

· 临床研究 ·

# 拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血管内皮功能及血清 sFlt-1、ADMA 的影响

陈素云, 李卫文, 朱相干, 邱冬梅

盐城市妇幼保健院产科, 江苏 盐城 224001

**摘要:** **目的** 探索拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sFlt-1) 和非对称性二甲基精氨酸(ADMA)的影响。**方法** 将 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治的早发型重度子痫前期患者 110 例,随机分为对照组和观察组,各 55 例;对照组采用早发型重度子痫的常规治疗方法,观察组再此基础上加用拉贝洛尔进行治疗。观察对比两组患者治疗前后 sFlt-1、ADMA、一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)水平变化情况。**结果** 治疗后两组患者收缩压、舒张压、24hUV、24hUP 均较治疗前显著改善( $P$  均  $< 0.05$ ),且观察组治疗后收缩压、舒张压、24hUP、24hUV 的改善效果均优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗后两组患者 NO 水平较治疗前升高,ET-1 水平降低( $P$  均  $< 0.05$ );且观察组治疗后 NO 水平高于对照组,ET-1 水平低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗后两组患者 sFlt-1 和 ADMA 水平均低于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),且观察组治疗后 sFlt-1 和 ADMA 水平低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。观察组患者产后出血率、低体重儿率、胎儿窘迫率、胎盘早剥率、胎儿窒息率均低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 拉贝洛尔结合常规治疗能显著提高早发型重度子痫前期患者的治疗效果,改善血管内皮功能。

**关键词:** 拉贝洛尔; 早发型重度子痫前期; 血管内皮功能; 可溶性血管内皮生长因子受体 1; 非对称性二甲基精氨酸

中图分类号: R 714.24<sup>+</sup>5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)02-0199-04

## Effects of labetalol on vascular endothelial function and serum sFlt-1 and ADMA in patients with early-onset severe preeclampsia

CNEN Su-yun, LI Wei-wen, ZHU Xiang-gan, QIU Dong-mei

*Department of Obstetrics, Yancheng Maternal and Child Health Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China*

**Abstract: Objective** To explore the effects of labetalol on soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with early-onset severe preeclampsia. **Methods** A total of 110 patients with early-onset severe preeclampsia treated from March 2016 to March 2018 were randomly divided into control group (with conventional treatment) and observation group in which labetalol was added based on conventional treatment ( $n = 55$ , each). The changes of sFlt-1, ADMA, nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) levels before and after treatment were observed and compared between two groups. **Results** After treatment, the systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24h urine volume (24hUV) and 24h urine protein (24hUP) were significantly improved compared with those before treatment in both groups (all  $P < 0.05$ ) and were improved significantly better in observation group than those in control group (all  $P < 0.05$ ); the level of NO increased, and ET-1 decreased compared with those before treatment in both groups (all  $P < 0.05$ ), and the level of NO in observation group was statistically higher than that in control group, while the level of ET-1 was lower than that in control group (all  $P < 0.05$ ); the levels of sFlt-1 and ADMA were significantly lower than those before treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and they in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The incidences of postpartum hemorrhage, low birth weight, fetal distress, placental abruption and fetal asphyxia in observation group were statistically lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination of routine treatment and labetalol can significantly improve the therapeutic effect and improve endothelial function in patients with early-onset severe preeclampsia.

**Key words:** Labetalol; Early-onset severe preeclampsia; Vascular endothelial function; Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1; Asymmetric dimethylarginine

**Fund program:** Yancheng Medical Science and Technology Development Program of Jiangsu Province (YK2016041)

妊娠期高血压在孕妇中发病率约为 2% ~ 7%<sup>[1]</sup>。子痫前期是妊娠期高血压的一种。根据发病的时间、预后改善的情况,将子痫前期分为早发型和晚发型。临床数据显示在孕 34 周之后发生的重度子痫前期,母婴的预后均有明显的改善,因此目前多以孕 34 周为时间节点,将孕 34 周之前发生的重度子痫前期称为早发型重度子痫前期(EOSPE)。患有 EOSPE 的孕产妇死亡率占孕产妇妊娠相关疾病死亡率的 10% ~ 16%,其新生儿死亡率可达到 30%,严重危害孕产妇和新生儿的生命安危,也是妇产科临床较为棘手的疾病之一<sup>[2-3]</sup>。由于孕妇特殊的生理原因,为避免对胎儿产生影响,对早发型重度子痫前期的治疗多为常规治疗,包括解痉、适当利尿;适当使用地塞米松促进胎儿肺部发育、高蛋白饮食、控制脂肪摄入等。近年来,对 EOSPE 病理机制的研究快速发展,有报道称血管内皮的功能紊乱与 EOSPE 的发病有关<sup>[4]</sup>。拉贝洛尔是一种妊娠期高血压可使用的降压药物,美国 FDA 对其妊娠安全性分级为 C 级,评估其对 EOSPE 的风险获益比,拉贝洛尔较为安全,拉贝洛尔可选择性拮抗  $\alpha_1$  受体,并非选择性拮抗  $\beta$  受体,主要作用于血管平滑肌<sup>[5-6]</sup>。本研究使用拉贝洛尔结合常规治疗评估其对早发型重度子痫前期患者血管内皮功能的影响,通过测定血清中可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)和非对称性二甲基精氨酸(ADMA)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)水平的变化,探讨其与血管内皮功能的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治的早发型重度子痫前期患者 110 例,随机分为对照组和观察组,每组 55 例。其中对照组年龄 22 ~ 39(29.7 ± 3.2)岁,初产妇 27 例,经产妇 28 例;观察组年龄 21 ~ 39(28.9 ± 2.8)岁,初产妇 29 例,经产妇 26 例。两组一般资料对比无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。两组患者及其家属均对本研究知情并签字同意。

