

酚妥拉明联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者单核细胞趋化蛋白 1、妊娠相关血浆蛋白 A 和 GATA 结合蛋白 3 水平的影响^Δ

王建锋*,李江鹏,马文娟,雷 静[#](西安市人民医院/西安市第四医院妇产科,陕西 西安 710004)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1044-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.006

摘要 目的:探讨酚妥拉明联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者单核细胞趋化蛋白(MCP)1、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)和 GATA 结合蛋白 3(GATA-3)水平的影响。方法:以 2018 年 10 月至 2019 年 8 月于西安市人民医院住院治疗的 93 例妊娠期高血压患者为研究对象,进行前瞻性随机对照研究。根据电脑随机数字表法分为观察组、对照 1 组和对照组 2 组,每组 31 例。三组患者均给予常规药物治疗,对照 1 组患者加用酚妥拉明,对照 2 组患者加用拉贝洛尔,观察组患者加用酚妥拉明联合拉贝洛尔治疗,三组患者均治疗 3 个疗程。统计对比三组患者的疗效、血压、24 h 蛋白尿、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素 C(Cys C)、PAPP-A、GATA-3 和 MCP-1 水平,并随访对比三组患者的妊娠结局及不良反应。结果:三组患者的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但观察组患者的显效率为 87.10%(27/31),明显高于对照 1 组[51.61%(16/31)]、对照 2 组[58.06%(18/31)],差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 3 个疗程后,观察组患者的收缩压、舒张压明显低于对照 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个疗程后,观察组患者 24 h 尿蛋白、HCY、MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平均较治疗前明显降低,且明显低于对照 1、2 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良母婴结局总发生率为 6.45%(2/31),低于对照 1 组[32.26%(10/31)]、2 组[32.26%(10/31)],差异有统计学意义($P<0.05$);对照 1、2 组患者组间对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患者的不良反应发生率、分娩结局比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:酚妥拉明联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压,与单一用药比较,能进一步控制血压,降低患者的 MCP-1、PAPP-A 和 GATA-3 水平,提高疗效,降低不良母婴结局的发生风险。

关键词 酚妥拉明;单核细胞趋化因子-1;拉贝洛尔;妊娠相关蛋白 A;妊娠期高血压

Effects of Phentolamine Combined with Labetalol on Levels of Motocyte Chemoattractant Protein-1, Pregnancy-Associated Plasma Protein and GATA Binding Protein 3 in Patients with Hypertension During Pregnancy^Δ

WANG Jianfeng, LI Jiangpeng, MA Wenjuan, LEI Jing (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Shaanxi Xi'an 710004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of phentolamine combined with labetalol on the levels of motocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) and GATA binding protein 3 (GATA-3) in patients with hypertension during pregnancy. **METHODS:** Totally 93 patients with hypertension during pregnancy admitted into Xi'an People's Hospital from Oct. 2018 to Aug. 2019 were extracted to perform the prospective randomized controlled study. According to the random number table method, all patients were divided into the observation group, control group 1 and control group 2, with 31 cases in each group. All patients in the three groups received conventional drug treatment, the control group 1 was treated with phentolamine, the control group 2 was given labetalol, the observation group received phentolamine combined with labetalol. Patients in three groups were treated for 3 courses. The clinical efficacy, blood pressure, 24 h proteinuria, C-reactive protein (CRP), homocysteine (HCY), cystatin C (Cys C), PAPP-A, human GATA-3, MCP-1 of three groups were statistically analyzed, and the pregnancy outcomes and adverse drug reactions of were compared. **RESULTS:** There was no statistically significant difference in the total effective rate among three groups ($P>0.05$). However, the significant effective rate of the observation group was 87.10% (27/31), significantly higher than that of the control group 1

^Δ 基金项目:陕西省医学科学研究重点课题计划(No. 2017JM1147)

