

丹参川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压疗效及对 LIF、Apelin 表达的影响*

王倩雅, 何仲贤, 王婵妮, 陈 翊

(广州市番禺区中心医院, 广东 广州 511400)

摘要: **目的** 观察丹参川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压的临床效果及对 LIF、Apelin 表达的影响。**方法** 选择妊娠期高血压孕妇 88 例, 随机分为研究组和对照组各 44 例。对照组采用硫酸镁+拉贝洛尔+尼莫地平治疗, 研究组在此基础上加用丹参川芎嗪注射液, 连续治疗 14 d。比较 2 组患者的治疗效果、治疗前后的收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、24 h 尿蛋白水平、治疗前后的血清白细胞抑制因子(leukocyte inhibition factor, LIF)和脂肪因子 Apelin 水平的变化情况; 并比较 2 组用药期间不良反应发生情况。**结果** 研究组治疗总有效率, 86.36%, 明显高于对照组 68.18% ($\chi^2=4.14, P=0.04$); 研究组孕妇的收缩压、舒张压、平均动脉压均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组心率、24 h 尿蛋白水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组血清 LIF 水平明显高于对照组, Apelin 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 2 组的不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 丹参川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压疾病可有效控制血压, 减少 24 h 尿蛋白, 调节 LIF、Apelin 水平, 安全可靠。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 妊娠期高血压; LIF; Apelin

中图分类号: R271.9

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0055-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.015

妊娠期高血压疾病(HDCP)主要发生在妊娠中晚期, 流行病学统计我国 HDCP 发生率为 9.5%^[1]。HDCP 可导致孕妇出现血压剧增、肢体水肿、蛋白尿、血液稠度增加及视力退变等表现, 严重患者可伴有呕吐、头痛、恶心, 甚至出现心肾功能衰竭或抽搐昏迷等症状, 严重威胁着母婴的生命健康, 是引起我国孕妇死亡的第 2 大疾病^[2]。目前临床常用降压及解痉药进行治疗, 目的是控制子痫, 改善母婴结局。硫酸镁为目前治疗妊娠期高血压疾病的首选药物, 对于中度及以上的妊高症, 硫酸镁解痉效果好, 但对血压控制疗效不佳, 尼莫地平属钙离子拮抗剂, 可改善脑部缺氧及血液循环, 增大使用量能够发挥降低血压的作用^[3]。目前中西医结合在治疗妊娠期高血压疾病方面体现出一定优势。笔者在西药治疗基础上联合丹参川芎嗪注射液治疗 HDCP, 疗效满意, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选取我院 2016 年 3 月到

2017 年 7 月间收治的妊娠期高血压患者 88 例, 纳入标准: ①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)》关于 HDCP 诊断标准^[4]; ②妊娠 20 周以后首次出现高血压患者; ③单胎妊娠孕妇; ④自愿参加并签署知情同意书。

排除标准: ①孕前合并糖尿病、高血压等疾病; ②合并恶性肿瘤; ③孕前伴有严重心脑血管、肝肾肺等器官组织疾病。

使用随机数字表法将所有患者分为研究组和对照组, 每组各 44 例。研究组孕妇平均年龄 (27.33 ± 5.64) 岁, 平均动脉压 (106.83 ± 9.28) mmHg, 初产妇 27 例, 经产妇 17 例, BMI (25.34 ± 1.26) kg/m², 平均产检次数 (1.31 ± 0.54) 次; 对照组孕妇平均年龄 (28.29 ± 4.69) 岁, 平均动脉压 (108.48 ± 8.37) mmHg, 初产妇 30 例, 经产妇 14 例, BMI (25.71 ± 1.34) kg/m², 平均产检次数 (1.36 ± 0.62) 次。2 组孕妇一般资料相比无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

收稿日期: 2018-04-10

* 基金项目: 广州市卫生科技计划项目(2014YYD0761)

第一作者简介: 王倩雅(1982-), 女, 主治医师, 从事妇产科疾病诊治工作。

1.2 方法 对照组用药:5%葡萄糖溶液 100 mL+硫酸镁 5 g,静脉滴注 30 min,后给予硫酸镁 20 g+5%葡萄糖溶液 1 000 mL 静脉滴注,1.5 g/h,监测孕妇血液 Mg^{2+} 浓度,腱反射等避免 Mg^{2+} 中毒;15%葡萄糖溶液 250 mL+盐酸拉贝洛尔(江苏迪赛诺制药有限公司生产,H32026120)50 mg 静脉滴注,1 次/d;静脉滴注尼莫地平注射液(宁波天衡制药有限公司,H20067521,4 mg)治疗,12 mg/次,1 次/d,滴注前与 500 mL 0.9% NaCl 溶液混合,滴速控制在 0.5~1.0 mg/h。研究组在此基础上以丹参川芎嗪注射液(贵州拜特制药有限公司生产,批号:20060808,5 mL/支)10 mL+250 mL 生理盐水静脉滴注,1 次/d。嘱咐患者用药注意事项并定期检测血压。两组患者均连续用药 14 d。