1.2 治疗方法 对照组采用早发型重度子痫的常规治疗方法,主要包括让患者卧床休息,及时吸氧并且对患者采用解痉治疗。同时配合进行利尿、促胎肺成熟等治疗。其中硫酸镁首次负荷的量为 25%:20 ml 的硫酸镁(河北天成药业,国药准字 H20033861)加

入 100 ml 0.9% 的氯化钠溶液中,采用静脉滴注的方式给药。采用艾司唑仑(山东省平原制药厂,国药准字 H37023047)进行镇静治疗,每次 2 mg, qn,口服给药。观察组在对照组治疗的基础上再采用拉贝洛尔(海南灵康制药,国药准字 H20052263)进行治疗,200 mg 药品加入 500 ml 0.9% 的氯化钠溶液中,采用静脉滴注的方式给药,每天 1 次。两组患者均进行一个疗程(7 d)的治疗后进行疗效的评价和对比。

1.3 评价指标 (1)观察两组患者治疗前后的血压值(BP)、24 h 尿蛋白量(24hUP)、24 h 尿量(24hUV);(2)血管内皮功能:分别取两组患者治疗前后空腹静脉血,离心后取血清部分,采用酶联免疫吸附(ELISA)的方法测定血液中 NO 和 ET-1 的水平;(3)血清 sFlt-1、ADMA 水平:血清 sFlt-1 的测定采用 ELISA 的方法进行,ADMA 浓度采用高效液相色谱法(HPLC)进行。(4)观察两组产妇的围产结局。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计量资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血压、24hUP、24hUV 比较 两组患者治疗前后收缩压、舒张压、24hUP、24hUV 对比无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后两组患者收缩压、舒张压、24hUP、24hUV 均较治疗前显著改善( $P$  均  $< 0.05$ ),且观察组治疗后收缩压、舒张压、24hUP、24hUV 的改善效果均优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组血管内皮功能比较 两组患者治疗前后 NO 和 ET-1 水平对比无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后两组患者 NO 水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ),ET-1 水平降低( $P < 0.05$ );且观察组治疗后 NO 水平高于对照组,ET-1 水平低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组血清 sFlt-1、ADMA 水平比较 两组患者治疗前后血清 sFlt-1、ADMA 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后两组患者 sFlt-1 和 ADMA 水平低于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组治疗后 sFlt-1 和 ADMA 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组患者围产结局对比 观察组产后出血率、低体重儿率、胎儿窘迫率、胎盘早剥率、胎儿窒息率均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者治疗前后血压值、24hUV、24hUP 对比 (n = 55,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	收缩压(mm Hg)		舒张压(mm Hg)		24hUV(ml)		24hUP(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	175.3 ± 15.1	158.3 ± 13.5*	116.4 ± 16.3	107.6 ± 11.2*	1033.4 ± 191.3	1825.3 ± 197.3*	12.3 ± 3.3	9.8 ± 3.2*
观察组	174.9 ± 14.6	138.4 ± 14.9*	117.2 ± 15.4	94.1 ± 12.6*	1034.5 ± 198.7	2477.8 ± 209.0*	12.4 ± 2.8	7.1 ± 2.6*
t 值	3.226	12.261	2.841	15.208	2.169	14.356	3.026	10.220
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比,\*P < 0.05。

表 2 两组患者治疗前后 NO 和 ET-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NO(μmol/L)		ET-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	55.4 ± 6.9	60.2 ± 5.2*	138.1 ± 13.2	118.3 ± 10.1*
观察组	55	54.8 ± 4.3	71.2 ± 5.8*	136.9 ± 12.1	95.7 ± 12.2*
t 值		2.217	8.875	3.530	10.417
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比,\*P < 0.05。

