

(文章编号) 1007-0893(2022)21-0124-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.21.038

硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压的疗效

周云 陈宇清*

(福建省立医院 福建医科大学省立临床医学院, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的:** 探究妊娠期高血压(HDP)患者应用硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗的效果。**方法:** 选择2018年1月至2021年12月在福建省立医院进行治疗的94例HDP患者, 采取随机数表法分为对照组及观察组, 各47例。对照组患者单独应用硝苯地平治疗, 观察组患者在对照组用药基础上加用小剂量阿司匹林(50 mg)进行治疗, 比较两组患者临床症状(头痛、头晕、水肿等)及降压效果评估疗效, 并比较两组患者治疗前后的血常规及凝血指标水平。**结果:** 观察组患者治疗总有效率为93.62%, 高于对照组的76.60%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血小板(PLT)水平均高于治疗前, 平均血小板体积(MPV)、红细胞分布宽度(RDW)水平均低于治疗前, 且观察组患者PLT水平高于对照组, MPV、RDW水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均长于治疗前, 且观察组患者PT、APTT均长于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 对HDP患者应用硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗, 可纠正其血小板过度消耗、凝血异常状态, 提升降压效果、促进病情转归。

[关键词] 妊娠期高血压; 硝苯地平; 阿司匹林

[中图分类号] R 714.24⁺6 **[文献标识码]** B

妊娠期高血压(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是发生于妊娠20周后的一种产科并发症, 孕妇妊娠期间血压长期处于较高水平, 会导致全身多处小血管痉挛、继发血管内皮损伤, 促使血浆蛋白自肾小球渗漏, 形成蛋白尿、水肿, 影响母婴正常的血液循环^[1-3]。基于此, 尽早给予治疗以降低孕妇血压水平, 对维持母婴血液循环稳定性、减轻血管内皮损伤均有重要意义。硝苯地平作为降压药物, 应用至HDP治疗中能够促进冠状动脉血流量增加, 有助于阻止孕妇血压持续升高^[4]。考虑到HDP的发生不仅会导致血压升高, 还可能引发血管内皮损伤、影响血液循环稳定性, 临床倾向于在降压的同时采取其他药物改善血液循环。有研究发现^[5], 在对HDP患者应用硝苯地平降压的基础上联合小剂量阿司匹林, 可调控血小板聚集速率、延缓血栓形成速度, 有利于减少血小板大量聚集于微血栓形成部位、防止血管过度受压, 对于稳定血管微循环有积极作用。现针对硝苯地平联合小剂量阿司匹林在PIH治疗中的作用进行研究, 望探究此联合疗法对抑制HDP所致血管内皮损伤、高血压等症状的作用, 为临床提供参考, 结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2021年12月在福建省立医院

进行治疗的94例HDP患者, 采取随机数表法分为对照组及观察组, 各47例。对照组年龄为24~35岁, 平均(29.85±3.07)岁; 体质指数(body mass index, BMI)为24~30 kg·m², 平均(27.67±2.14) kg·m²; 孕周为23~36周, 平均(29.78±3.07)周。观察组年龄为25~38岁, 平均(29.80±3.09)岁; BMI为24~32 kg·m², 平均(27.73±2.17) kg·m²; 孕周为24~36周, 平均(29.06±3.04)周。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: (1) 满足《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6]中相关诊断标准; (2) 收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)且(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥90 mmHg; (3) 伴(不伴)尿蛋白/肌酐比值≥0.3或24 h尿蛋白定量≥0.3 g·24 h⁻¹。(4) 患者均知情同意本研究。排除标准: (1) 入组前已存在血常规、凝血功能异常; (2) 具有硝苯地平、阿司匹林过敏史。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用硝苯地平片(华中药业股份有限公司, 国药准字H42020385)口服治疗。参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6]制定治疗方法: 5~10 mg·次⁻¹, 视患者血压升高程度、症状严重程度每日服药3~4次, 24 h总量不超过60 mg。持续治疗7 d

[收稿日期] 2022-08-29

[作者简介] 周云, 女, 副主任医师, 主要研究方向是围生医学。

[*通信作者] 陈宇清(E-mail: cyq15401@sina.com; Tel: 15806007778)

(1 个疗程)。

1.2.2 观察组 采用硝苯地平片联合小剂量阿司匹林(拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20171021) 治疗, 硝苯地平片用法参考对照组。小剂量阿司匹林: 50 mg · 次⁻¹, 1 次 · d⁻¹, 治疗期间积极给予维生素、钙补充, 持续治疗 7 d (1 个疗程)。

