

# 硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液对子痫前期患者 ET-1/NO、TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 及血液流变学的影响

郑晓瑛 姚 静 朱加美 李 梅 邱淑琼 朱兆霞 张 明

**摘要 目的** 观察硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液对子痫前期患者内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)/一氧化氮(nitric oxide, NO)、血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)/前列环素 I<sub>2</sub> (prostacyclin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) 及血液流变学的影响。**方法** 将 704 例子痫前期患者随机分为治疗组和对照组, 每组 352 例。两组均使用硫酸镁联合硝苯地平片治疗(第 1 日:硫酸镁注射液 5 g 缓慢静脉推注 + 硫酸镁注射液 10 g 静脉滴注 + 硝苯地平片 30 mg 口服;第 2、3 日:硫酸镁注射液 10 g 静脉滴注 + 硝苯地平片 30 mg 口服), 治疗组加用丹参注射液(20 mL/d, 静脉滴注, 连续 3 日)。检测两组治疗前后血浆 ET-1、NO、TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 及血液流变学指标[全血高切黏度(high blood viscosity, HBV), 全血低切黏度(low blood viscosity, LBV), 血浆黏度(plasma viscosity, PV), 红细胞刚性指数(erythrocyte rigidity index, ERI), 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]。**结果** 与本组治疗前比较, 两组治疗后血清 ET-1、TXA<sub>2</sub>、HBV、LBV、PV、ERI、FIB 水平降低( $P < 0.05$ ), NO、PGI<sub>2</sub> 水平升高( $P < 0.05$ )。与对照组同期比较, 治疗组治疗后 ET-1、TXA<sub>2</sub>、HBV、LBV、PV、ERI、FIB 水平降低( $P < 0.05$ ), NO、PGI<sub>2</sub> 水平升高( $P < 0.05$ )。**结论** 硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液可有效调节子痫前期患者 ET-1/NO、TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 平衡, 并改善血液流变学。

**关键词** 子痫前期;硫酸镁;硝苯地平片;丹参注射液;血栓素 A<sub>2</sub>/前列腺环素 I<sub>2</sub>;内皮素-1/一氧化氮;血液流变学

Effect of Magnesium Sulfate, Nifedipine Tablet Combined Salvia Injection on ET-1/NO, TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, and Hemorheology of Preeclampsia Patients ZHENG Xiao-ying, YAO Jing, ZHU Jia-mei, LI Mei, QIU Shu-qiong, ZHU Zhao-xia, and ZHANG Ming *Department of Gynecology and Obstetrics, Zhucheng Maternal and Child Health Hospital, Shandong(262200)*

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of magnesium sulfate, Nifedipine Tablet (NT) combined Salvia Injection (SI) on endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), prostacyclin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), and hemorheology of preeclampsia patients. **Methods** Totally 704 preeclampsia patients were randomly assigned to the treatment group and the control group, 352 cases in each group. All patients were treated with magnesium sulfate combined NT (on the first day: slow intravenous injection of magnesium sulfate 5 g + intravenous dripping of magnesium sulfate injection 10 g + oral administration of NT 30 mg; on the second and third day, intravenous dripping of magnesium sulfate injection 10 g + oral administration of NT 30 mg), while those in the treatment group were dripped with SI additionally at 20 mL per day for 3 consecutive days. Before and after treatment plasma levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, and hemorheology indicators [such as high blood viscosity (HBV), low blood viscosity (LBV), plasma viscosity (PV), erythrocyte rigidity index (ERI), fibrinogen (FIB)] of two groups were detected. **Results** Compared with the same group before treatment, serum levels of ET-1, TXA<sub>2</sub>, HBV, LBV, PV, ERI, and FIB decreased in the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ), but levels of NO and PGI<sub>2</sub> increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group in the same period, levels of ET-1,

基金项目:中国疾病预防控制中心妇幼保健中心妇幼保健分子遗传医学研究专项(No.FY-ZX-ZD-0196)

作者单位:山东省诸城市妇幼保健院妇产科(山东 262200)

通讯作者:郑晓瑛, Tel:13964667713, E-mail:zheng\_xy008@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0962

TXA<sub>2</sub>, HBV, LBV, PV, ERI, and FIB decreased in the treatment group after treatment ( $P < 0.05$ ), but levels of NO and PGI<sub>2</sub> increased ( $P < 0.05$ ). Conclusion Magnesium sulfate, NT combined SI could effectively regulate the balance of ET-1/NO and TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, and improve hemorheology of preeclampsia patients.

