

· 临床论著 ·

川芎嗪联合尼卡地平对妊娠期高血压患者 血压和胎盘血流的影响

王晓君¹ 王健² 李建鄂²

摘要 **目的** 观察川芎嗪联合尼卡地平对妊娠期高血压孕妇血压及胎盘床动脉血流动力学的影响,并分析其相关性及其与妊娠结局的关系。**方法** 110 例妊娠期高血压患者随机分为联合组和尼卡地平组,每组 55 例。联合组口服尼卡地平缓释胶囊(40 mg/次,每日 2 次)及川芎嗪片(100 mg/次,3 次/日),尼卡地平组单服尼卡地平缓释胶囊。观察两组治疗 2 周降压疗效,并检测治疗前、后(4 周)血压(SBP、DBP)及胎盘胎盘床动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩末期血流速度与舒张末期血流速度比值(S/D)、时间平均流速(TAV)。分析治疗前 SBP、DBP 分别与 PI、RI、TAV 的相关性。观察两组患者胎儿分娩、健康情况、新生儿 Apgar 评分及不良反应。**结果** 与尼卡地平组比较,联合组治疗 2 周显效率升高 [81.8% (45/55) vs. 63.6% (35/55), $P < 0.01$]。2 组治疗前血压、胎盘血流动力学参数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,联合组及尼卡地平组血压、S/D、TAV、PI 及 RI 均下降,且联合组下降较尼卡地平组更明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗前 SBP 与胎盘床动脉 PI、RI 均呈正相关 ($r = 0.45, 0.39$, $P < 0.01$), DBP 与 PI、RI 均呈正相关 ($r = 0.49, 0.48$, $P < 0.01$), SBP、DBP 均与 TAV 呈负相关 ($r = -0.47$, $r = -0.50$, $P < 0.01$)。两组新生儿 Apgar 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者不良反应较轻,均自行缓解,未作特殊处理。**结论** 川芎嗪联合尼卡地平后作用协同相加,对妊娠期高血压降压疗效及调节胎盘床动脉血流动力学效果优于单用尼卡地平,且药物不良反应较少。

关键词 妊娠高血压;川芎嗪;尼卡地平;血压;血流动力学

Effects of Ligustrazine Combined Nicardipine on Blood Pressure and Placental Hemodynamics in Gestational Hypertension Patients WANG Xiao-jun¹, WANG Jian², and LI Jian-e² 1 Department of Internal Medicine, Hubei Provincial Maternal and Child Health Hospital, Wuhan (430070); 2 Department of Internal Medicine, Red Cross Hospital of Xinzhou District, Wuhan (430400)

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of Ligustrazine combined with Nicardipine on blood pressure and placental bed arterial hemodynamics in gestational hypertension pregnant patients, and to analyze their correlation and pregnancy outcomes. **Methods** A total of 110 gestational hypertension patients were randomly assigned to the combination group and the Nicardipine group, 55 in each group. Patients in the combination group took Nicardipine Release Capsule (40 mg each time, twice per day) and Ligustrazine (100 mg each time, thrice per day), while those in Nicardipine group took Nicardipine Release Capsule. Therapeutic effects in lowering blood pressure were observed. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and hemodynamics parameters of placenta [pulse index (PI), resistant index (RI), S/D, time average velocity (TAV)] were detected before treatment and after 4-week treatment in the two groups. The correlations of pre-treatment SBP/DBP and PI, RI, and TAV were respectively analyzed. The delivery of fetus and health condition, Apgar scoring and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The markedly effective rate was significantly higher in the combination group [81.8% (45/55)] than in the Nicardipine group [63.6% (35/55); $P < 0.01$]. No statis-

作者单位:1. 湖北省妇幼保健院内科(武汉 430070); 2. 湖北省武汉市新洲区红十字会医院内科(武汉 430400)

通讯作者:王晓君, Tel: 027-87169250, E-mail: xjwang1962@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170510.083

tical difference existed in pre-treatment blood pressure or hemodynamics parameters of placenta between the two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment in the same group, blood pressure, S/D, TAV, PI, RI all decreased in the combination group and the Nicardipine group. They decreased in the combination group more obviously than in the Nicardipine group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). SBP was respectively positively correlated with PI/RI ($r = 0.45, 0.39$, $P < 0.01$). DBP was respectively positively correlated with PI/RI ($r = 0.49, 0.48$, $P < 0.01$). SBP/DBP was respectively negatively correlated with TAV ($r = -0.47, r = -0.50$, $P < 0.01$). And Apgar scores were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). Mild adverse reactions occurred in the two groups and relieved later with no special treatment. Conclusion Ligustrazine combined with Nicardipine synergistically reduced blood pressure and improved placental bed arterial hemodynamics, with less adverse drug reactions.

