

小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗子痫前期的疗效研究[△]

王盈红^{1*}, 钮慧远¹, 郑晓晓², 戚婷婷¹, 朱晓琴³, 姜玲^{1#} (1. 淮安市妇幼保健院产科, 江苏 淮安 223002; 2. 淮安市妇幼保健院急诊科, 江苏 淮安 223002; 3. 淮安市妇幼保健院妇女保健科, 江苏 淮安 223002)

中图分类号 R972⁺.4; 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0208-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.017



摘要 目的:探讨小剂量阿司匹林分别联合拉贝洛尔、硝苯地平对子痫前期患者疗效的影响。方法:前瞻性选取2021年2—12月于该院治疗的254例子痫前期患者,依据随机数字表法分为对照组(127例)、观察组(127例)。观察组患者采用盐酸拉贝洛尔片联合小剂量阿司匹林片治疗,对照组患者采用硝苯地平缓释片联合小剂量阿司匹林片治疗。观察并比较两组患者的治疗效果,治疗前后血清胱抑素C(CysC)、血流动力学指标(血液黏度、红细胞比容、心脏指数)水平,不良妊娠结局(宫内窘迫、新生儿窒息、宫缩乏力、产后出血、剖宫产、早产儿)以及不良反应(恶心、呕吐、肌无力、腹痛)。对比分析阿司匹林联合拉贝洛尔或硝苯地平在子痫前期治疗中的应用价值。结果:与对照组相比(88.98%,113/127),观察组患者的治疗总有效率(96.85%,123/127)明显更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组患者的CysC水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的血液黏度、红细胞比容、心脏指数均较治疗前改善;且观察组患者的血液黏度、红细胞比容低于对照组,心脏指数高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者的不良妊娠结局总发生率(17.32%,22/127)低于对照组(28.35%,36/127),不良反应总发生率(2.36%,3/127)低于对照组(11.02%,14/127),差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:与小剂量阿司匹林联合硝苯地平相比,小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗子痫前期效果更好,在未增加不良反应的情况下,对患者肾功能、血流动力学的改善效果更明显,且出现不良妊娠结局的概率更低。

关键词 阿司匹林;拉贝洛尔;硝苯地平;子痫前期;妊娠结局

Efficacy of Low-Dose Aspirin Combined with Labetalol in the Treatment of Pre-eclampsia[△]

WANG Yinghong¹, NIU Huiyuan¹, ZHENG Xiaoxiao², QI Tingting¹, ZHU Xiaoqin³, JIANG Ling¹ (1. Dept. of Obstetrics, Huai'an Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Huai'an 223002, China; 2. Dept. of Emergency, Huaian Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Huai'an 223002, China; 3. Dept. of Women's Healthcare, Huai'an Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Huai'an 223002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effect of low-dose aspirin combined with labetalol and nifedipine on the efficacy in the treatment of pre-eclampsia. **METHODS:** Totally 254 patients with pre-eclampsia admitted into Huai'an Maternal and Child Health Hospital from Feb. 2021 to Dec. 2021 were prospectively selected and divided into control group and observation group by random number table method, with 127 patients in each group. The observation group was given Labetalol hydrochloride tablets combined with low-dose aspirin tablets, while the control group was given Nifedipine sustained-release tablets combined with low-dose aspirin tablets. The therapeutic effects, serum cystatin C (CysC), hemodynamic indexes (blood viscosity, hematocrit value, cardiac index), adverse pregnancy outcomes (intrauterine distress, neonatal asphyxia, uterine inertia, postpartum hemorrhage, cesarean section, premature infants), adverse drug reactions (nausea, vomiting, myasthenia, abdominal pain) were observed and compared between two groups before and after treatment. To compare and analyze the application value of aspirin combined with

[△] 基金项目:江苏省中医药管理局中医药科技发展中心项目(No. ZX2020A1-16);江苏省妇幼健康科研项目(No. F201932)

