硝苯地平联合阿司匹林对妊娠期高血压患者血管内皮功能及母婴结局的影响

郑玉霞，高艳霞
（抚顺矿务局总医院妇产科，抚顺 113008）

摘要：目的 研究硝苯地平联合阿司匹林对妊娠期高血压患者血管内皮功能及母婴结局的影响。**方法** 选取2016年3月至2017年2月我院收治的妊娠期高血压患者60例，随机分为联合组（$n=33$）和对照组（$n=27$）。对照组口服阿司匹林100 mg/次，一日1次，联合组在对照组基础上口服硝苯地平10 mg/次，一日2次。所有患者均连续治疗2周。比较两组患者临床疗效，以及治疗前后血管内皮功能［内皮素-1（ET-1）］和一氧化氮（NO）水平］，血压水平，母婴结局（胎儿窒息、胎儿窘迫、胎儿死亡、出血、早产）以及不良反应。**结果** 联合组治疗后总有效率（90.91%）高于对照组（59.26%，$P<0.01$）。两组患者治疗后ET-1水平低于治疗前（$P<0.01$），NO水平高于治疗前（$P<0.01$），其中联合组的ET-1水平低于对照组（$P<0.01$），NO水平高于对照组（$P<0.01$）。两组患者治疗后收缩压、舒张压水平低于治疗前（$P<0.01$），其中联合组的收缩压、舒张压水平低于对照组（$P<0.01$）。联合组（9.09%）妊娠不良结局发生率低于对照组（37.04%，$P<0.01$）。联合组（6.06%）不良反应发生率低于对照组（29.63%，$P<0.05$）。**结论** 硝苯地平联合阿司匹林治疗妊娠期高血压患者，能有效降低患者血压水平，改善血管内皮功能和母婴结局，安全性较高。

关键词：硝苯地平；阿司匹林；妊娠期高血压；血管内皮功能；母婴结局
中图分类号：R544.1；R972；R973.$^{+}$2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)11-0774-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.011

Effect of the nifedipine combined with aspirin on vascular endothelial function in gestational hypertension patients and the maternal and neonatal outcome

ZHENG Yu-xia, GAO Yan-xia
(*Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Fushun Mining Bureau, Fushun 113008, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effect of the nifedipine combined with aspirin on vascular endothelial function and the maternal and neonatal outcome in gestational hypertension（GH） patients. ***Methods*** A total of 60 patients with GH from March 2016 to February 2017 in our hospital were randomly divided into combination group（$n=33$） and control group（$n=27$）. The control group was treated with aspirin（100 mg/time, once a day）, and the combination group was additionally given nifedipine（10 mg/time, twice a day） on the basis of control group. The clinical efficacy, vascular endothelial function［endothelin-1（ET-1） and nitric oxide（NO） levels］, blood pressure level, maternal and neonatal outcome（fetalasphyxia, fetal distress, fetal death, bleeding, premature delivery） and adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total efficacy rate of the combination group（90.91%） was higher than that of the control group（59.26%, $P<0.01$）. After treatment, the ET-1 level of the combination group was lower than that of the control group（$P<0.01$）, and the NO was higher than the control group（$P<0.01$）. The systolic and diastolic blood pressure of the two groups after treatment were lower than those before treatment（$P<0.01$）, and the systolic and diastolic blood pressure of the

收稿日期：2018-07-26；**修回日期：**2018-09-05
作者简介：郑玉霞，硕士，副主任医师，主要从事产科临床工作。

combination group were lower than those of the control group after treatment（$P<0.01$）. The incidence of maternal and neonatal outcome in the combination group（9.09%） was lower than that in the control group（37.04%, $P<0.01$）. The incidence of adverse reactions in the combination group（6.06%） was lower than that in the control group（29.63%, $P<0.01$）. ***Conclusion*** Nifedipine combined with aspirin can effectively reduce the blood pressure of GH patients, and improve their vascular endothelial function including maternal and neonatal outcome.

