

# 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的有效性与安全性的 Meta 分析

陈俊鹏<sup>1\*</sup>, 潘弟仪<sup>1#</sup>, 薛国凤<sup>2</sup>, 孙 丽<sup>1</sup>, 梅全喜<sup>1</sup>(1. 广州中医药大学第三附属医院药学部, 广州 510360; 2. 广州中医药大学第三附属医院妇科, 广州 510360)

中图分类号 R973+.2;R972+.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0722-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.016



**摘要** 目的:系统评价阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的有效性与安全性。方法:根据纳入与排除标准,检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、维普数据库和万方数据库,纳入阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的随机对照试验(观察组患者给予拉贝洛尔联合阿司匹林治疗,对照组患者给予拉贝洛尔治疗),检索时间为建库至 2023 年 10 月。比较收缩压、舒张压、总有效率、不良反应、不良妊娠结局等指标,对其进行质量评价。对于符合纳入标准的研究,采用 Stata 17.0 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 31 项研究,包括观察组 1 528 例患者和对照组 1 523 例患者。Meta 分析结果显示,观察组患者的收缩压( $SMD=-1.64, 95\%CI=-2.06\sim-1.22$ )、舒张压( $SMD=-2.00, 95\%CI=-2.43\sim-1.57$ )低于对照组,总有效率( $RR=1.19, 95\%CI=1.16\sim1.23$ )高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者各项不良妊娠结局的发生率均低于对照组(早产; $RR=0.26, 95\%CI=0.18\sim0.40$ );宫内窘迫; $RR=0.23, 95\%CI=0.15\sim0.37$ );产后出血; $RR=0.46, 95\%CI=0.30\sim0.69$ );新生儿窒息/死亡; $RR=0.20, 95\%CI=0.11\sim0.39$ );其他不良妊娠结局; $RR=0.44, 95\%CI=0.33\sim0.58$ ),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $RR=0.79, 95\%CI=0.59\sim1.07, P>0.05$ )。结论:使用阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病患者,能有效降低血压,提高总有效率,减少不良妊娠结局的发生,且不会引起额外的不良反应。

**关键词** 阿司匹林;拉贝洛尔;妊娠期高血压疾病;Meta 分析

## Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Aspirin Combined with Labetalol in the Treatment of Hypertensive Disorders in Pregnancy

CHEN Junpeng<sup>1</sup>, PAN Diyi<sup>1</sup>, XUE Guofeng<sup>2</sup>, SUN Li<sup>1</sup>, MEI Quanxi<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510360, China; 2. Dept. of Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510360, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of aspirin combined with labetalol in the treatment of hypertensive disorders in pregnancy. **METHODS:** According to the inclusion and exclusion criteria, PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, VIP, and Wanfang Data were retrieved for randomized controlled trials (the observation group was treated with labetalol combined with aspirin, while the control group received labetalol) of aspirin combined with labetalol in the treatment of hypertensive disorders in pregnancy. The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2023. Indicators such as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total effective rate, adverse drug reactions and adverse pregnancy outcomes were compared, and the quality of included literature was evaluated. Meta-analysis was performed by using Stata 17.0 software for eligible studies. **RESULTS:** Thirty-one studies were enrolled, including 1 528 cases in the observation group and 1 523 cases in the control group. Meta-analysis showed that the systolic blood pressure ( $SMD = -1.64, 95\%CI = -2.06\sim-1.22$ ) and diastolic blood pressure ( $SMD = -2.00, 95\%CI = -2.43\sim-1.57$ ) in the observation group were lower than those in the control group, and the total effective rate ( $RR = 1.19, 95\%CI = 1.16\sim1.23$ ) was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidences of various adverse pregnancy outcomes in the observation group were lower than those in the control group (preterm:  $RR = 0.26, 95\%CI = 0.18\sim0.40$ ; intrauterine distress:  $RR = 0.23, 95\%CI = 0.15\sim0.37$ ; postpartum hemorrhage:  $RR = 0.46, 95\%CI = 0.30\sim0.69$ ; neonatal asphyxia/death:  $RR = 0.20, 95\%CI = 0.11\sim0.39$ ; other adverse pregnancy outcomes:  $RR = 0.44, 95\%CI = 0.33\sim0.58$ ), the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ( $RR = 0.79, 95\%CI = 0.59\sim1.07, P>0.05$ ).

\* 药师。研究方向:药学。E-mail:13544525975@163.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:panco65@163.com

**CONCLUSIONS:** Aspirin combined with labetalol in the treatment of hypertensive disorders in pregnancy can effectively reduce blood pressure, improve overall effective rate, reduce adverse pregnancy outcomes without additional adverse effects.

**KEYWORDS** Aspirin; Labetalol; Hypertensive disorders in pregnancy; Meta-analysis

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders in pregnancy, HDP)是导致全球妊娠期妇女发病和死亡的主要疾病,其导致的死亡人数占妊娠期妇女总死亡人数的14%<sup>[1]</sup>。其病因目前尚未完全阐明,临床主要表现为血压升高、蛋白尿和水肿等症状,病情严重时可能会出现子痫、昏迷,甚至对母婴的生命造成严重威胁<sup>[2]</sup>。阿司匹林具有抗血小板聚集、抗血栓等作用,有利于改善血管对活性物质的敏感性,降低外周血管阻力,控制HDP患者的血压水平<sup>[3]</sup>。拉贝洛尔有扩张血管、降低血压的作用<sup>[4]</sup>。但单纯使用拉贝洛尔的临床治疗效果并不理想<sup>[5-6]</sup>。目前,我国临床已有阿司匹林联合拉贝洛尔治疗HDP的应用,但其高级别证据较少,仍未见该治疗方案对HDP的有效性和安全性的可靠结论。本研究运用Meta分析方法,对阿司匹林联合拉贝洛尔治疗HDP的有效性和安全性进行综合性评价,为HDP的治疗与用药提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

