

示,在老年患者中,PCT 并不能准确、及时地反应患者病情变化,有研究显示,在很多 AECOPD 患者中 PCT 并不高^[16],大于 75 岁患者尽管 PCT<0.1 ng/mL 可能也需要抗菌药物治疗^[15],原因可能与老年患者器官功能衰退,对疾病反应滞后有关。

参考文献

[1] 慢性阻塞性肺疾病全球倡议组织. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)[EB/OL]. (2017-11-10)[2020-02-22]. <https://goldcopd.org/>.

[2] 周寿争. 血清降钙素原在老年心衰合并肺炎患者抗感染治疗中的疗效观察[J]. 中国实用医药,2017,12(31):137-138.

[3] 汤静,赛双桥,吴卓鸿,等. 降钙素原和 C 反应蛋白在三种呼吸疾病中的变化及临床意义[J]. 吉林医学,2014,35(1):36-37.

[4] 黄柳芝,吴正琮,倪孔守. C 反应蛋白检测在慢性阻塞性肺疾病的临床意义及与肺功能相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2012,17(3):465-466.

[5] SHAEEM M,BHARGAVA R,AHMAD Z,et al. Association between serum C reactive protein levels and other important predictive markers of outcome in COPD[J]. Acta Med Iran,2011,49(1):18-20.

[6] AYFER C,CELALETTIN Y,BURAK T,et al. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD[J]. J Med Biochem,2017,36(2):122-125.

[7] 杨庆斌,李琼,王继灵,等. 前白蛋白、C 反应蛋白在高龄慢性阻塞性肺疾病急性发作患者中的动态变化[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(1):93-94.

[8] 周秀梅,刘淑梅,刘雪白. C 反应蛋白在慢性阻塞性肺疾

• 临床探讨 •

病急性加重期诊疗价值[J]. 河北医药,2010,32(5):584-585.

[9] 张雷. 慢阻肺急性发作与 C 反应蛋白、降钙素原的关系[J]. 中国实用医药,2017,12(34):46-47.

[10] SANTOS S,MARIN A,SERRA-BATLLES J,et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: theroie of infection and inflammation[J]. Int J COPD,2016,11(1):515-525.

[11] 宋琳琳,李军,张建廷,等. 联合检测降钙素原、C 反应蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期中的应用[J]. 东南大学学报(医学版),2018,37(1):87-90.

[12] 杨艺,陆小艳,吴胜斌. 血清 C 反应蛋白、D-二聚体与老年慢性阻塞性肺疾病患者病情严重程度及肺功能的相关性[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(23):28-30.

[13] HURST J R,DONALDSON G C,PERERA W R,et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2006,174(8):867-874.

[14] 刘安全,欧阳云,蒲荣,等. 降钙素原、C-反应蛋白及白细胞计数联合检测在成人呼吸道疾病中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(15):2169-2171.

[15] WANG J X,ZHANG S M,ZHANG Y,et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment:a prospective randomized controlled trial [J]. Int J Infect Dis,2016,48:40-45.

[16] 罗玮,李莉,孔繁荣. 血清降钙素原和 C 反应蛋白在血流感染中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2016,20(5):761-764.

(收稿日期:2020-01-10 修回日期:2020-06-02)

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 21. 032

硫酸镁、硝苯地平片联合地西泮对重度子痫前期患者血压及妊娠结局的影响

李小宁,张蒲映,惠晓莉

陕西省华阴市人民医院妇产科,陕西渭南 714200

摘要:**目的** 探讨硫酸镁、硝苯地平片联合地西泮对重度子痫前期患者血压及妊娠结局的影响。**方法** 将该院收治的 90 例重度子痫前期孕妇分为对照组和研究组,每组各 45 例。对照组给予硫酸镁和硝苯地平片治疗,研究组在对照组基础上联合地西泮治疗,均治疗 14 d,比较 2 组治疗前后血压、血清指标、妊娠结局、新生儿 1 min Apgar 评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,研究组收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白水平均低于对照组($P<0.05$),血清晚期氧化蛋白产物、血管紧张素Ⅱ水平均低于对照组($P<0.05$),血清血管内皮生长因子、谷胱甘肽过氧化物酶水平均高于对照组($P<0.05$)。2 组分娩方式均以剖宫产为主。研究组产后出血率低于对照组,妊娠终止孕周和新生儿 1 min Apgar 评分均优于对照组,不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 硫酸镁、硝苯地平片联合地西泮可有效改善重度子痫前期患者的临床症状,下调氧化应激反应,减少不良反应,改善母婴结局。