* 主治医师。研究方向:妊娠期高血压疾病。E-mail:jqrvmf0xa@21cn.com

[#] 通信作者:主治医师。研究方向:妊娠期高血压疾病。E-mail:lenelei@sina.com

[51.61% (16/31)] and the control group 2[58.06% (18/31)], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After three courses of treatment, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the observation group were lower than those of the control group 1 and the control group 2, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After three courses of treatment, the 24 h urine protein, HCY, MCP-1, GATA-3 and PAPP-A of the observation group were lower than those before treatment, and significantly lower than the control group 1 and the control group 2, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse maternal and infant outcomes in the observation group (6.45%, 2/31) was lower than that in the control group 1 [32.26% (10/31)] and the control group 2[32.26% (10/31)], the difference was statistically significant ($P<0.05$), and there was no significant difference between the control group 1 and the control group 2 ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions and delivery outcomes among three groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Phentolamine combined with labetalol in the treatment of hypertension during pregnancy can further control the blood pressure, reduce patients' MCP-1, PAPP-A and GATA-3 levels, improve the efficacy and reduce the risk of adverse maternal and infant outcomes.

KEYWORDS Phentolamine; Monocyte chemotactic factor-1; Labetalol; Pregnancy-associated protein A; Hypertension during pregnancy

妊娠期高血压是妇产科常见疾病,多见于中晚期妊娠,随着生活水平的提高,该病的发病率逐渐升高,已成为我国孕产妇死亡的重大原因之一^[1-2]。妊娠期高血压治疗不及时会导致病情加重,且动脉痉挛、血压升高等会导致全身性微循环障碍,威胁患者及新生儿生命安全。目前,妊娠期高血压的治疗以解痉、降压和适时终止妊娠等方法为主。拉贝洛尔为妊娠期高血压的常用治疗药物,能有效扩张血管,从而发挥降压作用^[3-4]。酚妥拉明为 α 受体阻断剂,主要用于血管痉挛性疾病,能通过阻断胞突接合后血管中 α_1 和 α_2 受体,改善微循环及全身血液灌注,具有一定的降压作用,近年来临床发现其在高血压疾病治疗中效果显著^[5-6]。拉贝洛尔联合酚妥拉明能否进一步通过不同机制提高降压效果,临床尚缺乏相关研究。单核细胞趋化蛋白(MCP)1、妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)和GATA结合蛋白3(GATA-3)与高血压的病情进展密切相关^[7-9]。基于此,本研究探讨了拉贝洛尔联合酚妥拉明治疗妊娠期高血压的效果及对MCP-1、PAPP-A和GATA-3水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以2018年10月至2019年8月于西安市人民医院住院治疗的93例妊娠期高血压患者作为研究对象,进行前瞻性随机对照研究。纳入标准:符合《妇产科学》(第7版)^[10]中妊娠期高血压的诊断标准,血压(收缩压/舒张压) $\geq 140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),妊娠期首次出现;知情本研究,并自愿签署同意书;头位妊娠、单胎妊娠;常规检查显示胎儿发育正常;初次治疗的患者。排除标准:原发性高血压患者;伴有精神疾病所致神经功能障碍者;妊娠前有凝血功能异常或血液系统疾病者;近期感染或伴有糖尿病等其他内分泌疾病者;合并严重心肝肾等功能障碍者;参与其他研究项目者;对本研究使用药物过敏者。根据电脑随机数字表法进行随机分组,分为观察组、对照1组和对照组2组,每组31例。采用一般资料调查表统计三组患者的年龄、妊娠周期和体重指数(BMI)

等资料。三组患者基线资料具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审核同意。

表1 三组患者基线资料比较
Tab 1 Comparison of baseline data among three groups

组别	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	妊娠周期/ ($\bar{x}\pm s$,周)	BMI/ ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	产妇类型/例(%)	
				初产妇	经产妇
观察组($n=31$)	28.57 $\pm$ 5.33	32.62 $\pm$ 2.14	23.82 $\pm$ 2.08	16(51.61)	15(48.39)
对照1组($n=31$)	29.61 $\pm$ 4.98	32.89 $\pm$ 2.35	24.02 $\pm$ 2.11	12(38.71)	19(61.29)
对照2组($n=31$)	28.82 $\pm$ 5.03	31.96 $\pm$ 2.44	23.57 $\pm$ 2.14	13(41.94)	18(58.06)
χ^2/F	0.349	1.326	0.354	1.134	
P	0.706	0.271	0.703	0.567	

