

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.016

拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疗效评价

姬明杰, 武 军, 孙丽君

(河北省唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的临床疗效,以及对血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和妊娠结局的影响。方法 回顾性分析医院2016年2月至2017年9月收治的80例妊娠期高血压孕妇的病例资料,根据随机数字表法,分为对照组(硫酸镁治疗)和观察组(拉贝洛尔联合硫酸镁治疗),各40例,均治疗7 d。结果 观察组总有效率为97.50%,明显高于对照组的82.50% ($P < 0.05$);与对照组相比,观察组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均明显降低,血清MMP-9水平明显增高 ($P < 0.05$);观察组顺产率明显增高,而剖宫产、产后并发症、胎儿窘迫、新生儿窒息等发生率均显著降低 ($P < 0.05$)。结论 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的疗效显著,能明显降低血清MMP-9水平,改善妊娠结局。

关键词:拉贝洛尔;硫酸镁;妊娠期高血压;基质金属蛋白酶-9;妊娠结局

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)09-0051-03

Clinical Evaluation on Labetalol Combined with Magnesium Sulfate in the Treatment of Gestational Hypertension

Ji Mingjie, Wu Jun, Sun Lijun

(Tangshan Maternity and Child Care Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of labetalol combined with magnesium sulfate in the treatment of gestational hypertension (GH) and its effect on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and pregnancy outcome. **Methods** The clinical data of 80 patients with GH admitted to our hospital from February 2016 to September 2017 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the control group (magnesium sulfate) and the observation group (labetalol combined with magnesium sulfate) according to the random number table method, 40 cases in each group. The two groups were treated for 7 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.50%, which was significantly higher than 82.50% of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of SBP and DBP in the observation group were significantly decreased, while the level of serum MMP-9 was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the rate of natural labour in the observation group was significantly increased, while the incidence of cesarean section, postpartum complications, fetal distress and neonatal asphyxia were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Labetalol combined with magnesium sulfate in the treatment of patients with GH has a significant effect, it can significantly decrease the level of serum MMP-9 and improve the pregnancy outcome.

Key words: labetalol; magnesium sulfate; gestational hypertension; matrix metalloproteinase-9; pregnancy outcome

妊娠期高血压是妊娠晚期特有的产科并发症,也是孕产妇、围生儿死亡的主要原因^[1]。妊娠期高血压的

发病因素较复杂,由于妊娠期女性用药存在较大局限性及胎儿毒性等因素,故应选择安全、有效的药物治疗

第一作者:姬明杰(1978-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为妊娠期高血压,(电子信箱)jimingjie0509@sina.com.cn。

- [12] Makroo RN, Singh WR, Sanjeev A, et al. Preoperative predictors of blood component transfusion in living donor liver transplantation[J]. Asian J Transfus Sci, 2013, 7(2):140-146.
- [13] Chan M, Kelly J, Batterham M, et al. A High Prevalence of Abnormal Nutrition Parameters Found in Predialysis End-Stage Kidney Disease: Is It a Result of Uremia or Poor Eating Habits? [J]. J Ren Nutr, 2014, 24(5):292-302.
- [14] 金碧辉, 乔亚舜. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血临床观察[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 7(2):166-168.
- [15] 李艳艳. 观察左卡尼汀与促红细胞生成素联用对慢性肾衰竭尿毒症期肾性贫血的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,

2015, 26(11):1346-1348.

- [16] Balestracci A, Martin SM, Toledo I, et al. Early erythropoietin in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome: a case-control study[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2):339-344.
- [17] 姚 斌, 何晓玮, 范晓萍. 左卡尼汀联合促红细胞生成素改善血液透析患者肾性贫血和营养状况的 Meta 分析[J]. 中国基层医药, 2014, 21(11):1638-1640.
- [18] Tbahrifi HF, Meknassi D, Moussaoui R, et al. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines[J]. World J Nephrol, 2013, 2(2):31-37.