关键词:硫酸镁; 硝苯地平; 地西泮; 重度子痫前期; 妊娠结局

中图法分类号:R714.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)21-3186-03

重度子痫前期是妊娠期特有的一种危重疾病,一般于孕 20 周后发病,临床特征常表现为高血压、蛋白

尿,若不及时治疗,对孕妇及胎儿的危害极大,是母婴死亡的重要原因之一^[1]。重度子痫前期发生越早,母婴不良结局发生率越高,对于尚未足月胎儿,选择合适的时机终止妊娠也尤为重要。硫酸镁是治疗重度子痫前期首选解痉药,硝苯地平是临床常用的降压药,两者联用治疗效果较好,但并发症较多,无法有效改善孕妇血液高凝状态^[2-3]。既往研究表明,地西泮在镇静、催眠方面疗效显著,可在一定程度上改善母婴结局^[4]。本研究对重度子痫前期患者给予硫酸镁、硝苯地平片联合地西泮治疗,旨在为重度子痫前期患者的防治提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治的 90 例重度子痫前期孕妇为研究对象。纳入标准:(1)符合重度子痫前期的诊断标准^[5];(2)年龄 20~38 岁;(3)单胎、初次妊娠孕妇;(4)入院时孕周 28~35 周;(5)入院前未接受过重度子痫前期相关治疗;(6)孕前凝血功能正常。排除标准:(1)既往有子痫前期病史;(2)已确诊为子痫;(3)孕期酗酒、吸烟;(4)双胞胎或多胎妊娠;(5)合并恶性肿瘤;(6)孕前合并糖尿病、慢性肾炎、高血压;(7)合并肝炎、甲状腺疾病等妊娠并发症;(8)患有精神疾病;(9)对本研究用药过敏。采用随机数字表法,将 90 例重度子痫前期孕妇分为研究组与对照组,每组各 45 例。研究组孕妇平均年龄(28.02±5.37)岁,入院时平均孕周(31.62±2.75)周,平均体质指数(25.38±4.09)kg/m²。对照组孕妇平均年龄(28.16±5.42)岁,入院时平均孕周(31.29±2.61)周,平均体质指数(25.57±4.26)kg/m²。2 组孕妇年龄、入院时孕周、体质指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($t=0.123, P>0.05; t=0.276, P>0.05; t=0.216, P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,并获得患者及家属知情同意。

1.2 治疗方法 所有孕妇入院确诊后均接受降压、卧床、镇静等基础治疗。对照组:给予硫酸镁注射液(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20043974, 10 mL:2.5 g),负荷剂量 5 g+5%葡萄糖注射液 100 mL 快速静脉滴注,然后以 1~2 g/h 硫酸镁静脉

滴注维持,用药时间视孕妇病情而定,24 h 的总量上限为 25 g,治疗期间严密监测呼吸、膝腱反射、尿量等,预防镁中毒;同时给予硝苯地平片(辽源誉隆亚东药业有限责任公司,国药准字 H22024782,5 mg),每次 10 mg,每日 3 次。研究组:在对照组基础上,联合地西泮(四川德元药业集团有限公司,国药准字 H51022937)治疗,每次 2.5 mg,口服,每日 3 次,硫酸镁和硝苯地平用量同对照组。2 组均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 血压及 24 h 尿蛋白:采用 BP168W 腕式全自动电子血压计测定所有孕妇治疗前后的舒张压和收缩压,并采集治疗前后 24 h 尿液标本,采用免疫散射比浊法测定 24 h 尿蛋白。血清指标:抽取所有孕妇治疗前后空腹静脉血,采用双抗体夹心法测定晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平,采用放射免疫法测定血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平,采用酶联免疫吸附试验法测定血管内皮生长因子(VEGF)水平,采用二硫代二硝基苯甲酸法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。妊娠结局:记录 2 组分娩方式、产后出血及终止妊娠孕周情况。Apgar 评分:记录 2 组新生儿 1 min Apgar 评分^[6]。不良反应:记录 2 组孕妇低蛋白血症、肾功能不全、心力衰竭、高血压脑病、子痫、新生儿黄疸等不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内两两比较采用配对 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血压及 24 h 尿蛋白比较 治疗后,2 组收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白水平均降低($P<0.05$),且研究组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后血清指标比较 治疗后,2 组血清 AOPP、AngⅡ水平均降低($P<0.05$),血清 VEGF、GSH-Px 水平均升高($P<0.05$),但研究组血清 AOPP、VEGF、AngⅡ、GSH-Px 水平变化幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组治疗前后血压及 24 h 尿蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	收缩压(mm Hg)		舒张压(mm Hg)		24 h 尿蛋白(g/24 h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	45	152.16±33.47	116.35±21.29 ^a	98.44±14.26	81.15±7.43 ^a	8.87±2.46	5.33±1.72 ^a
对照组	45	153.82±34.18	132.27±29.36 ^b	98.17±14.22	89.28±12.94 ^b	8.64±2.41	6.79±1.93 ^b
<i>t</i>		0.233	2.945	0.090	3.655	0.448	3.788
<i>P</i>		0.817	0.004	0.929	<0.001	0.655	<0.001