1.2 方法

入院后,均给予三组患者基础干预,指导患者食用富含铁、维生素、钙和蛋白质等微量元素食物,限制液体及钠盐摄入量,常规吸氧、卧床休息;同时,均予以硫酸镁静脉滴注治疗。(1)对照1组患者加用甲磺酸酚妥拉明注射液(规格:1 ml:5 mg)5 mg+5%葡萄糖溶液 100 ml,静脉滴注,滴速控制为2~4 mg/min,1日1次。(2)对照2组患者加用盐酸拉贝洛尔注射液(规格:5 ml:50 mg)100 mg+5%葡萄糖溶液 250 ml,静脉滴注,滴速控制为1~4 mg/min,1日1次;当血压恢复至正常水平,改为盐酸拉贝洛尔片(规格:0.1 g)口服,1次100 mg,1日3次。(3)观察组患者加用甲磺酸酚妥拉明注射液(规格同上)联合盐酸拉贝洛尔注射液/盐酸拉贝洛尔片治疗,用药剂量及方案同对照组。三组患者均连续治疗3个疗程(7 d为1个疗程)。

1.3 观察指标

治疗前、治疗3个疗程后,对三组患者进行指标检测及效果评估。(1)血压:采用标准水银柱血压测量仪测量患者安静状态下右侧手臂上部肱动脉血压,同一手臂、同一体位和同一时间测量3次,取平均值,间隔5 min。(2)血清相关因子:取患者空腹静脉血5 ml,离心处理(3 000 r/min,半径8 cm,20 min),取上清液,-80℃保存待用。采用免疫投射比浊法检测24 h尿蛋白水平;采用酶联免疫吸附法测定同型半胱氨酸(Hcy)、MCP-1和GATA-3水平,试剂盒购自深圳晶美生物技

术有限公司;采用时间分辨荧光免疫分析法测定 PAPP-A 水平,试剂盒购自美国 BD 公司,均严格按照对应试剂盒进行操作。(3)妊娠结局及不良反应:随访至妊娠结束,统计三组患者的不良妊娠结局及不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

根据血压改善情况进行疗效分级:血压≤140/90 mm Hg,水肿、蛋白尿症状完全消失,为显效;血压>140/90 mm Hg~150/100 mm Hg,水肿、蛋白尿症状基本消失,为有效;不符合上述标准为无效。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

数据处理采用 SPSS 23.0 软件,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析,两两比较,采用 SNK-q 检验;计数资料率(%)表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

三组患者的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但观察组患者的显效率为 87.10%(27/31),明显高于对照 1 组[51.61%(16/31)],对照 2 组[58.06%(18/31)],差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 血压

进行 one-way ANOVA 分析,治疗前三组患者收缩压、舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个疗程后,三组患者收缩压、舒张压比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 3 个疗程后,三组患者收缩压、舒张压均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);SNK-q 检验结果显示,治疗 3 个疗程后,观察组患者收缩压、舒张压明显低于对照 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照 1、2 组患者组间数据比较,差异

表 2 三组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 2 Comparison of clinical efficacy among three groups [cases(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=31$)	27 (87.10 ^{ab})	3 (9.68)	1 (3.23)	30 (96.77)
对照 1 组($n=31$)	16 (51.61)	8 (25.81)	7 (22.58)	24 (77.42)
对照 2 组($n=31$)	18 (58.06)	8 (25.81)	5 (16.13)	26 (83.87)
χ^2	9.815	3.307	5.008	5.008
P	0.007	0.191	0.082	0.082

注: χ^2 检验,与同期对照 1 组比较,^a $P<0.05$;与同期对照 2 组比较,^b $P<0.05$
Note: χ^2 test, vs. the control group 1, ^a $P<0.05$; vs. the control group 2, ^b $P<0.05$