**KEYWORDS** preeclampsia; magnesium sulfate; Nifedipine Tablet; Salvia Injection; thromboxane A<sub>2</sub>/prostacyclin I<sub>2</sub>; endothelin-1/nitric oxide; hemorheology

子痫前期多发于妊娠晚期,临床表现为高血压、水肿、蛋白尿等,严重影响母婴健康<sup>[1]</sup>。目前子痫前期致病机制仍未完全阐明,有研究显示,内皮素(endothelin-1, ET-1)/一氧化氮(nitric oxide, NO)、血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)/前列环素 I<sub>2</sub> (prostacyclin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) 比例失衡及血液流变学变化在子痫前期发病中起关键作用<sup>[2-4]</sup>。硫酸镁是子痫前期患者临床首选解痉药,硝苯地平为降压常用药,当前临床常采用硫酸镁联合硝苯地平片治疗子痫前期,效果满意<sup>[5]</sup>。本研究观察硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液对子痫前期患者 ET-1/NO、TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>、血液流变学的影响,为临床治疗提供数据支持。

## 资料与方法

**1 诊断标准** 子痫前期诊断参照《妇产科学》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准。

**2 纳入及排除标准** 纳入标准:符合诊断标准;单胎妊娠;年龄 20~35 岁;患者签署知情同意书。排除标准:肝、肾脏疾病;内分泌系统疾病;造血系统疾病;精神疾病。

**3 一般资料** 本研究经诸城市妇幼保健院伦理委员会批准。选择 704 例 2012 年 6 月—2014 年 6 月诸城市妇幼保健院妇产科子痫前期患者。将患者按随机数字表分为对照组和治疗组,每组 352 例。对照组年龄 25~34 岁,平均(28±3)岁;孕周 26~39 周,平均(36±3)周;初产妇 212 例,经产妇 140 例。治疗组年龄 23~33 岁,平均(27±3)岁;孕周 25~40 周,平均(36±3)周;初产妇 204 例,经产妇 148 例。两组年龄、孕周、产次比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**4 治疗方法** 两组患者入院后给予吸氧、卧床、镇静等基础治疗,均予硫酸镁注射液(10 mL/支,杭州民生药业有限公司;批号:1412284)联合硝苯地平缓释片(20 mg/片,青岛黄海制药有限责任公司;批号:1407111)治疗,第 1 日,5 g 25% 硫酸镁注射液加入 20 mL 10% 葡萄糖中,缓慢静脉推注,5~10 min,10 g 25% 硫酸镁注射液加入 500 mL 5% 葡萄糖中,静脉滴注 1~2 g/h;第 2、3 日,10 g 25% 硫酸镁注射

液加入 500 mL 5% 葡萄糖中,静脉滴注 1~2 g/h;第 1~3 日给予硝苯地平缓释片,10 mg/次,3 次/日。治疗组加用丹参注射液(主要成分:丹参,每毫升含生药 1~1.5 g,10 mL/支,神威药业集团有限公司,批号:14031001),20 mL 丹参注射液加入至 500 mL 葡萄糖注射液中,静脉滴注,30~40 滴/min,1 次/日。两组均治疗 3 天。

**5 观察指标及方法** 治疗过程中,严密观察患者生命体征,发现异常后立刻处理。患者治疗前后清晨空腹取肘静脉血 5 mL。采用放射免疫法检测血浆 ET-1、NO、TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>。采用血流变仪(ZL9100 型,北京众驰伟业科技发展有限公司)检测血液流变学指标[全血高切黏度(high blood viscosity, HBV),全血低切黏度(low blood viscosity, LBV),血浆黏度(plasma viscosity, PV),红细胞刚性指数(erythrocyte rigidity index, ERI),纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]。

**6 统计学方法** 采用 SPSS 15.0 软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

**1 两组治疗前后 ET-1、NO 水平比较(表 1)** 与本组治疗前比较,两组治疗后 ET-1 水平降低( $P < 0.05$ ),NO 水平升高( $P < 0.05$ )。与对照组同期比较,治疗组治疗后 ET-1 水平降低( $P < 0.05$ ),NO 水平升高( $P < 0.05$ )。

表 1 两组治疗前后 ET-1、NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ET-1 (ng/L)	NO (nmol/L)
对照	352	治疗前	94 ± 19	531 ± 80
		治疗后	73 ± 14*	738 ± 104*
治疗	352	治疗前	95 ± 18	533 ± 78
		治疗后	55 ± 11* <sup>△</sup>	935 ± 126* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

**2 两组治疗前后 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 水平比较(表 2)** 与本组治疗前比较,两组治疗后 TXA<sub>2</sub> 水平降低

( $P < 0.05$ ),  $\text{PGI}_2$  水平升高( $P < 0.05$ )。与对照组同期比较, 治疗组治疗后  $\text{TXA}_2$  水平降低( $P < 0.05$ ),  $\text{PGI}_2$  水平升高( $P < 0.05$ )。