KEYWORDS gestational hypertension; Ligustrazine; Nicardipine; blood pressure; hemodynamics

妊娠期高血压发病率高,易合并早产、胎盘早剥、胎儿窘迫、胎儿宫内发育迟缓,甚至围产儿死亡,可致孕妇高血压危象,甚至脑出血^[1],同时围生儿病死率增高。许多文献报道了该症患者子宫动脉、胎儿脐动脉、胎盘床动脉、肾动脉及大脑中动脉的血流指标^[2-4],但药物对其影响却罕见报道。鉴此,本试验比较川芎嗪联用尼卡地平与单用尼卡地平对妊娠期高血压患者血压及胎盘床动脉血流动力学的影响,并分析其相关性及其与妊娠结局的关系,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 诊断符合 2010 年中国高血压防治指南的标准^[5],即妊娠 20 周以后,在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压之收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg。

2 纳入标准 在接受非药物治疗措施后,妊娠 20 周以后血压 $\geq 150/100$ mmHg 的孕妇,年龄 23 ~ 35 岁,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)任何其他因素或疾病所致的继发性高血压;(2)心脏器质性疾病、慢性呼吸道疾病、雷诺综合征或其他周围血管疾病、脑血管病、颅内压亢进、糖尿病、中重度贫血、风湿性疾病、自身免疫性疾病、获得性免疫缺陷综合征、恶性肿瘤及过敏体质、肝肾疾患、甲状腺功能低下、胃肠高动力状态或胃肠道梗阻、青光眼等;(3)临床评估亦无心、脑、肾及胎盘等靶器官受损,孕前身体均健康;(4)入院前 24 h 内服用过降压药物及解痉药物者、胎盘床动脉因畸形或缺如(含胎盘床动脉血流缺失)等而影响其血流动力学参数测量者。

4 一般资料 110 例妊娠期高血压于 2012 年 7 月—2015 年 8 月入诊湖北省妇幼医院科及武汉市

新洲区红十字会医院内科门诊,按 SPSS 16.0 统计学软件随机化法分为川芎嗪联用尼卡地平(联合组)55 例和尼卡地平组 55 例。联合组:年龄 24.4 ~ 34.6 岁,平均(28.4 ± 7.1)岁;体重 52.5 ~ 63.9 kg,平均(57.5 ± 7.1) kg;双下肢轻度凹陷性水肿 6 例,血常规示轻度贫血 8 例,心电图示窦性心动过速(其中房、室性早搏各 1 例)45 例,窦性心律(正常心电图)10 例。尼卡地平组:年龄 25.0 ~ 35.3 岁,平均(27.3 ± 7.2)岁;体重 53.1 ~ 65.7 kg,平均(58.1 ± 7.2) kg;双下肢轻度凹陷性水肿 9 例,血常规示轻度贫血 10 例,心电图示窦性心动过速(其中室性早搏 2 例)47 例,窦性心律(正常心电图)8 例。2 组均为初产妇,孕 28 ~ 33 周,肝肾功能、血脂血糖、电解质、凝血功能、心脏 B 超及眼底检查基本正常,上述一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过湖北省妇幼医院伦理委员会审核。

5 治疗方法 联合组:口服尼卡地平缓释胶囊 [40 mg/粒,安斯泰来制药(中国)有限公司生产,产品批号:B14200065562] 40 mg,每日 2 次,餐后服用,同时磷酸川芎嗪片(50 mg/片,北京市燕京药业有限公司生产,产品批号:02002207)口服,每次 100 mg,3 次/日。尼卡地平组单服服尼卡地平缓释胶囊,方法同联合组。共观察 4 周。如治疗 2 周无效,则联用或改用他药,如血压下降过快、过低,立即给予对症处理,并停用该剂,根据情况决定是否改换他药。治疗期间密切观察病情变化及药物不良反应,每周复查肝肾功能、血脂血糖及心电图,治疗前后行心脏 B 超检查。