无统计学意义($P>0.05$);见表 3。

表 3 三组患者治疗前后血压情况比较($\bar{x}\pm s$, mm Hg)
Tab 3 Comparison of blood pressure among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	收缩压		舒张压	
	治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后
观察组($n=31$)	176.72±13.64	132.77±10.49 ^{abc}	98.33±5.62	68.39±3.16 ^{abc}
对照 1 组($n=31$)	174.87±14.19	146.67±11.82 ^c	97.86±5.14	73.69±3.45 ^c
对照 2 组($n=31$)	175.08±14.83	143.86±11.55 ^c	97.51±4.88	72.47±3.42 ^c
F	0.157	13.111	0.192	21.308
P	0.855	<0.001	0.825	<0.001

注:SNK-q 检验结果,与同期对照 1 组比较,^a $P<0.05$;与同期对照 2 组比较,^b $P<0.05$;组内配对检验,与治疗前比较,^c $P<0.05$

Note: SNK-q test results, vs. the control group 1, ^a $P<0.05$; vs. the control group 2, ^b $P<0.05$; intra-group paired test, vs. before treatment, ^c $P<0.05$

2.3 血清相关因子

进行 one-way ANOVA 分析,治疗前三组患者 24 h 尿蛋白、HCY、MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个疗程后,三组患者 24 h 尿蛋白、HCY、MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。SNK-q 检验结果显示,治疗 3 个疗程后,观察组患者 24 h 尿蛋白、HCY、MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平明显低于对照 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照 1、2 组患者组间数据对比,差异无统计学意义($P>0.05$);见表 4、图 1。

表 4 三组患者治疗前后血清相关因子水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 4 Comparison of serum related factors among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	24 h 尿蛋白/g	HCY/($\mu\text{mol/L}$)	MCP-1/($\mu\text{g/L}$)	GATA-3/(ng/L)	PAPP-A/($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	观察组($n=31$)	3.07±0.33	19.32±3.14	3.76±0.45	37.62±2.08	35.65±5.38
	对照 1 组($n=31$)	3.14±0.36	19.13±3.05	3.82±0.43	37.15±2.14	36.11±5.24
	对照 2 组($n=31$)	3.11±0.32	18.72±3.33	3.67±0.41	36.94±2.18	35.28±5.67
	F	0.337	0.289	0.954	0.826	0.182
	P	0.716	0.750	0.389	0.441	0.834
治疗后	观察组($n=31$)	1.76±0.11 ^{abc}	12.35±2.36 ^{abc}	2.33±0.32 ^{abc}	27.67±1.44 ^{abc}	26.13±4.66 ^{abc}
	对照 1 组($n=31$)	2.36±0.16 ^c	16.37±2.18 ^c	3.03±0.35 ^c	30.66±1.82 ^c	30.53±4.87 ^c
	对照 2 组($n=31$)	2.16±0.12 ^c	15.44±2.22 ^c	2.89±0.31 ^c	29.87±1.71 ^c	29.44±4.32 ^c
	F	166.603	27.008	39.750	26.867	7.619
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:SNK-q 检验结果,与同期对照 1 组比较,^a $P<0.05$;与同期对照 2 组比较,^b $P<0.05$;组内配对检验,与治疗前比较,^c $P<0.05$
Note: SNK-q test results, vs. the control group 1, ^a $P<0.05$; vs. the control group 2, ^b $P<0.05$; intra-group paired test, vs. before treatment, ^c $P<0.05$

