

〔文章编号〕 1007-0893(2023)08-0094-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.08.030

尼卡地平联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者的影响

刘勇战 林耀蕙

(联勤保障部队第 989 医院, 河南 平顶山 467000)

〔摘要〕 目的: 探讨妊娠期高血压应用尼卡地平联合拉贝洛尔对患者基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血压及母婴结局的影响。方法: 选取联勤保障部队第 989 医院 2018 年 1 月至 2019 年 10 月收治的 156 例妊娠高血压患者, 随机数字表法分为对照组 (拉贝洛尔治疗) 和观察组 (在对照组的基础上加用尼卡地平治疗), 各 78 例。比较两组患者治疗前后血压变化、血清及分娩后胎盘组织中 MMP-9 含量、肾功能、血液流变学、血清相关因子指标, 统计两组母婴结局。结果: 治疗后, 两组患者收缩压和舒张压均较治疗前下降, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 MMP-9 水平升高, 且观察组高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 分娩后, 观察组患者胎盘组织中 MMP-9 含量高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者肾功能指标、血液流变学指标均低于治疗前, 且观察组均低于对照组, 差异具有统计学意义; 治疗后, 两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平高于治疗前, 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平低于治疗前, 且观察组 VEGF 水平高于对照组, TNF- α 、CRP 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者宫缩乏力、产后出血、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、低体质量儿发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 尼卡地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压可以有效控制患者血压, 提升血清及胎盘组织中 MMP-9 表达水平, 减轻对血管内皮细胞的损伤, 改善患者血液流变学以及肾功能。

〔关键词〕 妊娠期高血压; 尼卡地平; 拉贝洛尔

〔中图分类号〕 R 714.24⁺6 〔文献标识码〕 B

妊娠期高血压是女性在妊娠阶段最常见的并发症之一, 有报道显示^[1], 妊娠期高血压在我国发病率约为 9.4%, 不仅会威胁到孕产妇的生命安全, 还会影响新生儿的身体健康。目前国内医疗水平尚无法有效预防妊娠期高血压的发生, 因此探讨合理用药治疗对于提高患者预后改善母婴结局意义重大。拉贝洛尔是目前临床常用的治疗药物, 可通过选择性阻断 α 、 β 肾上腺素能受体降低外周血管阻力, 减缓窦性心律, 对脑血流及氧代谢无明显影响, 但降压较为缓慢, 单独用药效果不够理想。尼卡地平是血管扩张药及钙拮抗剂, 降压效果显著, 同时可确保脐动脉对胎盘的供血, 纠正胎盘组织局部的缺血症状, 延长妊娠期高血压孕妇妊娠周期时间, 降低新生儿发生疾病的风险^[2]。本研究针对 156 例妊娠期高血压患者在拉贝洛尔治疗的同时联合尼卡地平治疗进行分析, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取联勤保障部队第 989 医院 2018 年 1 月至 2019 年 10 月收治的 156 例妊娠高血压患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 各 78 例。其中观察组年龄 23~42 岁,

平均 (28.54 ± 2.54) 岁; 孕周 24~39 周, 平均 (32.13 ± 3.55) 周; 初产妇 45 例, 经产妇 33 例。对照组年龄 24~40 岁, 平均 (29.42 ± 2.46) 岁; 孕周 25~38 周, 平均孕周 (33.29 ± 3.18) 周; 初产妇 43 例, 经产妇 35 例。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。

1.1.1 纳入标准 (1) 参照《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》^[3] 中的标准结合临床检查进行诊断; (2) 妊娠 20 周后首次出现高血压者, 非同日 3 次测量血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa); (3) 单胎; (4) 发育及头位正常; (5) 患者知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 前置胎盘者; (2) 合并肾炎及糖尿病者; (3) 不能按规定用药治疗者; (4) 妊娠前合并有高血压者; (5) 造血系统及心肝肾等重要器官严重疾病者等。