Key words: nifedipine; aspirin; gestational hypertension; vascular endothelial function; maternal and neonatal outcome

在妊娠晚期中，妊娠期高血压属于较为常见的一种疾病，是临床母婴致死的重要因素[1]。妊娠期高血压患者常伴有头晕、眼花、恶心等症状，同时会出现血压异常上升、尿蛋白增加。本病发病机制在目前尚不明确，大部分研究者认为该病和血管内皮功能受损有关[2]。当前妊娠期高血压的治疗多以降压、解痉为主，其中硫酸镁的解痉作用较好，但单用硫酸镁，一旦停用极有可能出现血压反跳，再次加大药物使用量，导致镁中毒[3]。阿司匹林的降压效果较为显著，但单用难以满足临床整体疗效[4]。硝苯地平属钙拮抗剂，能降低血压、缓解动脉痉挛。本文就硝苯地平联合阿司匹林对妊娠期高血压患者血管内皮功能及母婴结局的影响进行分析，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2016 年 3 月至 2017 年 2 月我院妇产科收治的妊娠期高血压住院患者 60 例。纳入标准：①临床诊断符合《妇产科学》中关于妊娠期高血压的诊断标准[5]；②单胎妊娠；③依从性较好，能配合医护人员完成本次研究。排除标准：①曾患高血压、糖尿病；②过敏体质或对本次研究药物存在过敏；③肝肾疾病者；④不稳定型心绞痛。本次研究已获得我院伦理委员会批准实施，同时患者及家属签署知情同意书。

1.2 药品

阿司匹林肠溶片，商品名：拜阿司匹灵，拜耳医药保健有限公司生产，生产批号：20160114，规格：100 mg×30 片 / 盒。硝苯地平，广州市香雪制药股份有限公司生产，生产批号：20160121，规格：10 mg×100 片 / 盒。

1.3 分组与方法

根据随机数字表法将患者分为联合组（n = 33）和对照组（n = 27）。所有患者入院后均予以基础干预措施，包括解痉、降压、镇静、利尿等治疗，每天的钠摄入量少于 6 g，多食低脂肪奶制品、蔬菜、水果，使体质量指数保持在（18.5 ～ 24.9）kg/m^2。对照组在此基础上口服阿司匹林 100 mg/ 次，一日 3 次。联合组在对照组基础上口服硝苯地平 10 mg/ 次，一日 2 次。所有患者均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准

比较两组患者临床疗效，舒张压降低到 90 ～ 105 mmHg、收缩压降低到 140 mmHg 及以下，临床症状消失则为显效；舒张压、收缩压降低均不足 10 mmHg，同时未到达正常水平，临床症状改善则为有效；未达到以上标准则为无效[6]。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 观察指标

分别在治疗前及治疗后 2 周抽取患者 5 ml 空腹静脉血，离心处理后，提取上清液，用放射免疫法检测内皮素 -1（ET-1）水平，硝酸还原酶法检测一氧化氮（NO）水平；使用水银柱式血压计测量血压水平，相隔 2 min 重复测量，最终取 2 次读数平均值；通过胎儿窒息、胎儿窘迫、胎儿死亡、出血、早产分析母婴结局；通过呕吐、恶心、发热、头晕分析两组患者不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件进行分析，计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较使用配对 t 检验，计数资料和等

级资料以例数或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验和秩和检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

联合组中初产妇 21 例，经产妇 12 例；年龄为 22 ～ 35 岁，平均（28.94±2.01）岁；孕周为 25 ～ 36 周，平均（29.14±1.02）周。对照组中初产妇 18 例，经产妇 9 例；年龄为 23 ～ 36 岁，平均（29.01±2.05）岁; 孕周为 24 ～ 37 周，平均（29.21±1.06）周。两组患者产次、年龄、孕周方面比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 临床疗效分析

表 1 显示，联合组治疗后显效率及总有效率高于对照组（$P < 0.01$）。

表 1 两组临床疗效比较［n(%)］

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups［n (%)］

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组（n=33）	25(75.76)**	5(15.15)*	3(9.09)**	30(90.91)**
对照组（n=27）	4(14.81)	12(44.44)	11(40.74)	16(59.26)

