

【文章编号】1006-6233(2020)08-1296-05

硫酸镁硝苯地平片联合地西洋对重度子痫前期患者 血压血清 sEng sFlt-1 水平和妊娠结局的影响

王红, 杨雯, 周燕, 李玉霞, 刘久英

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院妇产科, 湖北 武汉 430016)

【摘要】目的:探究硫酸镁、硝苯地平片(Nf)联合地西洋对重度子痫前期(S-PE)患者血压、血清可溶性内皮因子(sEng)、可溶性血管内皮生长因子受体1(sFlt-1)水平和妊娠结局的影响。**方法:**选取2018年6月至2019年6月我院收治的160例S-PE患者进行研究,按简单随机数字表法以1:1比例分为对照组与研究组,每组各80例。对照组患者使用硫酸镁+Nf进行治疗,研究组患者则在对照组基础上加用地西洋进行治疗。对比两组治疗1周后临床疗效,治疗前、治疗1周后24h血压情况[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、血清指标(sEng、sFlt-1)差异,并记录妊娠结局及治疗期间药物不良反应发生情况。**结果:**治疗1周后,研究组总有效率为92.50%,显著高于对照组81.25%($P<0.05$)。治疗1周后,两组患者24h SBP、24h DBP,血清sEng、sFlt-1水平较治疗前均显著降低,且研究组患者上述指标与同期对照组对比差异显著($P<0.05$)。随访患者妊娠结局,研究组患者妊娠结局优于对照组($P<0.05$);且治疗期间研究组患者药物不良反应率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**对于重度子痫前期患者,应用硫酸镁、硝苯地平片联合地西洋进行治疗,可有效改善患者血压、缓解血管内皮损伤,改善妊娠结局,且安全性较高,有较好的应用价值。

【关键词】 重度子痫前期; 硫酸镁; 硝苯地平; 地西洋; 血压; 妊娠结局

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.08.015

Effects of Magnesium Sulfate, Nifedipine Tablets Combined with Diazepam on Blood Pressure sEng and sFlt-1 and Pregnancy Outcomes in Patients with Severe Preeclampsia

WANG Hong, YANG Wen, ZHOU Yan, et al

(Wuhan Children's Hospital Wuhan Maternal and Child Health Hospital /
Tongji Medical College at Huazhong University of Science and
Technology, Hubei Wuhan 430016, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of magnesium sulfate, nifedipine tablets (Nf) combined with diazepam on blood pressure, serum soluble endoglin (sEng) and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) and pregnancy outcomes in patients with severe preeclampsia (S-PE). **Methods:** A total of 160 S-PE patients admitted to our hospital from June 2018 to June 2019 were selected for study. They were divided into control group and study group in a 1:1 ratio according to the simple random number table method, with 80 cases in each group. Patients in control group were treated with magnesium sulfate + Nf while patients in study group were additionally given diazepam on the basis of control group. The clinical efficacy after 1 week of treatment and 24h blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)] and serum indicators (sEng, sFlt-1) before treatment and 1 week after treatment were compared between the two groups, and the pregnancy outcomes and occurrence of adverse drug reactions during treatment were recorded. **Results:** 1 week after treatment, the total effective rate in study group was significantly higher than that in control group (92.50% vs 81.25%) ($P<0.05$). The levels of 24h SBP and 24h DBP, serum sEng and sFlt-1 in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, and the above

【基金项目】湖北省卫生健康委科研项目,(编号:WJ2017F041)

【通讯作者】刘久英

indicators in study group were significantly different from those in control group at the same period ($P < 0.05$). The pregnancy outcome follow-up revealed that in study group it was better than in control group ($P < 0.05$). The adverse drug reaction rate in study group was significantly lower than that in control group during treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with severe preeclampsia, the application of magnesium sulfate, nifedipine tablets combined with diazepam can effectively improve the blood pressure, alleviate vascular endothelial damage and promote pregnancy outcomes, and it has higher safety and better application value.