注:与研究组治疗前比较, $t=8.774、10.695、11.362, ^aP<0.05$;与对照组治疗前比较, $t=4.550、4.391、5.719, ^bP<0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后血清 AOPP、VEGF、Ang II、GSH-Px 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AOPP($\mu\text{mol/L}$)		VEGF(pg/mL)		AngII(pg/mL)		GSH-Px(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	45	63.34 $\pm$ 11.96	20.18 $\pm$ 6.59 ^a	131.76 $\pm$ 32.14	198.33 $\pm$ 48.37 ^a	59.59 $\pm$ 14.46	42.67 $\pm$ 10.03 ^a	92.46 $\pm$ 23.85	143.09 $\pm$ 35.17 ^a
对照组	45	62.71 $\pm$ 11.85	33.95 $\pm$ 10.63 ^b	133.15 $\pm$ 32.56	160.67 $\pm$ 39.19 ^b	60.33 $\pm$ 14.71	50.49 $\pm$ 12.32 ^b	90.83 $\pm$ 22.64	107.59 $\pm$ 25.16 ^b
t		0.251	7.386	0.204	4.058	0.241	3.298	0.333	5.507
P		0.802	<0.001	0.839	<0.001	0.810	0.001	0.740	<0.001

注:与研究组治疗前比较,t=31.216、11.093、9.269、11.509,^aP<0.05;与对照组治疗前比较,t=17.164、5.146、4.884、4.704,^bP<0.05。

表 3 2 组孕妇妊娠结局及新生儿 1 min Apgar 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	分娩方式(n)		产后出血[n(%)]	妊娠终止 孕周($\bar{x} \pm s$,周)	1 min Apgar 评分(n)	
		剖宫产	阴道分娩			≥7 分	<7 分
研究组	45	35	10	3(6.67)	33.25 $\pm$ 2.81	36	9
对照组	45	33	12	10(22.22)	31.89 $\pm$ 2.62	27	18
t/χ ²			0.241	4.406	2.375		4.286
P			0.624	0.036	0.020		0.038

表 4 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	低蛋白血症	肾功能不全	心力衰竭	高血压脑病	子痫	新生儿黄疸	合计
研究组	45	2(4.44)	3(6.67)	1(2.22)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)	9(20.00)
对照组	45	5(11.11)	3(6.67)	3(6.67)	2(4.44)	2(4.44)	4(8.89)	19(42.22)
χ ²								5.184
P								0.023

2.3 2 组孕妇妊娠结局及新生儿 Apgar 评分比较 2 组孕妇分娩方式均以剖宫产为主;研究组产后出血率低于对照组(P<0.05),妊娠终止孕周和新生儿 1 min Apgar 评分均优于对照组(P<0.05)。见表 3。

