

乌拉地尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压对母婴结局及孕妇肾功能的影响

肖晓超 刘文思

黑龙江省佳木斯市妇幼保健院妇产科, 黑龙江佳木斯 154007

[摘要] 目的 探讨乌拉地尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压对母婴结局、孕妇肾功能的影响。方法 选取我院 2019 年 2 月至 2020 年 10 月收诊的妊娠期高血压孕妇 100 例为对象, 随机数字表法分成对照组 50 例(硝苯地平联合常规治疗)和观察组 50 例(乌拉地尔、硝苯地平联合常规治疗), 比较两组的治疗总有效率、母婴结局、肾功能指标和药物不良反应发生率。结果 观察组治疗总有效率为 92.00%, 高于对照组的 76.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组的早产率为 6.00%, 剖宫产率为 26.00%, 产后出血率为 4.00%, 胎儿宫内窘迫率为 6.00%, 新生儿窒息率为 4.00%, 均低于对照组的早产率 22.00%、剖宫产率 46.00%、产后出血率 18.00%、胎儿宫内窘迫率 20.00%、新生儿窒息率 16.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组新生儿死亡率(0)与对照组(2.00%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组孕妇治疗 7 d 后的 24 h 尿蛋白量为(0.89±0.15)g 和 24 h 尿肌酐量为(6.87±1.24)mmol/L, 均低于对照组的 24 h 尿蛋白量(1.56±0.23)g 和 24 h 尿肌酐量(8.94±1.45)mmol/L, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组的药物不良反应总发生率(8.00%)与对照组(12.00%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 乌拉地尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压综合征疗效肯定, 可促进孕妇肾功能改善, 改善母婴结局。

[关键词] 妊娠期高血压综合征; 乌拉地尔; 硝苯地平; 硫酸镁; 肾功能; 母婴结局

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)30-0006-04

Effect of urapidil combined with nifedipine on maternal and fetal outcomes and maternal renal function in the treatment of gestational hypertension

XIAO Xiaochao LIU Wensi

Department of Obstetrics and Gynecology, Jiamusi Maternity and Child Health Care Hospital in Heilongjiang Province, Jiamusi 154007, China

[Abstract] Objective To explore the effect of urapidil combined with nifedipine on maternal and fetal outcomes and maternal renal function in the treatment of gestational hypertension. **Methods** A total of 100 pregnant women with gestational hypertension admitted to our hospital from February 2019 to October 2020 were randomly divided into the control group ($n=50$, nifedipine combined with routine treatment) and the observation group ($n=50$, urapidil, nifedipine combined with routine treatment). The overall response rate, maternal and fetal outcomes, renal function indicators and incidence rate of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.00%, which was higher than 76.00% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The premature delivery rate of 6.00%, cesarean section rate of 26.00%, postpartum hemorrhage rate of 4.00%, fetal distress rate of 6.00%, and neonatal asphyxia rate of 4.00% in the observation group were lower than the premature delivery rate of 22.00%, cesarean section rate of 46.00%, postpartum hemorrhage rate of 18.00%, fetal distress rate of 20.00% and neonatal asphyxia rate of 16.00% in the control group, and the difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). The neonatal mortality rate of 0 in the observation group was not significantly different from 2.00% in the control group ($P > 0.05$). The 24 h urinary protein (0.89±0.15) g and 24 h urinary creatinine (6.87±1.24) mmol/L after treatment for seven days in the observation group were lower than the 24 h urinary protein (1.56±0.23) g and 24 h urinary creatinine (8.94±1.45) mmol/L in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the total incidence of adverse drug reactions between the observation group (8.00%) and the control group (12.00%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Urapidil combined with nifedipine is effective in the treatment of gestational hypertension syndrome, which can improve the renal function of pregnant women and improve maternal and infant outcomes.