1.3 观察指标 ① 2 组患者治疗效果;② 2 组治疗前后的收缩压、舒张压、平均动脉压、心率及 24 h 尿蛋白水平;③ 2 组治疗前后 LIF、Apelin 水平变化。

1.4 疗效标准及检测方法 参考文献^[5],根据患者临床症状缓解程度将治疗效果分为:①治愈:治疗后血压范围正常,临床症状完全消失;②有效:治疗后血压范围正常,临床症状明显改善或消失;③显效:治疗后血压范围基本正常,临床症状得到控制。④无效:治疗后血压范围持续异常,临床症状无缓解或加重。治疗总有效率=(治愈例数+有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100.0\%$ 。开始治疗前 1 d 及完成治疗后第 1 d,于清晨抽取外周静脉血液 4 mL,采用酶联免

疫法测定血液标本中 LIF、Apelin 的水平,试剂盒由上海基免实业有限公司提供,检测过程严格按照使用说明书进行。

1.5 统计学方法 使用 SPSS21.0 专业统计学软件进行数据分析,年龄、BIM、平均动脉压、LIF、Apelin 等计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用重复测量方差分析进行检验,所有的计数资料如性别、治疗有效率等用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗总有效率的比较 研究组治愈率和治疗总有效率均明显高于对照组 ($\chi^2=4.14$, $P=0.04$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗总有效率的比较 $n(\%)$

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	44	6 (13.65)	9 (20.45)	15 (34.09)	14 (31.82)	68.18
研究组	44	11 (25.00)	16 (36.36)	11 (25.00)	6 (13.64)	86.36
P	-					0.04
χ^2	-					4.14

2.2 2 组患者治疗前后收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、24h 尿蛋白水平的比较 治疗后研究组收缩压、舒张压、平均动脉压均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组心率、24 h 尿蛋白水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后收缩压、舒张压、平均动脉压、心率及 24h 尿蛋白水平的比较($\bar{x}\pm s$, $n=44$)

组别		收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	平均动脉压/mmHg	心率/次	24h 尿蛋白/g
研究组	治疗前	149.85 $\pm$ 11.73	92.83 $\pm$ 11.32	106.83 $\pm$ 9.28	97.83 $\pm$ 12.84	4.34 $\pm$ 0.73
	治疗后	128.23 $\pm$ 11.45*	76.28 $\pm$ 9.42*	91.62 $\pm$ 8.48*	81.42 $\pm$ 12.11*	1.01 $\pm$ 0.93*
	P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	t	8.74	7.45	9.38	3.16	19.93
对照组	治疗前	147.85 $\pm$ 10.43	93.83 $\pm$ 9.41	108.48 $\pm$ 8.37	95.03 $\pm$ 13.86	4.24 $\pm$ 3.41
	治疗后	137.37 $\pm$ 12.43	85.28 $\pm$ 13.42	102.62 $\pm$ 8.48	88.72 $\pm$ 13.12	1.48 $\pm$ 0.87
	P	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00
	t	4.28	3.46	3.26	2.19	5.22

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

2.3 2 组患者血清 LIF、Apelin 水平的比较 治疗后研究组血清 LIF 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组血清 Apelin 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

HDCP 作为妊娠期常见并发症,大量临床研究已证实^[6-8],其发生可导致母婴严重并发症的发生,具有较高的疾病致死率,在我国是引起孕妇死亡的第二大

表 3 2 组患者血清 LIF 及 Apelin 水平的比较($\bar{x} \pm s$, n=44, ng/L)

组别		LIF	Apelin
对照组	治疗前	649.85±31.73	392.83±21.32
	治疗后	737.37±32.43	275.28±19.42
	P	0.00	0.00
	t	14.87	12.89
研究组	治疗前	647.85±20.43	393.83±29.41
	治疗后	774.37±21.43*	235.32±21.41*
	P	0.00	0.00
	t	12.48	14.85

注:与对照组治疗后比较,*P<0.05

疾病,同时可造成胎儿出现宫内窘迫、窒息等不良妊娠结局。其发病机制较复杂,目前还没有研究明确定论,随着对 HDCP 研究深入,其发生与血管内皮细胞损伤、肾素-血管紧张素系统、细胞间信号传导异常及免疫功能降低和遗传等因素有关^[9]。硫酸镁是妊娠期高血压治疗的基础药物之一,主要通过降低骨骼肌乙酰胆碱的释放抑制骨骼肌收缩,调节血管内外离子浓度达到血管解痉作用,增加机体供氧减轻损伤,目前是中重度妊娠期高血压患者的首选治疗药物^[10]。