本研究方案已在PROSPERO注册(注册号:CRD42023495245)。

### 1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:临床随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:根据《妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)》确诊为HDP的患者<sup>[2]</sup>。(3)干预措施:观察组患者给予拉贝洛尔联合阿司匹林治疗;对照组患者给予拉贝洛尔治疗。(4)结局指标:治疗后的收缩压(SBP)、治疗后的舒张压(DBP)、总有效率(显效病例数+有效病例数/接受治疗总病例数×100%)、不良反应(头晕头痛、乏力、胃肠道症状和其他不良反应)、不良妊娠结局(早产、宫内窘迫、产后出血、新生儿窒息/死亡和其他不良妊娠结局)。(5)排除标准:①纳入凝血功能异常、过敏性疾病、合并严重的肝肾等重要脏器损伤、心力衰竭、心律失常、支气管哮喘患者的研究;②数据不全,不能用于统计分析的文献;③动物实验、综述、个案报道、专家意见等;④重复文献;⑤设计不严谨(结果分析不合理、研究设计不合理);⑥全文不可得。

### 1.2 文献检索

计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science和the Cochrane Library,检索时间为建库至2023年10月。中文检索词为“阿司匹林”“拉贝洛尔”“妊娠期高血压疾病”“妊娠期高血压”“子痫”“子痫前期”“妊娠合并慢性高血压”和“慢性高血压并发子痫前期”;英文检索词为“Labetalol”“Aspirin”“Hypertensive disorders of pregnancy”“Hypertension in pregnancy”“Eclampsia”“Pre-eclampsia”“Chronic hypertension in pregnancy”和“Chronic hypertension complicating pre-eclampsia”。检索词自由组合检索主题与摘要。同时通过手工检索、追溯参考文献等其他途径获取相关文献。

### 1.3 数据提取和质量评价

2名研究者根据纳入与排除标准对检索收集到的文献进

行独立筛选,如有分歧,则由第3名研究者协助判定。提取数据,包括第一作者、年份、各组病例数、年龄、妊娠周期、给药方案、疗程和结局指标。采用Cochrane风险评估法对各研究的方法学进行质量评价,评价研究设计和方案能否预防系统误差或产生偏倚的程度。

### 1.4 统计学方法

采用Stata 17.0统计软件处理数据。各研究间的异质性检验采用 $I^2$ 检验,检验水准设为 $\alpha=0.10$ ;根据 $I^2$ 判断异质性大小,如结果无显著异质性( $I^2<50%$ ),采用固定效应模型进行分析;如存在异质性( $I^2\geq 50%$ ),则采用随机效应模型进行分析。二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应指标,连续性变量采用标准化均数差(SMD)作为效应指标,二者均计算95%CI,显著性检验水平为 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。同时绘制Meta分析森林图。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

检索相关数据库共获得296篇文献,分别为中国知网51篇,维普数据库68篇,万方数据库86篇,PubMed13篇,Embase33篇,Web of Science40篇,the Cochrane Library5篇;排除重复文献130篇;阅读标题与摘要初步排除文献115篇;对剩余的51篇文献进一步阅读全文,其中15篇数据不全,3篇设计不严谨,2篇全文不可得,最终纳入文献31篇<sup>[7-37]</sup>,见图1。纳入的文献基本特征见表1;纳入文献的方法学质量评价见图2。评估结果显示,所有文献均达到5分或以上,证据级别较高,整体偏倚风险较小。

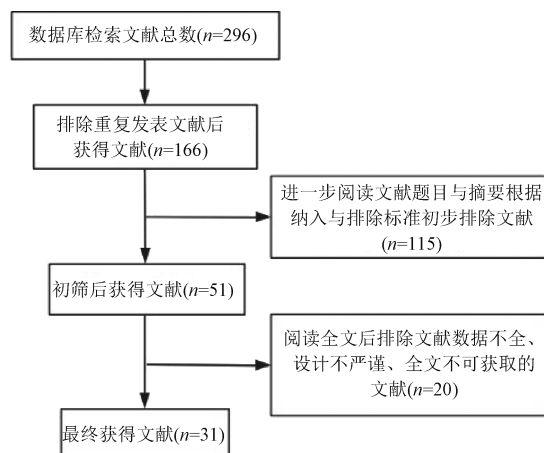


图1 文献筛选流程与结果

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 SBP和DBP:26篇文献<sup>[7-15,17-19,21-23,26-32,34-37]</sup>报告了治疗后的SBP和DBP水平。异质性检验结果显示,SBP( $I^2=95.2%$ , $P<0.001$ )、DBP( $I^2=94.8%$ , $P<0.001$ )的各研究间均存在异质性,组间差异较大,对SBP和DBP结果逐一剔除进

