

论著·临床研究

拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压子痫前期患者血压、血流动力学的影响

刘雪佳,魏艳鸽,牛玉芳

(许昌市建安区妇幼保健院妇产科,河南 许昌 461000)

[摘要] **目的** 探讨拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压(HDP)子痫前期患者血压、血流动力学的影响。**方法** 选择2021年6月至2023年3月该院收治的84例HDP子痫前期患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各42例。对照组给予硝苯地平片治疗,观察组在对照组基础上联合盐酸拉贝洛尔片治疗,比较2组临床疗效、24 h尿蛋白、血压水平、血流动力学指标、妊娠结局和不良反应。**结果** 2组治疗后临床疗效比较,差异有统计学意义($P=0.013$)。2组治疗前24 h尿蛋白、血压水平及血流动力学指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组24 h尿蛋白、血压水平及血流动力学指标低于治疗前,且观察组各指标水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良妊娠结局发生率、新生儿重症监护室转诊率低于对照组,顺产率、分娩时孕龄、新生儿出生体重、新生儿Apgar评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.415$)。**结论** 拉贝洛尔与硝苯地平联合治疗HDP子痫前期,疗效显著,可有效调节血压水平,对血流动力学指标有一定的改善作用,可降低不良妊娠结局发生率,具有较高的安全性和可行性。

[关键词] 妊娠期高血压; 子痫前期; 拉贝洛尔; 硝苯地平; 血压; 血流动力学

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.011 中图法分类号:R714.246

文章编号:1009-5519(2024)21-3662-05 文献标识码:A

Effect of labetalol combined with nifedipine on blood pressure and hemodynamics
in hypertensive preeclamptic patients during pregnancy

LIU Xuejia, WEI Yange, NIU Yufang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Xuchang Maternity and Child Health
Hospital, Xuchang, Henan 461000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of labetalol combined with nifedipine on blood pressure and hemodynamics in preeclamptic patients with hypertension during pregnancy(HDP). **Methods** A total of 84 patients with HDP preeclampsia admitted to the hospital from June 2021 to March 2023 were selected and divided into the observation group and the control group, each with 42 cases, using the method of randomized numerical table. The control group was given nifedipine tablets, and the observation group was combined with labetalol hydrochloride tablets on the basis of the control group, comparing the clinical efficacy, 24 h urinary protein, blood pressure level, hemodynamic indexes, pregnancy outcome, and adverse reactions of the two groups. **Results** Comparison of the clinical efficacy of the two groups after treatment, the difference was statistically significant($P=0.013$). Comparison of 24 h urine protein, blood pressure level and hemodynamic indexes of the two groups before treatment, the difference was not statistically significant($P>0.05$). After treatment, the 24 h urine protein, blood pressure level and hemodynamic indexes of the 2 groups were lower than those before treatment, and the levels of the indexes in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The incidence rate of adverse pregnancy outcomes and neonatal intensive care unit referral rate of the observation group was lower than that of the control group, and the rate of normal delivery, gestational age at delivery, neonatal birth weight, and neonatal Apgar score were higher than that of the control group, and the difference was statistically significant

($P<0.05$). The difference in the incidence rate of adverse reactions of the 2 groups was not statistically significant when comparing the two groups($P=0.415$). **Conclusion** The combination of labetalol and nifedipine in the treatment of HDP preeclampsia has significant efficacy, can effectively regulate blood pressure levels, has a certain degree of improvement in hemodynamic indexes, and can reduce the incidence of adverse pregnancy outcomes, which has a high degree of safety and feasibility.