2.4 妊娠结局

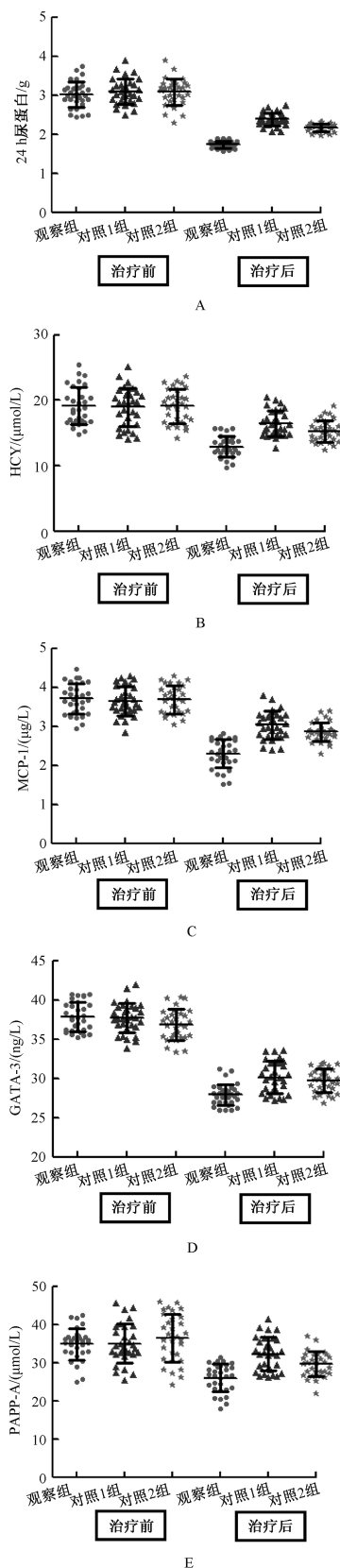
χ^2 检验结果显示,三组患者分娩结局比较,差异无统计学意义($P>0.05$);三组患者不良母婴结局总发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良母婴结局总发生率明显低于对照 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照 1、2 组患者组间数据对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.5 不良反应

χ^2 检验结果显示,三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

3 讨论

妊娠期高血压发病率高、病情进展快,是导致不良妊娠结局的重要原因之一^[11-12]。目前,妊娠期高血压发病机制尚



A. 24 h 尿蛋白; B. HCY; C. MCP-1; D. GATA-3; E. PAPP-A

A. 24 h urine protein; B. HCY; C. MCP-1; D. GATA-3; E. PAPP-A

图1 血清相关因子水平比较

Fig 1 Comparison of serum related factors

未完全明确,多认为与肥胖、年龄和贫血等因素有关,有效控制血压对保证母婴健康、改善妊娠结局具有积极意义^[13-14]。本研究中对三组患者数据发现,观察组患者(酚妥拉明联合拉贝洛尔)的显效率(87.10%)高于对照1、2组(酚妥拉明、拉贝洛尔单用组),血压低于对照1、2组,24 h 尿蛋白、HCY 水平得到明显改善,提示酚妥拉明联合拉贝洛尔治疗能进一步提高临床疗效,有效控制患者血压。酚妥拉明能阻断 α_2 、 α_1 受体,拮抗血液循环中去甲肾上腺素、肾上腺素的作用,扩张血管,降低血管阻力,改善血液流变学及组织血流量,改善微循环及心脏血流灌注,有利于消除血管痉挛^[15-16];同时具有扩张肾动脉的作用,能增加肾脏血流量,达到利尿消肿的作用^[17]。拉贝洛尔能选择性同时阻断 α 、 β 肾上腺素能受体,静脉用药时对 α 受体、 β 受体阻断强度比为 1:4~1:16,能扩张周边容量血管及阻力血管,增加冠状动脉血流量,减轻心脏负荷,减少心肌耗氧量,从而提高心肌排血量,降低血压^[18]。拉贝洛尔治疗妊娠期高血压,除降压作用外,还具有以下优势:(1)起效快,对胎儿、胎盘、子宫和脑血流灌注无不良影响,不引起血压过低;(2)作为 β 受体阻断剂,能延长房室交界区传导时间而减缓心率,能抑制血压降低所致反射性心动过速,有助于减少心肌耗氧量;(3)降压的同时能改善头痛、头晕及脑缺血症状;(4)妊娠期高血压患者均会出现高凝状态,造成血小板过度消耗,引发产后出血等不良妊娠结局,拉贝洛尔可抑制血小板聚集,降低产后出血发生风险^[19-20]。因此,酚妥拉明联合拉贝洛尔可发挥协同作用,从而提高临床疗效,控制患者血压。