【Key words】 Severe preeclampsia; Magnesium sulfate; Nifedipine; Diazepam; Blood pressure; Pregnancy outcomes

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠特发疾病, 患者出现高血压、蛋白尿、水肿, 甚至抽搐、昏迷等, 严重危害母儿生命健康^[1], 我国 PE 发病率为 9%~10%, 且其发病率呈现上升趋势^[2]。PE 按病情严重程度可分为轻度和重度 PE (severe preeclampsia, S-PE), S-PE 造成患者死亡占妊娠相关死亡中的 10~16%^[3]。目前, 临床上暂无治疗 S-PE 患者的有效方法, 现有治疗方法是通过解痉、降压、镇静等治疗控制患者病情, 以延长孕期。硫酸镁是治疗 S-PE 常用解痉药物, 疗效得到肯定, 但有研究显示, 单用硫酸镁治疗降压缓慢, 短时间内不能有效控制或回复患者正常血压, 且增大用药剂量可增加硫酸镁中毒风险^[4]。硝苯地平片 (nifedipine, Nf) 是常见口服降压药, 可有效控制血压, 地西泮为镇静药物, 但有关三者联合用药治疗 S-PE

的报道鲜少。故本文主要探究硫酸镁、硝苯地平片、地西泮三者联用治疗 S-PE 患者的疗效, 研究结果详细如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月我院收治的 160 例 S-PE 患者进行研究, 按简单随机数字表法以 1:1 比例分为对照组与研究组, 每组各 80 例, 两组患者基线资料均衡可比 ($P > 0.05$), 见表 1。纳入标准: 符合 S-PE 诊断标准者^[5]; 年龄 25~35 岁; 单胎妊娠者; 孕期 28~37 周者; 患者自愿参与此研究, 经伦理委员会通过。排除标准: 有高血压史; 合并妊娠心脏病、糖尿病者; 自身免疫性疾病者; 肝、肾功能不全者; 病历资料不全者。

表 1 两组患者基线资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 年龄 (岁) | 孕周 (周) | 初产妇/经产妇 | 体质量指数 (kg/m^2) |
|------------|----|------------|------------|---------|----------------------------------|
| 研究组 | 80 | 29.15±2.65 | 32.23±1.63 | 55/25 | 22.88±1.81 |
| 对照组 | 80 | 29.03±2.54 | 32.16±1.59 | 53/27 | 22.79±1.73 |
| χ^2/t | | 0.292 | 0.275 | 0.114 | 0.322 |
| P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

1.2 方法: 对照组患者使用硫酸镁+Nf 进行治疗。具体用药方式为: 静脉滴注硫酸镁注射液 (厂家: 开封制药有限公司, 国药准字 H41022331), 第 1 天, 静脉滴注含有 5g 硫酸镁的 100mL 葡萄糖注射液 (glucose injection, GI), 30min 内滴注完, 然后再次以 1~2g/h 的速度缓慢静脉滴注含 15g 硫酸镁的 1000 mL GI。从第 2 天起, 以 15g 硫酸镁的剂量维持治疗, 根据患者病情给药 3~5d, 密切监测患者血压情况。同时, 温水送服 Nf (厂家: 海南博大制药厂, 国药准字 H46020741), 1 次 10mg, 3 次/d, 并监测血压。研究组患者在对照组基础上加用地西泮。具体用药方式为: 硫酸镁+Nf 用药方

式同对照组。温水送服地西泮片 (厂家: 哈药集团制药六厂, 国药准字 H23021572), 1 次 2.5mg, 3 次/d, 并监测血压。嘱咐患者卧床休息, 饮食清淡低盐, 两组均治疗 1 周。

1.3 检测指标方法: 治疗前、治疗 1 周后, 对两组患者进行如下指标检测: ① 血压: 使用动态血压检测仪检测患者 24h 收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 将检测仪袖带固定于患右上臂, 嘱咐患者监测期间勿进行上肢活动, 白天 6:00 至晚上 20:00, 每 30min 检测 1 次, 夜间 20:00 至次日清晨 6:00, 每小时检测 1 次, 待 24h 检测完成后

将检测信息导入计算机处理,得到患者 24h SBP 和 DBP;②血清指标:取患者空腹静脉血 5mL,离心得到血清,使用酶联免疫吸附试验法检测血清中可溶性内皮因子(soluble endoglin, sEng)、血管内皮生长因子受体-1(soluble vascular endothelial growth factor receptors-1, sFlt-1)试剂盒均购自上海瑞番生物科技有限公司,严格按照试剂盒上操作说明进行检测。

1.4 评估标准:①临床疗效:治疗 1 周后,根据患者临床症状、血压情况判断,患者头痛、水肿等症状完全消失,SBP、DBP 恢复正常,为显效;患者症状明显改善,SBP、DBP 下降幅度大于 20mmHg,为有效;患者症状未改善或加重,SBP、DBP 改善较小,为无效。