表1 纳入文献的基本特征

文献	病例数(观察组/对照组)		年龄/( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		妊娠周期/周( $\bar{x}\pm s$ ,范围)		给药方案	疗程	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组			
江琳等(2019年) <sup>[7]</sup>	120/120		28.0±3.1		32.4±2.2		对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 1 d 停用	①②③④
闵凌蕙等(2020年) <sup>[8]</sup>	71/71		29.2±3.1	28.2±2.2	32.5±2.2	32.4±2.2	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 7 d 停用	①②③④
井微微等(2022年) <sup>[9]</sup>	45/45		28.7±4.2	28.5±4.2	30.2±2.6	30.1±2.7	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 1 d 停用	①③④
周美娟等(2021年) <sup>[10]</sup>	25/25		29.7±2.5	29.3±2.4	28.2±0.3	28.1±0.4	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 600 mg/d	至分娩前 1 d 停用	①②③
武晨英等(2023年) <sup>[11]</sup>	30/30		29.9±3.6	31.5±3.3	21~40	22~40	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔口服 150 mg/d	拉贝洛尔均使用至分娩完毕停用,阿司匹林至分娩前 7 d 停用	①②④
谭伟兰(2020年) <sup>[12]</sup>	47/47		27.8±2.4	27.6±2.7	28.5±3.5	28.7±3.8	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 100~200 mg/d 或 50~100 mg,每 8 h 给药 1 次	拉贝洛尔均使用至分娩前 7 d,阿司匹林口服至妊娠周期 34 周停用	①②③④
王立敏(2021年) <sup>[13]</sup>	48/48		30.2±3.8	30.1±3.9	28.3±2.1	28.3±2.1	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 150 mg/d	拉贝洛尔均使用至分娩前停止;阿司匹林至分娩前 7 d 停止用药	①④
谢芳(2021年) <sup>[14]</sup>	20/20		26.4±3.0	26.9±2.8	28.7±4.0	28.9±3.8	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 100~200 mg/d,根据实际情况调整	拉贝洛尔均使用至分娩前 7 d 停用;阿司匹林至妊娠周期 34 周停用	①②③④
单玉梅(2022年) <sup>[15]</sup>	45/46		30.7±4.3	31.7±2.3	38.6±3.6	36.7±2.6	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 200~300 mg/d	至分娩前停用	①③④
赵彩红等(2020年) <sup>[16]</sup>	75/75		28.3±8.9	28.3±9.8	30.6±3.3	30.4±3.2	对照组方案+阿司匹林 1 次 2 片,1 日 1 次 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 1 次 2 片,1 日 3 次	至分娩前停用	②④
李丙环等(2023年) <sup>[17]</sup>	50/50		32.6±4.5	33.4±4.5	33.2±2.8	32.1±2.6	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 7 d 停用	①②③④
赵新爱(2023年) <sup>[18]</sup>	48/48		30.3±2.7	30.3±2.6	28.3±2.1	28.3±2.1	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 7 d 停用	①②③④
陈美玉等(2020年) <sup>[19]</sup>	50/50		32.2±5.7	32.2±5.8	33.3±3.1	33.3±3.1	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 300 mg/d	至分娩前停用	①②④
宋海青等(2021年) <sup>[20]</sup>	57/56		27.4±3.3	27.4±3.3	—	—	对照组方案+阿司匹林 200 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注	至分娩前停用	②
罗苗苗等(2022年) <sup>[21]</sup>	43/43		29.3±6.6	29.6±6.8	34.4±4.6	33.4±4.7	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg/d,静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前停用	①②④
林柏珠(2022年) <sup>[22]</sup>	36/36		27.2±3.5	28.5±4.6	26.1±5.6	26.8±5.6	对照组方案+阿司匹林 75 mg/d 拉贝洛尔口服 200~300 mg/d,2~3 d 后根据需要加量,常用维持 200~400 mg/d	用药疗程为 3 个月	①②③
关秀莹等(2022年) <sup>[23]</sup>	55/55		33.3±2.5	33.4±2.4	26.4±1.5	26.4±1.5	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 300 mg/d	持续治疗 7 d	①③
黄丽(2022年) <sup>[24]</sup>	100/100		29.6±4.1	29.8±3.8	29.7±4.6	29.3±4.2	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔口服 300 mg/d,3 d 后根据需要调整,最高不超过 600 mg/d	持续治疗 14 d	②③
郝小华等(2020年) <sup>[25]</sup>	34/34		32.2±1.3	32.6±0.8	31.2±1.0	32.8±1.3	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,1 日 1 次,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 5 d 停用	②
马晓丽等(2020年) <sup>[26]</sup>	60/55		28.8±3.1	28.4±3.7	24.9±3.1	25.1±2.8	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,1 日 1 次,稳定后口服 150 mg/d	至分娩前停用	①③④
臧传欣(2020年) <sup>[27]</sup>	62/62		29.6±4.5	29.4±3.5	32.3±4.5	31.6±3.2	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,1 日 1 次,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 1 d 停用	①②④
杨杰(2020年) <sup>[28]</sup>	50/50		31.2±3.4	31.3±3.8	37.1±0.6	37.1±0.6	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 300 mg/d	至分娩前停用	①②④
林刚(2021年) <sup>[29]</sup>	70/70		28.4±3.5	28.3±3.2	25.0±3.3	24.5±3.2	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,1 日 1 次,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 7 d 停用	①②③④
彭红等(2023年) <sup>[30]</sup>	42/42		27.0±2.7	27.8±2.8	24.3±2.1	27.0±2.3	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前停用	①②③④
刘静丽(2021年) <sup>[31]</sup>	39/39		27.5±1.3	27.6±1.3	30.7±1.1	30.6±1.1	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔口服 300 mg/d	拉贝洛尔均使用至分娩前停用,阿司匹林使用至分娩前 7 d 停用	①②④
郭迎迎等(2021年) <sup>[32]</sup>	43/43		27.7±1.7	27.6±1.6	26.6±1.1	26.5±1.1	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 200~600 mg/d,最大日剂量<2 400 mg	连续治疗 14 d	①③④
向雪雯等(2022年) <sup>[33]</sup>	35/35		29.5±2.7	29.5±2.7	28.9±0.9	29.1±0.8	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔口服 50 mg/d	持续用药 35 周	②
周旭芹等(2022年) <sup>[34]</sup>	49/49		28.7±1.4	28.8±1.4	34.9±1.4	34.7±1.2	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,稳定后口服 300 mg/d	至分娩前 7 d 停用	①②④
蔡娟利(2022年) <sup>[35]</sup>	60/60		31.0±3.1	31.3±3.3	29.3±1.6	29.7±1.7	对照组方案+阿司匹林 100 mg/d 拉贝洛尔口服 600 mg/d	至分娩前停用	①②③④
庄莉莉等(2022年) <sup>[36]</sup>	46/46		28.5±1.8	28.0±1.8	29.0±1.6	28.9±1.6	对照组方案+阿司匹林 50 mg/d 拉贝洛尔口服 200 mg/d,3 d 后根据血压情况调整	拉贝洛尔均使用至分娩前 7 d 停用;阿司匹林至妊娠周期 34 周停用	①②④
杨秀清(2020年) <sup>[37]</sup>	33/33		28.1±3.6	27.9±2.7	28.6±1.2	28.7±1.4	对照组方案+阿司匹林 1 次 0.3 g,1 日 3 次 拉贝洛尔口服 300 mg/d	连续治疗 4 周	①③

注:①SBP,DBP;②总有效率;③不良反应;④不良妊娠结局;“—”表示未报告。

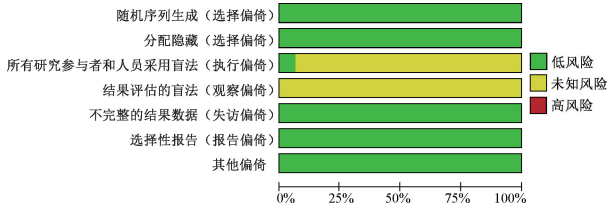


图2 偏倚风险条形图

行敏感性分析,结果均未能发生改变,因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者治疗后的 SBP ( $SMD = -1.64, 95\% CI = -2.06 \sim -1.22$ )、DBP ( $SMD = -2.00, 95\% CI = -2.43 \sim -1.57$ ) 水平均低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 3—4。SBP 和 DBP 的漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚的风险,见图 5—6。