1.2 方法

入院后两组患者均给予硫酸镁 (上海锦帝九州药业有限公司, 国药准字 H41023035) 静脉滴注治疗, 每日 15 g, 每日 1 次, 连续治疗 7 d。

1.2.1 对照组 同时给予盐酸拉贝洛尔注射液 (江苏

〔收稿日期〕 2023-02-17

〔作者简介〕 刘勇战, 男, 主治医师, 主要从事妇科工作。

迪赛诺制药有限公司，国药准字 H32026123) 治疗，每日 100 mg，将药物加入到 250 mL 5 % 的葡萄糖溶液中静脉滴注，每日 1 次，血压稳定达到预期水平后改为口服拉贝洛尔(江苏迪赛诺制药有限公司，国药准字 H32026120) 治疗，每次 50 ~ 100 mg，每日 3 次，连续治疗 7 d。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上给予盐酸尼卡地平注射液(河南福森药业有限公司，国药准字 H41024922) 治疗，将药物加入到 40 mL 5 % 的葡萄糖溶液中静脉滴注，0.2 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 的剂量，期间监测血压并调整药物剂量，最大剂量不超过 4 μg · kg⁻¹，血压稳定超过 24 h 改为口服治疗，每次 20 mg，每 12 h 服药 1 次。两组均连续治疗 7 d。7 d 后不适随诊。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后，监测比较两组患者血压变化；(2) 检测两组治疗前后血清基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 水平，采集患者空腹肘静脉血 2 mL，将血液样本离心后收集上清液，分娩后取患者新鲜胎盘组织全层，剪碎加入裂解缓冲液后，进行组织匀浆处理，12000 r · min⁻¹ 离心 20 min 后取上清液，采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测两组患者血清和胎盘中组织中 MMP-9 含量；(3) 肾功能指标：检测患者治疗前后血清中尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿蛋白定量；(4) 血液流变学指标：采用血流变仪检测全血低切黏度 (low shear blood viscosity, LBV)、全血高切黏度 (high shear blood viscosity, HBV)、血浆黏度 (plasma viscosity, PV) 水平；(5) ELISA 检测血清肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)；(6) 所有患者均随访至分娩，统计两组母婴结局，包括产后出血、宫缩乏力、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、低体质量儿的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 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 两组患者治疗前后血压变化比较

治疗后，两组患者收缩压和舒张压均较治疗前下降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

2.2 两组患者血清和胎盘 MMP-9 含量比较

治疗后，两组患者血清 MMP-9 水平升高，且观察组

高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2；观察组患者分娩后的胎盘组织中 MMP-9 含量为 (4.15 ± 0.66) pg · mL⁻¹，高于对照组 (3.96 ± 0.45) pg · mL⁻¹，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 两组患者治疗前后血压变化比较 (*n* = 78, $\bar{x} \pm s$, mmHg)

Table with 4 columns: 组别, 时间, 收缩压, 舒张压. Rows include 对照组 (治疗前, 治疗后) and 观察组 (治疗前, 治疗后) with numerical values and significance markers.

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

表 2 两组患者治疗前后血清 MMP-9 含量比较

(*n* = 78, $\bar{x} \pm s$, pg · mL⁻¹)

Table with 3 columns: 组别, 治疗前, 治疗后. Rows include 对照组 and 观察组 with numerical values and significance markers.

注：MMP-9 一基质金属蛋白酶-9。与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后肾功能比较

治疗后，两组患者血清 BUN、Scr、尿蛋白定量水平均低于治疗前，且观察组肾功能指标均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肾功能比较 (*n* = 78, $\bar{x} \pm s$)

Table with 5 columns: 组别, 时间, BUN/mmol · L⁻¹, Scr/μmol · L⁻¹, 尿蛋白定量/g. Rows include 对照组 and 观察组 (治疗前, 治疗后) with numerical values and significance markers.

注：BUN 一尿素氮；Scr 一血肌酐。与同组治疗前比较，^e*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^f*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗后，两组患者 LBV、HBV、PV 水平均低于治疗前，且观察组血液流变学指标均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

(*n* = 78, $\bar{x} \pm s$, mPa · s⁻¹)

Table with 5 columns: 组别, 时间, PV, LBV, HBV. Rows include 对照组 and 观察组 (治疗前, 治疗后) with numerical values and significance markers.

注：LBV 一全血低切黏度；HBV 一全血高切黏度；PV 一血浆黏度。与同组治疗前比较，^g*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^h*P* < 0.05。

2.5 两组患者治疗前后血清 VEGF、CRP、TNF-α 水平比较

治疗后，两组患者血清 VEGF 水平高于治疗前，TNF-α、CRP 水平低于治疗前，且观察组血清 VEGF 水平高于对照组，TNF-α、CRP 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 VEGF、CRP、TNF-α 水平比较 ($n = 78, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | VEGF/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | CRP/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | TNF-α/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
|-----|-----|--|---------------------------------------|---|
| 对照组 | 治疗前 | 74.09 ± 12.05 | 21.77 ± 4.35 | 28.26 ± 4.75 |
| | 治疗后 | 94.98 ± 10.55 ⁱ | 14.55 ± 3.31 ⁱ | 19.64 ± 3.78 ⁱ |
| 观察组 | 治疗前 | 74.74 ± 12.89 | 21.79 ± 4.37 | 28.28 ± 4.76 |
| | 治疗后 | 115.25 ± 12.63 ⁱⁱ | 9.73 ± 3.02 ⁱⁱ | 13.25 ± 1.74 ⁱⁱ |

注：VEGF—血管内皮生长因子；CRP—C 反应蛋白；TNF-α—肿瘤坏死因子-α。
与同组治疗前比较，ⁱ $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，ⁱⁱ $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者母婴结局比较