1.5 观察指标:记录治疗 1 周后临床疗效,记录治疗前、治疗 1 周后患者血压(24h DBP、24h SBP)、血清指标(sEng、sFlt-1)检测结果,记录患者妊娠结局(早产、剖宫产、胎盘早剥等),并治疗期间患患者药物不良反应(头晕头痛、恶心呕吐、口干、镁中毒等)发生情况。

1.6 统计学分析:使用 SPSS19.0 软件进行数据分析,其中血压(24h DBP、24h SBP)、血清指标(sEng、sFlt-1)以($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间对比使用独立 t 检验,组内

对比使用重复测量设计资料分析,临床疗效,妊娠结局、药物不良反应以例(n)及百分率(%)形式表示,使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比:治疗 1 周后,研究组总有效率为 92.50%,对照组为 81.25%,两组对比差异显著($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效对比 n(%)

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 总有效 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|
| 研究组 | 80 | 43(53.75) | 31(38.75) | 74(92.50) |
| 对照组 | 80 | 36(45.00) | 29(36.25) | 65(81.25) |
| χ^2 | | | | 4.440 |
| P | | | | <0.05 |

2.2 两组患者血压对比:治疗 1 周后,两组患者 24h SBP、24h DBP 较治疗前均显著减小($P<0.05$),且研究组患者上述指标显小于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血压对比($\bar{x}\pm s$, mmHg)

| 组别 | n | 24h SBP | | F/P | 24h DBP | | F/P |
|-----|----|--------------|--------------|---------------|--------------|------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗 1 周后 | | 治疗前 | 治疗 1 周后 | |
| 研究组 | 80 | 171.23±15.17 | 132.36±9.45 | 378.392/<0.05 | 115.59±10.16 | 74.48±5.71 | 995.383/<0.05 |
| 对照组 | 80 | 170.62±14.56 | 143.75±12.08 | 161.376/<0.05 | 117.83±9.98 | 83.17±6.13 | 700.591/<0.05 |
| t | | 0.259 | 6.642 | | 1.407 | 9.278 | |
| P | | >0.05 | >0.05 | | >0.05 | <0.05 | |

2.3 两组患者血清指标对比:治疗 1 周后,两组患者血清 sEng、sFlt-1 水平较治疗前均显著减小($P<0.$

05),且研究组患者上述指标显著小于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清指标对比($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | sEng(ng/mL) | | F/P | sFlt-1(pg/mL) | | F/P |
|-----|----|-------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗 1 周后 | | 治疗前 | 治疗 1 周后 | |
| 研究组 | 80 | 19.82±3.79 | 4.53±0.59 | 1271.239/<0.05 | 5696.89±723.79 | 2856.08±315.25 | 1035.879/<0.05 |
| 对照组 | 80 | 19.75±3.72 | 6.44±1.52 | 854.042/<0.05 | 5683.73±726.67 | 3415.73±406.58 | 593.498/<0.05 |
| t | | 0.118 | 10.478 | | 0.115 | 9.730 | |
| P | | >0.05 | <0.05 | | >0.05 | <0.05 | |

2.4 两组患者妊娠结局对比:治疗后随访患者的妊娠结局,研究组患者中剖宫产、早产、产后出血、宫缩乏力、胎儿宫内窘迫、胎盘早剥、新生儿窒息力发生率均显著

小于对照组($P<0.05$)。见表5。两组新生儿均未发生死亡情况。

表5 两组患者妊娠结局对比 n(%)

| 组别 | n | 早产 | 剖宫产 | 产后出血 | 宫缩乏力 | 胎儿宫内窘迫 | 胎盘早剥 | 新生儿窒息 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| 研究组 | 80 | 6(7.50) | 16(20.00) | 4(5.00) | 4(5.00) | 1(2.50) | 2(1.25) | 1(2.50) |
| 对照组 | 80 | 17(21.25) | 28(35.00) | 13(16.25) | 10(12.50) | 7(6.25) | 9(5.00) | 8(7.50) |
| χ^2 | | 6.144 | 4.332 | 5.331 | 4.103 | 4.727 | 4.783 | 5.769 |
| P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.5 两组患者药物不良反应率对比:治疗1周期间,研究组患者出现恶心呕吐3例、头痛2例、口干1例、面部红潮1例;对照组出现恶心呕吐6例、头痛3例、口干2例、面部红潮4例,镁中毒1例,不良反应发生率分别为7.50%、20.00%;两组药物不良反应率对比差异显著($\chi^2=4.113;P<0.05$)。两组患者发生的药物不良反应均较轻微,经对症治疗后缓解。对于对照组中出现的1例镁中毒患者,立即肌肉注射10mL 10%的葡萄糖酸钙注射液后患者呼吸抑制等症状好转。