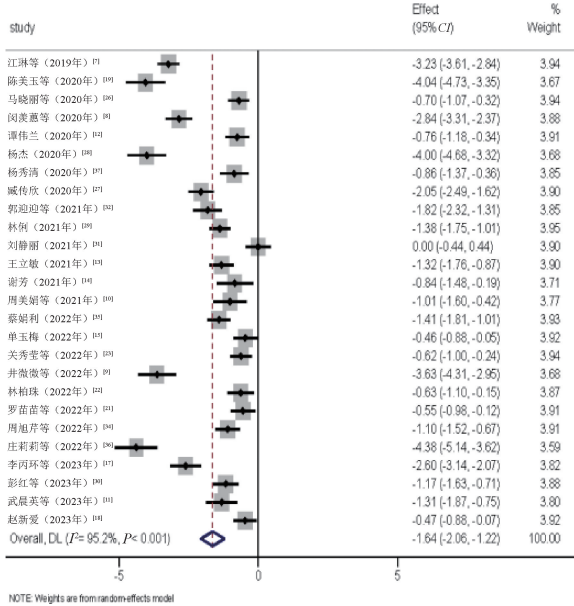


图3 SBP 的 Meta 分析森林图

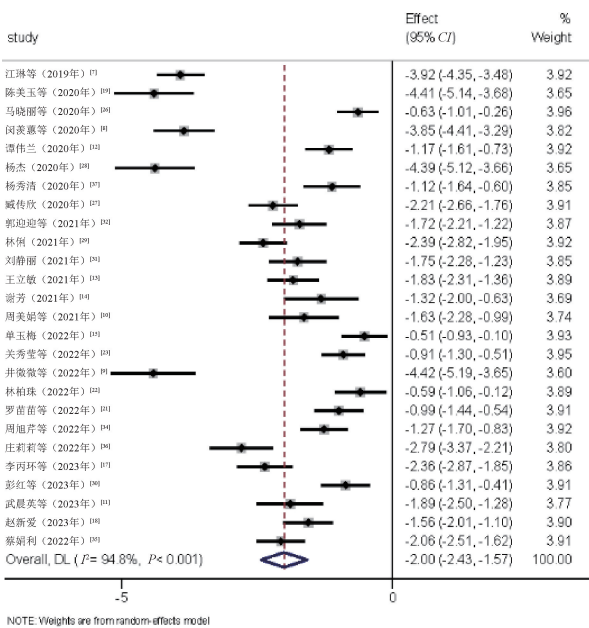


图4 DBP 的 Meta 分析森林图

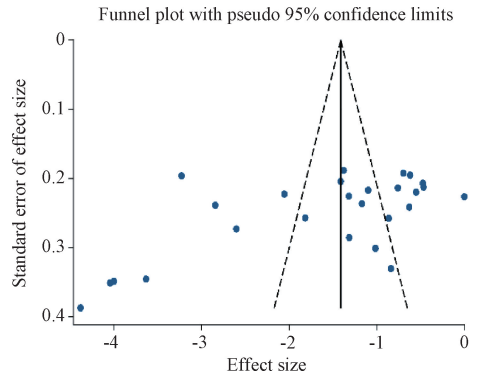


图5 SBP 的漏斗图

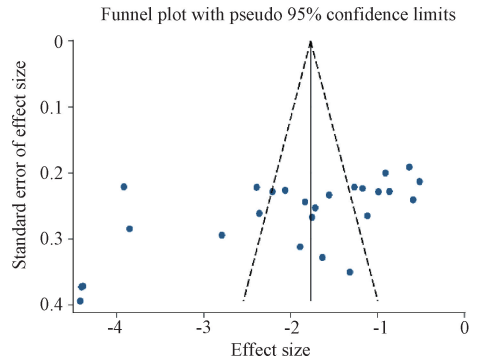


图6 DBP 的漏斗图

2.2.2 总有效率: 24 篇文献<sup>[7-8, 10-12, 14, 16-22, 24-25, 27-31, 33-36]</sup> 报告了总有效率,其中观察组有效患者数为 1 200 例,对照组有效患者数为 1 003 例。异质性检验结果显示,各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%, P = 1.000$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $RR = 1.19, 95\% CI = 1.16 \sim 1.23, P < 0.05$ ),见图 7。总有效率的漏斗图基本对称,提示不存在发表偏倚,见图 8。

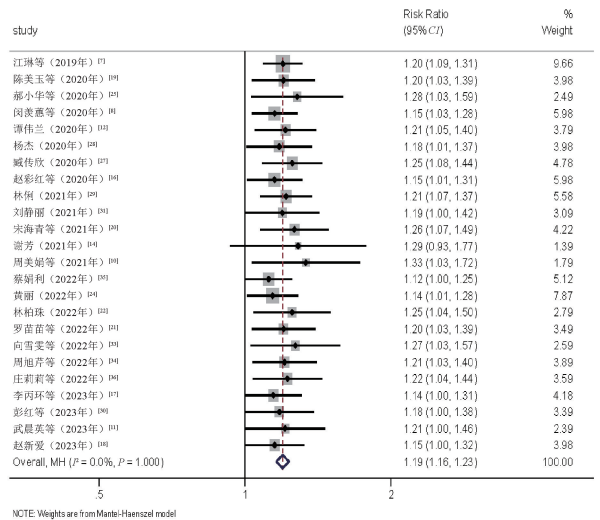


图7 总有效率的 Meta 分析森林图

2.2.3 不良妊娠结局: 23 篇文献<sup>[7-9, 11-19, 21, 26-32, 34-36]</sup> 报告了不良妊娠结局。异质性检验结果显示,早产 ( $I^2 = 0, P = 1.000$ )、宫内窘迫 ( $I^2 = 0, P = 1.000$ )、产后出血 ( $I^2 = 0, P = 0.999$ )、新生儿