与对照组相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$

vs control group, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$

2.3 血管内皮功能分析

表 2 显示，两组患者治疗后 ET-1 水平低于治疗前（$P < 0.01$），NO 水平高于治疗前（$P < 0.01$），其中联合组的 ET-1 水平低于对照组（$P < 0.01$），NO 水平高于对照组（$P < 0.01$）。

2.4 血压水平分析

表 3 显示，两组患者治疗后收缩压、舒张压水平低于治疗前（$P < 0.01$），其中联合组的收缩压、舒张压水平低于对照组（$P < 0.01$）。

2.5 母婴结局分析

表 4 显示，联合组（9.09%）妊娠不良结局发生率低于对照组（37.04%，$P < 0.01$）。

2.6 不良反应分析

表 5 显示，联合组（6.06%）的不良反应发生率低于对照组（29.63%，$P < 0.05$）。

3 讨论

妊娠期高血压患者伴有尿酸、尿素氮水平上升，血浆蛋白降低，这是因为全身小动脉痉挛导致机体内脏器官血流运行放缓，微循环供血不足损伤组织器官。由于患者体内舒血管因子减少，缩血管因子增加，小动脉出现痉挛，血管腔狭窄，导致外周血

表 2 两组血管内皮功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of vascular endothelial function between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	ET-1/ng·L^{-1}		NO/mmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组（n=33）	93.34±8.72	51.93±5.02**△△	521.34±53.02	974.43±98.04**△△
对照组（n=27）	94.01±8.69	68.43±6.33△△	522.29±54.01	714.87±72.05△△

与对照组相比，** P<0.01；与同组治疗前相比，△△P<0.01

vs control group, ** P<0.01；*vs* before treatment in same group，△△P<0.01

表 3 两组血压水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：mmHg）

Table 3 Comparison of blood pressure between the two groups（$\bar{x}\pm s$，unit: mmHg）

组别	舒张压		收缩压	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组（n=33）	115.03±13.04	87.43±8.14**△△	172.35±15.43	128.54±9.04**△△
对照组（n=27）	116.07±12.98	102.76±9.43△△	171.49±15.51	143.05±11.43△△

与对照组相比，**$P < 0.01$；与同组治疗前相比，△△$P < 0.01$

vs control group, **$P < 0.01$；*vs* before treatment in same group，△△$P < 0.01$

表 4 两组母婴结局比较［n(%)］

Table 4 Comparison of maternal and infant outcomes between the two groups［n (%)］

组别	胎儿窒息	胎儿窘迫	胎儿死亡	出血	早产	合计
联合组(n=33)	0(0.00)	1(3.03)	0(0.00)	1(3.03)	1(3.03)	3(9.09)**
对照组(n=27)	1(3.70)	3(11.11)	0(0.00)	3(11.11)	3(11.11)	10(37.04)

与对照组相比， ** $P < 0.01$

vs control group, ** $P < 0.01$

表 5 两组不良反应比较［n(%)］

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups［n(%)］

组别	呕吐	恶心	发热	头晕	合计
联合组(n=33)	0(0.00)	1(3.03)	1(3.03)	0(0.00)	2(6.06)*
对照组(n=27)	2(7.41)	2(7.41)	3(11.11)	1(3.70)	8(29.63)

与对照组相比，*$P < 0.05$

vs control group, *$P < 0.05$

管阻力加大，从而升高血压水平，降低脏器组织血液灌注量，损伤血管内皮[7-8]。研究显示，血管内皮细胞受损时能导致血小板聚集，加大血液黏度，且血栓在微血管中形成，导致器官组织缺血症状加剧[9]。

阿司匹林能调节血栓素和前列环素比值，改善血管在缩血管活性物质中的敏感性，从而降低外周阻力、扩张血管，降低血压水平，缓解组织受损程度[10-11]。但单用阿司匹林治疗临床疗效有限。硝苯地平能调节血管平滑肌和心肌钙离子 (Ca^{2+}) 的膜转运，抑制 Ca^{2+} 内流，防止钙超过承载力，对心肌细胞具有直接保护作用，且能激活 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶，促使全身血管扩张[12]。相关研究显示，妊娠期高血压患者经硝苯地平联合阿司匹林治疗，能有效降低患者血压水平，扩张全身血管，改善临床症状[13]。本研究结果显示，妊娠期高血压患者予以硝苯地平联合阿司匹林治疗后，患者收缩压、舒张压水平均明显降低，且降低的效果优于单纯阿司匹林治疗者。究其原因主要是因为阿司匹林能阻碍血小板聚集，硝苯地平能保护心肌细胞受损，两药联用能增强治疗有效性。