[Key words] Gestational hypertension syndrome; Urapidil; Nifedipine; Magnesium sulfate; Renal function; Maternal and fetal outcomes

妊娠期高血压综合征(Hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是妊娠期常见并发症之一,近年来发病率有所上升,尤其是伴随着肥胖、双胎妊娠孕产妇增多,妊娠期高血压综合征发病率明显升高^[1-3]。若未能及时干预治疗妊娠期高血压综合征,将会直接影响胎儿的健康发育,可能导致胎儿宫内生长受限及不良母婴结局等,影响母儿健康。目前产科临床上针对 HDCP 的治疗主要以降压、改善微循环、扩容、解痉等为主^[4],硫酸镁是常用的降压药物,疗效肯定。硝苯地平是钙离子通道阻滞剂,其能平稳的降低血压水平,缓解高血压引起的肾功能损伤^[5-6]。乌拉地尔是 $\alpha 1$ 受体阻滞剂,能通过阻断突触后膜 $\alpha 1$ 受体来降低外周血管的阻力,从而达到降压的效果^[7]。近年来不少文献报道指出三药联合应用治疗 HDCP 能取得满意的疗效,改善母体状态和妊娠结局。本研究旨在分析硫酸镁、硝苯地平联合乌拉地尔治疗妊娠期高血压综合征的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院产科 2019 年 2 月至 2020 年 10 月收诊的妊娠期高血压综合征患者 100 例为对象,纳入标准^[8]:①符合《妇产科学》中关于妊娠期高血压综合征的诊断标准;②单胎妊娠孕妇;③孕妇年龄 20~34 岁;④对本研究药物无过敏者;⑤签署知情同意书。排除标准^[9]:①合并妊娠期糖尿病、心脏病、慢性肾病等其他妊娠期合并症和病史者;②妊娠前有高血压、糖尿病病史者;③既往有巨大儿分娩史、流产史、早产史者;④临床资料不完整者。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准。将筛选的 100 例孕妇以随机数字表法分为两组,对照组有 50 例,年龄 24~33 岁,平均(28.93±3.12)岁;初产妇 29 例,经产妇 21 例;孕龄 27~38 周,平均(33.22±2.20)周;高血压严重程度:轻度 21 例,中度 24 例,重度 5 例。观察组有 50 例,年龄 22~34 岁,平均(29.12±3.23)岁;初产妇 30 例,经产妇 20 例;孕龄 27~37 周,平均(33.34±2.23)周;高血压严重程度:轻度 20 例,中度 24 例,重度 6 例。两组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组孕妇入院后立即给予对症支持治疗,主要包括合理扩容、镇静解痉、鼻导管低流量持续吸氧等,在此基础上,对照组孕妇给予硫酸镁和硝苯地平治疗,选择硫酸镁注射液(扬州中宝药业股份有限公司,国药准字 H32024805 规格:10 mL:2.5 g)15 g 与 500 mL 5%葡萄糖注射液[回音必集团(江西)东亚制药有限公

司,国药准字 H36020314,规格:100 mL:5 g]混合后静脉滴注,每日 1 次;硝苯地平控释片(商品名:拜新同,拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20180025,规格:30 mg×7 s)口服 30 mg/次,每日 1 次,持续用药 1 周。观察组孕妇在对照组的的治疗基础上加用盐酸乌拉地尔注射液治疗,选择盐酸乌拉地尔注射液(商品名:亚宁定,TakedaAustriaGmbH,进口药品注册证号 H2016 0363,规格:安瓿,5 支/盒)100 mg 与 30 mL 生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,国药准字 H51021158,规格:500 mL:4.5 g)混合后给予患者微量静脉泵入,初始泵入速度为 2 mg/h,根据孕妇的反应逐渐加速到 9 mg/h,每日 1 次,持续用药 1 周。

1.3 观察指标及评价标准

①疗效判定。痊愈:治疗 1 周后孕妇的舒张压、收缩压、尿蛋白均恢复到正常水平,尿蛋白阴性,跟踪随访孕妇顺利分娩。显效:治疗 1 周后孕妇的收缩压降低超过 30 mmHg,舒张压降低超过 15 mmHg,尿蛋白阴性,跟踪随访胎儿成熟后分娩;好转:治疗 1 周后收缩压和舒张压都有所下降,但降低不足 10 mmHg,且尿蛋白为阳性;无效:治疗 1 周后血压、尿蛋白均无明显变化。治疗总有效率=(痊愈+显效)例数/总例数×100%。②母婴结局。跟踪随访到分娩,记录两组的母婴结局,包括:早产率、剖宫产率、产后出血率、胎儿宫内窘迫率、新生儿窒息率、新生儿死亡率。③肾功能指标。治疗前、治疗 7 d 后采集全天 24 h 的尿液标本,检测 24 h 尿蛋白量和 24 h 尿肌酐量。④安全性指标。记录两组孕妇用药治疗期间的药物不良反应发生状况,主要有心悸、胸闷、头晕、恶心呕吐等。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇总有效率比较