* 副主任护师。研究方向:产科。E-mail:wyh1972882022@163.com

通信作者:副主任护师。研究方向:产科。E-mail:839783057@qq.com

labetalol or nifedipine in the treatment of pre-eclampsia. RESULTS: Compared with the control group (88.98%, 113/127), the total effective rate of the observation group (96.85%, 123/127) was significantly higher, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the CysC level of the observation group lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the blood viscosity, hematocrit value and cardiac index of both groups had been improved than those before treatment; the blood viscosity and hematocrit value were lower, and the cardiac index was higher in the observation group than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidence of adverse pregnancy outcomes of the observation group (17.32%, 22/127) was lower than that of the control group (28.35%, 36/127), the incidence of adverse drug reactions of the observation group (2.36%, 3/127) was lower than that of the control group (11.02%, 14/127), with statistically significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with low-dose aspirin combined with nifedipine, low-dose aspirin combined with labetalol has better efficacy in the treatment of pre-eclampsia, with more significant improvements in renal function and hemodynamics and a lower probability of adverse pregnancy outcomes in patients, without increased adverse drug reactions.

KEYWORDS Aspirin; Labetalol; Nifedipine; Pre-eclampsia; Pregnancy outcome

子痫前期是指在妊娠 20 周以后出现新发高血压、蛋白尿或者终末器官功能障碍的一种情况,该病属于妊娠期特有的多系统进展疾病,对母婴结局影响较大^[1]。子痫前期可根据患者临床表现分为子痫前期与重度子痫前期,也可根据子痫前期发生时间分为早发型与晚发型^[2]。多数学者认为,子宫-胎盘血管结构异常、炎症免疫过度激活、血管内皮细胞受损、遗传是影响子痫前期发病的原因^[3]。临床针对无严重表现的子痫前期患者多予以常规治疗,如卧床休息、科学饮食等,对伴随严重症状的患者多予以药物治疗。阿司匹林在预防子痫前期方面有较好效果,但目前关于阿司匹林开始使用时间、具体使用剂量等多方面仍存在较大争议^[4]。硝苯地平是一种钙通道阻滞剂,对控制血压有较好效果^[5]。拉贝洛尔是肾上腺受体拮抗剂,能够降低外周血管阻力,扩大血容量^[6]。本研究以此为基础,对比分析小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔或硝苯地平在子痫前期治疗中的应用价值,为临床治疗与预防子痫前期提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

前瞻性选取 2021 年 2—12 月于我院治疗的 254 例子痫前期患者。(1)诊断标准:根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[7]拟定子痫前期诊断标准。妊娠 20 周后出现收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),伴有尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h,或随机蛋白(+),或虽无蛋白尿,但合并有下列任何 1 项者,a. 血小板减少(血小板计数 $< 100 \times 10^9$ /L),b. 肝功能损害(血清氨基转移酶水平 > 2 倍正常值上限),c. 肾功能损害(血肌酐水平 > 1.1 mg/L 或 > 2 倍正常值上限),d. 肺水肿,e. 新发生的中枢神经系统异常或视觉障碍。(2)纳入标准:①符合上述诊断标准,入院后确诊为早发型子痫前期;②处于妊娠周期 34 周以前发病;③属于初诊患者,入组前及妊娠期间未有特殊药物使用史;④年龄 > 20 周岁;⑤患者、家属均知晓研究利弊,签署知情同意书。排除标准:①合并恶性

肿瘤、肝肾功能异常者;②有高血压、糖尿病、肾炎病史,对研究用药物如阿司匹林、拉贝洛尔、硝苯地平存在过敏反应者;③严重精神疾病或神志不清者;④存在凝血功能障碍者;⑤检查结果不清晰,依从性较差者。

依据随机数字表法将患者分为对照组(127 例)、观察组(127 例)。观察组患者年龄 22~36 岁,平均(28.21 \pm 3.10)岁;初产妇 74 例,经产妇 53 例;妊娠周期 25~34 周,平均(30.35 \pm 1.97)周;体重指数为 20.10~25.65 kg/m²,平均(22.14 \pm 1.06) kg/m²。对照组患者年龄 22~36 岁,平均(28.31 \pm 3.04)岁;初产妇 71 例,经产妇 56 例;妊娠周期 25~33 周,平均(30.55 \pm 1.90)周;体重指数为 20.10~25.65 kg/m²,平均(22.26 \pm 1.10) kg/m²。两组患者上述基线资料具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》(2013 版)的要求。

