

硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者血清 IGF-1、sFlt-1 水平及血管内皮功能的影响

刘丽娜, 邓春霞, 李梅, 孙鸿博

(北京市垂杨柳医院妇产科, 北京 100022)

【摘要】目的: 探究硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔对妊娠期高血压(HDCP)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、人可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)及血管内皮功能的影响。**方法:** 将 105 例 HDCP 患者按不同治疗方案分为对照组($n=51$)和实验组($n=54$)。对照组接受拉贝洛尔治疗,实验组采用拉贝洛尔和硝苯地平联合治疗,两组患者均治疗两周。使用 ELISA 法检测血清 IGF-1、sFlt-1、内皮素-1(ET-1)水平,微量一氧化氮(NO)检测仪检测 NO。比较两组患者临床疗效,血清 IGF-1、sFlt-1、NO、ET-1 水平,母婴结局和不良反应。**结果:** 治疗后,实验组患者总有效率(94.44%)高于对照组有效率(80.39%)($P<0.05$);两组患者血清 IGF-1、sFlt-1、NO 水平均升高,ET-1 水平均降低;实验组血清 IGF-1、sFlt-1、NO 水平均高于对照组($P<0.05$),ET-1 水平低于对照组($P<0.05$)。实验组顺产率高于对照组($P<0.05$),早产率低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HDCP 疗效优于单独使用拉贝洛尔,联合用药可以升高患者血清 IGF-1、sFlt-1、NO 水平,降低 ET-1 水平,改善妊娠结局,安全性良好。

【关键词】 妊娠期高血压;硝苯地平;拉贝洛尔;胰岛素样生长因子-1;人可溶性血管内皮生长因子受体 1;内皮素-1;一氧化氮

【中图分类号】 R714.2 **【文献标志码】** A

Influence of nifedipine sustained-release tablets combined with labetalol on serum IGF-1 and sFlt-1 levels and vascular endothelial function in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy

LIU Li-na, DENG Chun-xia, LI Mei, SUN Hong-bo

(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of nifedipine sustained-release tablets combined with labetalol on serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and human soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) levels, and vascular endothelial function in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP). **Methods:** 105 patients with HDCP were divided into control group (51 patients treated with labetalol) and experience group (54 patients treated with labetalol combined with nifedipine) according to the treatment methods. Both groups were treated for two weeks. Serum IGF-1, sFlt-1 and endothelin-1 (ET-1) were detected by ELISA, and nitric oxide (NO) was detected by micro NO detector. The two groups were compared in terms of clinical effect, serum IGF-1, sFlt-1, NO, ET-1, maternal and neonatal outcomes, and adverse reactions. **Results:** The total clinical response rate in the experience group (94.44%) was higher than that in the control group (80.39%, $P<0.05$). After treatment, IGF-1, sFlt-1 and NO were increased, and ET-1 was decreased in the two groups. IGF-1, sFlt-1 and NO in the experience group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and ET-1 was lower than that in the control group ($P<0.05$). The vaginal delivery rate in the experience group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the premature delivery rate was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Nifedipine sustained-release tablets combined with labetalol in the treatment of HDCP is better than that of labetalol alone, which can increase the levels of IGF-1, sFlt-1 and NO, lower the level of ET-1, regulate vascular endothelial function, and improve maternal and neonatal outcomes, with good safety.

【Key words】 Hypertensive disorder complicating pregnancy; Nifedipine; Labetalol; IGF-1; sFlt-1; ET-1; NO