由于妊娠期女性特殊生理学特点,硫酸镁对血压控制效果不足。临床中降压药物较多,但考虑到对胎儿的影响,目前仍需安全有效的治疗药物。尼莫地平是临床公认的脑保护剂,属于 Ca^{2+} 拮抗剂,具有较高的血脑屏障透过率,能够抑制 Ca^{2+} 内流和提高 Ca^{2+} -ATP 酶活性双重作用,加快胞内 Ca^{2+} 流出,维持 Ca^{2+} 通道稳定,实现扩张脑部血管和促进脑组织血液循环,目前主要用于治疗缺血性脑血管疾病,研究表明其增加到一定使用剂量时,能够显著增加冠脉血流量,降低血压^[11]。拉贝洛尔是肾上腺受体阻滞剂,选择性阻滞 α 、 β 受体,进而降低外周血管阻力,扩张血容量,同时降低心率及心肌耗氧量,缓解冠脉痉挛,避免子痫及心衰,减少胎儿宫内窘迫的发生^[12]。

目前尚未清楚妊娠期高血压疾病的发病机制,多数学者认为与螺旋动脉重铸障碍及滋养细胞对子宫内皮侵入过浅有关。相关研究表明,母胎界面产生的多种细胞因子在妊娠过程中具有重要调节作用,其中 LIF 是较为重要的因子之一,其调控异常会导致异位妊娠、习惯性流产及妊娠期高血压等病理妊娠过程^[13]。LIF 可增强尿激酶型纤溶酶及金属蛋白酶的活性,促进二者发挥水解细胞外基质的作用,利于滋养

细胞侵入子宫内皮。此外 LIF 能上调粘附分子整合素 $\beta 1$ 的表达,发挥介导胚胎层纤连蛋白和粘蛋白与蜕膜细胞的相互作用,促进滋养细胞的增殖分化。LIF 可调节生理性滋养细胞浸润,诱导螺旋动脉重铸利于胎儿血供。当 LIF 水平降低时,胎盘缺血缺氧,反馈性刺激机体相关细胞因子,引发血管痉挛及内皮损伤进而发生蛋白尿及高血压等。Apelin 是目前新发现的活性多肽之一,其受体在胎盘合体滋养细胞、细胞滋养细胞及血管内皮细胞中表达最高,其与血管内皮细胞受体结合后能发挥诱导 NO 的产生及释放过程,而后者能有效降低血压。此外有研究指出^[14-16],妊娠期高血压会导致血管内皮细胞受损,使得 Apelin 直接与血管平滑肌 APJ 受体结合,发挥升压效应。

丹参川芎嗪注射液主要含有丹参素及盐酸川芎嗪,注射后迅速进入心、脑等血液循环丰富的组织。目前认为该药物具有抗凝、扩张微小动脉、加速红细胞运动速度等作用,此外还能发挥抗氧化、拮抗钙离子、抗菌等功效,故认为其能保护内皮细胞完整性。此外有研究指出,川芎嗪可通过拮抗钙离子同时抑制血栓烷 A 样物质活性进而增加胎盘血流,避免影响胎儿发育^[17]。本研究结果显示,研究组治愈率和治疗总有效率均明显高于对照组;研究组收缩压、舒张压、平均动脉压均低于对照组;研究组心率、24 h 尿蛋白水平均明显低于对照组;研究组血清 LIF 水平明显高于对照组,Apelin 水平明显低于对照组。说明尼莫地平联合丹参川芎嗪注射液对 HDCP 患者疗效确切,其机制可能与降低孕妇 LIF、Apelin 的表达有关。目前关于二者用药的安全性相关报道较少,本研究中 2 组孕妇不良反应发生情况差异无统计学意义,说明二者联用安全可靠。

综上所述,尼莫地平联合丹参川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压疾病,可有效控制血压,减少 24 h 尿蛋白,调节 LIF、Apelin 水平。但本研究中所选样本量过少,此结论有待大样本多中心研究进行证实。

参考文献:

- [1] 王莹. 硝苯地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015(6): 791-792.
- [2] 单秀玲. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压的疗效[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 11(2): 150-152.