1.2 方法

所有研究对象治疗初期均予以低流量吸氧、镇静等基础治疗。

1.2.1 对照组:采用硝苯地平缓释片联合小剂量阿司匹林片治疗。口服阿司匹林片(规格:50 mg),50 mg/d,连续服用 14 d;同时,口服硝苯地平缓释片(II)(规格:20 mg),1 次 20 mg,1 日 2 次,间隔 12 h 服药,连续服用 14 d。

1.2.2 观察组:采用盐酸拉贝洛尔片联合小剂量阿司匹林片治疗。口服阿司匹林片(规格同对照组),50 mg/d,连续服用 14 d;同时,口服盐酸拉贝洛尔片(规格:0.1 g),1 次 0.1 g,1 日 3 次,连续服用 14 d。

1.3 观察指标

(1)血清胱抑素 C(CysC):于治疗前(入院次日)、治疗结束后清晨空腹状态下取患者静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附试验检测 CysC 水平(试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司)。(2)血流动力学指标:于治疗前(入组时)、治疗结束后检测患者血流动力学指标水平,包括血液黏度、红细胞比容和心脏指数。(3)不良妊娠结局:通过电话、门诊复查等方式,记录患者出

现不良妊娠结局(宫内窘迫、新生儿窒息、宫缩乏力、产后出血、剖宫产和早产儿)的情况。(4)不良反应:记录患者用药治疗期间出现恶心、呕吐、心率增快和头痛等不良反应的情况。

1.4 疗效评定标准

临床疗效包括显效、有效和无效;显效,体征表现如水肿、高血压、蛋白尿、头痛头晕或视觉障碍等恢复正常;有效,体征表现如水肿、高血压、蛋白尿等虽然有所改善,但仍未达到正常范围;无效,未达到上述标准^[8]。总有效率=显效率+有效效率。

1.5 统计学方法

采用统计软件 SPSS 22.0 处理数据,计数资料如临床疗效、不良妊娠结局和不良反应采用例(%)表示,进行 χ^2 检验;计量资料如 CysC、血流动力学指标水平采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组、对照组患者的治疗总有效率分别为 96.85%、88.98%,与对照组比较,观察组患者的治疗总有效率明显更高,差异有统计学意义($\chi^2=5.979, P=0.014$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=127)	67 (52.76)	56 (44.09)	4 (3.15)	123 (96.85)
对照组(n=127)	51 (40.16)	62 (48.82)	14 (11.02)	113 (88.98)

表 3 两组患者治疗前后血流动力学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of hemodynamic indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	血液黏度/(mPa·s)				红细胞比容/%				心脏指数/[L/(min·m ²)]			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=127)	3.84±0.65	1.89±0.34	40.527	<0.001	48.32±4.16	38.36±1.78	32.613	<0.001	2.62±0.51	3.54±0.27	-23.061	<0.001
对照组(n=127)	3.82±0.60	2.28±0.32	37.008	<0.001	47.30±4.20	41.93±1.62	16.722	<0.001	2.60±0.45	3.21±0.16	-19.099	<0.001
t	0.255	-9.412			1.944	-16.713			0.332	11.847		
P	0.799	<0.001			0.053	<0.001			0.741	<0.001		

表 4 两组患者不良妊娠结局发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse pregnancy outcomes between two groups [cases (%)]

组别	宫内窘迫	新生儿窒息	宫缩乏力	产后出血	剖宫产	早产儿	合计
观察组(n=127)	3 (2.36)	2 (1.57)	7 (5.51)	2 (1.57)	4 (3.15)	4 (3.15)	22 (17.32)
对照组(n=127)	5 (3.94)	4 (3.15)	14 (11.02)	1 (0.79)	7 (5.51)	5 (3.94)	36 (28.35)

