

大黄治疗妊娠高血压综合征的临床观察

王子芬 宋海翔

内容提要 **目的:**探讨大黄对妊娠高血压综合征(PIH)的治疗作用及其作用机理。**方法:**治疗组口服制大黄和心痛定,对照组单服心痛定,并观察血脂、肾功能、凝血、纤溶及免疫等指标的变化。**结果:**治疗组(1)血甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)明显下降,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)明显升高;(2)血浆纤维结合蛋白(FN)、纤溶酶原活性抑制因子(PAI)明显下降,抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)无明显变化;(3)血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)及白细胞介素-6(IL-6)明显下降;(4)外周血 CD₈ 明显升高,CD₄/CD₈、循环免疫复合物(CIC)明显下降;上述指标与对照组比较均有显著性差异。新生儿体重治疗组显著重于对照组,产后出血显著少于对照组。**结论:**大黄能显著减轻 PIH 血管内皮细胞损伤,调节免疫平衡,是治疗 PIH 比较有效的药物。

关键词 大黄 妊娠高血压综合征 血脂 血管内皮细胞 免疫 肾功能

Clinical Observation on Therapeutical Effect of Prepared Rhubarb in Treating Pregnancy Induced Hypertension Wang Zifen, Song Haixiang *Linyi Municipal TCM Hospital, Shandong (276002)*

Objective: To study the effect of prepared rhubarb in treating patients with pregnancy induced hypertension (PIH) and its therapeutic mechanisms. **Methods:** Prepared rhubarb and nifedipine were given to the study group, while the nifedipine was given to the control group alone. The blood lipid, renal function, blood coagulation, fibrinolysis and immunological parameters were monitored. **Results:** In the study group, (1) Levels of triglycerides (TG) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) decreased and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) level increased significantly; (2) Plasma level of fibronectin (FN) and plasminogen activator inhibitor (PAI) lowered significantly, plasma antithrombin (AT-Ⅲ) level unchanged; (3) Serum β_2 microglobulin (β_2 -MG) level and urinary level of N-acetyl- β -D- glucosaminidase (NAG) and interleukin-6 (IL-6) decreased significantly; (4) CD₈ of blood increased, CD₄/CD₈ and circulating immune complex (CIC) of blood reduced obviously. All of the above-mentioned parameters in the study group were significantly different from that of the control group. **Conclusion:** The prepared rhubarb could reduce the vascular endothelial cell's damage significantly and alter the immune balance, which is effective in treating the PIH.

Key words prepared rhubarb, pregnancy induced hypertension, serum lipid, vascular endothelial cell, immunity, renal function

妊娠高血压综合征(PIH)是严重威胁母婴健康的疾病之一,目前尚无有效的治疗方法。最近的研究结果表明大黄具有调节血脂代谢及免疫平衡,保护肾功能,参与凝血、止血及纤溶等多种药理学效应⁽¹⁾,小剂量熟大黄对 PIH 的发生有一定的预防作用⁽²⁾。针对 PIH 血管内皮细胞损伤和免疫平衡失调的基本特点,1996 年 10 月~1999 年 2 月,我们采用制大黄治疗 PIH,观察大黄对 PIH 的治疗作用,并探讨其作用机理。

临床资料

PIH 符合有关诊断标准⁽³⁾。95 例 PIH 患者均系第一胎孕妇,采用抽签法随机分成两组。治疗组 46 例,其中门诊治疗 19 例,住院治疗 27 例;年龄 22~35 岁,平均 (25.4 ± 6.7) 岁;孕 28~36 周,平均 (31.8 ± 3.7) 周;轻、中、重度分别为 13、17、16 例。对照组 49 例,其中门诊治疗 20 例,住院治疗 29 例;年龄 23~37 岁,平均 (26.3 ± 6.5) 岁;孕 28~36 周,平均 (31.2 ± 4.1) 周;轻、中、重度分别为 15、16、18 例。两组均排除了原有高血压、肾脏疾病等。两组资料经统计学处理无显著性差异。

表 1 两组孕妇治疗前后血脂测定结果比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗	46	治疗前	7.3±2.2	3.9±1.8	2.3±0.6	4.1±1.6
		治疗后	6.8±1.7	2.7±0.9* ^{△△}	3.2±1.2* [△]	3.0±1.1* [△]
对照	49	治疗前	7.3±2.1	3.8±1.9	2.2±0.7	4.0±1.8
		治疗后	7.4±2.3	4.6±2.2*	2.0±0.5	4.6±1.8

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

方 法

1 治疗方法 治疗组用制大黄(系江苏江阴天江制药有限公司生产的免煎饮片,从小剂量开始口服,以孕妇服药后无不适及每日大便不超过 2 次为宜)每天用 3~9g,心痛定 20~60mg;对照组单服心痛定,用量同治疗组;两组其他治疗相同,包括调整饮食、休息、应用利尿剂及硫酸镁等药物治疗,疗程均为 6~8 周。

