

拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压孕妇血清 miR-181b、miR-210 表达的影响

赵彩红, 刘冬红, 李维玲

(陕西省西安高新医院, 陕西 西安, 710075)

摘要: **目的** 探讨拉贝洛尔与小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压的疗效及对血清微小 RNA-181b (miR-181b)、微小 RNA-210 (miR-210) 表达的影响。**方法** 将 150 例妊娠期高血压患者随机分成研究组和对照组, 每组 75 例。对照组采用拉贝洛尔治疗, 研究组患者在对照组基础上加用小剂量阿司匹林肠溶片治疗。比较 2 组患者的临床疗效、凝血功能以及不良妊娠结局情况、血清 miR-181b、miR-210 表达量。**结果** 治疗后, 研究组临床疗效显著高于对照组 ($P < 0.05$); 研究组凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 均显著长于对照组, 纤维蛋白原 (Fib) 及 D-二聚体水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 研究组的不良妊娠结局发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$); 研究组血清 miR-181b、miR-210 表达量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林对妊娠高血压患者具有较好的临床疗效, 能够有效改善凝血功能, 降低不良妊娠结局的发生率, 降低血清 miR-181b、miR-210 表达量。

关键词: 拉贝洛尔; 小剂量阿司匹林; 妊娠期高血压; 微小 RNA-181b; 微小 RNA-210

中图分类号: R 714.24 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2020)16-057-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.202016016

Effect of labetalol combined with low-dose aspirin on serum levels of miR-181b and miR-210 in pregnant women with hypertension disorders

ZHAO Caihong, LIU Donghong, LI Weilin

(Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710075)

Abstract: **Objective** To explore the effect of labetalol combined with low-dose aspirin in the treatment of hypertension disorders and influences on the expression of microRNA-181b (miR-181b) and microRNA-210 (miR-210). **Methods** A total of 150 patients with hypertension during pregnancy were randomly divided into study group and control group, with 75 cases in each group. The control group was treated with labetalol, and the patients in the study group were treated with low-dose aspirin enteric-coated tablets. The clinical efficacy, coagulation function, adverse pregnancy outcomes, serum miR-181b and miR-210 expression levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the clinical efficacy of the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and plasma thrombin time (TT) were all significantly longer than those in the control group, the levels of plasma fibrinogen (Fib) and D-dimer were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse pregnancy outcomes in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the expression levels of serum miR-181b and miR-210 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Labetalol combined with low-dose aspirin has a good clinical effect for patients with gestational hypertension, which can effectively improve the coagulation function, decrease the incidence of adverse pregnancy outcomes, and reduce the expression levels of serum miR-181b and miR-210.

Key words: labetalol; low dose aspirin; hypertension disorders of pregnancy; microRNA-181b; microRNA-210

妊娠期高血压为临床常见的妇产科疾病。近年来妊娠期高血压症状患者数量持续增加,占妊娠期孕妇的 9.4%^[1]。妊娠期高血压症状继续发展可能损伤患者肝、肾、心脏等重要器官,甚至出现功能衰竭,同时伴有高血压症状的孕妇容易发生胎盘早剥,这对于孕妇和胎儿极其危险^[2]。现阶段,临床治疗妊娠高血压以药物治疗为主,但受用药时间和药物副作用限制,治疗效果不理想。研究^[3-4]显示,单独使用拉贝洛尔降压效果欠佳,药效发挥需要较长的时间,小剂量阿司匹林对于降低子痫发生率和减少胎儿颅内出血具有重要临床价值。

血压正常的孕妇的凝血与纤维蛋白溶解系统保持动态平衡。孕妇伴有高血压疾病时,可具体表现为凝血、止血及抗凝血功能出现失调,且孕妇血管伴有痉挛,内皮损伤,导致血小板聚集,血压持续升高,加重病情^[5]。微小 RNA (miRNA) 是一种内源性非编码 RNA,通过调控基因表达影响生物体生理活动^[6],其中血清微小 RNA-181b (miR-181b) 和微小 RNA-210 (miR-210) 在乳腺癌、胃癌、前列腺癌等恶性肿瘤中异常表达。本研究探讨拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压孕妇凝血功能及血清 miR-181b、miR-210 表达的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月本院收治的妊娠期高血压患者 150 例,按照随机数字表法分成研究组和对照组,每组 75 例。对照组体质量 (62.34 ± 6.25) kg, 平均年龄 (28.32 ± 9.81) 岁, 平均孕周 (30.36 ± 3.24) 周, 平均孕次 (1.39 ± 0.35) 次, 空腹血糖 (5.18 ± 1.13) mmol/L, 平均收缩压 (175.25 ± 11.89) mmHg, 平均舒张压 (107.01 ± 8.67) mmHg; 研究组体质量 (62.79 ± 6.14) kg, 平均年龄 (28.27 ± 8.92) 岁, 平均孕周 (30.56 ± 3.32) 周, 平均孕次 (1.42 ± 0.36) 次, 空腹血糖 (5.09 ± 1.26) mmol/L, 平均收缩压 (172.25 ± 10.66) mmHg, 平均舒张压 (106.34 ± 8.75) mmHg。2 组患者平均年龄、体质量、孕周、孕次、空腹血糖、平均收缩压、平均舒张压比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: ① 符合临床对妊娠期高血压疾病的诊断标准者^[7-8]; ② 按照规定进行孕期检查