1.3 观察指标

(1) 参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6], 根据其临床症状(头痛、头晕、水肿等)、降压效果及血液指标评估疗效。①显效: SBP 及 DBP 水平、血液指标水平均降至正常范围内, 蛋白尿、头痛、头晕、水肿等症状消失; ②有效: SBP 及 DBP 水平、血液指标均显著改善, 蛋白尿、头痛、头晕、水肿等症状较治疗前减轻; ③无效: SBP 及 DBP、血液指标均未改善或加重, 蛋白尿、头痛、头晕、水肿等症状未好转或恶化。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。(2) 比较两组患者治疗前、治疗 1 个疗程后的血常规指标水平, 血小板(platelet, PLT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)。于各检测时间段抽取观察对象 2 ~ 3 mL 空腹静脉血, 离心(3500 r · min⁻¹, 10 min)提取血清, 使用全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex, 型号 XN 9000)测定。(3) 比较两组患者治疗前、治疗 1 个疗程后的凝血指标水平, 血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。按前文方法提取血清(2 mL), 采用全自动凝血分析仪(日本 Sysmex, 型号 CS 5100)测定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者治疗总有效率为 93.62 %, 高于对照组的 76.60 %, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者疗效比较 (n = 47, n (%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	17(36.17)	19(40.43)	11(23.40)	36(76.60)
观察组	24(51.06)	20(42.55)	3(6.38)	44(93.62) ^a

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后血小板指标比较

治疗后, 两组患者 PLT 水平均高于治疗前, MPV、

RDW 水平均低于治疗前, 且观察组患者 PLT 水平高于对照组, MPV、RDW 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血小板指标比较 (n = 47, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT/×10 ⁹ · L ⁻¹	MPV/fL	RDW/fL
对照组	治疗前	169.53 ± 23.07	10.56 ± 1.51	44.16 ± 5.57
	治疗后	189.56 ± 25.34 ^b	8.74 ± 1.04 ^b	40.23 ± 4.55 ^b
观察组	治疗前	167.56 ± 22.62	10.67 ± 1.43	44.27 ± 5.45
	治疗后	209.53 ± 28.65 ^{bc}	8.05 ± 1.02 ^{bc}	37.56 ± 4.34 ^{bc}

注: PLT — 血小板; MPV — 平均血小板体积; RDW — 红细胞分布宽度。

与同组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后凝血指标比较

治疗后, 两组患者 PT、APTT 均长于治疗前, 且观察组患者 PT、APTT 均长于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后凝血指标比较 (n = 47, $\bar{x} \pm s, s$)

组别	时间	PT	APTT
对照组	治疗前	10.47 ± 0.86	24.15 ± 3.47
	治疗后	12.33 ± 0.58 ^d	27.56 ± 3.18 ^d
观察组	治疗前	10.48 ± 0.84	24.30 ± 3.39
	治疗后	12.68 ± 0.63 ^{dc}	29.59 ± 3.09 ^{dc}

注: PT — 凝血酶原时间; APTT — 活化部分凝血活酶时间。

与同组治疗前比较, ^d*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

3 讨论

HDP 属于妊娠期特有的一种全身性并发症, 有研究指出^[7-9], 该病的发生与机体凝血系统机制失衡、血管内皮细胞功能异常导致钙离子大量流失有关, 应用硝苯地平可延缓钙离子内流, 通过扩张血管来纠正血液高凝状态。除了凝血系统机制失衡以外, 血管内皮细胞受损、功能减退同样是导致钙离子流失的重要原因, 治疗期间应当充分考虑到上述各项因素对 HDP 形成、进展的影响。

本研究发现, 观察组患者治疗总有效率为 93.62 %, 高于对照组的 76.60 %, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 提示联合小剂量阿司匹林较能够遏制 HDP 病情进展。HDP 进展期间多伴随凝血机制异常及血管内皮损伤, 上述病理性变化属于互相影响的关系, 血管内皮损伤持续加重会过度激活血小板, HDP 所致小血管痉挛会导致血管缺血缺氧、加快血液高凝进程, 而此阶段血管内皮细胞功能受损、血小板被大量消耗, 会破坏正常止血机制, 导致抗凝 - 促凝机制失衡, 加快微血栓形成, 致使周围血管受到进一步的压迫, 最终加重 HDP^[10-11]。基于此, 遏制 HDP 病情发展的关键在于纠正凝血机制异常、减轻血管内皮损伤、维持血液循环稳定性。本研究结果显示,