表 3 两组患者治疗前后血清 sFlt-1、ADMA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	sFlt-1(pg/ml)		ADMA(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	5964.3 ± 498.1	3381.1 ± 239.8*	3.61 ± 0.82	2.26 ± 0.48*
观察组	55	5809.7 ± 501.7	2991.1 ± 287.4*	3.60 ± 0.92	1.98 ± 0.51*
t 值		3.522	9.503	1.206	8.741
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比,\*P < 0.05。

表 4 两组患者围产结局对比 例(%)

组别	例数	产后出血	低体重儿	胎儿窘迫	胎盘早剥	胎儿窒息
对照组	55	7(12.7)	8(14.5)	6(10.9)	5(9.1)	14(25.5)
观察组	55	3(5.5)	2(3.6)	1(1.8)	0	4(7.3)
χ <sup>2</sup> 值		6.998	7.253	9.253	10.021	9.823
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

EOSPE 是妊娠期高血压导致的一种危害极大的疾病,本文使用拉贝洛尔与常规治疗结合的方式考察其临床疗效。使用拉贝洛尔的观察组血压下降明显,可将血压控制在接近正常值范围内,与对照组有显著差异。用药后 24 h 内,观察组患者尿量显著高于对照组,说明拉贝洛尔有一定的利尿作用;观察组患者尿蛋白量显著低于对照组,提示拉贝洛尔可改善肾小球的通透性,减少蛋白尿的产生。

血管内皮细胞可以三种分泌途径:自分泌、内分泌和旁分泌,分泌血管活性因子,如 NO、ET-1 等,这些活性因子可起到调节血管舒张、抑制血管壁炎症反应、抗血栓形成等作用<sup>[7-8]</sup>。临床认为,NO 是内皮细胞产生最重要的舒张血管因子;在有症状人群中,ET-1 多用来评估心脑血管疾病的预后;在无症状人群中,ET-1 多用来评估发生血栓性疾病的风险。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清中 NO 水平高于

对照组,ET-1 水平低于对照组,证明观察组患者体内调节血管舒张因子增多,血管紧张性下降;同时血栓类疾病发生的风险显著低于对照组。

sFlt-1 与血管内皮生长因子(VEGF)的亲合力极高,但与 VEGF 结合后,不能引起下游信号转导,因此是 VEGF 的天然拮抗剂<sup>[9]</sup>。sFlt-1 与 VEGF 结合导致血管内皮细胞受损,通透功能下降<sup>[10]</sup>,是一种影响血管正常功能的因子,正常人体内 sFlt-1 水平极低,而妊娠妇女体内 sFlt-1 明显增高,且与妊娠时间、疾病状况显著相关<sup>[11]</sup>。有研究表明,患有 EOPSE 的孕妇组织中 sFlt-1 表达量是正常妊娠妇女的 4 ~ 5 倍<sup>[12]</sup>,进而引发一系列血管相关细胞因子的改变,导致血管内皮受损,引发 EOPSE 的系列病变。ADMA 可竞争性抑制 eNOS 的生物学活性,导致血管内皮的功能障碍<sup>[13-15]</sup>。因此 sFlt-1 与 AMDA 含量越高,提示其内皮损害可能性越大。本研究显示,经治疗后对照组和观察组血清中的 sFlt-1 与 AMDA 均显著下降。观察组 sFlt-1 显著低于对照组;观察组患者血清 ADMA 低于对照组,提示拉贝洛尔作用于血管平滑肌细胞,可调节血管内各种炎症因子的分泌,进而改善血管内皮功能。最终围产结局:观察组患者无胎盘早剥病理出现,产后出血和胎儿窒息情况较对照组患者均显著减少,对最终围产结局具有显著的改善。

综上所述,拉贝洛尔结合常规疗法治疗早发型重度子痫前期患者,可对控制患者血压、提高肾小球滤过率起到积极作用;并提高血清中 NO 水平,降低 ET-1、sFlt-1、ADMA 水平,通过调节血管内皮炎性因子调节血管内皮功能,达到显著改善 EOPSE 患者围产结局的目的。

### 参考文献

[1] 中国医师协会高血压专业委员会. 妊娠期高血压疾病血压管理中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(11): 1023 - 1027.  
 [2] 黄萍, 张林艳, 姜文静. 早发型重度子痫前期的诊治进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(1): 92 - 94.  
 [3] 兰淑海, 牛秀敏. 早发型重度子痫前期的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(3): 224 - 227.