妊娠期高血压(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP) 在我国的患病率为 7.6%^[1-2]。HDCP 会导致胎儿早产、胎盘早剥及死胎等,是影响母婴健康的一大重要因素^[3-4]。临床治疗应采用降压、镇静、解痉等治疗方案。拉贝洛尔和硝苯地平同为 HDCP 一线治疗药物。拉贝洛尔是第三代 β 受体阻滞剂,能有效降低血压的同时并不影响心输出量,也不影响胎儿正常发育。硝苯地平是钙通道阻滞剂,在 HDCP 应用中最广泛,通过对 Ca^{2+} 的抑制缓解血管痉挛,临床疗效已获得肯定^[5-6]。有研究^[7]报道二者联用可以治疗 HDCP,但相关报道多集中在改善患者肾功能及血流动力学方面,缺乏相对全面或深入探究。本研究主要探究硝苯地平联合拉贝洛尔对 HDCP 患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、人可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)水平及血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 10 月至 2021 年 10 月北京市垂杨柳医院收治的 105 例 HDCP 患者为研究对象。纳入标准:(1)结合体征、血压、尿蛋白检测诊断为 HDCP^[8];(2)单胎妊娠;(3)具备正常沟通能力;(4)患者及家属签署书面知情同意书。排除标准:(1)妊娠期合并其他疾病,如糖尿病、慢性肾炎等;(2)既往高血压史;(3)研究药物过敏;(4)合并心脑血管肝肾等重大疾病;(5)入组前两周接受过相关治疗。按照治疗方案不同分为对照组($n=51$)和实验组($n=54$)。对照组采用拉贝洛尔治疗,实验组采用拉贝洛尔和硝苯地平联合治疗。对照组年龄(28.12 ± 2.79)岁;体质指数(BMI)(22.63 ± 1.07) kg/m^2 ;孕周(33.67 ± 2.14)周;初产妇 39 例,经产妇 12 例。实验组年龄(27.62 ± 2.58)岁;BMI(22.41 ± 0.86) kg/m^2 ;孕周(32.55 ± 2.40)周;初产妇 41 例,经产妇 13 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经北京市垂杨柳医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组:给予 HDCP 患者盐酸拉贝洛尔片,饭后口服,2 片/次,2~3 次/d,服用 2~3 d 后根据患者病情加减药量。实验组:拉贝洛尔+硝苯地平。拉贝洛尔服用同对照组,再给予 HDCP 患者硝苯地平缓释片,空腹服用,1~2 片/次,2 次/d。两组均治疗两周,随访至妊娠结局。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。观察 HDCP 患者临床体征和血

压改善情况。将疗效分为 3 个等级:水肿、蛋白尿等症状显著改善,平均动脉压(MAP)降低超过 20 mmHg 为显效;水肿、蛋白尿等症状有所改善,MAP 降低 10~20 mmHg 为有效;未达到以上效果为无效。总有效为显效、有效之和。(2)IGF-1、sFlt-1。采集 HDCP 患者空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min 留存血清。另存一份用以检测血管内皮功能,使用 ELISA 法检测血清 IGF-1、sFlt-1 水平。IGF-1 试剂盒购自生物工程股份有限公司;sFlt-1 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。各步骤均严格遵循说明书进行操作。(3)血管内皮功能。一氧化氮(NO)采用 EC-400 微量 NO 检测仪(购自南京英敏特环保科技有限公司)检测。内皮素-1(ET-1)采用双抗体夹心法(试剂盒购自生物工程股份有限公司)检测。各步骤均严格遵循说明书进行操作。(4)母婴结局。观察并比较两组 HDCP 患者顺产、剖宫产、早产、新生儿窒息、宫内窘迫、胎盘早剥、产后出血等情况。(5)不良反应。观察并比较两组 HDCP 患者眼部不适、下肢水肿、心悸、头痛、脸色潮红、消化不良、心律不齐等情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理与分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用 [n (%)]表示,组间比较采用完全随机设计 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验,有序多分类变量采用独立样本的 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HDCP 患者临床疗效比较

实验组患者临床疗效优于对照组;总有效率为 94.44%,高于对照组的 80.39% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HDCP 患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
实验组($n=54$)	34(62.96)	17(31.48)	3(5.56)	51(94.44)
对照组($n=51$)	23(45.10)	18(35.29)	10(19.61)	41(80.39)
χ^2 值				4.774
P 值				0.029

2.2 两组 HDCP 患者血清 IGF-1、sFlt-1 比较

治疗前,两组 HDCP 患者 IGF-1、sFlt-1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 HDCP 患者 IGF-1、sFlt-1 均升高,且实验组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HDCP 患者血清 IGF-1、sFlt-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 (ng/mL)		sFlt-1 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组 (n=54)	295.58 ± 57.73	379.41 ± 69.52 *	545.61 ± 60.62	1785.06 ± 89.71 *
对照组 (n=51)	304.65 ± 68.14	340.45 ± 62.96 *	532.37 ± 66.24	1394.74 ± 92.28 *
t 值	0.737	3.004	1.069	21.975
P 值	0.463	0.003	0.287	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