2.4 2 组不良反应发生率比较 研究组不良反应发生率低于对照组(P<0.05)。见表 4。

3 讨 论

重度子痫前期的病因尚未明确,可能与高血压家族病史、重体力劳动等多种因素有关,其发病机制为全身小动脉痉挛,引起各脏器血流供给和灌注不足,导致机体的缺血缺氧症状,给机体造成损伤^[7]。重度子痫前期不仅可以引起胎盘早剥、急性肾功能不全、肺水肿、弥散性血管内凝血等严重并发症,还能造成胎儿宫内生长受限、宫内死亡、新生儿窒息、新生儿死亡等,严重威胁到母婴的健康和安全^[8]。因此,重度子痫前期的防治和并发症的处理对改善母婴结局具有积极意义。产前的定期检查,能积极预防重度子痫前期的发生,在重度子痫前期的治疗中,对孕周<34 周者,临床上主张在母婴安全的前提下,尽可能延长分娩孕周,但对于药物治疗 1~2 d 无明显好转者,无论孕周大小,为确保孕妇安全应及时终止妊娠,对于孕周≥34 周、胎儿已成熟者,应立即终止妊娠^[9]。本研究对本院接诊的重度子痫前期孕妇给予硫酸镁、硝

苯地平片联合地西泮治疗,疗效较好。

硫酸镁具有解痉、镇静、扩张血管、降低颅内压的作用,能减少子痫的发生,改善子宫及胎盘的血流量,纠正胎儿缺氧状态^[10]。硝苯地平能扩张血管,抑制血小板活化,松弛子宫平滑肌,改善局部微循环^[11]。地西泮是苯二氮卓类药物,是良好的中枢抑制剂,具有镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥、肌肉松弛等作用,可间接扩张小动、静脉,降低周围血管阻力,从而减轻或改善微循环障碍^[12]。既往研究表明,硫酸镁与硝苯地平、地西泮联用,能进一步加强对血压的控制作用,使孕妇血压维持在一个更安全的水平^[13]。收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白是反映重度子痫前期严重程度和肾损伤程度的指标。本研究结果显示,研究组治疗后的收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白均低于对照组,说明硫酸镁、硝苯地平片联合地西泮能有效降低重度子痫前期孕妇的血管痉挛,改善高血压、血液高凝状态,减轻肾损伤,改善母体和胎儿的血供和血液灌注,对改善母婴结局具有重要意义,与王韞琪等^[14]研究结果相似。

重度子痫前期的发生、发展与孕妇体内氧化应激反应密切相关。从早孕期开始,孕妇体内就存在氧化应激状态,但重度子痫前期患者表现出更高的氧化应激反应,使机体氧化、抗氧化动态平衡遭受破坏,进而致使组织损伤^[15]。GSH-Px 是具有抗氧化能力的物质,可中和体内过量的氧化产物并抑制氧化产物对细

胞组织的损伤,是反映机体氧化应激反应的指标^[16]。AOPP 是一种性能较稳定、在机体存在时间较长的蛋白质交接产物,可使氧自由基大量积累,同时刺激炎症因子的分泌,是氧化应激反应中重要的促炎介质,可反映重度子痫前期患者氧化应激水平^[17]。氧化应激可抑制血管生长因子的释放,致使血管内皮功能异常^[18],VEGF 是在胎盘形成、胎盘着床及胎儿正常生长发育中发挥重要促进作用的因子,重度子痫前期的发生可能与 VEGF 的低表达有关^[19]。血管内皮损伤是重度子痫前期重要的病理过程,Ang II 为血管收缩因子,可使血管内皮损伤,与病情的严重程度呈正相关^[20]。故本研究观察了重度子痫前期患者血清中 AOPP、Ang II、VEGF 和 GSH-Px 水平,以反映重度子痫前期的病情进展及控制情况。本研究结果显示,2 组治疗后血清 AOPP、Ang II 水平均降低,血清 VEGF、GSH-Px 水平均升高,但研究组各血清指标变化幅度大于对照组,提示硫酸镁、硝苯地平片联合地西洋能增加抗氧化和耐缺氧能力,减轻氧化应激反应,更好地保护母体各脏器,改善母婴预后。从母婴结局和不良反应来看,2 组分娩方式无明显差异,均以剖宫产为主,但研究组产后出血率低于对照组,妊娠终止孕周和新生儿 1 min Apgar 评分优于对照组,不良反应发生率也低于对照组。其中一部分原因为硝苯地平在降压的同时可引起反射性心动过速,加快孕妇心率,增加孕妇发生脑血管意外、胎盘早剥的风险^[21]。但地西洋的镇静、催眠作用能在一定程度上缓解硝苯地平降压过程中对孕妇肾功能和胎盘血流量的影响;硝苯地平、地西洋两药联用可进一步提高硫酸镁的镇静、降压、解痉效果,降低不良反应,改善母婴结局^[22]。

