

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.026

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*

鲍红玉,张凯英,李桂花,刘 彬

(海南现代妇女儿童医院产科,海南 海口 570206)

摘要:目的 探讨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。方法 选取医院产科2017年8月至2020年8月收治的妊娠期高血压孕妇100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组孕妇均予硫酸镁治疗,观察组孕妇加用硝苯地平,均于血压控制稳定5~7 d后停药。结果 观察组总有效率为92.00%,显著高于对照组的74.00% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组孕妇的凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间均显著长于对照组,纤维蛋白原水平显著低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组胎儿脐血流参数包括收缩期最大血流速度/舒张末期最小血流速度比值、阻力指数、搏动指数均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组孕妇流产、剖宫产、产后大出血、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息的发生率均显著低于对照组(12.00%比28.00%,26.00%比48.00%,6.00%比20.00%,8.00%比24.00%,4.00%比18.00%, $P < 0.05$)。观察组和对照组治疗期间不良反应发生率相当(12.00%比8.00%, $P > 0.05$)。结论 硝苯地平联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疗效良好,可改善孕妇的凝血功能和胎儿脐血流参数,降低不良妊娠结局的发生率,且治疗安全性良好。

关键词:妊娠期高血压;硝苯地平;硫酸镁;临床疗效;凝血功能;母婴结局

中图分类号:R969.4;R972^{+.4}

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0101-04

Effect of Nifedipine Combined with Magnesium Sulfate on Coagulation Function and Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women with Gestational Hypertension

BAO Hongyu, ZHANG Kaiying, LI Guihua, LIU Bin

(Department of Obstetrics, Hainan Modern Women and Children's Hospital, Haikou, Hainan, China 570206)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of nifedipine combined with magnesium sulfate on coagulation function and maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational hypertension. **Methods** A total of 100 pregnant women with gestational hypertension admitted to the Department of Obstetrics of the hospital from August 2017 to August 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The pregnant women in the two groups were treated with magnesium sulfate, on this basis, the pregnant women in the observation group were treated with nifedipine. Pregnant women in both groups stopped taking drugs after the blood pressure was stabilized for 5-7 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.00%, which was significantly higher than 74.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in the observation group were significantly longer than those in the control group, while the fibrinogen (Fib) level in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the parameters of fetal umbilical blood flow including peak systolic velocity/end diastolic velocity (S/D), resistance index (RI) and pulsatility index (PI) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidences of abortion, cesarean section, postpartum hemorrhage, fetal distress and neonatal asphyxia in the observation group were significantly lower than those in the control group (12.00% vs. 28.00%, 26.00% vs. 48.00%, 6.00% vs. 20.00%, 8.00% vs. 24.00%, 4.00% vs. 18.00%, $P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (12.00% vs. 8.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Nifedipine combined with magnesium sulfate in the treatment of gestational hypertension is effective and safe, which can improve the coagulation function of pregnant women and parameters of fetal umbilical blood flow, reduce the incidence of adverse pregnancy outcome.

Key words: gestational hypertension; nifedipine; magnesium sulfate; clinical efficacy; coagulation function; maternal and infant outcomes

妊娠期高血压是指孕妇妊娠20周后出现的血压升高、水肿、蛋白尿等临床症状,并伴有不同程度头昏、眼花、恶心呕吐、抽搐、昏迷等,严重威胁孕妇的生命健康^[1],且对妊娠分娩过程及母婴结局都有严重不良影响,是引起分娩过程中母婴死亡等恶性事件发生的主要原因^[2]。目前,临床常规的治疗方法主要为健康教育、

饮食控制、运动干预等^[3],对轻症妊娠期高血压孕妇有一定改善效果,可缓解其血压水平的持续升高。妊娠期高血压的常用治疗药物具有良好的解痉作用,可松弛血管平滑肌,扩张外周血管,进而发挥降压作用^[4]。硝苯地平和硫酸镁为临床常用降压药物,目前关于两者联用治疗妊娠期高血压的报道较少,且这种联用方式对

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200101]。

第一作者:鲍红玉,女,大学本科,主治医师,研究方向为产科疾病的临床治疗,(电子信箱)bao201915@163.com。

于孕妇的凝血功能、胎儿脐血流参数和母婴结局会产生何种影响,尚无深入的研究报道。本研究中探讨了硝苯地平联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的临床疗效,以及对孕妇凝血功能、胎儿脐血流参数和母婴结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为妊娠期高血压,符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 2015》诊断标准^[5];重度子痫,需住院治疗,收缩压/舒张压不低于 160/110 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),或同时出现头晕、恶心、心悸、乏力、水肿、抽搐等症状;经饮食、运动干预后血压无改善;认知功能、精神状态正常,能配合治疗;服药依从性好。本研究方案经医院医学伦理委员会审查通过,患者签署知情同意书。