2.3 两组 HDCP 患者血管内皮功能比较

治疗前, 两组 HDCP 患者 NO、ET-1 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后, 两组 HDCP 患者 NO 升高, ET-1 下降, 实验组 NO 高于对照组, ET-1 低于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组 HDCP 患者血清 NO、ET-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO (mmol/L)		ET-1 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组 (n=54)	768.83 ± 82.43	978.14 ± 106.52 *	66.23 ± 11.86	42.51 ± 7.24 *
对照组 (n=51)	771.25 ± 91.36	856.23 ± 112.47 *	67.45 ± 12.34	49.35 ± 8.43 *
t 值	0.143	5.704	0.517	4.468
P 值	0.887	<0.001	0.607	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

2.4 两组 HDCP 患者妊娠结局比较

实验组顺产率高于对照组 (P < 0.05), 早产率低于对照组 (P < 0.05); 新生儿窒息、宫内窘迫、胎盘早剥、产后出血等母婴妊娠结局比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 两组 HDCP 患者母婴妊娠结局比较 [n (%)]

组别	顺产	早产	新生儿窒息	宫内窘迫	胎盘早剥	产后出血
实验组 (n=54)	36 (66.67)	3 (5.56)	1 (1.85)	2 (3.70)	0	1 (1.85)
对照组 (n=51)	18 (35.29)	11 (21.57)	4 (7.84)	5 (9.80)	1 (1.96)	2 (3.92)
χ^2 值	10.334	5.820	-	-	-	-
P 值	0.001	0.016	0.197	0.261	0.486	0.611

“-”采用 Fisher 确切概率法

2.5 两组 HDCP 患者不良反应比较

两组 HDCP 患者均有不同程度乏力、头晕现象, 但眼部不适、下肢水肿、心悸、头痛、脸色潮红、消化不良、心律不齐等不良反应, 但差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 5。

表 5 两组 HDCP 患者不良反应比较 [n (%)]

组别	眼部不适	下肢水肿	心悸	头痛	脸色潮红	消化不良	心律不齐
实验组 (n=54)	2 (3.70)	3 (5.56)	2 (3.70)	2 (3.70)	5 (9.26)	2 (3.70)	1 (1.85)
对照组 (n=51)	2 (3.92)	4 (7.84)	3 (5.88)	5 (9.80)	6 (11.76)	3 (5.88)	2 (3.92)
χ^2 值	-	-	-	-	0.176	-	-
P 值	1.000	0.711	0.672	0.261	0.675	0.672	0.611

“-”采用 Fisher 确切概率法

3 讨论

HDCP 是妊娠期妇女常发生的综合征之一, 其发生与遗传因素胎盘发育、血管内膜受损、自身免疫等息息相关, 若控制不到位则严重威胁母婴生命安全^[9]。小动脉痉挛是 HDCP 的重要病理基础, 降压、解痉对控制 HDCP 发展极为重要。硝苯地平可以阻滞 Ca²⁺ 内流入动脉和心肌细胞, 收缩平滑肌并舒张血管, 从而减轻血管紧张性, 降低高血压; 拉贝洛尔主要通过阻滞 β 受体来降低心率和心肌收缩力, 使外周血管得到扩张, 继而降低血压。二者单独使用治疗 HDCP 患者疗效有限。本研究将二者联用治疗 HDCP, 结果显示联合用药临床疗效总有效率为 94.44%, 高于对照组的 80.39%。临床疗效评估包含血压、蛋白尿等变化, 侧面提示了硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HDCP, 其血压、尿蛋白降低较单纯应用拉贝洛尔效果更优, 与王妍等^[10] 研究结果相似。

IGF-1 被称为促生长因子, 是由人体肝脏、脾等多种细胞分泌的活性蛋白多肽, 在婴儿生长和机体合成代谢上起着重要作用。目前普遍认为内皮损伤学说是 HDCP 主要发病机制, sFlt-1 作为血管内皮生长因子受体, 主要起到促进血管内皮细胞生长, 增加血管通透性的作用, 其表达水平与绒毛膜滋养层细胞、胎盘体积呈正比。多篇研究^[11-12] 报道 IGF-1、sFlt-1 与 HDCP 密切相关, 可以用于预测 HDCP 患者病情严重程度及妊娠结局。本研究发现治疗后两组 HDCP 患者 IGF-1、sFlt-1 均升高, 但联合用药组高于对照组。硝苯地平和拉贝洛尔解除了动脉痉挛, 增加了动脉血流量, 利于体内活性蛋白表达, 继而增加了 IGF-1、sFlt-1 表达量。研究结果提示了硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HDCP 可以改善胎盘血液循环能力, 提升 IGF-1、sFlt-1 表达水平。研究^[13-14] 报道, 拉贝洛尔联合不同药物治疗 HDCP, IGF-1、sFlt-1 较治疗前均升高, 患者血压得到有效控制, 暗示了改善 IGF-1、sFlt-1 对 HDCP 疾病控制的重要性, 均与本研究结果相符。