表 2 两组治疗前后  $\text{TXA}_2$ 、 $\text{PGI}_2$  水平比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	$\text{TXA}_2$	$\text{PGI}_2$
对照	352	治疗前	499 ± 52	174 ± 45
		治疗后	455 ± 27*	233 ± 56*
治疗	352	治疗前	501 ± 51	176 ± 43
		治疗后	389 ± 20* <sup>△</sup>	257 ± 52* <sup>△</sup>

注: 与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$

3 两组治疗前后血液流变学指标比较(表 3) 与本组治疗前比较, 两组治疗后  $\text{HBV}$ 、 $\text{LBV}$ 、 $\text{PV}$ 、 $\text{ERI}$ 、 $\text{FIB}$  水平降低( $P < 0.05$ )。与对照组同期比较, 治疗组治疗后  $\text{HBV}$ 、 $\text{LBV}$ 、 $\text{PV}$ 、 $\text{ERI}$ 、 $\text{FIB}$  水平降低( $P < 0.05$ )。

4 两组不良反应比较 两组均未发生严重不良反应。对照组 26 例患者出现恶心或颜面发红自觉发热症状; 治疗组 32 例患者出现恶心或颜面发红自觉发热症状, 4 例患者出现轻度皮肤瘙痒。停药后, 症状消失。两组不良反应比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

子痫前期是一种患者机体内环境失衡, 血管内皮系统出现损伤, 造成血管内皮系统及生成活性物质的失衡, 而产生的复杂病理状态。ET-1 为内皮细胞中最强的缩血管活性物质, 正常妊娠妇女早、中期 ET-1 水平与与非孕时无明显变化, 而妊娠晚期 ET-1 水平显著升高<sup>[7]</sup>。临床研究显示, 子痫前期患者血浆 ET-1 水平明显高于正常妊娠者, 并与子痫前期严重程度密切相关<sup>[8]</sup>。NO 是一种内皮细胞产生的舒张因子, 在心、脑血管等疾病新陈代谢中起关键作用<sup>[9]</sup>。NO 还对血流速度有较好的调控作用, 以维持胎儿、胎盘的血管张力。正常妊娠孕妇 NO 水平明显高于正常非孕妇女, 但发生子痫前期后, 胎盘 NO 合酶活性降低, 引起胎盘 NO 合成的降低<sup>[10]</sup>。 $\text{TXA}_2$  与  $\text{PGI}_2$  都是花生四烯酸的代谢产物,  $\text{TXA}_2$  与  $\text{PGI}_2$  相互之间既有调节作

用又有拮抗作用。 $\text{TXA}_2$  是一种机体血小板活化的特异性标志物, 具有很强的促血小板聚集及缩血管的作用。 $\text{PGI}_2$  是一种血管内皮细胞损伤的特异性标志物, 具有很强抑制血小板聚集及扩张血管的作用。正常状态下,  $\text{TXA}_2$  与  $\text{PGI}_2$  处于平衡状态, 保持血管紧张度, 并维持血管通畅,  $\text{TXA}_2$  与  $\text{PGI}_2$  平衡紊乱可诱发血管痉挛和闭塞, 最终导致子痫前期<sup>[11]</sup>。子痫前期患者临床表现为血压较高, 患者血液流变学指标 ( $\text{HBV}$ 、 $\text{LBV}$ 、 $\text{PV}$ 、 $\text{ERI}$ 、 $\text{FIB}$ ) 均出现异常升高, 血液黏滞度的增加不仅影响产妇健康, 还严重影响胎儿血供, 造成不良分娩。正常妊娠时, 产妇血液被稀释, 血黏度降低, 红细胞压积减小, 因此通过观察  $\text{HBV}$ 、 $\text{LBV}$ 、 $\text{PV}$ 、 $\text{ERI}$ 、 $\text{FIB}$  等指标的变化, 可了解患者血液状态变化<sup>[12]</sup>。