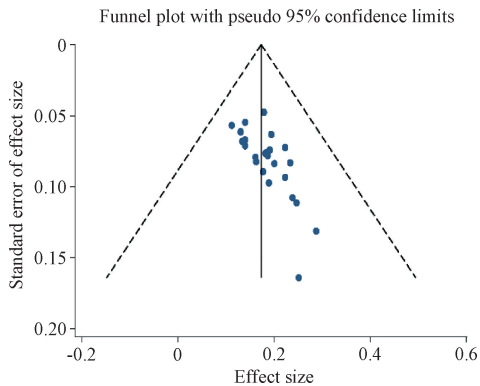


图 8 总有效率的漏斗图

窒息/死亡( $I^2=0, P=0.735$ )和其他不良妊娠结局( $I^2=0, P=0.742$ )的各研究间均不存在异质性,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者各项不良妊娠结局发生率均低于对照组(早产: $RR=0.26, 95\% CI=0.18\sim 0.40$ ;宫内窘迫: $RR=0.23, 95\% CI=0.15\sim 0.37$ ;产后出血: $RR=0.46, 95\% CI=0.30\sim 0.69$ ;新生儿窒息/死亡: $RR=0.20, 95\% CI=0.11\sim 0.39$ ;其他不良妊娠结局: $RR=0.44, 95\% CI=0.33\sim 0.58$ ),差异均有统计学差异( $P<0.05$ ),见图 9—13。各不良妊娠结局的漏斗图基本对称,提示不存在发表偏倚,见图 14—18。

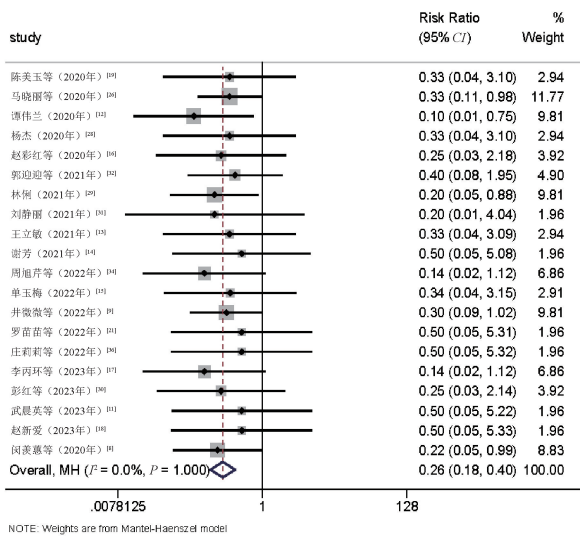


图 9 早产的 Meta 分析森林图

2.2.4 不良反应:19 篇文献<sup>[7-10, 12, 14-15, 17-18, 22-24, 26, 29-30, 32, 34-35, 37]</sup>报告了不良反应。异质性检验结果显示,各研究间不存在异质性( $I^2=0, P=0.472$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $RR=0.79, 95\% CI=0.59\sim 1.07, P>0.05$ ),见图 19。不良反应的漏斗图基本对称,提示不存在发表偏倚,见图 20。对于不同类型的不良反应进行亚组分析,各研究间均不存在异质性,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,两组患者各类不良反应发生率的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