[Key words] Hypertension in pregnancy; Preeclampsia; Labetalol; Nifedipine; Blood pressure; Hemodynamics

妊娠期高血压(HDP)是指妊娠 20 周后血压水平升高,并出现蛋白尿和(或)其他器官功能异常的一种疾病。子痫前期是 HDP 的一种类型,通常出现在孕晚期,若不及时控制病情,可能会引起抽搐、昏迷等,导致诸多不良妊娠结局^[1-2]。目前,临床针对子痫前期多采用降压药物治疗,硝苯地平是一种钙通道阻滞剂类的药物,能够放松血管平滑肌,促进血管扩张,从而控制患者的血压水平^[3]。但子痫前期患者病情相对严重,单一使用硝苯地平难以及时控制血压水平,临床需联合其他药物共同治疗。拉贝洛尔是一种贝塔受体阻滞剂类药物,通过阻断心脏中的 β_1 受体,降低心脏对氧气的需求量,同时通过扩张血管,降低外周血管阻力,达到降低血压的效果^[4]。本研究探讨了拉贝洛尔联合硝苯地平对 HDP 子痫前期患者血压、血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 6 月至 2023 年 3 月本院收治的 84 例 HDP 子痫前期患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 42 例。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[5]中诊断标准,均为单胎妊娠;(2)无认知、精神类障碍,可正常沟通;(3)孕周大于或等于 20 周,且为重度子痫前期;

(4)无高血压、糖尿病病史;(5)患者、家属均知情同意。排除标准:(1)近期参与过相关研究或治疗;(2)对本次研究药物有过敏反应;(3)伴有严重精神障碍;(4)严重心、肝、肾等功能障碍。本研究已获得医院医学伦理委员会审批(伦理审批号:KY20200324-8 号)。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入院后均予以降糖、降脂、降压等基础治疗,并限制患者运动量,适量休息,对钠盐的摄入量予以严格控制。对照组给予硝苯地平片(广东和博制药有限公司,国药准字:H44021196,规格:10 mg)治疗,每次 20 mg,2 次/天,根据患者血压和心率情况可将剂量调整为 40 毫克/次,2 次/天,总用药剂量小于 100 mg/d。在对照组基础上,观察组给予盐酸拉贝洛尔片(河南科伦药业有限公司,国药准字:H41025249,规格:50 mg)治疗,饭后服用,100 毫克/次,3 次/天,依据患者实际病情调整用药剂量,每天总剂量不可超过 600 mg。治疗期间注意患者病情变化,若出现不良反应,则适当调整用药剂量,2 组均持续用药 3 周,并持续观察至患者分娩后。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄	孕周	体重	身高	产妇类型(<i>n</i>)	
		(岁)	(周)	(kg)	(cm)	初产妇	经产妇
对照组	42	28.07±3.05	31.35±2.14	70.88±6.36	162.49±4.21	25	17
观察组	42	28.87±3.42	30.46±2.68	71.02±6.77	162.89±4.07	27	15
<i>t</i>	—	1.131	1.682	0.098	0.443	0.202	
<i>P</i>	—	0.261	0.096	0.922	0.659	0.653	

注:—表示无此项。

1.2.2 观察指标 (1)一般资料:收集患者年龄、孕周、体重、身高等。(2)临床疗效:比较 2 组临床疗效,其中显效为水肿等临床症状完全消退,血压水平降至正常参考值范围;有效为临床症状明显改善,血压水平明显降低,但略高于正常水平;无效为临床症状及血压水平均未改善,或继续恶化。总有效率=显效

率+有效率。(3)24 h 尿蛋白水平:在治疗前后,分别采集患者 24 h 内尿液,予以 MA-4210 型号尿液化学分析仪(桂林市华通医用仪器有限公司)测定 24 h 尿蛋白水平。(4)血压水平:于治疗前后静坐 20 min 后,取仰卧位或坐位,手掌向上,肘部伸直,测量臂动脉部位血压水平,包括舒张压(DBP)和收缩压