2 检测指标及方法 血胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)均采用酶法;血肌酐(SCr)采用苦味酸法;血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)采用放射免疫法;尿白细胞介素-6(IL-6)采用酶联免疫吸附法;尿 N-乙酰- β -D 葡萄糖苷酶(NAG)采用对硝基酚比色法;血纤维结合蛋白(FN)采用免疫散射比浊法;血抗凝血酶 III(AT-III)采用免疫凝胶火箭电泳法;血纤溶酶原活性抑制因子(PAI)采用发色底物法;血循环免疫复合物(CIC)采用 PEG-紫外分光比色法;外周血 T 淋巴细胞亚群分析采用单克隆抗体碱性磷酸酶法。

3 统计学处理 两组计量资料比较用 t 检验,计数资料之间的比较采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组孕妇治疗前后血脂测定结果 见表 1。治疗后治疗组血 TG、LDL-C 显著下降,HDL-C 显著升高($P<0.05$);对照组 TG 显著升高($P<0.05$),两组治疗后比较 TG、HDL-C、LDL-C 均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2 两组孕妇治疗前后血 FN、AT-III、PAI 测定结果 见表 2。治疗后治疗组 FN、PAI 显著下降($P<0.05$),对照组 AT-III 显著下降($P<0.05$);上述 3 项两组治疗后比较均有显著性差异($P<0.05$)。

表 4 两组孕妇治疗前后尿 IL-6 及外周血 T 淋巴细胞亚群和 CIC 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		尿 IL-6(ng/L)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	CIC(A 值)
治疗	46	治疗前	329±123	45.3±6.8	40.5±6.7	1.23±0.13	0.124±0.026
		治疗后	248±83* ^{△△}	45.1±6.7	44.6±7.3* [△]	1.01±0.08* [△]	0.071±0.024* [△]
对照	49	治疗前	335±121	44.9±6.9	41.1±6.5	1.21±0.12	0.130±0.025
		治疗后	385±163*	45.3±7.8	41.3±6.7	1.24±0.15	0.132±0.024

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

表 2 两组孕妇治疗前后血 FN、AT-III、PAI 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FN(mg/L)	AT-III(mg/L)	PAI(fu/L)
治疗	46	治疗前	786±187	431±90	8.37±2.71
		治疗后	593±154* [△]	439±93 [△]	6.13±2.32* [△]
对照	49	治疗前	765±189	445±96	8.41±2.61
		治疗后	801±201	279±78*	8.71±2.93

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

3 两组孕妇治疗前后肾功能测定结果 见表 3。治疗后治疗组 SCr、尿 NAG 无明显变化,血 β_2 -MG 显著下降,对照组血 β_2 -MG 显著升高,SCr、尿 NAG 无明显变化。组间比较均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 两组孕妇治疗前后尿 IL-6、外周血 T 淋巴细胞

表 3 两组孕妇治疗前后肾功能测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		SCr(μ mol/L)	血 β_2 -MG(mg/L)	尿 NAG(u/mmol·Cr)
治疗	46	治疗前	93±28	2.96±0.31	2.87±0.71
		治疗后	79±23 [△]	2.54±0.29* ^{△△}	2.43±0.61* [△]
对照	49	治疗前	95±30	2.93±0.34	2.91±0.73
		治疗后	109±31	4.00±0.57*	3.31±0.75

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

胞亚群和 CIC 测定结果 见表 4。治疗后治疗组尿 IL-6 明显下降($P<0.05$),对照组则明显上升($P<0.05$);两组比较有显著性差异($P<0.01$)。治疗后治疗组 CD₈ 明显升高($P<0.05$),CD₄/CD₈ 及 CIC 明显降低($P<0.05$);对照组无明显变化;上述 3 项组间比较均有显著性差异($P<0.05$)。

5 两组孕妇妊娠及分娩情况 治疗组发生先兆子痫 2 例;新生儿 Apgar 评为(9.1±1.2)分;新生儿体重(3225.5±185.5)g;产后出血量(185.3±33.5)ml。对照组发生先兆子痫 2 例,子痫 2 例;新生儿 Apgar 评

为 (8.6 ± 1.4) 分;新生儿体重 (2905.2 ± 321.3) g;产后出血量 (227.2 ± 45.3) ml。两组比较新生儿体重及产后出血均有显著性差异($P < 0.05$)。两组均无新生儿死亡。

讨 论

1 大黄通过调节血脂代谢减轻血管内皮细胞损伤 正常妊娠后血 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均增高,但 LDL-C/HDL-C 比值与正常非孕妇比较无差异,因而不发生血管病变。PIH 时 TG、LDL-C 显著升高, HDL-C 显著下降^[4],由于 LDL-C/HDL-C 比值升高,血管内 LDL-C 沉积增加,对血管产生损害作用;同时, TG 升高,脂质过氧化物(LPO)增多, LPO 产生的自由基明显增多,损伤血管内皮细胞,抑制前列环素合成酶,使前列环素(PGI₂)减少,激活血栓素合成酶使血栓素(TXA₂)增多,使 PGI₂/TXA₂ 平衡失调,导致血管痉挛,进一步损伤血管内皮细胞。本研究血脂水平与文献基本一致。治疗后治疗组 LDL-C、TG 显著下降, HDL-C 显著升高,与对照组比较有显著性差异,说明大黄能调节 PIH 血脂代谢,减轻血管内皮细胞损伤。