6 观察指标及方法

6.1 血压监测 参照《中国血压测量指南—2011 版》标准及世界高血压联盟关于非侵入性血压测量的倡导^[6],血压由固定医师用固定的校正后的标

准合格水银柱(台式)袖带血压计规范测量左、右上肢血压(取血压高一侧),分别于坐位、侧卧位(15~30°)测量(侧卧位测压完成后,转坐位 5 min 后测坐位血压)。无论哪种体位,其肱动脉必须与心脏处于同一水平面,血压计袖带置于上臂距肘部横线上约 3 cm,听诊法 Korotkoff 第 1 音代表收缩压(systolic blood pressure, SBP),Korotkoff 第 5 音或第 4 音(变音点)代表舒张压(diastolic blood pressure, DBP),每次连续 3 遍(测压前患者卧床休息 15 min,每次间隔 3 min,测前排空膀胱,测时肌肉放松,呼吸自然,不屏气,情绪稳定),取其平均值记录 SBP、DBP。用药前血压为用药开始前 1 周内非同日 3 次血压均值,用药后血压为用药第 4 周内非同日 3 次血压均值。

6.2 胎盘血流动力学参数测量 采用德国西门子 ACUSON S2000ARFICT 型彩色多普勒超声仪(探头频率 10 MHz),测量脐动脉血流动力学参数,即收缩末期血流速度(systolic velocity, SV)、舒张末期血流速度(diastolic velocity, DV)、平均流速(velocity mean, Vm) = (SV + DV)/2、搏动指数(pulse index, PI) = (SV-DV)/Vm、阻力指数(resistant index, RI) = (SV-DV)/SV。血管超声由超声诊断科固定医生操作(均采用相同的测量条件),孕妇取平卧位,经腹测量胎盘床动脉血流参数。胎盘床动脉测量:脐动脉在胎盘根部发出若干分支进入胎盘,选择其中与脐动脉相对应的一支小动脉,取样线与血管尽量平行,声束与血流夹角控制在 15°以内,获得满意频谱后停顿,各参数的测定取 3 个以上心动周期的平均值。观察 2 组治疗前、后(4 周)PI、RI、S/D、时间平均流速(time average velocity, TAV)的变化。

6.3 疗效判定与评估 比较治疗 2 周后降压疗效。参照刘力生主编的《高血压》关于降压疗效的评定标准^[7]及 2010 年中国高血压防治指南^[5],以有效与否分。显效:治疗后舒张压下降 ≥ 10 mmHg 并降至 80~90 mmHg,或舒张压下降 20 mmHg 以上,或收缩压下降 > 30 mmHg 并降至 130~140 mmHg;有效:治疗后舒张压下降虽未达到 10 mmHg 但 ≤

100 mmHg 或收缩压下降 20~30 mmHg;无效:治疗后血压未达到有效标准。本研究血压控制管理范围 130~140/80~90 mmHg^[5]。

6.4 相关性分析 采用一元线性相关分析法,分析治前 SBP、DBP 分别与胎盘床动脉 PI、RI、TAV 的相关性。

6.5 妊娠结局及产后血压随访 观察 2 组胎儿分娩、健康情况及新生儿 Apgar 评分,产后密切观测血压,定期电话随访 1 年。

6.6 不良反应 观察 2 组患者药物不良反应情况及病情变化,包括症状、体征及尿蛋白、肝肾功能、血脂血糖、电解质等。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 *q* 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 卡尼地平组治疗 2 周 1 例无效,联用川芎嗪片后见效,不纳入治疗 4 周统计。2 组在整个观察过程中未更换他药。随访中无患者脱落。

2 两组血压、血流动力学参数结果比较(表 1) 2 组治疗前血压、血流动力学参数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与本组治疗前比较,联合组及尼卡地平组血压及血流动力学参数(S/D、TAV、PI 及 RI)均下降,且联合组下降较尼卡地平组更明显(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