排除标准:妊娠期患有严重妇科疾病;自身免疫疾病;基础资料缺失或不完整;存在硫酸镁、硝苯地平禁忌证和过敏反应。

脱落/剔除标准:中途自愿退出;因出现胎儿畸形、死胎等突发情况而提前终止妊娠;未定期前往门诊复查而导致数据缺失;随访期间失访。

病例选择与分组:选取我院产科 2017 年 8 月至 2020 年 8 月收治的妊娠期高血压孕妇 100 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 50 例。两组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组孕妇一般资料比较($n = 50$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	产次(例)		妊娠胎数(例)	
				初产妇	经产妇	单胎	多胎
观察组	30.82 ± 6.98	38.12 ± 1.79	25.98 ± 1.98	36	14	43	7
对照组	31.79 ± 7.19	38.43 ± 1.89	25.67 ± 1.92	32	18	40	10
t/χ^2 值	0.684	0.802	0.795	0.795		0.638	
P 值	0.495	0.402	0.429	0.391		0.437	

表 2 两组孕妇凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	PT(s)		TT(s)		APTT(s)		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
观察组	10.98 ± 2.03	15.12 ± 2.15*	14.13 ± 2.07	18.34 ± 2.17*	31.33 ± 3.19	39.11 ± 4.09*	3.69 ± 0.61	2.67 ± 0.51*
对照组	10.63 ± 1.89	13.25 ± 2.09*	13.90 ± 2.24	15.97 ± 2.13*	30.43 ± 3.01	35.98 ± 3.74*	3.78 ± 0.65	3.14 ± 0.55*
t 值	0.892	4.410	0.533	5.511	1.451	3.993	0.714	4.431
P 值	0.374	0.000	0.595	0.000	0.150	0.000	0.477	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 2 and Tab. 4).

1.2 方法

两组孕妇治疗期间均卧床休息,给予饮食指导、运动干预、补充维生素、维持水电解质平衡等基础治疗,并实时监测血压。同时,两组孕妇予硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司,国药准字 H20033860,规格为每支 10 mL:1 g)4~6 g,溶于 10% 葡萄糖注射液 20 mL,静脉注射 15~20 min,后以 1~2 g/h 的速率维持,维持剂量与控制子痫抽搐剂量相同。用药时间和给药剂量根据孕妇血压及病情需要调整,一般静脉滴注 6~12 h/d。观察组加用硝苯地平缓释片(浙江泰利森药业有限公司,国药准字 H19991088,规格为每片 20 mg),每次 20 mg,根据每日血压情况服药 1~2 次。两组孕妇均于血压控制稳定 5~7 d 后停药。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用 XL-1000E 型全自动凝血分析仪(武汉科尔达医疗科技有限公司)检测凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)]。采用 HY-M50 型彩色多普勒超声诊断仪(无锡海鹰电子医疗设备公司)检测胎儿脐血流参数[收缩期最大血流速度/舒张末期最小血流速度比值(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)]。随访至分娩结束,统计流产、剖宫产、产后大出血、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局的发生情况。统计治疗期间不良反应发生情况,包括恶心呕吐、腹痛腹泻、皮疹、肝功能损伤。

疗效判定^[6]:显效,血压升高、水肿、蛋白尿等症状完全消退,血压低于 140/90 mmHg;有效,各项症状均有显著改善,血压为 140/90~150/100 mmHg;无效,各项症状均无改善,血压未下降。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)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 6。

表3 两组孕妇临床疗效比较[例(%), n = 50]

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 50]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(54.00)	19(38.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组	22(44.00)	15(30.00)	13(26.00)	37(74.00)
χ^2 值	5.741			
P值	0.017			

表4 两组胎儿脐血流参数比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the parameters of fetal umbilical blood flow between the two groups ($\bar{X} \pm s$)						
组别	S/D		RI		PI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.98 ± 0.48	2.32 ± 0.34 [*]	0.72 ± 0.19	0.43 ± 0.11 [*]	1.29 ± 0.29	0.78 ± 0.19 [*]
对照组	3.07 ± 0.40	2.69 ± 0.42 [*]	0.67 ± 0.18	0.55 ± 0.13 [*]	1.25 ± 0.24	0.91 ± 0.22 [*]
t值	1.019	4.842	1.351	4.983	0.751	3.162
P值	0.311	0.000	0.180	0.000	0.454	0.002