(收稿日期:2017-11-28)

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	产次[例(%)]	
				初产妇	经产妇
对照组	28.7 ± 3.9	62.3 ± 4.5	36.5 ± 2.1	29(72.50)	11(27.50)
观察组	28.6 ± 4.1	62.6 ± 4.7	36.4 ± 2.3	30(75.00)	10(25.00)
t/χ^2 值	0.35	0.67	0.84	0.72	0.69
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

方法^[2]。硫酸镁作为妊娠期高血压的常用治疗药物,但无明显的降压效果^[3],而拉贝洛尔的降压效果较为显著^[4]。无妊娠期高血压的发生与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及其抑制物异常有关^[5],继而影响滋养细胞的侵蚀功能。本研究中探讨了拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的临床疗效,以及对血清 MMP-9、妊娠结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合世界卫生组织妊娠期高血压诊断标准;试验内容得到我院医学伦理委员会批准同意,受试患者均签署知情同意书。

排除标准:既往高血压;糖尿病;肝肾功能异常;胎儿发育异常;合并其他妊娠并发症。

病例选择与分组:回顾性分析我院 2016 年 2 月至 2017 年 9 月收治的 80 例妊娠期高血压产妇的临床资料,根据随机数字表法分为对照组和观察组,各 40 例。两组患者年龄、体质量、孕周、产次比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

1.2 方法

入院后,所有患者立即给予降压、营养支持等对症治疗,对照组患者给予硫酸镁注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020994,规格为每支 10 mL:2.5 g)10 mL,溶入 100 mL 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注,30 min

内滴完,再将 60 mL 25% 硫酸镁溶入 1 000 mL 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注,每日 1 次,治疗 7 d。观察组患者在对照组患者治疗基础上给予注射用拉贝洛尔(海南灵康制药有限公司,国药准字 H20052263,规格为每支 50 mg)溶入 250 mL 5% 葡萄糖注射液中,静脉滴注,滴速为 1~4 mg/min,每日 1 次,治疗 7 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

采集 10~15 mL 静脉血,以 3 000 r/min 低温离心 5~10 min,收集血清,将其置 -70 °C 冰箱保存待检,采用酶联免疫吸附法(ELISA),测定血清 MMP-9 水平,试剂盒购自美国 R&D Systems 公司,按说明书操作。比较两组临床疗效,治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血清 MMP-9 水平变化,以及妊娠结局。显效,血压 <140/90 mmHg,临床症状及尿蛋白均消失;有效,血压 140/90~150/100 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa),临床症状明显改善,仍有微量蛋白尿;无效,临床症状及体征没有明显变化,甚至恶化。总有效为前两者合计。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件处理。计量资料以均数 ± 标准差表示,正态分布且方差齐,两两比较采用 t 检验,如不符合正态分布则应用秩和检验;计数资料以百分率表示,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 4。

表2 两组患者血压及血清 MMP-9 水平变化比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		MMP-9(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	154.7 ± 11.3	116.2 ± 9.7	100.2 ± 7.8	72.5 ± 6.9	1.9 ± 0.5	2.7 ± 0.6
对照组	154.9 ± 11.6	125.1 ± 8.9	99.7 ± 8.1	82.4 ± 7.3	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5
t 值	0.48	6.97	1.37	5.19	0.13	3.57
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	28(70.00)	11(27.50)	1(2.50)	39(97.50)*
对照组	12(30.00)	21(52.50)	7(17.50)	33(82.50)

注:与对照组比较, $\chi^2=5.00$, * $P<0.05$ 。

3 讨论

妊娠期高血压患者多伴有全身小动脉痉挛,动脉管腔狭窄、周围阻力增大,继而出现高血压、尿蛋白、水肿等临床症状,部分患者可伴有腹部不适、血小板减少,如

表4 两组患者妊娠结局比较[例(%), $n=40$]

组别	顺产	剖宫产	产后并发症	胎儿窘迫	新生儿窒息
观察组	29(72.50)	6(15.00)	2(5.00)	1(2.50)	0(0)
对照组	20(50.00)	14(35.00)	12(30.00)	6(15.00)	4(10.00)
χ^2 值	4.27	4.27	8.66	3.91	4.21
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