观察组的总有效率为 92.00%,高于对照组的 76.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组孕妇总有效率比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效
观察组	50	20(40.00)	26(52.00)	3(6.00)	1(2.00)	46(92.00)
对照组	50	14(28.00)	24(48.00)	8(16.00)	4(8.00)	38(76.00)
χ^2 值						4.762
P 值						0.029

表 2 两组母婴结局比较[n(%)]

组别	n	早产	剖宫产	产后出血	胎儿宫内窘迫	新生儿窒息	新生儿死亡
观察组	50	3(6.00)	13(26.00)	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	0
对照组	50	11(22.00)	23(46.00)	9(18.00)	10(20.00)	8(16.00)	1(2.00)
χ^2 值		5.316	4.340	5.005	4.332	4.000	1.010
P 值		0.021	0.037	0.025	0.037	0.046	0.315

表 3 两组孕妇肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白量(g)				24 h 尿肌酐量(mmol/L)			
		治疗前	治疗 7 d 后	t 值	P 值	治疗前	治疗 7 d 后	t 值	P 值
观察组	50	2.59±0.32	0.89±0.15	34.014	0.000	10.45±2.11	6.87±1.24	10.343	0.000
对照组	50	2.55±0.34	1.56±0.23	17.054	0.000	10.41±2.10	8.94±1.45	4.073	0.000
t 值		0.606	17.253			0.095	7.672		
P 值		0.546	0.000			0.925	0.000		

2.2 两组母婴结局比较

两组早产率、剖宫产率、产后出血率、胎儿宫内窘迫率、新生儿窒息率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组新生儿死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组孕妇肾功能指标比较

治疗 7 d 后,两组的 24 h 尿蛋白量和 24 h 尿肌酐量均有明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗 7 d 后的 24 h 尿蛋白量和 24 h 尿肌酐量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组孕妇药物不良反应发生率比较

两组的药物不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕妇药物不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	心悸	恶心呕吐	胸闷	头晕	总发生
观察组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	0	4(8.00)
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
χ^2 值						0.444
P 值						0.505

3 讨论

妊娠期高血压综合征是妊娠期的常见合并症,主要发病因素有胎盘因素和母体因素,其中胎盘因素主要是在胎盘形成发育过程中出现胎盘障碍,从而导致孕妇出现妊娠期高血压的相关症状;母体因素则主要是指孕妇合并糖尿病等造成微血管病变等,导致高血压的发生。妊娠期高血压综合征(HDCP)的主要病理特征表现为全身小动脉痉挛造成宫腔狭窄,血压升高,引起蛋白尿和水肿,全身脏器组织缺血缺氧损害,引发抽搐、脑水肿、昏迷、胎盘出血等并发症,引起多种妊娠期、围生期并发症,如导致胎儿宫内生长受限、妊娠晚期胎盘早剥、弥漫性血管内凝血等并发症,威胁母婴生命安全^[10]。因此,寻求安全有效的治疗方案,

促进胎儿在宫内的健康成长发育有重要意义。

目前我国产科临床上对 HDCP 的治疗以休息、镇静解痉、缓解抽搐、有指征的降压、利尿等为基本原则。硫酸镁是常用降压药物,其能缓解孕妇全身小血管痉挛症状,缓解全身器官组织的血液灌注,增加氧供,缓解器官组织的继发性损伤,改善胎盘的血液灌注,为胎儿成长发育提供所需的营养物质,促进胎儿在宫内的健康成长发育^[11-12],但硫酸镁单独应用的降压效果不佳。硝苯地平是钙离子通道阻滞剂,其通过阻断钙离子内流引起的血管平滑肌痉挛,从而缓解全身小血管痉挛症状,促进血压水平降低。在 HDCP 孕妇中,硝苯地平能改善胎盘血管的血液灌注,降低胎盘血管的血流灌注阻力,稳定胎盘功能,促进胎儿的健康生长发育。而且硝苯地平还具有保护肾功能的作用,其能保护肾小球小动脉,缓解肾小球小动脉的痉挛症状,改善肾的血液灌注,提高肾的滤过功能,从而起到保护肾功能、减少蛋白尿的目的^[13]。将硫酸镁与硝苯地平联合起来应用能提高降压效果,保护患者的肾功能,减少不良妊娠结局,且不会发生严重不良反应。