3 两组治疗 2 周后疗效结果比较(表 2) 与尼卡地平组比较,联合组治疗 2 周时显效率明显升高($\chi^2 = 4.322$, *P* < 0.01)。

4 相关性分析结果比较 经直线相关分析,治前 SBP 与胎盘床动脉 PI、RI 均呈正相关(*r* = 0.45, 0.39, *P* < 0.01),DBP 与 PI、RI 均呈正相关(*r* = 0.49, 0.48, *P* < 0.01),SBP、DBP 均与 TAV 呈负相关(*r* = -0.47, *r* = -0.50, *P* < 0.01)。

表 1 两组血压、血流动力学参数结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	S/D	TAV(cm/s)	PI	RI
联合	55	治疗前	165 ± 11	106 ± 7	2.07 ± 0.49	11.74 ± 2.88	0.93 ± 0.15	0.63 ± 0.07
		治疗后	131 ± 9**△	78 ± 7**△△	1.80 ± 0.24**△	15.41 ± 2.07**△△	0.58 ± 0.13**△△	0.44 ± 0.05**△△
尼卡地平	54	治疗前	167 ± 12	107 ± 8	2.09 ± 0.47	11.80 ± 2.91	0.91 ± 0.16	0.61 ± 0.07
		治疗后	138 ± 9**▲▲	84 ± 7**▲▲	1.90 ± 0.27*	12.12 ± 2.57*	0.83 ± 0.14*	0.57 ± 0.06*

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与尼卡地平组同期比较,△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01。

表 2 两组治疗 2 周后疗效比较 [例(%)]

组别	例数	无效	有效	显效	总有效率
联合	55	0(0.0)	10(18.2)	45(81.8)*	100.0
尼卡地平	55	1(1.8)	20(34.6)	35(63.6)	98.2

注:与尼卡地平组比较,* $P < 0.01$

5 两组妊娠结局及产后血压随访比较(表 3) 治疗 4 周后 2 组均达血压控制管理范围,未发生低血压、先兆子痫等。联合组均在预产期当天~2 天顺利剖宫取胎,新生儿 Apgar 评分:1、5、10 min 平均(9.8±1.1)分;尼卡地平组孕 37~38 周剖宫取胎 7 例,其余剖宫取胎均未超过预产期,新生儿 Apgar 评分:1、3、5 min 平均(9.7±1.2)分。两组新生儿 Apgar 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组未见胎儿发育迟缓及胎儿畸形的病例,产后 2~8 周血压正常遂停药,定期电话随访 1 年,血压维持正常,母子无恙。

6 两组不良反应比较 联合组 1 例感乏力,2 例头晕,面部潮红 4 例,双小腿水肿 2 例。尼卡地平组:头痛、头晕 8 例,面部潮红 11 例,踝部水肿 5 例,双小腿水肿 7 例,食欲差 4 例,乏力 6 例。两组患者不良反应较轻,均自行缓解,未作特殊处理,不影响继续治疗。2 组治疗后肝肾功能、血脂血糖、电解质基本正常,治疗 4 周心脏 B 超示心功能正常。

讨 论

妊娠期高血压确切的发病原因尚不明确,基本病理改变是全身小动脉痉挛,存在微循环障碍和血液浓缩现象。子宫螺旋动脉痉挛,胎盘血管内皮损害^[8],血黏度和红细胞聚集性增加,致胎盘血流动力学紊乱、血流灌注不足,胎盘组织缺血缺氧,影响胎盘功能和胎儿发育;中医学则认为该症以脏腑虚损、阴血不足为本,风、火、痰、瘀为标,属“血瘀”范畴,而川芎嗪是目前常用的活血化瘀的中药提取物。

本研究结果显示胎盘床动脉血流动力学异常与血压高存在相关性,二者可能相互影响,形成恶性循环,随着降压后血压达到控制管理范围,胎盘床动脉 PI、RI、S/D、TAV 亦恢复,二者相互促进,形成良性循环,也进一步佐证了其相关性。可见,尽快使其恢复正常或近乎正常是确保良好妊娠结局的关键。RI 反映外周阻力,PI 反映外周血管壁弹性,S/D 值反映胎盘末梢微循环阻力和胎盘血流灌注量,TAV 直接反映子宫胎盘血流灌注情况^[2],测量以上参数无疑对判断病情、预后及拟订处理对策有所裨益^[3,4,9]。