参考文献

- [1] 许曼,李丽贤,廖义鸿. 甲基多巴及拉贝洛尔联合硫酸镁对重度早发型子痫前期患者的疗效及安全性分析[J]. 中国生育健康杂志,2017,28(3):237-239.
- [2] 张国荣,刘海燕,郑凤平. 硫酸镁联合硝苯地平治疗子痫前期的效果分析[J]. 检验医学与临床,2018,15(5):703-704.
- [3] 金巧君,毛兰娟. 硫酸镁联合硝苯地平对子痫前期患者血压改善及妊娠结局的回顾性研究[J]. 中国药师,2016,19(2):311-313.
- [4] LOTUFO F A,PARPINELLI M A,OSIS M J,et al. Obstetrician's risk perception on the prescription of magnesium sulfate in severe preeclampsia and eclampsia: a qualitative study in Brazil[J]. PLoS One,2017,12(3):e0172602.
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:64.
- [6] 甘务琼,陈敬祥,唐培佳. 全身麻醉在妊娠合并心脏病产妇剖宫产手术的应用[J]. 广西医科大学学报,2014,31(2):299-301.
- [7] 汪俊丽. 早发型重度子痫前期妊娠结局探讨[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(9):1218-1220.
- [8] NEVALAINEN J,SKARP S,SAVOLAINEN E R,et al. Intrauterine growth restriction and placental gene expression in severe preeclampsia, comparing early-onset and late-onset forms[J]. J Perinat Med,2017,45(7):869-877.
- [9] 罗世福,黄团明,俞丽丽,等. 重度子痫前期各孕周早产儿预后与终止妊娠时机的探讨[J]. 四川医学,2016,37(4):409-413.
- [10] 戴薇,许吟,马卫星,等. 小剂量低分子肝素联合硫酸镁治疗重度子痫前期对血清和胎盘中病情相关分子的调节作用[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(18):30-33.
- [11] 夏丹. 硫酸镁、酚妥拉明联合硝苯地平对子痫前期孕妇 VEGF 表达和 miR-26a-5p 的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(11):2435-2437.
- [12] LIN C C,HUNG Y Y, TSAI M C,et al. The lorazepam and diazepam protocol for catatonia due to general medical condition and substance in liaison psychiatry[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170452.
- [13] 严春梅,邹文,洪凡真,等. 妊娠期高血压疾病住院患者用药分析[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(16):1590-1593.
- [14] 王璠琪,向丽娟,刘英莲. 复方地西洋联合低分子肝素和硝苯地平治疗子痫前期的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(8):681-683.
- [15] 杨建会. 轻重度子痫前期孕妇胎盘中维生素 E 及氧化应激损伤指标的监测[J]. 中国妇幼保健,2018,33(15):3429-3431.
- [16] 曾丽萍,谭琴,何苑苑. 子宫动脉多普勒超声血流参数评估孕晚期子痫前期产妇病情严重程度的价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(11):192-195.
- [17] 张印星,潘春燕,陈小刚. 地西洋对晚期重度子痫前期产妇的氧化蛋白产物及血管紧张素 II 的影响分析[J]. 中国性科学,2017,26(4):132-135.
- [18] 王兰兰,倪明. 右美托咪定对子痫前期患者胎盘组织氧化应激和炎症的影响[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(91):174-175.
- [19] 李玉芳,欧彩娟,彭丽平,等. VEGF 及其受体 SFLT-1 水平与重度子痫前期孕妇新生儿结局的关系[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(2):134-136.
- [20] 翟高科,吴素萍,贾晓风. 香丹注射液联合乌拉地尔治疗子痫前期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(11):2992-2997.
- [21] 管正秀. 硫酸镁和拉贝洛尔联合治疗早发型重度子痫前期的效果观察[J]. 中国医药导刊,2016,18(1):85-86.
- [22] DALLMANN A,INCE I,COBOEKEN K,et al. A physiologically based pharmacokinetic model for pregnant women to predict the pharmacokinetics of drugs metabolized via several enzymatic pathways[J]. Clin Pharmacokinetics,2018,57(6):749-768.