- [5] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [7] Hsieh YW, Hsueh IP, Chou YT, et al. Development and validation of a short form of the Fugl-Meyer motor scale in patients with stroke[J]. Stroke, 2007, 38(11): 3052-3054.
- [8] Sarker SJ, Rudd AG, Douiri A, et al. Comparison of 2 extended activities of daily living scales with the Barthel Index and predictors of their outcomes: cohort study within the South London Stroke Register (SLSR)[J]. Stroke, 2012, 43(5): 1362-1369.
- [9] Jeyaseelan RD, Vargo MM, Chae J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as an early predictor of poststroke dysphagia[J]. PM R, 2015, 7(6): 593-598.
- [10] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.
- [11] 张情, 潘世琴, 王丽. 改良强制性运动疗法在脑卒中后上肢功能恢复中应用的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(12): 1395-1398.
- [12] Takahashi K, Domen K, Sakamoto T, et al. Efficacy of upper extremity robotic therapy in subacute poststroke hemiplegia: an exploratory randomized trial[J]. Stroke, 2016, 47(5): 1385-1388.
- [13] 贾亮, 刘俊英, 王贵玲. 改良强制性运动疗法对脑卒中偏瘫患者上肢功能及日常生活能力的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(1): 51-53.
- [14] 张大富, 曲建蕊, 王云, 等. 改良强制性诱导运动疗法对脑卒中偏瘫患者康复的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(3): 234-237.
- [15] Lee JS, Kim CY, Kim HD. Short-term effects of whole-body vibration combined with task-related training on upper extremity function, spasticity, and grip strength in subjects with poststroke hemiplegia: a pilot randomized controlled trial[J]. Am J Physl Med Rehabil, 2016, 95(8): 608-617.
- [16] 官娉, 陈妍, 张韶辉. 作业疗法结合运动想象对脑卒中偏瘫患者的上肢与手功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 647-649.
- [17] 叶超毅, 叶鹏, Askim T, 等. 脑卒中后个体化指导的有效性和安全性[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(1): 9.
- [18] 姜艳平, 邢乃姣, 任萍. 趣味性作业疗法对改善脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(3): 221-222.
- [19] Zerna C, Hegedus J, Hill MD. Evolving treatments for acute ischemic stroke[J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1425-1442.

收稿日期: 2018-06-08 编辑: 王娜娜

(上接第 201 页)

- [4] 张娜娜, 吕英璞, 杨石芳, 等. 早发型重度子痫前期分娩前后 Th1/Th2 及 CD28<sup>+</sup>/CTLA-4<sup>+</sup> 的相关研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2553-2555.
- [5] 徐雯, 骆秀翠, 孟茜, 等. 硝苯地平联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者血流动力学指标、妊娠相关血浆蛋白 A 及血管内皮生长因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5253-5255.
- [6] 王琴娟, 徐英. 甲基多巴联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的疗效及安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 23-25.
- [7] 张长群, 许骥, 张雯和, 等. 原发性高血压患者血清高敏 C 反应蛋白、脂联素、一氧化氮和内皮素 1 水平的变化[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(11): 1078-1080.
- [8] Chrobak I, Lenna S, Stawski L, et al. Interferon- $\gamma$  promotes vascular remodeling in human microvascular endothelial cells by upregulating endothelin (ET)-1 and transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 2[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(8): 1774-1783.
- [9] Sánchez A, Martínez P, Muñoz M, et al. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ET(A) and ET(B) receptors[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(24): 5682-5695.
- [10] 庞丽红, 李敏清, 杨冬梅, 等. 可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1) 与不明原因复发性流产的相关性研究[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(1): 58-61.
- [11] 付美云, 王晨虹. 联合检测胎儿血红蛋白、 $\alpha$ 1 微球蛋白、sFlt-1 及 PlGF 对子痫前期的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(10): 59-62.
- [12] 冯敏, 杨海澜, 王海燕, 等. 血清及尿液中 sFlt-1/PlGF 比值的变化与子痫前期相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(6): 829-831.
- [13] 王丹, 方媛, 牟建军, 等. 钠、钾干预对 Dahl 盐敏感大鼠血管内皮非对称性二甲基精氨酸水平的影响及机制[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(9): 847-851.
- [14] 符杰, 林梅, 李文华, 等. 丹参酮 II A 对糖尿病大鼠主动脉内皮细胞非对称性二甲基精氨酸和一氧化氮的影响[J]. 中国动脉硬化化杂志, 2011, 19(12): 1005-1007.
- [15] Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, et al. Serum asymmetric dimethylarginine levels are independently associated with procollagen III N-terminal peptide in nonalcoholic fatty liver disease patients[J]. Clin Exp Med, 2014, 14(1): 45-51.

收稿日期: 2018-07-20 编辑: 王宇