(SBP),共测量 3 次,每次间隔 1~2 min。同时,取 3 次测量平均值,计算 24 hDBP 变异性 和 24 hSBP 变异性。(5)血流动力学指标:治疗前后,采集患者空腹时 4 mL 静脉血,分离血清,采用 MEN-C200 型号血液流变仪(山东美医林电子仪器有限公司)测定血流动力学指标,包括全血高切黏度(HBV)、血浆黏度(PV)、红细胞压积(HCT)与纤维蛋白原(FIB)水平。(6)妊娠结局:比较 2 组不良妊娠结局(早产、产后出血、胎盘早剥和胎儿窘迫)、分娩方式、孕龄、新生儿出生体重、新生儿 Apgar 评分、新生儿重症监护室(NICU)转诊率。(7)不良反应:比较 2 组不良反应(头晕头痛、低血压、下肢浮肿)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率,等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 2 组治疗后临床疗效比较,差异有统计学意义(*P* = 0.013)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	20(47.62)	12(28.57)	10(23.81)	32(76.19)
观察组	42	27(64.29)	13(30.95)	2(4.76)	40(95.24)
<i>Z/χ²</i>	—	—2.006			6.222
<i>P</i>	—	0.045			0.013

注:—表示无此项。

2.2 2 组 24 h 尿蛋白、血压水平比较 2 组治疗前 24 h 尿蛋白、血压水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,2 组 24 h 尿蛋白、血压水平低于治疗前,且观察组各指标水平低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 2 组血流动力学指标比较 2 组治疗前血流动力学指标比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,2 组血流动力学指标低于治疗前,且观察组各指标低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

2.4 2 组妊娠结局比较 观察组不良妊娠结局发生率、NICU 转诊率低于对照组,顺产率、分娩时孕周、新生儿出生体重、新生儿 Apgar 评分高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 5。

表 3 2 组蛋白尿、血压水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24 h 尿蛋白(g)		DBP(mm Hg)		SBP(mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	4.47±0.75	2.32±0.34 ^a	105.69±7.43	97.36±6.49 ^a	165.68±10.25	138.58±6.37 ^a
观察组	42	4.52±0.68	1.70±0.25 ^a	104.47±7.57	83.07±5.68 ^a	164.49±10.13	133.04±6.09 ^a
<i>t</i>	—	0.320	8.139	0.745	10.738	0.535	3.339
<i>P</i>	—	0.750	<0.001	0.458	<0.001	0.594	0.001

组别	<i>n</i>	24 hDBP 变异性(%)		24 hSBP 变异性(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	11.39±2.45	9.58±1.37 ^a	13.04±2.33	11.71±1.42 ^a
观察组	42	11.44±2.36	8.24±1.31 ^a	13.12±2.29	9.35±1.34 ^a
<i>t</i>	—	0.096	4.581	0.159	7.834
<i>P</i>	—	0.924	<0.001	0.874	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05。

表 4 2 组血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HBV(mPa·s)		PV(mPa·s)		HCT(%)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	6.51±0.83	4.93±0.74 ^a	4.69±1.23	3.63±0.75 ^a	45.26±2.54	38.12±1.91 ^a	4.12±0.69	3.54±0.62 ^a
观察组	42	6.47±0.89	4.14±0.52 ^a	4.54±1.36	1.96±0.54 ^a	45.47±2.28	34.43±1.57 ^a	4.08±0.78	3.04±0.51 ^a
<i>t</i>	—	0.213	5.661	0.530	11.711	0.399	9.672	0.249	4.036
<i>P</i>	—	0.832	<0.001	0.598	<0.001	0.691	<0.001	0.804	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05。

表 5 2 组妊娠结局比较

组别	n	不良妊娠结局[n(%)]				
		早产	产后出血	胎盘早剥	胎儿窘迫	总发生
对照组	42	2(4.76)	2(4.76)	2(4.76)	2(4.76)	8(19.05)
观察组	42	0	1(2.38)	0	1(2.38)	2(4.76)
χ^2/t	—	—	—	—	—	4.087
P	—	0.494	1.000	0.494	1.000	0.043

