

拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血管内皮功能与妊娠结局的影响

侯明敏, 段红丽, 周平

(广东省妇幼保健院产科, 广东 广州 511400)

摘要: **目的** 探讨拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血压、肾功能指标、血管内皮功能及妊娠结局的影响。**方法** 选取广东省妇幼保健院2019年6月至2021年1月收治的80例早发型重度子痫前期患者,按随机数字表法将所有患者分成对照组(40例)和观察组(40例)。予以两组患者氧气供给、镇静、促胎肺成熟等常规治疗,对照组患者除常规治疗外再联合硫酸镁治疗,观察组患者在对照组的基础上联合拉贝洛尔治疗。两组患者治疗时间均为2周,随访至分娩结束。比较治疗前后两组患者的收缩压(SDP)、舒张压(DBP)、24h尿蛋白量(24hUP)、24h尿量(24hUV),血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、非对称性二甲基精氨酸(ADMA)水平及妊娠结局。**结果** 与治疗前相比,治疗后两组患者SDP、DBP、24hUP,血清ET-1、sFlt-1、ADMA水平均降低,且观察组低于对照组;24hUV、血清NO水平均升高,且观察组高于对照组;治疗后观察组产妇产后出血、胎盘早剥、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息的发生率均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 拉贝洛尔可有效控制早发型重度子痫前期患者的血压,提高肾小球滤过率,降低尿蛋白水平,同时可促进血管内皮功能恢复,改善妊娠结局。

关键词: 早发型重度子痫前期;拉贝洛尔;肾功能;血管内皮功能;可溶性血管内皮生长因子受体-1;非对称性二甲基精氨酸

中图分类号: R714.24+5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.01.0050.03

早发型重度子痫前期属于妊娠期高血压的一种,是妇产科临床中较为棘手的疾病之一,患有该病的孕产妇死亡率占有孕产妇妊娠相关疾病死亡率的10%~16%,对母婴的生命健康已构成严重威胁^[1]。目前常用硫酸镁治疗早发型重度子痫前期患者,硫酸镁属于抗惊厥药,在临床中多被用于心绞痛、尿毒症等疾病的治疗,具有预防抽搐、解痉、降压的作用,但降压见效慢,部分患者降压效果不理想^[2]。拉贝洛尔是一种肾上腺能受体阻断剂,可拮抗 α_1 受体和非选择性 β 受体,两种拮抗作用均可使患者血压降低,对患者心率影响较小,临床被广泛应用于多种类型高血压的治疗中,具有抑制血管平滑肌收缩、降低血压的作用^[3]。本研究旨在探讨拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血压、肾功能指标、血管内皮功能及妊娠结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年6月至2021年1月广东省妇幼保健院收治的80例早发型重度子痫前期患者,按随机数字表法分成对照组(40例)和观察组(40例)。对照组患者年龄22~43岁,平均(31.25±5.46)岁;体质量指数21.52~26.45 kg/m²,平均(24.57±0.76) kg/m²;初产妇17例,经产妇23例。观察组患者年龄23~45岁,平均(32.45±5.36)岁;体质量指数23.46~27.53 kg/m²,平均(24.62±0.97) kg/m²;初产妇21例,经产妇19例。两组

患者一般资料经对比,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。**诊断标准:**根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[4]中早发型重度子痫前期的相关诊断标准。纳入标准:与上述诊断标准相符合,且经临床实验室检查确诊者;入院时孕周 <34 周者;收缩压(SDP) ≥ 160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压(DBP) ≥ 110 mmHg的重度子痫前期患者;认知功能正常者等。排除标准:合并肾脏类疾病者;合并羊水过少、弥散性血管内凝血等严重并发症者;多胎妊娠者等。广东省妇幼保健院医学伦理委员会已审核批准本研究,且所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 予以两组患者常规治疗,包括指导患者休息及氧气供给、镇静、促胎肺成熟,必要时利尿等。对照组患者在常规治疗的基础上使用硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司,国药准字H20033861,规格:10 mL:2.5 g)治疗,首次用药将20 mL硫酸镁注射液加入100 mL 5%葡萄糖注射液中混匀后静脉滴注;继以将60 mL硫酸镁注射液加入1 000 mL 5%葡萄糖注射液中混匀后静脉滴注,20 g/d,1次/d。在对照组的基础上,观察组患者根据血压情况使用盐酸拉贝洛尔片(江苏迪赛诺制药有限公司,国药准字H32026119,规格:0.1 g/片)治疗,口服,0.05~0.15 g/次,3~4次/d。两组患者治疗时间均为2周,随访至分娩结束。