硫酸镁具有降低颅内压、扩张血管、解痉及镇静的作用<sup>[13]</sup>。此外, 镁离子可麻醉神经中枢, 降低子痫的发生, 调节胎盘及子宫的血流量, 改善胎盘功能, 改善胎儿氧代谢, 纠正缺氧状态<sup>[14]</sup>。硝苯地平为钙拮抗剂, 选择性抑制心肌和血管平滑肌钙离子膜运转, 阻碍钙离子进入细胞, 以降低心肌收缩并扩张血管。此外, 硝苯地平具有抑制血小板活化的功能, 并能松弛子宫平滑肌, 改善微循环<sup>[15]</sup>。丹参注射液生物活性成分主要为丹参素、丹参酮 II-A, 具有增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽氧化酶活性的作用, 增强机体清除氧代谢自由基的效果, 恢复内皮细胞功能, 缓解血管内皮细胞的损害。此外, 丹参注射液还可有效缓解患者全身小动脉痉挛, 增大胎盘灌流量, 改善胎盘功能和血供, 预防胎儿窘迫<sup>[16]</sup>。马德芬等<sup>[17]</sup>研究显示, 丹参注射液可显著改善子痫前期患者血压和血纤溶指标。张中芳等<sup>[18]</sup>发现, 丹参注射液可显著改善子痫前期患者内皮细胞功能。本研究中, 治疗组经硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液治疗后,  $\text{ET-1/NO}$ 、 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  失衡得到了有效纠正, 血液流变学得到显著改善, 且效果优于对照组。提示硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液可有效调控缩舒血管物质及生成活性物质的动态平衡, 降低血管痉挛, 改善母体及胎儿血供。丹参用于子痫前期的治疗具有较好的前景, 但仍需大样本多中心的研究进行证明。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	$\text{HBV}$ (mpas)	$\text{LBV}$ (mpas)	$\text{PV}$ (mpas)	$\text{ERI}$ (mpas)	$\text{FIB}$ (g/L)
对照	352	治疗前	6.4 ± 1.7	12.7 ± 3.2	1.9 ± 0.4	4.7 ± 0.7	4.0 ± 0.8
		治疗后	5.4 ± 0.8*	9.4 ± 3.1*	1.5 ± 0.3*	3.9 ± 0.6*	3.5 ± 0.4*
治疗	352	治疗前	6.4 ± 1.7	12.5 ± 3.4	1.9 ± 0.4	4.8 ± 0.6	4.1 ± 0.7
		治疗后	4.3 ± 0.8* <sup>△</sup>	8.2 ± 2.1* <sup>△</sup>	1.3 ± 0.3* <sup>△</sup>	3.3 ± 0.5* <sup>△</sup>	3.2 ± 0.3* <sup>△</sup>

注: 与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$

## 参 考 文 献

- [1] 高玉洁. 硫酸镁联合硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者抗氧化能力及血液流变学的影响观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(6): 1026-1028.
- [2] 张中芳, 李冰, 陈敦金. 丹参对子痫前期血清诱导的内皮细胞分泌 NO 及 ET-1 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 538-540.
- [3] 林虹, 罗利飞. 丹参对妊娠高血压患者 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 血液流变学和肾功能的影响[J]. 中国药师, 2009, 12(10): 1358-1360.
- [4] 李智慧, 杨美霞, 白玉晶. 丹参注射液对妊娠高血压综合征患者血浆 TNF- $\alpha$  和 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 平衡的调节作用[J]. 海峡药学, 2008, 20(9): 96-98.
- [5] 周萍. 硫酸镁联合硝苯地平在中重度妊娠高血压综合征患者中的应用及效果[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(7): 983-985.
- [6] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-67.
- [7] 黄意娟, 张月红, 叶赛芳. 肾上腺髓质素和内皮素-1 在妊娠高血压综合征患者血清中的表达[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(29): 4531-4533.
- [8] 杨晓菊, 孙玲玲, 张萌, 等. 糖尿病患者妊娠后胎盘组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$  及内皮素-1 的表达及与妊娠结局关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(1): 15-17.
- [9] Yuuka M, Shin S. Effect of nitric oxide deficiency on tissue-type plasminogen activator expression in the umbilical cord in a pregnancy-induced hypertension rat model[J]. Pregnancy Hypertens Intern J Women's Cardiovasc Health, 2012, 2(1): 53-58.
- [10] 周艳, 李子. 血管内皮生长因子 D 及其受体 flt-4 和 NO 在妊娠高血压症中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(9): 1713-1715.
- [11] Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, et al. Pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia linking placental with endothelial dysfunction[J]. Hypertension, 2001, 38(3 Pt 2): 718-722.
- [12] 吴焱, 李琳琳, 邵骏, 等. 晚期妊高征患者血液流变学的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 489-490.
- [13] 周梅冰, 周大千. 不同药物治疗 84 例妊娠高血压综合征的临床对比研究[J]. 医学综述, 2014, 20(5): 954-955.
- [14] 邓小琴. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠高血压综合征临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(2): 158-160.
- [15] 杨燕华. 硫酸镁联合硝苯地平对妊娠高血压综合征的疗效评价[J]. 中国药业, 2013, 22(8): 18-19.
- [16] 韩梅. 丹参注射液治疗妊娠期高血压疾病疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(21): 3366-3367.
- [17] 马德芬, 杨雁. 复方丹参注射液对妊娠高血压综合征患者凝血纤溶系统指标的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 2020-2021.
- [18] 张中芳, 李冰, 陈敦金. 丹参对子痫前期血清诱导的内皮细胞分泌 NO 及 ET-1 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 538-540.

(收稿: 2014-11-19 修回: 2015-04-27)

## 中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日, 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。