观察组患者宫缩乏力、产后出血、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、低体质量儿发生率均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 6。

表 6 两组患者母婴结局比较 ($n = 78, n(\%)$)

| 组别 | 产后出血 | 宫缩乏力 | 胎儿宫内窘迫 | 新生儿窒息 | 低体质量儿 |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 对照组 | 23(29.49) | 19(24.36) | 12(15.38) | 13(16.67) | 18(23.08) |
| 观察组 | 5(6.41) ^k | 8(10.26) ^k | 4(5.13) ^k | 5(6.41) ^k | 7(8.98) ^k |

注：与对照组比较，^k $P < 0.05$ 。

3 讨论

妊娠期高血压属于一种孕产妇常见疾病，病发时常伴随着感染、大出血、抽搐及肾功能损害，严重时可导致孕产妇和新生儿出现生命危险，甚至死亡^[4]。目前临床尚未探明妊娠期高血压的发病机制，该疾病的主要病理生理基础是高血压长期刺激血管壁组织，使管腔壁增厚、狭窄，降低血液流动速度，并引发全身小动脉痉挛，引起器官功能障碍^[5-6]。尼卡地平是二氢吡啶类钙通道阻滞剂，通过降低血管平滑肌细胞内钙离子水平，减弱兴奋收缩偶联，降低阻力血管的收缩反应性^[7]。本研究结果显示，观察组治疗后血压改善情况较对照组显著，肾功能指标 BUN、Scr、尿蛋白定量也较治疗前及对照组发生明显改善。提示拉贝洛尔和尼卡地平联合用药，较单独拉贝洛尔治疗作用突出。尼卡地平对血管选择性高，且无明显负性肌力作用，降压同时不激活交感神经系统，患者心率及血流动力学平稳，安全性较好^[8]。

MMP-9 能降解细胞外基质，属于蛋白质水解酶的一种，参与月经周期的调控、胎盘形成、胎膜的破裂及创

伤修复等生殖反应，能有效调节组织细胞因子的活性，通过释放 VEGF 促进组织血管的生成^[9]。本研究结果显示，治疗后两组血清 MMP-9 水平升高，且观察组高于对照组，观察组分娩后的胎盘组织中 MMP-9 含量高于对照组。妊娠期间发生的凝血激活现象属于机体的生理性保护机制，可维持产妇胎盘的完整性，而一旦发生过度激活，出现血液高凝状态，失去正常的纤溶动态平衡，则可导致围生期血栓事件的发生。本研究结果显示，治疗后两组患者 LBV、HBV、PV 水平均降低，且观察组低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示尼卡地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压可以有效调控患者血液流变学。

血管内皮功能紊乱也被认为是妊娠期高血压的发病机理之一，妊娠期高血压患者自早孕期起脂质过氧化反应和抗脂质过氧化之间的平衡被打破，机体就处于一种氧化应激状态，氧化应激反应持续加重可导致血管内皮功能发生障碍，血压持续升高^[10-11]。本研究结果显示，观察组患者治疗后血清 VEGF 水平高于对照组，血清 TNF-α、CRP 水平降低，且观察组宫缩乏力、产后出血、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息以及低体质量儿发生率低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示拉贝洛尔和尼卡地平的联合治疗方案可使母婴受益，改善母婴妊娠结局。

综上所述，尼卡地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压可以有效控制患者血压，提升血清及胎盘组织中 MMP-9 表达水平，也能有效改善患者肾功能和血液流变学，减轻对血管内皮细胞的损伤，改善母婴结局。

〔参考文献〕

- (1) 罗巧玲, 李娜, 付景针, 等. 硫酸镁与缬沙坦联合应用对妊娠期高血压疾病患者肾功能的影响 (J). 河北医科大学学报, 2018, 39(5): 604-607.
- (2) 郭兆彦. 川芎嗪联合尼卡地平对妊娠期高血压患者的影响研究 (J). 中国医药指南, 2019, 17(8): 59-60.
- (3) 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 (2015) (J). 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 206-213.
- (4) 沈晓翀, 赵长伟, 姚健. 妊娠期高血压疾病血 ET-1 与 NO 水平变化及其对肾动脉血流动力学的影响 (J). 中国妇幼保健研究, 2017, 32(5): 547-549.
- (5) 李飞扬, 严双琴, 黄锜, 等. 妊娠期高血压疾病与早期儿发生关联的出生队列研究 (J). 中华流行病学杂志, 2017, 38(12): 1603-1606.
- (6) 秦秀云, 贾晶. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血栓前状态指标水平变化及意义 (J). 山东医药, 2018, 58(21): 72-74.
- (7) 连晓东, 林麒. 高血压并发脑出血尼卡地平治疗期间血钙和血肌酐水平的变化及意义 (J). 广东医学, 2016, 37(17): 2660-2663.