联合小剂量阿司匹林治疗者血常规、凝血功能改善情况优于单行硝苯地平治疗者，提示联合小剂量阿司匹林能够进一步阻止血管内皮损伤持续激活血小板，纠正凝血功能紊乱。PLT、MPV、RDW 水平是血小板活化程度的直接体现，APTT 及 PT 缩短提示血液可能处于高凝状态；其中 PLT 能够反映血液循环中血小板容积异常改变程度，MPV 常被作为造血功能评估指标，RDW 能够反映外周血液中红细胞体积变异、离散程度，APTT 时间偏离正常范围往往伴随着凝血酶活性的异常变化，PT 是机体外源性凝血系统异常程度的直接体现^[12-13]。小剂量阿司匹林改善上述指标水平的原因在于，该药能够针对血栓素、前列环素大量释放对血管内皮细胞损伤的推动作用，减少内皮素、前列环素释放，通过维持上述各项因子动态平衡来阻止血压持续升高，阻止血小板过度激活、聚集而引发微血栓形成^[14-15]。在硝苯地平减少钙离子内流的基础上应用该药，有利于消除促进血压异常升高的因素，可减少血管内皮损伤相关因子合成，纠正血小板过度活化、消耗及聚集状态，遏制血小板容积、体积的异常变化，改善 PLT、MPV、RDW 水平。血小板过度激活、聚集状态得以纠正，能够减轻血管缺血缺氧性变化，维持抗凝-促凝机制动态平衡，延缓血液高凝进程，促进关联脏器血流灌注恢复正常，从而减轻多处小动脉痉挛，纠正血液高凝状态，减少微血栓的形成，防止局部血管承受过度压力。与单独应用硝苯地平相比，利用此联合疗法较能够针对 HDP 发生及发展期间的血小板过度活化、微血栓形成、小动脉痉挛等病理生理活动进行调控，消除多个影响血压水平稳定性的因素，能够维持患者妊娠期间血压稳定性，缓解血管内皮损伤，维持血管内外压力的平衡，促进血管保持稳定的血流灌注速度，避免缺氧缺血性变化加剧血管内皮损伤，调控促血管收缩、舒张物质合成速率，从而减少血浆蛋白外流，减轻蛋白尿、水肿等症状，并通过纠正血流灌注异常状态来稳定机体血压水平，促进 HDP 病情得以控制。

综上所述，采用硝苯地平联合小剂量阿司匹林对 HDP 患者进行治疗，可发挥该疗法改善微循环、减轻小动脉血管痉挛、维持抗凝-促凝机制动态平衡等作用，纠正其血小板过度消耗、高凝状态，有效控制 HDP 病情。

[参考文献]

- (1) 李娜娜. 妊娠期高血压和子痫前期对孕妇产后血管内皮功能的影响 (J). 航空航天医学杂志, 2021, 32(8): 925-927.
- (2) 杨艳华, 吴军, 黄银娥. 不同类型妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响 (J). 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 363-366.
- (3) LeFevre N, Krumm E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (J). Am Fam Physician, 2019, 100(7): 403-405.
- (4) 杨丽波. 硝苯地平、酚妥拉明联合硫酸镁治疗妊娠期高血压的效果 (J). 临床医学, 2021, 41(9): 102-104.
- (5) 周丽. 小剂量阿司匹林对轻度妊娠期高血压患者凝血功能、血管内皮功能的影响 (J). 血栓与止血学, 2022, 28(3): 460-461, 463.
- (6) 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.
- (7) 任静华, 季景环, 孙志敏, 等. 妊娠期高血压患者凝血功能、炎症因子及血脂水平变化及临床意义 (J). 解放军医药杂志, 2021, 33(1): 90-93.
- (8) Radvansky B, Shah R, Feinman J, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: A positive outcome with a multidisciplinary team and individualized treatment plan (J). J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(8): 3403-3413.
- (9) 郇欣. 硝苯地平联合维生素 E 治疗妊娠期高血压的疗效及对凝血功能的影响 (J). 血栓与止血学, 2020, 26(3): 471-472.
- (10) 严亚利, 冯佩兰, 冯延柳. 硝苯地平联合小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对凝血指标和妊娠结局的影响观察 (J). 贵州医药, 2021, 45(11): 1768-1769.
- (11) 王睿萱, 吴俊, 王旭, 等. 血液指标与妊娠期高血压疾病患者病情程度的关系 (J). 临床检验杂志, 2021, 39(10): 780-782.
- (12) 杨丹丹. 妊娠期高血压患者血小板参数、凝血功能水平变化及其与发病程度的相关性分析 (J). 中国医学工程, 2022, 30(3): 104-106.
- (13) 周立娜, 张蕾, 孙晓娜, 等. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血小板参数和血清钙离子浓度的变化及意义 (J). 河北医药, 2022, 44(12): 1851-1854.
- (14) 任丽萍, 金皖玲, 郭苑青, 等. 小剂量阿司匹林预防妊娠期高血压高危孕妇不良妊娠结局的效果 (J). 实用临床医药杂志, 2020, 24(15): 90-92.
- (15) 江俊. 小剂量阿司匹林治疗对妊娠期高血压疾病患者血压和心血管功能的影响 (J). 系统医学, 2020, 5(3): 120-122, 140.