NO 为血管内皮细胞生成的舒血管因子，能保证胎盘 - 胎儿循环为低阻力状态，有助于胎儿正常成长发育。ET-1 属于血管内皮细胞生成的缩血管因子，能和 ET 受体相结合发挥收缩血管功能。本研究结果发现，妊娠期高血压患者予以硝苯地平联合阿司匹林治疗后，患者 ET-1 水平显著降低，NO 水平显著上升，且改善效果优于单纯阿司匹林治疗者，提示联合治疗能缓解血管内皮受损程度，有助于内皮细胞功能的改善。究其原因主要是因为在妊娠期高血压患者中使用硝苯地平能有效调节血压，松弛子宫平滑肌，改善体内微循环，从而降低血管内皮功能受损程度[14]。

本研究还发现，硝苯地平联合阿司匹林治疗者的不良妊娠结局发生率和不良反应发生率低于单纯阿司匹林治疗者，提示联合治疗不但能增强临床疗效，同时能降低不良妊娠结局发生率和不良反应发生率，有助于改善母婴结局。这可能是因为硝苯地平起效较为缓慢，在用药期间的浓度变化不会导致血压剧烈波动，可避免血压降低过快而导致的反射性交感神经兴奋等反应，因此安全性较高。

4 结论

总之，硝苯地平联合阿司匹林治疗妊娠期高血压患者，能有效降低患者血压水平，增强临床有效性，改善患者血管内皮功能和母婴结局，安全性较高。

参考文献：

[1] 郑冬梅, 李升华, 王娟, 等. 妊娠期高血压疾病对新生儿出生结局及脐动脉血流的影响[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(9): 757-759.

[2] 李燕, 楼月兰. 妊娠期高血压严重程度对母儿结局的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(15): 2319-2321.

[3] 戴小萍. 硫酸镁联合硝苯地平缓释片治疗妊娠期高血压综

合征的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1018-1021.
[4] 王慧娟, 唐淑稳. 肝素联合阿司匹林用于不明原因复发性流产患者效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(32): 89-91.
[5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-70.
[6] 许娜. 中西医结合治疗妊娠期高血压临床疗效及对凝血酶的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 761-763.
[7] Agius A, Sultana R, Camenzuli C, *et al*. An update on the genetics of pre-eclampsia[J]. Minerva Ginecol, 2018, 70 (4): 465-479.
[8] Banoth P, Chaudhary K. Proteinuria: A presenting manifestation of mirror syndrome in pregnancy[J]. Clin Nephrol, 2018, 90 (1): 60-63.
[9] Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, *et al*. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2018, 27(8): 1312-1320.
[10] 姚硕, 吴焕, 余艳红. 妊娠早中期服用阿司匹林对子痫前期高危人群预防作用的系统性评价[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(6): 868-873.
[11] 申南, 李光辉, 张为远. 小剂量阿司匹林预防妊娠期高血压疾病研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(7): 587-589.
[12] 高宇, 折瑞莲, 黎燕. 硫酸镁联合硝苯地平治疗对妊娠期高血压疾病患者血清 Hcy 和 CRP 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(6): 859-861.
[13] 余晓梅, 桂定清. 硫酸镁联合酚妥拉明及硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的临床效果分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(23): 6137-6138, 6141.
[14] 高玉洁. 硫酸镁联合硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者抗氧化能力及血液流变学的影响观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(6): 1026-1028.

（责任编辑：赵绪韬）

广 告 索 引

封二 石家庄四药有限公司
封三 辰欣药业股份有限公司
前插 1 山东罗欣药业集团股份有限公司
前插 2 江苏豪森药业股份有限公司
前插 3 合肥立方制药股份有限公司