作者简介: 侯明敏,硕士研究生,主治医师,研究方向:妊娠期代谢性疾病。

1.3 观察指标 ①血压与肾功能指标。比较治疗前后两组患者的SDP、DBP、24 h尿蛋白量(24 h UP)、24 h尿量(24 h UV),采用动态血压监测仪记录SDP、DBP,收集治疗前后两组患者连续24 h内的尿液,测定24 h UV,采用全自动生化分析仪检测24 h UP。②血管内皮功能指标。比较两组患者治疗前后的血管内皮功能指标,包括血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平,抽取两组患者空腹静脉血5 mL,离心处理后(以3 500 r/min的转速,离心15 min),分离血清,采用酶联免疫吸附实验法测定。③血清可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1(sFlt-1)、不对称性二甲基精氨酸(ADMA)水平。采集血液和制备血清方法同②,以酶联免疫吸附实验法测定血清sFlt-1,以高效液相色谱法测定ADMA。④比较两组患者治疗后的妊娠结局,包括产后出血、胎盘早剥、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件处理数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压与肾功能指标 与治疗前相比,治疗后两组患者SDP、DBP、24 h UP水平均降低,且观察组低于对照组;两组患者24 h UV水平均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 血管内皮功能指标 与治疗前相比,治疗后两组患者血清NO水平均升高,且观察组高于对照组;血清ET-1水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 血清sFlt-1、ADMA水平 与治疗前相比,治疗后两组患者血清sFlt-1、ADMA水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 妊娠结局 治疗后观察组产妇产后出血、胎盘早剥、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息的发生率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

3 讨论

早发型重度子痫前期指孕周34周前发生且高血压较为严重的妊娠并发症,具有发病早、病情重的特点,威胁孕妇与胎儿的健康,其发病机制为通过影响胎盘血管重塑,

表1 两组患者SDP、DBP、24 h UP、24 h UV比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SDP(mmHg)		DBP(mmHg)		24 h UP(g)		24 h UV(mL)	
		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	40	175.34±15.47	155.32±13.54*	117.49±15.43	107.68±11.46*	12.34±3.55	9.54±3.47*	1 032.49±192.43	1 847.39±195.46*
观察组	40	175.53±15.62	138.41±14.63*	117.25±15.49	94.28±15.37*	12.46±3.76	7.08±2.65*	1 034.52±196.53	2 475.43±205.84*
t 值		0.055	5.365	0.069	4.420	0.147	3.563	0.047	13.993
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。SDP:收缩压;DBP:舒张压;24 h UP:24 h尿蛋白量;24 h UV:24 h尿量。1 mmHg=0.133 kPa。

表2 两组患者血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μ mol/L)		ET-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	55.63±6.94	61.24±5.36*	138.14±12.37	119.43±12.31*
观察组	40	54.56±4.57	72.64±5.85*	135.89±12.46	95.41±12.48*
t 值		0.814	9.087	0.810	8.666
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。NO:一氧化氮;ET-1:内皮素-1。

表3 两组患者血清sFlt-1、ADMA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sFlt-1(pg/mL)		ADMA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	5 863.74±496.25	3 249.57±248.64*	3.69±0.95	2.21±0.46*
观察组	40	5 804.35±506.47	2 995.46±253.45*	3.72±0.87	1.53±0.27*
t 值		0.530	4.527	0.147	8.063
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。sFlt-1:可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1;ADMA:不对称性二甲基精氨酸。

表4 两组患者妊娠结局比较 [例 (%)]

组别	例数	产后出血	胎盘早剥	低体质量儿	胎儿宫内窘迫	新生儿窒息
对照组	40	8(20.00)	6(15.00)	8(20.00)	9(22.50)	13(32.50)
观察组	40	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)
χ^2 值		4.507	4.505	4.114	7.314	9.928
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

引发胎盘源性疾病。为避免影响胎儿的正常发育,目前针对早发型重度子痫前期的常规治疗方法为解痉、降压、镇静、适当利尿、促进胎儿肺组织发育等^[5]。硫酸镁具有解除痉挛、扩张血管、促进微循环、降低血压等作用,其可通过扩张平滑肌引起交感神经障碍,扩张血管,进而降低血压,但其主要作用是解痉,无法有效缓解患者的高血压症状,因此需要探讨更佳的治疗方案以控制患者病情进展^[6]。