(下转第 60 页)

- pausal women with early breast cancer;menstruation and pregnancy outcomes [J]. Annals of oncology,2013,24(1): 133-138.
- [8] 黄碧波. 加味逍遥汤治疗肝郁血虚脾弱型月经不调的临床效果探讨[J]. 中国卫生标准管理,2017(21):100-102.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试用)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:273.
- [10] 何建国,于赞. 通窍活血汤+益气生血汤联合西药治疗气滞血瘀、肝肾阴虚慢性再生障碍性贫血 19 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2015,36(3):29-31.
- [11] 王新占. 自拟汤药联合西药治疗短暂性脑缺血发作 40 例疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2012,15(6): 85-86.
- [12] 邱二娟. 八珍益母丸联合西药治疗气血两虚型月经不调疗效观察[J]. 新中医,2014,45(8):105-106.
- [13] 肖漫江. 加味逍遥汤联合西药治疗肝郁血虚脾弱型月经失调的临床疗效及不良反应 [J]. 世界临床医学,2017, 11(9):155.
- [14] 石春莲. 加味逍遥汤联合西药治疗月经不调(肝郁血虚脾弱型)临床疗效观察[J]. 延边医学,2015,20(4):9-10.
- [15] 甘琴霞. 加味逍遥汤联合西药治疗肝郁血虚脾弱型月经不调疗效观察 [J]. 泰山医学院学报,2015,29(11): 1288-1289.
- [16] 王晓静,腰向颖. 中药周期疗法治疗卵巢早衰 40 例临床观察[J]. 中医临床研究,2013(16):86-87.
- [17] 刘三洪,韩冰,宋殿荣. 韩冰教授治疗肾虚血瘀型月经不调验案举隅[J]. 中医药导报,2017(10):13-16.
- [18] 王建琴,邵芳. 中医体质调理辨证治疗育龄女性月经不调的效果观察 [J]. 临床医学研究与实践,2017,2(21): 118-119.
- [19] 韩振华,康乐,李向阳,等. 桃红四物汤加减联合针灸治疗早期股骨头坏死疗效观察[J]. 陕西中医,2017,38(12): 1736-1738.
- [20] 周冬梅,陈拥军. 加服加味桃红四物汤减少药物流产后阴道出血的临床观察 [J]. 中国计划生育学杂志,2003, 11(11):689.
- [21] 常旭东. 左归丸合桃红四物汤加减治疗原发性骨质疏松症 85 例疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗,2012,23(8): 1144-1145.

(上接第 57 页)

- [3] 唐桂兰. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠期高血压疾病的疗效观察 [J]. 白求恩医学院学报,2012,10(6):492-493.
- [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(2012 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012,47(6):476-480.
- [5] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015(10):886-893.
- [6] 隋珍,邵彩华. 复方丹参注射液联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对血清 ET-1、NO、Hey 和 vWF 水平的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(17):4055-4058.
- [7] 郭锐,赵高峰,封臻,等. 丹红注射液对急性脑梗死患者疗效及血清 MMP-9 的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010,13(24):17-19.
- [8] 周毅,杨建权,王恒,等. 围术期应用尼莫地平对面肌痉挛患者面神经微血管减压术后并发症的影响 [J]. 广西医科大学学报,2017,34(5):773-776.
- [9] 常秀会. 甲基多巴联合胍苯哒嗪治疗妊娠期高血压疾病的临床效果观察[J]. 中国医学创新,2011,20(20):36-37.
- [10] 陈素琴. 硝苯地平联合丹参治疗轻中度妊娠期高血压综合征的疗效及对凝血功能和血液流变学的影响[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(3):73-75.
- [11] 阮琦,区淑珍. 甲基多巴联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压的疗效观察及其机制探讨 [J]. 岭南心血管病杂志, 2016,22(4):446-448.
- [12] 郑海娜. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠期高血压的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志,2017(S2):81-82.
- [13] 周红林. 拉贝洛尔治疗 50 例妊娠高血压临床疗效及对分娩结局的影响 [J]. 航空航天医学杂志,2014(11): 1572-1573.
- [14] 岳建农,刘忠和. 丹参注射液联合 33%硫酸镁治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国药房,2013(36):3430-3432.
- [15] 刘金柱,王铁,赵远贵. 丹参川芎嗪注射液对老年不稳定型心绞痛患者的疗效和对血清 hs-CRP、血脂的影响[J]. 中药药理与临床,2015(4):237-239.
- [16] 肖丽,赵梅花,刘香环. 丹参川芎嗪注射液对妊娠期高血压模型大鼠的疗效及胎盘细胞 Cyclin B1 和 p21 蛋白的影响[J]. 中国生化药物杂志,2014(6):55-58.
- [17] 张玉森,王红莲,周宏斌,等. 丹参川芎嗪注射液对缺血性卒中患者血流变及外周血 BCL-2、BAX、Caspase-3 蛋白水平的影响[J]. 中药材,2015,38(9):2003-2005.