### 3 讨论

2015 年和 2020 年,我国《妊娠期高血压疾病诊治指南》中

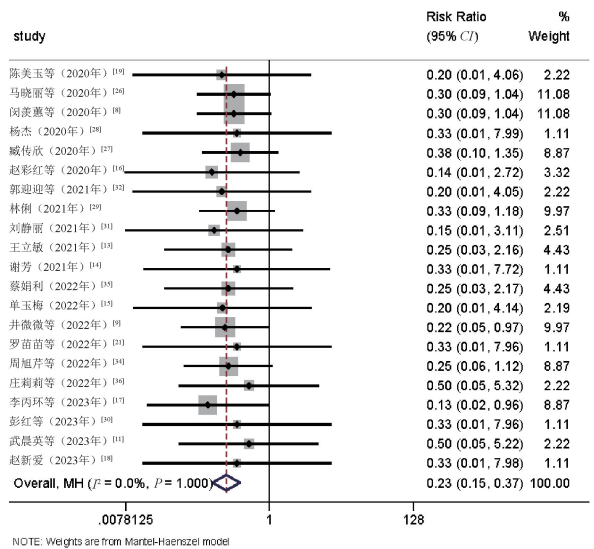


图 10 宫内窘迫的 Meta 分析森林图

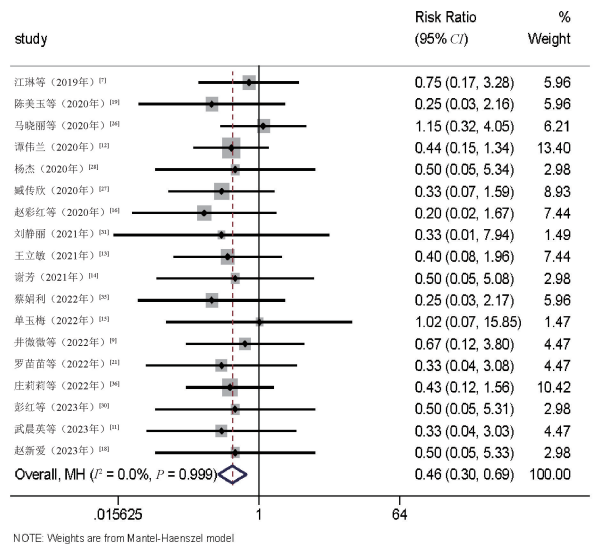


图 11 产后出血的 Meta 分析森林图

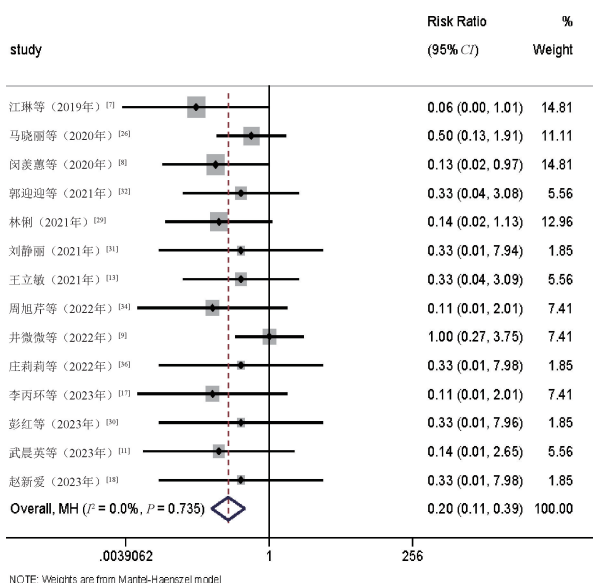


图 12 新生儿窒息/死亡的 Meta 分析森林图

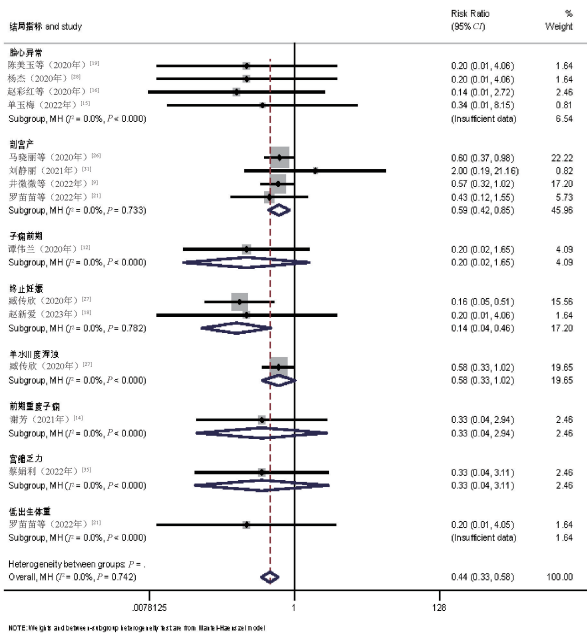


图 13 其他不良妊娠结局的 Meta 分析森林图

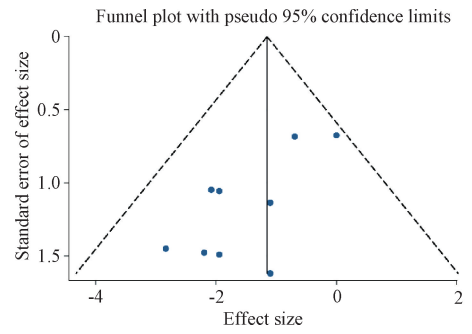


图 17 新生儿窒息/死亡的漏斗图

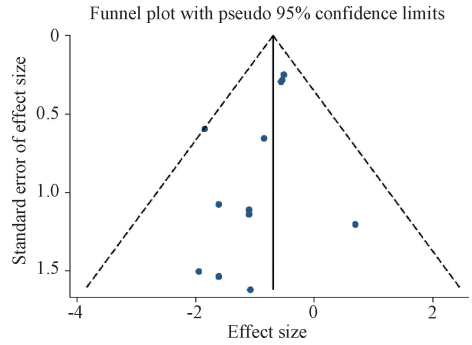


图 18 其他不良妊娠结局的漏斗图

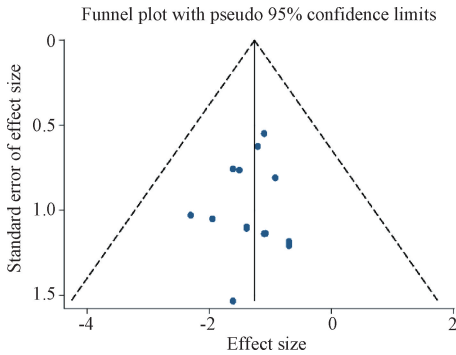


图 14 早产的漏斗图

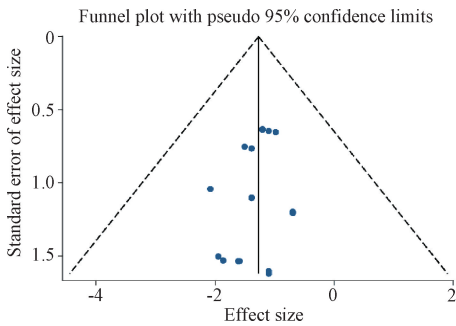


图 15 宫内窘迫的漏斗图

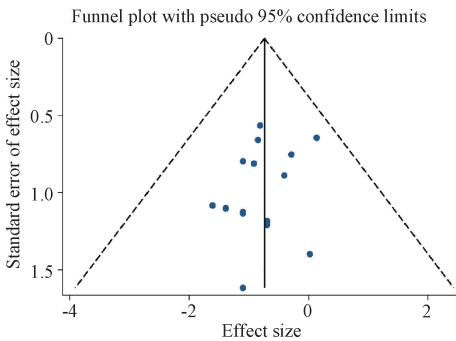


图 16 产后出血的漏斗图

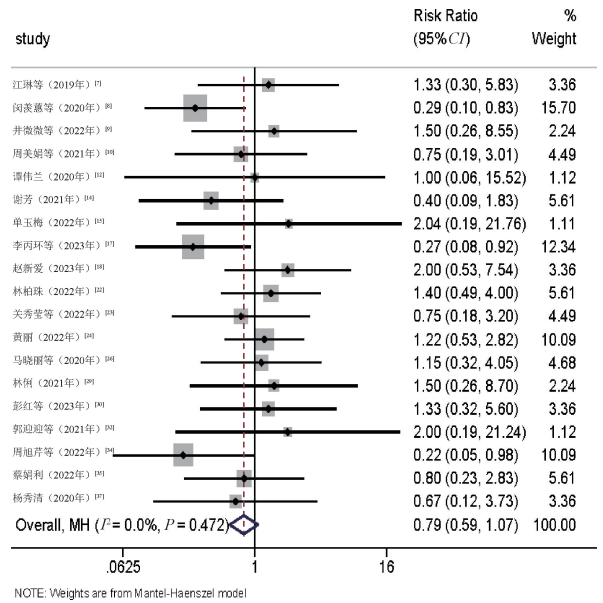


图 19 不良反应的 Meta 分析森林图

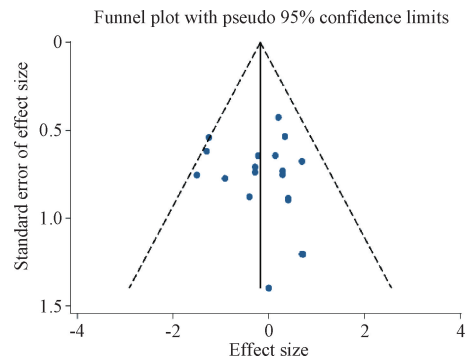


图 20 不良反应的漏斗图

表 2 各类不良反应的 Meta 分析结果

不良反应	异质性		效应模型	RR(95%CI)
	I <sup>2</sup>	P		
头晕、头痛、乏力	0	0.979	固定效应模型	0.67(0.37~1.19)
胃肠道症状	0	0.938	固定效应模型	0.93(0.64~1.34)
其他不良反应	0	0.746	固定效应模型	0.62(0.26~1.48)

推荐临床上使用拉贝洛尔作为治疗 HDP 的药物,而阿司匹林仅推荐用于子痫前期的预防用药<sup>[38-39]</sup>。虽然当前国内已有不少 RCT 研究探究了阿司匹林与拉贝洛尔联合应用的有效性和安全性,但由于大多数为单中心研究,其结果欠缺推广性,上述 2 种药物联合应用成为被广泛认可的 HDP 治疗方案仍需综合性较高、可靠性较强的证据。

本研究系统评价了阿司匹林联合拉贝洛尔治疗 HDP 的有效性和安全性,共纳入了 31 篇 RCT 研究。本研究结果表明,采用阿司匹林联合拉贝洛尔治疗 HDP,患者的 SBP、DBP 水平和总有效率明显优于单纯使用拉贝洛尔。其中 SBP、DBP 的漏斗图不对称,可能归因于所纳入研究之间存在异质性,其异质性存在的原因可能有以下几个方面:不同研究用药剂量不统一且疗程不一致、年龄与妊娠周期的差异、各地区生活习惯和经济水平有差距。阿司匹林主要通过改善血液的微循环,降低血管压力,从而达到治疗高血压的效果;而拉贝洛尔作为甲型肾上腺素受体阻断剂,能有效降低肾上腺素分泌,促进外周血管的扩张,降低血液流动的阻力和血压水平。阿司匹林和拉贝洛尔均为治疗 HDP 的临床常用药物,研究结果表明,拉贝洛尔能有效降低患者血压,但单用效果不理想,阿司匹林与拉贝洛尔联合应用较单纯使用拉贝洛尔能更有效降低 HDP 患者的 SBP 和 DBP 水平,同时提高治疗总有效率。

拉贝洛尔临床起效迅速,不会影响胎儿本身、子宫、肾脏等的血流灌注量<sup>[40]</sup>。阿司匹林能有效改善凝血状态,抑制血小板聚集,保护血管内皮的功能<sup>[41]</sup>;可能通过抑制前列腺素合成酶和血小板环化酶活性,改善血流灌注,改善妊娠期妇女的血压,同时减轻胎盘血管收缩,增加胎盘的血流量,从而降低不良妊娠结局的发生率<sup>[42]</sup>。但上述 2 种药物联合应用是否较单纯使用拉贝洛尔能更有效降低不良妊娠结局发生率尚未明确。本研究通过 Meta 分析,进一步探索并证实了阿司匹林联合拉贝洛尔能有效降低不良妊娠结局的发生率。

此外,本研究结果显示,阿司匹林联合拉贝洛尔与单纯使用拉贝洛尔治疗 HDP 的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此前大量研究已证实,拉贝洛尔治疗 HDP 安全性较高,而本研究结果进一步说明拉贝洛尔与阿司匹林联合应用不会带来额外的不良反应风险。

综上所述,对于 HDP 患者,阿司匹林与拉贝洛尔联合应用的临床疗效优于单纯使用拉贝洛尔,可有效降低患者的血压,提高总有效率,减少不良妊娠结局,且不会引起额外的不良反应。

本次 Meta 分析也存在一定的局限性:(1) 纳入的文献均为国内研究,未能检索到符合相关标准的国外研究报告,缺少国外研究关于非亚洲人种和不同生活习惯人群的数据支持;(2) 纳入的研究虽是 RCT 研究,但绝大多数未提及具体分配方案和隐藏方法,导致结果准确性和可靠性降低,但本研究使用