组别	n	分娩方式[n(%)]		分娩时孕周 ($\bar{x}\pm s$,周)	新生儿出生体重 ($\bar{x}\pm s$,kg)	新生儿 Apgar 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	NICU 转诊率 [n(%)]
		阴道助产	顺产				
对照组	42	19(45.24)	23(54.76)	31.16 $\pm$ 0.25	2.86 $\pm$ 0.12	7.24 $\pm$ 1.12	9(21.43)
观察组	42	10(23.81)	32(76.19)	32.64 $\pm$ 0.39	3.17 $\pm$ 0.24	8.46 $\pm$ 1.25	2(4.76)
χ^2/t	—	4.266		20.705	7.487	4.711	7.265
P	—	0.039		<0.001	<0.001	<0.001	0.007

注：—表示无此项。

2.5 2 组不良反应发生率比较 治疗期间,对照组出现头晕头痛 1 例,低血压 1 例,下肢浮肿 5 例,总发生率为 16.67%(7/42)。观察组出现头晕头痛 2 例,低血压 1 例,下肢浮肿 7 例,总发生率为 23.81%(10/42)。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.664,P=0.415$)。

3 讨 论

HDP 主要是指孕妇未有高血压病史的前提下出现血压水平升高的现象^[6]。HDP 的发病机制与遗传、母体免疫系统的异常反应、内皮细胞损伤、内分泌失调等相关,且临床发病率在近些年呈明显升高趋势^[7-8]。子痫前期是 HDP 的严重阶段,伴有明显的血压水平升高、蛋白尿及水肿等表现。而持续高血压会引起全身动脉小痉挛,致使机体微循环障碍,影响胎盘内正常血液供应的产生,导致胎盘早剥、胎膜早破等多种不良妊娠结局,若未能得到及时有效的治疗,甚至会危及母婴安全^[9-10]。

目前,临床治疗 HDP 主要以药物为主,以降低血压水平,稳定控制患者病情,改善患者妊娠结局。硝苯地平属于钙离子拮抗剂的一种,可用于治疗妊娠期高血压疾病,其通过阻断血管平滑肌细胞的钙通道,阻止钙离子进入血管平滑肌细胞,抑制肌纤维收缩,进一步扩张血管,缓解血管痉挛状态,促进冠状动脉和周围血管扩张,增加心肌和其他组织的氧供应,改善周围血液循环,维持机体正常血液供应,降低不良妊娠结局发生风险^[11-12]。此外,硝苯地平起效快、生理利用率高,不良反应少,吸收效果良好,可显著达到降压效果^[13]。但硝苯地平半衰期短,单一使用该药治疗 HDP 子痫前期难以稳定控制患者病情。

本研究结果显示,观察组治疗后 24 h 尿蛋白、

DBP、SBP、24 hDBP 变异性、24 hSBP 变异性、HBV、PV、HCT 和 FIB 水平均显著低于治疗前,且观察组各指标显著低于对照组,提示拉贝洛尔联合硝苯地平治疗 HDP 子痫前期,疗效确切,能更好地降低尿蛋白、血压水平,改善血流动力学指标。拉洛贝尔是一种 β 受体阻滞剂,给药后能够同时阻断 α 和 β 受体,抑制交感神经产生的兴奋作用,减少儿茶酚胺的分泌释放,降低血管通透性,改善冠状动脉循环,增加肾脏血流,缓解肾血管阻力,减少尿蛋白,调节血压水平^[14-15]。本研究结果显示,观察组不良妊娠结局发生率、NICU 转诊率显著低于对照组,顺产率、分娩时孕龄、新生儿出生体重、新生儿 Apgar 评分显著高于对照组,提示拉贝洛尔联合硝苯地平可有效改善 HDP 子痫前期患者妊娠结局。拉贝洛尔能够对卧位血压及周围血管阻力进行有效调节和控制,且不影响心排血量、每搏量,可起到显著持久的降压作用,且药物起效快,可延长传导阻滞,改善机体血流动力学指标,保证机体及胎盘组织供血供氧,进而降低不良妊娠结局发生率^[16-17]。拉贝洛尔与硝苯地平联合使用,可优势互补,更好地控制血压水平,进而改善子宫动脉血流,增强疗效,提高顺产率,延长孕周,从而降低 NICU 转诊率,获得更为良好的妊娠结局^[18]。本研究结果显示,2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.415$),说明二者联用具有较高安全性。拉贝洛尔对胎儿无明显不良反应,停药后不易反弹,且本研究在临床给药时严格控制剂量,故用药安全性高。2 种药物是有效的降压药物,均可降低心脏负荷和增加肾脏血流,减少血管内水分的滞留和移动,从而降低浮肿发生率。值得注意的是,本研究存在纳入样本量较少、观察指标少等不足之处,会影响研究结果精确度。