果治疗不及时,可引起严重并发症,严重影响妊娠结局及母婴安全^[6-7]。

硫酸镁作为目前治疗妊娠期高血压的常用药物,主要通过镁离子抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,松弛骨骼肌及平滑肌,有效改善痉挛症状^[8];还可直接松弛外周血管,抑制血管运动的中枢神经,提高子宫动脉血流量,增强利尿效果^[9]。硫酸镁的有效血药浓度与中毒浓度十分接近,临床为降低药物对胎儿的毒性影响,多数情况下会降低使用剂量,故解痉作用起效较慢,无法达到理想的临床效果^[10]。拉贝洛尔作为肾上腺素 α 、 β -受体抑制剂,能降低外周血管阻力,发挥降压效果,其较单纯 β -受体抑制剂硫酸镁具有更好的降压优势,不会降低患者的心输出量,对患者的心率不产生明显影响^[11-13]。本研究结果显示,与对照组相比,观察组的总有效率明显增高,治疗后患者SBP和DBP水平均明显降低($P<0.05$),表明拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压,能充分发挥降压效果,提高临床疗效。

妊娠期高血压患者滋养细胞侵蚀功能明显降低,影响妊娠生理性的胎盘着床及血管生理性重铸,导致胎盘供血、供氧不足,引起患者全身小血管痉挛、血压升高等症状^[14]。MMP-9作为滋养细胞分泌、消化细胞外基质的唯一酶类,其分泌的减少会影响胎盘着床及血管重铸^[15-16]。本研究结果显示,观察组治疗后血清MMP-9水平明显高于对照组($P<0.05$),表明妊娠期高血压患者存在血清MMP-9水平表达异常现象;治疗后血清MMP-9水平显著降低,表明拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压可改善滋养细胞的侵蚀功能的降低,进而改善胎盘的缺血、缺氧症状;观察组顺产率明显增高,剖宫产、产后并发症、胎儿窘迫、新生儿窒息等发生率均显著降低,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明能明显提高自然分娩率及新生儿生理质量,改善妊娠结局。

综上所述,拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的疗效显著,能明显降低血清MMP-9水平,改善妊娠结局。

参考文献:

[1] Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and

nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy[J]. Semin Perinatol, 2015, 39(7): 548-555.

- [2] Svedas E, Islam KB, Nisell H, et al. Vascular endothelial growth factor induced functional and morphologic signs of endothelial dysfunction in isolated arteries from normal pregnant women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 188(1): 168-176.
- [3] 赵冬林. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压42例疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 2(14): 17-19.
- [4] Khan A, Hafeez S, Nasrullah FD. Comparison of hydralazine and labetalol to lower severe hypertension in pregnancy[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(2): 466-470.
- [5] 王晶, 东星, 尚丽新. 乙酰肝素酶和基质金属蛋白酶-9在妊娠期高血压疾病患者胎盘中的表达及意义[J]. 优生与遗传杂志, 2016, 24(2): 77-81.
- [6] Morris R, Sunesara I, Darby M, et al. Impedance cardiography assessed treatment of acute severe pregnancy hypertension: a randomized trial[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(2): 171-176.
- [7] Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, et al. Labetalol versus nifedipine as antihypertensive treatment for chronic hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial[J]. Hypertension, 2017, 70(5): 915-922.
- [8] 毛涛涛, 林海雁, 李霞, 等. 拉贝洛尔、硫酸镁、心理干预联合治疗妊娠期高血压的临床效果研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8): 220-221.
- [9] 朱爱华. 拉贝洛尔与硫酸镁联合治疗妊娠期高血压对患者临床效果及母婴结局的影响[J]. 中外医疗, 2016, 3(8): 99-100.
- [10] 赵金梅. 拉贝洛尔联合硫酸镁对妊娠期高血压孕妇血清炎症因子、肾功能及分娩结局的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 20-22.
- [11] 张美娟. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的临床体会[J]. 中国医药科学, 2013, 3(12): 69-70.
- [12] 杜鸿琴, 钟镇强, 郭奕强. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疗效及母婴结局影响分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(11): 1313-1314.
- [13] 韦珍. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压疾病临床观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(19): 3004-3005.
- [14] 赵虎, 张凌, 蔡一玲, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中VEGF与MMP-9表达水平与子痫前期病情的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(15): 63-65.
- [15] 朱慧央, 李霞妃, 童巧薇, 等. 妊娠高血压疾病患者治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9及抑制物-1水平的变化[J]. 中国现代医生, 2014, 52(4): 145-147.
- [16] Jia RZ, Rui C, Li JY, et al. CDX1 restricts the invasion of HTR-8/SVneo trophoblast cells by inhibiting MMP-9 expression[J]. Placenta, 2014, 35(7): 450-454.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-01-03)