了 Meta 分析系统全面地进行评估,增加了结论的可靠性。本研究在一定程度上对 HDP 的临床用药提供了可推广证据,但今后还需要更多高质量研究数据进一步证实本研究的结论。

## 参考文献

- JIANG L, TANG K, MAGEE L A, et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(12): 760-775.
- 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 195-204.
- 赵倩. 硝苯地平联合小剂量阿司匹林肠溶片治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效及对患者凝血功能、妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(2): 304-306.
- 谢桂英, 马玉燕. 拉贝洛尔对中重度妊娠期高血压疾病患者心肾功能及妊娠结局的影响及机制[J]. 山东医药, 2017, 57(21): 74-76.
- ZULFEEN M, TATAPUDI R, SOWJANYA R. IV labetalol and oral nifedipine in acute control of severe hypertension in pregnancy-A randomized controlled trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 236: 46-52.
- DO S C, LEONARD S A, KAN P, et al. Postpartum readmission for hypertension after discharge on labetalol or nifedipine[J]. Obstet Gynecol, 2022, 140(4): 591-598.
- 江琳, 巫媛, 蔡丹. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 192-195.
- 闵羨蕙, 吴芳芳, 郑瑛瑛. 阿司匹林肠溶片辅助治疗妊娠期高血压疾病的效果及对妊娠结局的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(6): 45-47.
- 井微微, 张琳. 阿司匹林肠溶片联合盐酸拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床疗效及安全性[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(3): 168-170.
- 周美娟, 梁雨笙, 黎嘉裕. 阿司匹林肠溶片联合盐酸拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的效果观察[J]. 临床医学工程, 2021, 28(2): 163-164.
- 武晨英, 孙青兰. 阿司匹林联合拉贝洛尔用药对妊娠期高血压患者的疗效及其对血清 Hey 和 CRP 的影响[J]. 临床研究, 2023, 31(7): 35-37.
- 谭伟兰. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(1): 167-168.
- 王立敏. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(19): 200-202.
- 谢芳. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压对患者血压和妊娠结局的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2021, 9(12): 70-72.
- 单玉梅. 阿司匹林联合拉贝洛尔治疗子痫前期的疗效及对不良妊娠结局的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(16): 81-84.
- 赵彩红, 刘冬红, 李维玲. 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压孕妇血清 miR-181b、miR-210 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(16): 57-60.
- 李丙环, 孙秀秀, 孟黎. 妊娠期高血压患者采取阿司匹林肠溶片辅助治疗的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2023, 18(15): 6-9.
- 赵新爱. 探讨拉贝洛尔联合阿司匹林治疗重度妊娠期高血压临