PAPP-A 是一种金属螯合蛋白酶,在胰岛素样生长因子及相关蛋白平衡的维持方面具有重要作用。近年来研究结果发现,PAPP-A 与胎儿生长、妊娠维持密切相关^[21]。李春芳等^[22]的研究结果发现,妊娠期高血压、轻度先兆子痫、重度先兆子痫和子痫患者 PAPP-A 水平呈现明显升高趋势,说明 PAPP-A 与妊娠期高血压的病情程度密切相关,可作为妊娠期高血压病情评估的重要参考指标。MCP-1 是血管炎症变化重要因子,属趋化因子 CC 亚族成员,能通过与受体 ccr2 作用,将单核细胞、T 细胞和嗜碱性粒细胞募集至炎症部位,从而趋化和激活单核细胞、淋巴细胞参与炎症反应。研究结果发现,动脉血管壁细胞通过自分泌和旁分泌能产生大量 MCP-1,从而诱导单核细胞进入内膜,导致大量炎症细胞聚集于血管内膜,损坏血管内皮,甚至导致内皮剥脱,同时妊娠期高血压患者机体炎症状态会加剧血管内皮损伤,进一步加重病情^[23]。病理研究结果发现,妊娠期高血压患者的 MCP-1 水平明显高于正常妊娠者,而通过抗氧化剂治疗可以抑制 MCP-1 升高,因此认为 MCP-1 升高可能与氧化应激反应有关^[9]。陈巍等^[24]的研究结果发现,妊娠期高血压患者的 MCP-1 水平高于正常妊娠者,且 MCP-1 与内皮素水平呈正相关,提示 MCP-1 与妊娠期高血压的发生密切相关,可作为病情评估指标。此外,妊娠期高血压的发生发展与免疫功能密切相关,而 GATA-3 作为 Th2 细胞的转录因子,与妊娠期高血压有明显关系,其高表达水平,能有效抑制 Th1 细胞发育,抑制白细胞计数和干扰素的信号通路,从而抑制机体免疫反应^[25]。本研究初步对上述指标进行分析发现,观察组患者治疗 3 个疗程后 MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平均较

表 5 三组患者妊娠结局比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of pregnancy outcomes among three groups [cases (%)]

组别	分娩结局		产后出血	早产	不良母婴结局		合计
	顺产	剖宫产			新生儿窒息	胎儿窘迫	
观察组(<i>n</i> =31)	26 (83.87)	5 (16.13)	0 (0)	1 (3.23)	1 (3.23)	0 (0)	2 (6.45) ^{ab}
对照 1 组(<i>n</i> =31)	20 (64.52)	11 (35.48)	1 (3.23)	4 (12.90)	2 (6.45)	3 (9.68)	10 (32.26)
对照 2 组(<i>n</i> =31)	19 (61.29)	12 (38.71)	0 (0)	5 (16.13)	3 (9.68)	2 (6.45)	10 (32.26)
χ^2	4.395						7.621
<i>P</i>	0.111						0.022

注: χ^2 检验,与同期对照 1 组比较,^a*P*<0.05;与同期对照 2 组比较,^b*P*<0.05

Note: χ^2 test, vs. the control group 1, ^a*P*<0.05; vs. the control group 2, ^b*P*<0.05

表 6 三组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of adverse drug reactions among three groups [cases (%)]

组别	乏力、虚弱	胃肠道反应	头痛	心律不齐	失眠
观察组(<i>n</i> =31)	1 (3.23)	3 (9.68)	1 (3.23)	1 (3.23)	2 (6.45)
对照 1 组(<i>n</i> =31)	0 (0)	2 (6.45)	1 (3.23)	0 (0)	0 (0)
对照 2 组(<i>n</i> =31)	2 (6.45)	1 (3.23)	0 (0)	0 (0)	2 (6.45)
χ^2	2.077	1.107	—	—	2.090
<i>P</i>	0.356	0.586	1.000	1.000	0.352

注:“—”表示采用确切概率法计算不存在 χ^2 值

Note: “—” indicates there is no chi-square value calculated by the exact probability method