拉贝洛尔通过选择性拮抗 α 、 β 肾上腺能受体,提高机体儿茶酚胺浓度,扩张外周阻力血管、扩大血容量,达到持久降压的目的;通过对 β 受体拮抗减慢心率,减少心肌耗氧量,防止病情反复;通过利尿充分增加肾小球的通透性,进而减少蛋白尿的产生^[7]。早发型重度子痫前期患者由于高血压会造成患者出现肾脏的损伤,导致肾功能不全,24 h UP、24 h UV与肾小球功能密切相关,肾小球功能异常时患者排钠功能会降低,易使机体内水钠滞留,从而导致尿量减少,尿蛋白水平升高^[8]。本研究结果显示,治疗后观察组患者SDP、DBP、24 h UP均低于对照组,24 h UV高于对照组,提示拉贝洛尔治疗早发型重度子痫前期可有效降低患者血压水平,提高肾小球滤过率,降低尿蛋白水平,减轻患者肾损伤程度。

早发型重度子痫前期患者随着疾病的进展,会出现血管内皮功能障碍和动脉硬化,NO具有调节血管张力、维持血压稳定的作用,而ADMA可抑制内源性一氧化氮合酶的生物学活性,会减少NO的合成,且高浓度的ADMA会损伤血管内皮功能。血清sFlt-1对血管内皮生长因子具有极高亲和力,但是两者结合后,将降低血管内皮细胞的通透性,阻碍血液循环,使患者血压升高,从而引发早发型重度子痫前期的一系列病变^[9]。拉贝洛尔可改善组织灌注不足,缓解缺血、缺氧状态,调节血管内皮细胞水平,减轻氧化应激反应,促进血管内皮功能恢复^[10]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清NO水平高于对照组,且血清ET-1、sFlt-1及ADMA水平均低于对照组,提示对早发型重度子痫前期患者应用拉贝洛尔治疗,可有效促进血管内皮功能恢复。患者出现全身小血管痉挛是早发型重度子痫前期的基本特征,由于全身各系统的血液灌流减少,造成胎盘功能退化,导致胎儿生长受限,最终引起胎儿缺氧^[11]。拉贝洛尔对患者胎盘和肾脏血流量的影响较小,而

且可以抗血小板凝集,促进胎儿肺成熟^[12]。本研究结果显示,治疗后观察组不良妊娠结局的发生率均低于对照组,提示拉贝洛尔治疗早发型重度子痫前期可减少不良妊娠结局发生,安全性较高。

综上,拉贝洛尔可有效控制早发型重度子痫前期患者的血压,提高肾小球滤过率,降低尿蛋白水平,同时可促进血管内皮功能恢复,改善妊娠结局,建议临床进一步推广及应用。

参考文献

- [1] 苟文丽,薛艳.妊娠期高血压疾病国际指南与中国实践[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(6):559-563.
- [2] 徐丽丽.低分子肝素结合硫酸镁对子痫前期患者血清D-D、hs-CRP及血压水平的影响[J].航空航天医学杂志,2021,32(8):970-971.
- [3] 张琳,高红,刘晓巍,等.慢性高血压妇女孕晚期不同剂量拉贝洛尔对胎儿生长受限的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):3957-3961.
- [4] 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(2015)[J].中华产科急救电子杂志,2015,4(4):206-213.
- [5] 于海容,薛晓鸥.川芎嗪注射液联合低分子肝素钠对早发型重度子痫前期患者外周血RAGE、干扰素 γ 及VEGF水平影响研究[J].辽宁中医杂志,2020,47(5):119-122.
- [6] 刘红玲,代娟,杨阳.硫酸镁联合胰激肽释放酶治疗重度子痫前期疗效及对孕妇血清NGAL、sFlt-1和sEng影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(4):726-729,734.
- [7] 陈桂林,曹永涛,秦新蕾.拉贝洛尔结合硫酸镁治疗对早发型重度子痫前期患者的疗效及对妊娠结局的影响[J].河北医药,2018,40(4):574-576,580.
- [8] 孙建华,王龙琼,漆洪波.低分子肝素钙对早发型重度子痫前期患者临床疗效与母体血清学指标及母婴结局的影响[J].西部医学,2018,30(11):1583-1588.
- [9] 陈素云,李卫文,朱相干,等.拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血管内皮功能及血清sFlt-1、ADMA的影响[J].中国临床研究,2019,32(2):199-201,206.
- [10] 马竹云,张宝艳.硫酸镁联合拉贝洛尔治疗对早发型重度子痫前期孕妇血压、心率及血流动力学指标的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(10):2189-2191.
- [11] 徐冬梅,张丽,陈桂霞,等.维生素D对早发型重度子痫前期患者妊娠结局及血清25-(OH)D水平、血脂代谢及凝血指标影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(6):860-863.
- [12] 代培培.拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重症妊娠高血压的疗效和分娩结局研究[J].山西医药杂志,2018,47(5):557-559.