研究进一步探究了 HDCP 患者血管内皮功能, NO、ET-1 可以通过调节血管活性物质来发挥调节血管紧张性、抵抗炎症等一系列作用, 内皮源型 NO 主要起到内皮舒张的作用, ET-1 则主要起到收缩血管的作用, ET-1 升高、NO 降低均会引起内皮功能障碍。本研究发现, 治疗后两组 HDCP 患者 NO 升高, ET-1 下降, 联合用药组 NO 高于对照组, ET-1 低于对照组, 提示了硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HDCP 可以通过提高 NO、降低 ET-1 来恢复血管内

皮功能,降低血压。HDCP 患者高血压若得不到控制,极易导致早产、宫内窘迫、胎盘早剥等不良妊娠结局。而硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HD-CP,小动脉痉挛得到缓解,孕妇高血压得到控制。联合组顺产人数多于对照组,早产率低于对照组,提示了二者联用可以降低早产、新生儿窒息和先兆子痫的发生风险,继而减少不良妊娠结局,与朱艳菊等^[15]结果相似。两组不良反应比较,差异无统计学意义,说明药物具备良好安全性,临床可推广。研究局限于样本来源和样本量,结果还需全面验证,拟在下一阶段开展多来源、多中心研究进行验证。

综上,硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗 HD-CP 疗效确切,可以上调 IGF-1、sFlt-1 表达水平,并通过增加 NO、降低 ET-1 来修复血管内皮损伤,有效控制高血压,降低早产率,且不会增加额外药物风险。

参考文献

[1] Dines V, Kattah A. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2020, 27(6): 531 - 539.

[2] 李丽,付强强. 中国妊娠期高血压疾病患病率的 Meta 分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14): 3378 - 3381.

[3] Lyu X, Zhang WY, Zhang JX, *et al.* Morbidity and maternal and infant outcomes of hypertensive disorder in pregnancy in China in 2018[J]. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2021, 23(6): 1194 - 1204.

[4] Henderson I, Quenby S. Gestational hypertension and childhood atopy: a millennium cohort study analysis[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2021, 180(8): 2419 - 2427.

[5] Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, *et al.* Chronic hypertension and pregnancy (CHAP) trial consortium. treatment for mild chronic hypertension during pregnancy[J]. *New England Journal of Medicine*,

2022, 386(19): 1781 - 1792.

- [6] Wu HZ, Cheng Y, Yu D, *et al.* Different dosage regimens of nifedipine, labetalol, and hydralazine for the treatment of severe hypertension during pregnancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2022, 41(2): 126 - 138.
- [7] 李艳红,乔江丽. 硝苯地平联合拉贝洛尔对妊娠期高血压疾病病人肾功能及血流动力学的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(3): 243 - 245, 257.
- [8] 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.
- [9] Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, *et al.* Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2021, 36(6): 1109 - 1117.
- [10] 王妍,王立媛,王静. 心痛定联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病效果及患者血清 IGF-1、HSP70 水平变化[J]. *山东医药*, 2021, 61(5): 72 - 75.
- [11] Vogtmann R, Heupel J, Herse F, *et al.* Circulating maternal sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a preeclampsia mouse model[J]. *Hypertension*, 2021, 78(4): 1067 - 1079.
- [12] 李庆华,肖凌艺,曹庆璞. Salusin- α 、VEGF、sFlt-1 水平与妊娠期高血压疾病患者围产结局相关性分析[J]. *河北医药*, 2022, 44(6): 852 - 855.
- [13] 徐吉雯,叶婧,乔允,等. 拉贝洛尔联合尼莫地平治疗妊娠期高血压疾病及对 PAP-PA、PLGF、sFlt-1 影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(9): 1388 - 1391.
- [14] 张贵英,赵楚楚,谢倡真. 拉贝洛尔联合脉络宁注射液对妊娠高血压综合征患者血清 ET、IGF-1 水平和妊娠结局的影响[J]. *中国性科学*, 2020, 29(5): 61 - 64.
- [15] 朱艳菊,于志伟,阚长利,等. 硝苯地平缓释片联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压临床疗效及对血清 LAP、APN 水平的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(22): 2775 - 2779.

(收稿日期:2022-09-09

修回日期:2022-10-12)