治疗前明显降低,且低于对照 1、2 组,常见指标也得到明显改善,提示联合治疗能有效控制 MCP-1、GATA-3 和 PAPP-A 水平,有利于疾病恢复。但具体机制尚缺乏确切证据,有待临床进一步明确。进一步随访发现,本研究中观察组患者不良母婴结局的总发生率明显降低,且不良反应发生率与对照组相似,提示联合用药在预后改善及药物安全性方面均较好。

综上所述,酚妥拉明联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压较单一用药能进一步控制血压,降低患者 MCP-1、PAPP-A 和 GATA-3 水平,提高疗效,降低不良结局发生风险。但由于条件、时间限制,本研究中各组纳入的病例数较少,且内在关联性机制需大样本、多中心研究进一步探讨。

参考文献

- [1] Magee LA, von Dadelzen P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy [J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93 (11): 1664-1677.
- [2] 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.
- [3] 陈芳转, 曾雪英, 王小兰, 等. 尼卡地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34 (23): 2700-2703.
- [4] 吴海荣, 赵娜. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压对患者同型半胱氨酸、胎儿血流及妊娠结局的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48 (2): 220-223.
- [5] 李瑞娟. 硝苯地平联合酚妥拉明及硫酸镁对妊娠期高血压患者血流动力学及凝血功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (19): 4401-4404.
- [6] 鲁红艳, 周莉, 李娜. 硝苯地平、酚妥拉明及硫酸镁三药联用对妊娠期高血压疾病患者血清 CysC 含量的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39 (5): 565-567, 571.
- [7] Wang Y, Zhang X, Han Y, et al. Efficacy of combined medication with nifedipine and magnesium sulfate on gestational hypertension and the effect on PAPP-A, VEGF, NO, Hcy and vWF [J]. Saudi J Biol

Sci, 2019, 26 (8): 2043-2047.

- [8] Prins JR, Faas MM, Melgert BN, et al. Altered expression of immune-associated genes in first-trimester human decidua of pregnancies later complicated with hypertension or foetal growth restriction [J]. Placenta, 2012, 33 (5): 453-455.
- [9] 梁玉贞, 刘杰. 妊娠期高血压患者血清 VEGF、IL-18、MCP-1 水平及与血液流变学指标关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28 (1): 60-63.
- [10] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 54-56.
- [11] Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive disorders in pregnancy [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45 (2): 333-347.
- [12] 杨怡琦, 漆洪波. 美国妇产科医师学会 (ACOG) “妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读 (第一部分) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35 (8): 895-899.
- [13] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice [J]. Hypertension, 2018, 72 (1): 24-43.
- [14] 陈帮武. 妊娠期高血压疾病危险因素及血清炎症因子和凝血指标的变化 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (5): 1036-1038.
- [15] Wen J, Li X. Effect of magnesium sulfate combined with phen-tolamine and nifedipine for gestational hypertension and serum levels of LIF and Apelin [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29 (3): 231-234.
- [16] 刘晓菊, 黑江荣. 酚妥拉明联合尼卡地平对妊娠高血压患者血清亮氨酸胺酶和脂连蛋白水平的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29 (2): 103-107.
- [17] 庄惊奇. 硝苯地平联合酚妥拉明及硫酸镁在高血压病人中的应用 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43 (4): 507-509.
- [18] Hecht JP, Richards PG. Continuous-Infusion Labetalol vs Nicardipine for Hypertension Management in Stroke Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27 (2): 460-465.
- [19] 王惠云, 刘正平, 索冬梅, 等. 拉贝洛尔与硝苯地平对妊娠高血压患者超敏 C 反应蛋白、血管紧张素 II 及前列腺素 E2 的影响比较 [J]. 广东医学, 2019, 40 (15): 2206-2209.
- [20] 徐嵘. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗对重症妊娠期高血压患者血压、血清同型半胱氨酸及 C-反应蛋白水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (5): 1028-1030.
- [21] Kumar M, Sharma K, Singh R, et al. Role of maternal factors, PAPP-A, and Doppler in screening for early-and late-onset pregnancy hypertension in Asian population [J]. Hypertens Pregnancy, 2016, 35 (3): 382-393.

(下转第 1052 页)