.

(收稿日期:2019-07-22 修回日期:2019-10-20)