未来需要进一步完善试验设计,从而更深层次地探讨拉贝洛尔联合硝苯地平对 HDP 子痫前期的具体影响,为临床提供更为可靠的参考。

综上所述,拉贝洛尔与硝苯地平联合治疗 HDP 子痫前期,疗效显著,可有效调节血压水平,对血流动力学指标有一定的改善作用,可降低不良妊娠结局发生率,具有较高的安全性和可行性。

参考文献

[1] 杨艳华,吴军,黄银娥.不同类型妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响[J].蚌埠医学院学报,2020,45(3):363-366.

[2] MIKAEL O E,MIKA G,PIVI E K. New theory about the pathophysiology of preeclampsia derived from the paradox of positive effects of maternal smoking [J]. J Hypertens, 2022, 40 (6):1223-1230.

[3] 陈洁,仇春波,罗琪.硫酸镁酚妥拉明及硝苯地平联合治疗对妊娠期高血压疾病孕妇血压变化妊娠结局及不良反应的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(10):2220-2224.

[4] 朱艳菊,于志伟,阚长利,等.硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压临床疗效及对血清 LAP、APN 水平的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(22):2775-2779.

[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(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.

[6] ALWIS D, BINDER N, BEARD S, et al. The new generation antiplatelet agent prasugrel represents an exciting novel candidate therapy for preeclampsia [J]. Rep Sci, 2020, 27 (Suppl1):S117-S118.

[7] 庞静,聂红艳,陈伟伟.妊娠期高血压疾病严重程度与胎儿发育及结局的相关性研究[J].医学影像学杂志,2020,30(7):1265-1269.

[8] CERON C S,PEREIRA D A,VAL? RIA C S, et al. Potential roles of visfatin/NAMPT on endothelial dysfunction in preeclampsia and pathways underlying cardiac and vascular remodeling[J]. J Cell Physiol,2022,237(1):10-12.

[9] 严亚利,冯佩兰,冯延柳.硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对凝血

指标和妊娠结局的影响观察[J].贵州医药,2021,45(11):1768-1769.

[10] 明妮,刘智,吴海卉,等.硫酸镁与硝苯地平对妊娠期高血压疾病孕妇血流动力学和妊娠结局的影响比较[J].实用临床医药杂志,2022,26(14):84-87.

[11] SHINAR S, MELAMED N, ABDULAZIZ K E,et al. Changes in rate of preterm birth and adverse pregnancy outcomes attributed to pre-eclampsia after introduction of a refined definition of preeclampsia:A population-based study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2021,100(9):1627-1635.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 池振静,姜燕,孙艳兰.拉贝洛尔在妊娠期高血压疾病患者中的应用效果及对新生儿出生质量的影响[J].广西医学,2020,42(21):2806-2808.

[15] 赵金娜,郭丽,王健.硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对凝血指标和妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(5):846-849.

[16] 田俊华,吴素慧.硝苯地平结合拉贝洛尔治疗对妊娠期高血压疾病患者分娩情况早产发生率及 T-bet ghrelin 表达的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(9):2007-2010.

[17] 王子宏,周婷婷.硝苯地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疗效及对血清脂联素水平和血液黏度的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(7):1577-1581.

[18] 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.