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组、对照组患者不良反应总发生率分别为 2.36%、11.02%,与对照组相比,观察组患者的不良反应总发生率更低,差异有统计学意义($\chi^2=7.628, P=0.006$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心	呕吐	心率增快	头痛	合计
观察组(n=127)	1 (0.79)	1 (0.79)	0 (0)	1 (0.79)	3 (2.36)
对照组(n=127)	2 (1.57)	1 (0.79)	6 (4.72)	5 (3.94)	14 (11.02)

2.2 两组患者 CysC 水平比较

治疗前,两组患者 CysC 水平的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 CysC 水平均较治疗前降低,且与对照组相比,观察组患者的 CysC 水平更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CysC 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)

Tab 2 Comparison of CysC levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)

组别	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=127)	2.75±0.43	0.92±0.19	60.850	<0.05
对照组(n=127)	2.76±0.45	1.26±0.15	44.164	<0.05
t	-0.181	-15.825		
P	0.856	<0.05		

2.3 两组患者血流动力学指标水平比较

治疗前,两组患者血流动力学指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血液黏度、红细胞比容和心脏指数均较治疗前改善,且观察组患者的血液黏度、红细胞比容低于对照组,心脏指数高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良妊娠结局比较

观察组、对照组患者不良妊娠结局总发生率分别为 17.32%、28.35%,与对照组相比,观察组患者的不良妊娠结局总发生率更低,差异有统计学意义($\chi^2=4.379, P=0.036$),见表 4。

3 讨论

流行病学调查结果显示,子痫前期发病率约为 4%~6%,且有随产妇类型变化而相应改变的趋势,初产妇中子痫前期发病概率可能是经产妇的 1.5~2 倍^[9]。已有研究结果证实,子痫前期的高危因素有初产妇、多胎妊娠、产妇年龄过小、基础疾病史和体外受精-胚胎移植受孕等^[10-11]。全身小动脉痉挛是子痫前期的典型病理特征,能够导致机体肾脏、胎盘血流灌注不足以及血压升高^[12]。

临床治疗子痫前期多用药物干预,在过往临床经验中,阿司匹林多被用于妊娠期预防子痫前期,但近年来,有学者将阿

司匹林用于子痫前期的治疗,也取得了较好的效果^[13]。阿司匹林属于环氧化酶抑制剂,具有较好的抗炎、抗凝以及缓解血管痉挛的作用,对于早发型子痫前期患者,能够明显改善其血液高凝状态,增加胎盘血流灌注,促进血液循环。有研究结果显示,与单独应用阿司匹林相比,阿司匹林与其他药物联合应用能在全方位改善子痫前期患者病症的同时减少阿司匹林使用剂量,避免妊娠期药物损害,扩大治疗方案的适用性^[14]。

硝苯地平是一种常见钙通道阻滞剂,能够改善外周血管痉挛状况,促使全身血管扩张,降低血压并减轻心脏负荷,改善微循环,缓解子痫前期病症,有降压迅速的特点,现多用其缓释片进行平稳降压。本研究中,对照组患者使用小剂量阿司匹林与硝苯地平联合治疗,治疗总有效率达到 88.98%,且 CysC 水平从治疗前的(2.76±0.45) mg/L 降至治疗后的(1.26±0.15) mg/L,说明机体肾功能得到了一定的改善。同时,在血流动力学指标方面,对照组患者治疗后的血液黏度、红细胞比容和心脏指数均有不同程度的改善。说明小剂量阿司匹林联合硝苯地平对子痫前期的治疗有一定的临床效果,与刘帅英等^[15]的研究结果类似。推测其原因在于硝苯地平能够通过抑制 Ca²⁺内流,实现松弛血管平滑肌、扩张冠状动脉并增加冠状动脉血流量的目的;同时,硝苯地平能够扩张周围小动脉,降低外周血管阻力,使血压降低,缓解肾功能异常等症状^[16]。