近年来随着 HDCP 的治疗逐渐转向多药联合治疗,以提高治疗效果,改善母婴结局。本研究中对观察组孕妇在硝苯地平、硫酸镁及对症支持治疗的基础上应用乌拉地尔治疗,结果显示观察组的总有效率高于对照组,且治疗 7 d 后的 24 h 尿蛋白量、24 h 尿肌酐量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);说明三药联合应用更有助于促进孕妇血压降低和肾功能改善。跟踪随访到分娩,观察组的早产率、剖宫产率、产后出血率、胎儿宫内窘迫率、新生儿窒息率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组新生儿死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。乌拉地尔是芳香基哌嗪类降压药物,其既能阻断血管突触后 $\alpha 1$ 受体,抑制交感神经对血管张力的影响,又能兴奋中枢 5-羟色胺 TA 受体,抑制交感神经反馈调节,从而

达到良好的降压效果,而且能预防反射性的心率加快现象^[14-15]。有临床研究指出,HDCP 孕妇由于凝血与抗凝、纤溶机制、血小板激活、血管内皮损伤等,导致异常的血液高凝状态,应用乌拉地尔治疗则能起到一定的抗血栓效果,有利于改善全身脏器组织的血液灌注和胎盘血液灌注,减少相关并发症发生。在 HDCP 孕妇的治疗中,乌拉地尔与硝苯地平、硫酸镁联合起来应用能发挥协同作用机制,从不同途径降低血压,并保护肾功能,且能改善胎盘血流灌注,促进胎儿的健康成长发育,改善母婴结局。本研究结果显示,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),联合用药的安全性较高。

综上所述,乌拉地尔联合硝苯地平、硫酸镁治疗妊娠期高血压综合征疗效肯定,有助于降低孕妇的血压水平,保护肾功能,且有利于促进胎儿生长发育,改善母婴结局,值得推广。

[参考文献]

- [1] 邱小军,陈英.血清胱抑素、尿酸、尿微量蛋白与妊娠期高血压疾病早期肾功能损害的相关性分析[J].中国当代医药,2020,27(11):170-172.
- [2] 刘金艳.硝苯地平联合硫酸镁对妊娠期高血压患者血压及妊娠结局的影响[J].中国民康医学,2020,32(19):123-125.
- [3] Chen YS,Shen L,Mai RQ,et al. Levels of microRNA-181b and plasminogen activator inhibitor-1 are associated with hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2014,8(5):1523-1527.
- [4] 庞秀贤,钱斌燕,罗建秀.硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠期高血压疾病产后降压作用分析[J].当代医学,2020,26(33):109-111.
- [5] 史春利.硝苯地平联合硫酸镁对孕妇妊娠期高血压及心、肾功能的影响[J].实用临床医药杂志,2020,24(6):109-112.
- [6] 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心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.
- [7] 姚燕丽,李冬冬.乌拉地尔联合盐酸川芎嗪注射液对妊娠期高血压患者血压改善及分娩结局的影响[J].北方药学,2018,15(10):87-88.
- [8] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:64-72.
- [9] 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.
- [10] 顾斯仪,金红梅.硫酸镁与硝苯地平分别联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压患者的影响[J].实用临床医药杂志,2020,24(17):127-129.
- [11] 薛婷婷.拉贝洛尔联合硫酸镁治疗中重度妊娠期高血压的效果及对肾功能的影响[J].北方药学,2020,17(6):29-30.
- [12] 赵金梅.拉贝洛尔联合硫酸镁对妊娠期高血压孕妇血清炎性因子、肾功能及分娩结局的影响[J].中国药业,2016,25(1):20-21,22.
- [13] 董丽华,王国华,祝巧阳.乌拉地尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压疾病对母婴结局、患者微环境炎症及肾功能的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(4):641-644.
- [14] 杨秀珍,林晓桃,刘华柳,等.乌拉地尔治疗妊娠期高血压疾病的效果观察[J].赣南医学院学报,2015,35(1):81-82,84.
- [15] 张栋,宋艳飞,陈凤燕.乌拉地尔联合硫酸镁与硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者血清 HMGB1、APN 水平及母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(8):1745-1747.

(收稿日期:2021-01-06)