表5 两组孕妇不良妊娠结局发生情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes between the two groups [case (%), n = 50]					
组别	流产	剖宫产	产后大出血	胎儿宫内窘迫	新生儿窒息
观察组	6(12.00)	13(26.00)	3(6.00)	4(8.00)	2(4.00)
对照组	14(28.00)	24(48.00)	10(20.00)	12(24.00)	9(18.00)
χ^2 值	4.000	5.190	4.332	4.762	5.005
P值	0.045	0.023	0.037	0.029	0.025

表6 两组孕妇不良反应发生情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 50]					
组别	恶心呕吐	腹痛腹泻	皮疹	肝功能损伤	合计
观察组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	6(12.00)
对照组	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	4(8.00)
χ^2 值	0.444				
P值	0.506				

3 讨论

我国妊娠期高血压的发病率为10%~15%,与血压升高、凝血机制异常、血栓形成等有一定关联^[7],对妊娠过程产生严重影响^[8]。目前,对于妊娠期高血压的治疗主要以药物控制血压为主,并辅以卧床休息、饮食指导、运动干预、补充维生素、维持水电解质平衡等基础治疗。本研究中观察组孕妇给予硝苯地平联合硫酸镁治疗,临床疗效显著提升,表明两药联合治疗妊娠期高血压的疗效良好。硝苯地平为经典钙通道拮抗剂,可抑制钙离子进入心肌细胞和平滑肌细胞的跨膜转运,并抑制钙离子从细胞内释放,进而抑制血管平滑肌收缩,促进血管扩张,进一步降低血管阻力,有效降低血压^[9];另外,还可增加冠脉血流量,降低外周血管阻力,从而

降低收缩压和舒张压^[10]。硫酸镁为常用解痉药,通过提升机体的镁离子浓度,抑制神经肌肉接头处的乙酰胆碱释放,进而阻断神经传导过程,有效改善痉挛症状;同时,可松弛外周血管,抑制血管运动的中枢神经,使痉挛的外周血管扩张,进而发挥降低血压的作用^[11]。两药协同增效,进一步降低血压,改善症状。

妊娠期高血压的发病过程中,全身动静脉血管处于收缩状态,导致胎盘组织缺血缺氧,胎盘组织上破碎脱落的绒毛会进入母体血液循环,绒毛细胞会释放凝血酶,导致孕妇出现凝血功能障碍,并处于高凝状态。因此,改善妊娠期高血压孕妇的凝血功能尤为重要。本研究中观察组孕妇的PT,TT,APTT均显著长于对照组,Fib水平显著低于对照组,表明孕妇血液高凝状态得到了有效改善。两药均具有良好的松弛血管平滑肌、扩张外周血管的功能,可改善血液循环,促进血液流动,进而改善凝血功能^[12]。

脐动脉是胎盘的唯一供血动脉,胎儿脐动脉血流参数指标是胎儿-胎盘血流动力学的特征性指标,妊娠期高血压孕妇由于血液的高凝状态及动静脉血管的收缩,会影响胎盘的血流供应,表现为胎儿脐血流参数指标的异常升高^[13]。本研究中观察组治疗后的脐血流参数指标S/D,RI,PI均显著低于对照组,表明硝苯地平联合硫酸镁治疗能改善胎儿血流供应。两药联用后血管扩张,血流动力学改善,胎盘脐动脉血流阻力逐渐下降,进而改善各项指标。观察组不良妊娠结局发生率显著低于对照组,表明两药联用对血压的控制效果良好,保障了妊娠过程的顺利进行。观察组不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,硝苯地平联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疗效良好,可改善孕妇的凝血功能和胎儿脐血流参数指标,降低不良妊娠结局的发生率,且治疗安全性良好。

参考文献

[1] SHAY M, MACKINNON AL, METCALFE A, et al. Depressed mood and anxiety as risk factors for hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. Psychological Medicine, 2020, 50(13): 2128-2140.

[2] 赵立梅, 晏秋雨, 谢娟, 等. 妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病孕妇的血脂分布特征分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(3): 192-196.

[3] BALESTRIN B, URBANETZ AA, BARBIERI MM, et al. Pregnancy After Bariatric Surgery: A Comparative Study of Post-Bariatric Pregnant Women Versus Non-Bariatric Obese Pregnant Women[J]. Obesity Surgery, 2019, 29(10): 3142-3148.

[4] 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, 2018, 25(1): 20-22.

[5] 杨孜, 张为远. 如何理解和践行中国妊娠期高血压疾病诊