拉贝洛尔是一种肾上腺素受体阻断剂,与硝苯地平相比,其降压作用更为缓和,并不会引起血压降低后心率加快和反射性头痛,能以更温和的方式改善子痫前期患者病症^[17]。本研究表明,治疗期间,观察组患者的不良反应发生率更低,与前期推论一致。同时,观察组患者的治疗总有效率(96.85%)高于对照组(88.98%),治疗后的 CysC 水平、血液黏度、红细胞比容和心脏指数的改善程度更明显,不良妊娠结局总发生率更低,与曾丽萍等^[18]的研究结果类似。原因可能是拉贝洛尔能够在持续降低血管阻力、减慢房室传导和心率的同时,逐步增加冠状动脉血流量,且此过程并不会影响患者肾功能和胎盘血流量,还可以通过对抗血小板聚集,在不改变胎心率的情况下,促进胎儿肺部成熟^[19-20]。

综上所述,与小剂量阿司匹林联合硝苯地平相比,小剂量阿司匹林联合拉贝洛尔治疗子痫前期效果更好,在未增加不良反应的情况下,对肾功能、血流动力学改善更明显,且出现不良妊娠结局概率更低。

参考文献

- [1] 刘姿. 早发型重度子痫前期发病机制的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(2): 10-11, 16.
- [2] 李冠琳, 杨慧霞. 子痫前期的发病机制及亚型分类[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(12): 899-903.
- [3] 周蓓, 谢恺俐. 子痫前期发病机制研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(9): 1136-1141.

- [4] 杨锐, 黄仁瑛, 谌伦华. 阿司匹林对子痫前期及早产影响的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 479-484, 490.
- [5] 阿旺格旦, 杨平. 硝苯地平缓释片治疗高血压合并 2 型糖尿病临床疗效[J]. 西藏医药, 2022, 43(1): 94-95.
- [6] 邓艳. 拉贝洛尔在妊娠高血压患者治疗中的应用及其分娩结局分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(9): 1547-1549.
- [7] 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.
- [8] 汪莲, 陈先侠. 白蛋白及血浆扩容治疗早发型子痫前期的临床疗效[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(3): 353-355.
- [9] 庄彩霞, 刘俊涛, 高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(4): 336-341.
- [10] 陈自力, 杨莉莉, 杨孜, 等. 发病前重度子痫前期患者临床预警因素分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(31): 2459-2462.
- [11] VAUGHT A J, MINHAS A, BOYER T, et al. Incidence of essential hypertension but not echocardiographic abnormalities at four years with a history of preeclampsia with severe features[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 25: 185-190.
- [12] 寇帅, 任永变, 李丽, 等. 子痫前期病理生理学特征与再妊娠复发的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(4): 113-116.
- [13] 张璐芳, 吴菲菲, 朱启英. 小剂量阿司匹林在子痫前期高危患者中的应用效果及可能机制探讨[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(3): 26-30.
- [14] 徐丽娟, 傅向红, 纪毅梅, 等. 阿司匹林联合低分子肝素改善子痫前期母婴预后的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2212-2215.
- [15] 刘帅英, 谢先泽, 王雪. 硝苯地平缓释片联合阿司匹林对早发型子痫前期患者动脉血流和妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1220-1223.
- [16] 霍灿波, 胡逸君, 黄娣娣, 等. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠合并高血压的效果观察[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(2): 253-254.
- [17] 黄欢, 张庆华. 探究硫酸镁联合拉贝洛尔对治疗重度妊高症患者的有效性及安全性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 89-91.
- [18] 曾丽萍. 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林治疗子痫前期患者的可行性及妊娠结局对比[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(4): 553-554, 557.
- [19] 胡艳君, 李晓庆, 马鲁杭, 等. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压的临床疗效观察[J]. 浙江医学, 2019, 41(8): 823-825, 828.
- [20] 李方, 王王莹, 曹艳花, 等. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗子痫前期孕妇临床疗效及对肾功能和血清炎症因子的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(3): 326-329, 341.

(收稿日期:2022-10-12 修回日期:2022-11-25)

感谢广大作者、读者对《中国医院用药评价与分析》杂志的支持!