- (8) 方泽波, 侯玉清, 谢晋国. 注射用七叶皂苷钠联合盐酸尼卡地平注射液治疗高血压脑出血患者的临床研究 (J). 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 618-621.
- (9) 马波, 李伟伟, 闫雅妮, 等. 绒毛中 IGF2 及 MMP-9 表达水平与早期妊娠胚胎停止发育的相关性研究 (J). 中国性科学, 2020, 29(2): 1531-1533.
- (10) 张蕊, 王娜, 成小侠, 等. 妊娠期高血压及子痫前期患者血清炎症细胞因子水平对临床病情的影响 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(15): 2771-2773.
- (11) 肖景华, 李亚妮. 叶酸, 维生素 D 辅助治疗对妊娠期高血压患者血管内皮功能及 Th1/Th2 细胞因子表达的影响 (J). 现代免疫学, 2021, 41(2): 129-133.

〔文章编号〕 1007-0893(2023)08-0097-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.08.031

可弯鞘用于肾、输尿管上段结石行输尿管软镜钬激光碎石治疗的临床价值

曾 斌 叶海良

(赣南医学院第一附属医院龙南医院, 江西 赣州 341700)

〔摘要〕 目的: 探究肾与输尿管上段结石患者行输尿管软镜钬激光碎石治疗中采用可弯型输尿管通路鞘的临床效果。方法: 选取赣南医学院第一附属医院龙南医院 2021 年 1 月至 2022 年 9 月期间治疗的 60 例肾与输尿管上段结石患者, 采用随机数字表法分成对照组和观察组, 每组 30 例。对照组行传统输尿管软镜钬激光碎石术治疗, 观察组行可弯型输尿管通路鞘联合输尿管软镜钬激光碎石术, 比较两组患者首次、3 个月后的结石清除率及二次手术率、术后并发症发生情况。结果: 观察组患者首次术后的结石清除率、术后 3 个月的结石清除率均高于对照组, 二期行体外冲击波碎石率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者并发症总发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 针对行输尿管软镜钬激光碎石术治疗的肾与输尿管上段结石患者, 术中可与可弯型输尿管通路鞘相结合, 有助于提高首次结石清除率, 降低体外冲击波碎石率与术后并发症发生率。

〔关键词〕 肾结石; 输尿管上段结石; 输尿管软镜; 钬激光碎石术; 可弯型输尿管通路鞘

〔中图分类号〕 R 692.4 〔文献标识码〕 B

肾与输尿管上段结石是当前临床中一类较常见的泌尿外科疾病, 并且还有着比较鲜明的特点, 比如其近端输尿管存在不同程度的扩张积水、远端输尿管存在扭曲狭窄情况。另外, 还有着较长的嵌顿时间、合并肉芽组织包裹等。临床中已出现许多治疗肾与输尿管上段结石的方法, 比如输尿管软、硬镜及腹腔镜输尿管切开取石、经皮肾镜取石术等, 但在治疗标准上尚未完全统一, 故怎样才能更好的对此类结石进行处理, 已经成为泌尿外科需深入研究的课题。针对肾与输尿管上段结石, 如果采用体外冲击波碎石或者药物排石等侵入性操作, 通常难以获得理想效果, 特别是合并有肾积水的患者, 需要及早将梗阻给予解除, 对肾功能进行保护, 因此, 需实施侵入性操作, 也就是以手术方式进行碎石、取石^[1]。在临床中, 通常选用经自然通道且有着较小创伤的输

尿管硬 / 软镜来进行治疗, 伴随全麻在临床中的广泛应用及输尿管软镜技术的日渐成熟, 在术中全麻下用输尿管软镜能够达到输尿管的中上段及肾盂内, 并且还可以配合实施钬激光碎石术, 但伴随镜体的不断上行, 输尿管镜在具体的摆动幅度上呈现下降的情况, 外加肾与输尿管上段结石易诱发输尿管积水, 并且结石在输尿管壁上附着, 因而在术中容易造成结石可见但难以击碎的状况。原因在于传统治疗所采用的激光光纤, 在作用端头上无法转弯, 仅能沿着钬激光延伸方向来操作, 而对于凹陷处或输尿管壁, 较难直接实施操作, 故不利于治疗的高效开展^[2]。此时, 进行输尿管支架的留置, 二期实施体外冲击波碎石, 便会使患者住院时间延长, 增加痛苦与费用支出。针对此情况, 本研究探讨了一种可弯型输尿管通路鞘, 其能够较好的解决上述问题, 促进结石清除

〔收稿日期〕 2023 - 02 - 21

〔作者简介〕 曾斌, 男, 主治医师, 主要从事泌尿外科方面工作。