- 床效果及对分娩质量的影响[J]. 智慧健康, 2023, 9(17): 120-124.
- [19] 陈美玉, 梁梅芬, 陈雪飞. 小剂量阿司匹林肠溶片联合拉贝洛尔在妊娠期高血压患者治疗中的应用及对患者凝血功能的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(5): 62-65.
- [20] 宋海青, 陈晓丽, 尹妮. 小剂量阿司匹林辅助治疗重度妊娠期高血压患者的效果及其对凝血功能、ET-1 及 NO 水平的影响[J]. 华夏医学, 2021, 34(3): 54-58.
- [21] 罗苗苗, 南延荣. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者凝血功能、氧化应激、血管内皮功能指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(16): 43-46, 70.
- [22] 林柏珠. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者血压、血流动力学及血 PIGF、HIF- $\alpha$  水平的影响[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(30): 27-30.
- [23] 关秀莹, 周燕, 曾靖燕. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔对子痫前期患者的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(10): 103-106.
- [24] 黄丽. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合征的效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(10): 40-43.
- [25] 郝小华, 冯兰兰. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(36): 172-174.
- [26] 马晓丽, 李静, 李莲英. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病效果及对血清 sLOX-1, sRAGE 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(9): 1392-1395, 1401.
- [27] 臧传欣. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗重度妊娠期高血压疾病的疗效及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 1010-1013.
- [28] 杨杰. 阿司匹林辅助治疗妊娠期高血压的疗效及对妊娠结局的影响[J]. 大医生, 2020, 5(12): 85-87.
- [29] 林俐. 阿司匹林辅助治疗妊娠期高血压疾病的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(10): 3-4.
- [30] 彭红, 姜琦. 低剂量阿司匹林辅助治疗对妊娠期高血压患者血压控制及血管内皮功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学, 2023, 4(8): 131-133, 141.
- [31] 刘静丽. 观察小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的临床效果[J]. 中国科技期刊数据库 医药, 2021(5): 11, 14.
- [32] 郭迎迎, 张凯, 刘秋瑾. 拉贝洛尔联合低剂量阿司匹林治疗子痫前期的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(24): 82-85.
- [33] 向雪雯, 刘丽莉, 赵妮. 小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对胎盘生长因子的影响[J]. 中华养生保健, 2022, 40(6): 176-178.
- [34] 周旭芹, 王清娟. 阿司匹林肠溶片辅助治疗妊娠期高血压疾病的临床效果[J]. 母婴世界, 2022(36): 173-175.
- [35] 蔡娟利. 阿司匹林肠溶片与盐酸拉贝洛尔联合治疗妊娠期高血压的价值观察[J]. 母婴世界, 2022(18): 81-83.
- [36] 庄莉莉, 丁秀梅. 拉贝洛尔联合阿司匹林治疗妊娠期高血压的效果[J]. 健康之友, 2022(21): 267-268, 271.
- [37] 杨秀清. 拉贝洛尔联合小剂量的阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的效果观察[J]. 母婴世界, 2020(28): 115.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 常闪闪, 秦慧燕, 张婷婷. 硝苯地平联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压的临床效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(22): 113-115.
- [41] 陈守月, 李菁, 王婷. 小剂量阿司匹林对有妊娠期高血压疾病高危因素孕妇的预防价值[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(11): 1096-1099.
- [42] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 613-622.

(收稿日期:2024-01-25 修回日期:2024-08-23)

(上接第 721 页)

- [10] 国家食品药品监督管理局. ZGB2012—15 血必净注射液 标准(修订)颁布件[EB/OL]. [2024-07-29]. <https://mpa.gd.gov.cn/attachements/2019/01/09/6dfa43bd20618b12044d4b0bf37ea6f6.pdf>.
- [11] 屠亚茹, 欧阳慧子, 孙梦杰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 方法鉴定血必净注射液中 20 种化学成分[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(3): 209-213.
- [12] CHENG C, REN C, LI M Z, et al. Pharmacologically significant constituents collectively responsible for anti-sepsis action of XueBiJing, a Chinese herb-based intravenous formulation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 1077-1092.
- [13] ZHOU W A, LAI X X, WANG X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of Xuebijing in the treatment of sepsis[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153543.
- [14] 张闻杰. 血必净注射液治疗脓毒症的 Meta 分析[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [15] LIU S Q, YAO C, XIE J F, et al. Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: the EXIT-SEP randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(7): 647-655.
- [16] 李红玲, 覃正碧, 张玉蓉, 等. 基于自发报告数据库的血必净注射液不良反应回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(10): 674-678.
- [17] ZHENG R, WANG H, LIU Z, et al. A real-world study on adverse drug reactions to Xuebijing injection: hospital intensive monitoring based on 93 hospitals (31,913 cases)[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(6): 117.
- [18] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知: 国卫办药政发[2021]16号[EB/OL]. (2021-07-28)[2024-07-29]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/c100097/202107/d2a45e6ae041423f950b3865e43f5ef6.shtml>.
- [19] MARIE S, FROST K L, HAU R K, et al. Predicting disruptions to drug pharmacokinetics and the risk of adverse drug reactions in non-alcoholic steatohepatitis patients[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(1): 1-28.

(收稿日期:2024-09-08 修回日期:2024-12-17)