3 讨论

S-PE可造成全身小动脉痉挛,引发管腔狭窄,增加外周阻力,导致血压持续性上升,具有发病早,病情进展快、严重的特点,损伤患者脏器功能,是导致母儿死亡的重要原因,也是临床研究面临的挑战、研究焦点^[6]。S-PE发病复杂,具体发病机制尚未清晰,可能与遗传、免疫功能紊乱、胎盘因素有关,目前,临床上多以药物治疗以控制病情的发展^[7]。

硫酸镁是治疗S-PE常用药物,进入体内后,镁离子(Mg^{2+})能抑制乙酰胆碱的释放而阻断肌肉与神经之间的有效传导,从而缓解或解除患者痉挛等症状;另外,硫酸镁通过阻断谷氨酸通道,扩张外周血管,减少血管阻力,降低血压,增加患者子宫动脉血流量,且硫酸镁可起到利尿作用^[8]。但因硫酸镁的主要作用为解痉,并未针对病因治疗,治疗中往往需加大用药量,降压起效时间较长,且降压效果较差,使用过量严重时可发生镁中毒事件,患者出现呼吸抑制、心脏骤停,从而危及患者生命;且即使在用药剂量控制在治疗范围内,也有发生子痫的可能。Nf属于常用口服降压药,在体内主要通过阻断钙离子(Ca^{2+})跨膜内流,并抑制细胞内 Ca^{2+} 释放,减少细胞膜钙数量,降低细胞膜上钙通道敏感性,以松弛血管平滑肌,同时可扩张周围小动脉,降低外周血管阻力,从而降低血压。本研究中,研究组

患者总有效率高于对照组,且血压控制情况、妊娠结局显著优于对照组。分析原因,S-PE病情复杂、严重,部分患者使用两药联合治疗仍不能有效降低其血压,改善临床症状,而地西泮为中枢神经抑制剂,其可加强或易化 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的抑制性神经递质的作用,增强GABA与其受体的结合,降低神经元放电,进而产生较强的镇静、抗惊厥、肌肉松弛作用,并可间接扩张小动脉,降低周围血管阻力,增加血流量,减少氧耗量,对孕妇、胎儿的影响较小^[9],三种药物协同发挥药效,共同起到解痉、降压、镇静的效果,改善子宫、胎盘的供血供养,提升胎盘功能,减少对胎儿的影响。

近些年,有研究发现血管内皮损伤与S-PE的发生、发展关系紧密。sEng为抗血管生成因子,其可阻碍转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)与相应受体结合而降低TGF- β 的信号传导,降低NO合酶功能而减少NO的合成,抑制血管内皮的生成,影响胎盘血供,且可增加sFlt-1导致的血管损伤,参与PE的发生。sFlt-1是络氨酸激酶受体1剪接而成,可抑制血管内皮生长因子(vascular growth endothelial factor, VEGF)、血清胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)的功能,使毛细血管痉挛而造成胎盘局部缺氧,也可抑制滋养层细胞增殖及血管的形成,进而导致孕妇血压上升,发生PE。正常妊娠过程中,孕妇体内的sEng、sFlt-1含量均处于较低水平,但发生PE时其水平会增加,且随病情的加重而增多。本研究中,治疗1周后,研究组患者血清sEng、sFlt-1水平显著低于对照组,说明研究组用药方案更有助于改善血管内皮损伤。这可能与硫酸镁、Nf、地西泮三者协同作用,从不同的作用机制降低患者血压、解除或缓解痉挛,降低外周血管阻力,增加血流量,降低氧耗量,进而缓解血管内皮损伤有关。同时,本研究中,研究组患者不良反应率低

于对照组,说明研究组用药方案未增加不良反应,安全性较高。这可能与三种药物联用,可降低硫酸镁的用量而降低酶中毒的发生,且地西泮有镇静作用,可缓解患者精神紧张、焦虑等症状,改善睡眠质量有关。