2 大黄调节凝血和纤溶平衡 PIH 患者存在着凝血和纤溶平衡失调,有文献报告 PIH 患者血浆 FN、PAI 随病情加重及病程延长而升高,AT-Ⅲ则降低^[5]。本研究治疗组治疗后 FN、PAI 显著降低,AT-Ⅲ无明显变化;对照组 FN、PAI 升高不明显,AT-Ⅲ明显降低,两组比较均有显著性差异,提示大黄可能通过抑制 FN、PAI 的产生及减少 AT-Ⅲ的消耗来调节凝血、纤溶平衡^[2]。

3 大黄对肾脏的保护作用 PIH 时肾脏受损最重,表现为肾小球毛细血管内皮细胞增生,肾功能的好转或恶化常标志着 PIH 病情的减轻或加重。本研究结果表明:治疗后治疗组 SCr 下降虽然不明显,但与对照组比较有显著性差异,而血 β_2 -MG 及尿 NAG 显著下降,与对照组比较均有显著性差异,说明大黄对肾小球毛细血管内皮细胞及肾小管均有良好的保护作用。

4 大黄对 PIH 免疫失衡的调节作用 PIH 存在免疫失衡^[6,7]也是妊娠高血压综合征发生的基础。IL-6 是重要的毒性因子之一,主要有 T、B 淋巴细胞及单核巨噬细胞等分泌,能促进 T、B 淋巴细胞的增殖、分化,促进成熟 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白,促进 T 淋巴细胞生成细胞毒性 T 淋巴细胞,并产生多种细胞因子,还能促进炎症反应,从而引起血管内皮细胞及肾小球毛细血管内皮细胞损伤。我们以往的研究结果证明

尿 IL-6 可反映 PIH 及其肾损害^[8],本研究结果与其一致。治疗后治疗组尿 IL-6 显著下降,与对照组比较有显著性差异,尿 IL-6 水平下降反映了大黄对肾脏的保护作用;治疗组 CD₈ 明显升高,CD₄/CD₈ 比值显著下降,与对照组比较均有显著性差异,说明大黄增加抑制性 T 细胞(Ts)数量,维持细胞免疫平衡,其机理可能是大黄影响 IL-6 对 T 淋巴细胞增殖、分化的作用;同时,治疗组 CIC 显著减少,与对照组比较有显著性差异,大黄减少 CIC 的机理可能是大黄抑制 IL-6 对 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白的促进作用,减少免疫球蛋白的产生,使 CIC 量减少,也可能是大黄增强机体清除 CIC 的能力。大黄治疗后尿 IL-6 及 CIC 含量的减少和 CD₄/CD₈ 比值的下降说明了大黄能调节 PIH 免疫功能的失调,保护了血管内皮细胞及肾小球毛细血管内皮细胞。

本研究结果还提示,经大黄治疗后,虽然子痫发生及新生儿 Apgar 评分与对照组比较无显著性差异,但新生儿体重明显大于对照组,产后出血显著少于对照组,进一步证明了大黄对 PIH 的治疗作用。

本研究结果表明,大黄能减轻血管内皮细胞损伤,调节免疫平衡是治疗 PIH 比较有效的药物,有简单易行、价廉、无毒副作用等特点。但由于样本较小,观察指标尚不全面,有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1.《中华本草》编委会.中华本草.上海:上海科学技术出版社,1998:355—371.
- 2.张振钧,程蔚蔚,杨玉美,等.小剂量熟大黄预防妊高征的研究.中华妇产科杂志 1994;29(7):463—464.
- 3.乐 杰主编.妇产科学.第 4 版.北京:人民卫生出版社,1998:113—121.
- 4.赵晓辉,黄良娟.妊高征胎盘床血管病变与血脂代谢异常的关系.中华妇产科杂志 1989;24(5):357—359.
- 5.张振钧,程蔚蔚,段 涛,等.血浆纤维结合蛋白及纤溶酶原活性抑制因子等在妊高征发病中的作用.中华妇产科杂志 1996;31(7):458—460.
- 6.林其德,潘家骥,狄 文,等.正常孕妇及妊高征患者 T 淋巴细胞亚群及 T 抑制细胞功能的变化.中华妇产科杂志 1990;25(4):275—277.
- 7.刘 庸.关于妊高征监测中的几个问题.中华妇产科杂志 1996;31(7):451—453.
- 8.王子芬,宋海翔,石少兰,等.妊高征患者白细胞介素 6 变化的意义.中华妇产科杂志 1999;34(3):220—221.

(收稿:1999-03-17 修回:1999-08-16)