尼卡地平是第二代新型双氢吡啶类钙离子拮抗

剂^[10],能选择性阻滞电压依赖性钙通道,抑制跨膜 Ca^{2+} 内流,降低血管平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 水平,进而扩张动脉,降低外周血管阻力和血压,同时具有利钠、轻度利尿、扩张肾(入、出球)小动脉、舒张妊娠子宫平滑肌的作用,但对血糖、血脂和尿酸代谢无不良影响^[11]。川芎嗪的主要成分是生物单体 4-甲基吡嗪。研究表明,该剂能拮抗钙离子,扩张微血管、改善微循环和降低毛细血管阻力及通透性,临床已用于缺血性血管疾病的治疗^[12-14],其活血祛瘀应用广泛,机制与尼卡地平有相似之处,两者联用后无疑会产生协同相加的疗效,凸显中西药结合治疗妊娠期高血压的特色与优势。相比单用尼卡地平,两药联用患者踝、腿部水肿症状明显减少,可能与川芎嗪具有降低毛细血管阻力有关。本组较短时间呈现较好疗效,亦与妊娠期高血压孕妇动脉顺应性是可逆的有关(不像动脉硬化),长期疗效或许更好。因此,笔者认为川芎嗪联用尼卡地平对妊娠期高血压的患者有一定降压疗效及调节胎盘床动脉血流动力学的作用,且不良反应少。

因为孕妇这类特殊人群有诸多的限制条件而难以获得设计良好的临床研究,学术界对是否将血压控制目标值修正为血压控制管理范围及对妊娠期高血压使用降压药物之最佳血压控制管理范围等存在争议^[15]。笔者以为设下限的血压控制管理范围更适合妊娠期高血压,其涵义为尽量减少高血压对靶器官的损害和系统组织有效灌注达到最佳平衡状态的血压值(范围)。本试验中良好的母婴结局也初步证实,130~140/80~90 mmHg 为妊娠期高血压患者降压药物治疗后合适的血压控制管理范围。

本研究样本例数偏少,有一定的局限性。因此,以个体化原则为基础,川芎嗪联用尼卡地平治疗妊娠期高血压的最佳剂量、最佳设下限血压控制管理范围及血压与胎盘血流动力学的关系有待循证医学进一步深入探索。

参 考 文 献

- [1] 马俊杰. 妊娠期高血压并发脑出血的临床治疗分析[J]. 中国伤残医学, 2013, 20(8): 205-206.
- [2] 李春华, 陈宏霞. 妊娠期高血压疾病患者胎盘床动脉血流动力学检测及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(7): 1718-1719.
- [3] Meler E, Figueras F, Mula R, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(6): 559.
- [4] 曹海霞, 程莉. 妊娠期高血压疾病与胎儿血流动力学

- 关系[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2015, 12(3): 278-280.
- [5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(5): 42-93.
- [6] Campbell NR, Berbari AE, Cloutier L, et al. Policy statement of the world hypertension league on noninvasive blood pressure measurement devices and blood pressure measurement in the clinical or community setting[J]. J Clin Hypertens, 2014, 16(5): 320-322.
- [7] 刘力生主编. 高血压[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 956-967.
- [8] 吴岐珍, 周敏. 妊娠期高血压疾病的遗传因素[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(1): 126-129.
- [9] 黄黛, 姚丽霞, 黄燕. 缺氧诱导因子-1 α 联合脐血流 S/D 检测在重度子痫前期患者中的意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(14): 2402-2403.
- [10] 姜成菊, 邱家学, 徐韵尼, 等. 尼卡地平治疗高血压急症的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 9(5): 245-251.
- [11] 中国医师协会高血压专业委员会. 钙离子拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂单片复方制剂在高血压治疗中的应用中国专家建议[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(7): 560-566.
- [12] 邢淑芳, 王琳. 川芎嗪对大鼠脑损伤后保护作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 545-548.
- [13] Zhang WJ, Wang JY, Li H, et al. Novel application of natural anisole compounds as enhancers for transdermal delivery of ligustrazine[J]. Am J China Med, 2015, 43(6): 1231-1246.
- [14] Cai J, Pan R, Jia X, et al. The combination of *Astragalus membranaceus* and ligustrazine ameliorates micro-haemorrhage by maintaining blood-brain barrier integrity in cerebrally ischaemic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158 (Pt A): 301-309.
- [15] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1281-1357.

(收稿:2016-07-18 修回:2017-04-28)

责任编辑: 汤 静

英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