综上所述,硫酸镁、Nf、地西泮三药联合治疗S-PE患者是一种安全有效的用药方案,可明显提升疗效,降低血压,缓解血管内皮损伤,改善妊娠结局,值得推广使用。

【参考文献】

[1] 陈少丽,郑佳丽.硫酸镁联合硝苯地平对子痫前期患者血压和妊娠结局的影响[J].白求恩医学杂志,2019,17(1):37~39.
[2] 赵影庭.血清PLGF、sFlt-1和sEng水平与妊娠期高血压和子痫前期的严重程度及其不良结局关系[J].中国妇幼保健,2019,34(12):2714~2716.
[3] 李珍,李爱媛,徐伟,等.右美托咪定在早发型重度子痫前

期产妇产后应用研究[J].中国医学工程,2019,27(12):22~26.
[4] 王琳.产前血清尿酸对子痫前期产妇妊娠结局和胎儿的影响[J].中国继续医学教育,2019,11(36):91~93.
[5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013.64~71.
[6] 李冠琳,杨慧霞.子痫前期的发病机制及亚型分类[J].中华围产医学杂志,2017,20(12):899~903.
[7] 周晓莉,邢辉,刘韵.硫酸镁联合川芎嗪对子痫前期胎盘血流动力学、凝血因子及母婴结局的影响[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(6):540~542.
[8] 康新芬.硫酸镁联合硝苯地平及拉贝洛尔治疗重度子痫前期的效果观察[J].河南医学研究,2018,27(16):2996~2997.
[9] 黄小舍.丹红注射液联合硫酸镁对早发型重度子痫前期患者子宫动脉血流动力学及妊娠结局的影响[J].实用中医内科杂志,2019,33(8):8~10.

【文章编号】1006-6233(2020)08-1300-05

血浆PCT、NLR及MCP-1指标检测对肝硬化合并细菌性腹膜炎患者的诊断及预后评估价值

许娟, 刘小静, 秦丽君

(西安交通大学第一附属医院感染科, 陕西 西安 710061)

【摘要】目的:探讨血浆降钙素原(PCT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)指标检测对肝硬化合并细菌性腹膜炎(SBP)患者的诊断及预后评估价值。**方法:**选择2017年12月至2018年12月我院收治的肝硬化腹水患者146例。根据临床表现以及实验室检查结果将患者分为SBP组(n=76)与非SBP组(n=70),另随机选取我院同期健康体检者51例为对照组。检测三组受试者血浆PCT、NLR、MCP-1水平,绘制受试者特征(ROC)曲线分析PCT、NLR及MCP-1对肝硬化合并SBP的诊断价值,分析SBP组患者治疗前后血浆PCT、NLR、MCP-1水平变化情况,探讨PCT、NLR、MCP-1对肝硬化合并SBP预后评估的价值。**结果:**SBP组血浆PCT、NLR、MCP-1水平明显高于非SBP组、对照组(P<0.05),非SBP组高于血浆MCP-1水平明显高于对照组(P<0.05),PCT、NLR与对照组比较,差异无统计学意义(P>0.05);绘制ROC曲线结果显示,PCT取最佳截断值0.94ng/mL时,诊断肝硬化合并SBP的AUC为0.850(95%CI:0.787-0.912),NLR取最佳截断值13.72时,AUC为0.721(95%CI:0.639-0.803),MCP-1取最佳截断值0.69μg/L时,AUC为0.810(95%CI:0.741-0.879),三者联合诊断的AUC为0.866(95%CI:0.807-0.926),联合诊断的AUC、灵敏度、特异度优于PCT、NLR、MCP-1单独诊断;肝硬化合并SBP患者治疗后血浆PCT、NLR、MCP-1水平明显低于治疗前(P<0.05)。**结论:**肝硬化合并SBP患者血浆PCT、NLR、MCP-1水平异常升高,检测血浆PCT、NLR、MCP-1水平对肝硬化合并SBP患者早期诊断以及预后评估有一定临床价值。

【关键词】 降钙素原; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 单核细胞趋化蛋白-1; 肝硬化; 细菌性腹膜炎; 价值

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.08.016

Detection of Plasma PCT, NLR and MCP-1 in the Diagnosis of

【基金项目】陕西省科学技术研究发展计划项目,(编号:2013K13-01-18)

【通讯作者】刘小静