者; ③ 经过检查,不存在发育异常情况者; ④ 患者胎儿为单胎且头正位; ⑤ 患者知情且同意参与本次研究。排除标准: ① 高血压、慢性肾炎等重要器官疾病者; ② 需终止妊娠的严重疾病者; ③ 1 个月前接受过其他降压药物的治疗者; ④ 对所研究的药物过敏者; ⑤ 精神类疾病者。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者治疗前均接受常规的孕期保健指导。对照组采用盐酸拉贝洛尔注射液 (江苏迪赛诺制药有限公司, 国药准字 H32026120), 将 50 mg 拉贝洛尔加入 250 mL 的 5% 葡萄糖溶液中溶解, 静脉滴注 2 mg/min, 期间监测患者生命体征, 收缩压、舒张压低于 140/90 mmHg 时, 改用口服拉贝洛尔片 (江苏迪赛诺制药有限公司, 国药准字 H31526123) 治疗, 2 片/次, 3 次/d。研究组在对照组的基础上加用小剂量阿司匹林肠溶片 (上海信谊药厂有限公司) 口服治疗 2 片/次, 1 次/d。用药时间为从开始用药到分娩前。

1.3 观察指标

评估临床治疗效果。参照标准: 患者在治疗 2 周后血压恢复在正常范围内, 临床上恶心、呕吐和蛋白尿等症状完全消失为显效; 患者治疗 2 周后血压出现较大程度的降低, 临床上恶心、呕吐和蛋白尿等症状得到较大程度上地改善为有效; 患者在治疗 2 周后血压无明显变化或升高, 临床上恶心、呕吐和蛋白尿等症状无变化或持续加剧为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率^[9]。

观察凝血功能相关指标变化。治疗前和治疗 2 周后分别采集患者空腹状态下的静脉血 5 mL, 采用全自动血凝仪器 (CA-1500 希森美康全自动血凝分析仪, 购自于上海涵飞医疗器械有限公司) 检测血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血浆凝血酶时间 (TT)、血浆纤维蛋白原 (Fib)、D-二聚体等 5 项凝血指标。观察不良妊娠结局的发生情况, 包括早产、产后出血、胎心异常、新生儿宫内窘迫等。观察患者的血清 miR-18b、miR-210 的表达变化情况。采用实时荧光定量 PCR 法 (7500 型荧光定量 PCR 仪购自于美国 AB 公司) 进行检测。所需试剂盒购自于美国 AMBIO 公司。

1.4 统计学分析

本研究数据采取统计学软件 SPSS 23.0 进行数据分析, 计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 进行 χ^2 检

验; 计量资料符合正态分布采用($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗效果比较

研究组治疗效果优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	75	32	28	15	80.00
研究组	75	41	28	6	92.00*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者凝血功能比较

2 组患者治疗后 PT、APTT、TT 均高于治疗前, 且研究组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Fib 及 D-二聚体均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$),

见表 2。

表 2 2 组患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	研究组(<i>n</i> = 75)	对照组(<i>n</i> = 75)
PT/s	治疗前	10.45 ± 1.20	10.50 ± 1.23
	治疗后	14.50 ± 1.60*#	10.95 ± 1.39*
APTT/s	治疗前	32.65 ± 2.62	33.70 ± 2.58
	治疗后	38.20 ± 3.20*#	35.66 ± 2.98*
Fib/(g/L)	治疗前	4.39 ± 0.75	4.53 ± 1.51
	治疗后	2.29 ± 0.48*#	3.21 ± 0.91*
TT/s	治疗前	14.52 ± 1.50	14.95 ± 1.50
	治疗后	17.42 ± 1.79*#	15.60 ± 1.72*
D-二聚体/(mg/L)	治疗前	1.40 ± 0.41	1.42 ± 0.35
	治疗后	0.71 ± 0.13*#	1.10 ± 0.22*

PT: 血浆凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间;

TT: 血浆凝血酶时间; Fib: 血浆纤维蛋白原。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者不良妊娠结局发生情况

研究组的不良妊娠分娩结局发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组患者不良妊娠结局发生情况分析[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	早产	产后出血	胎心异常	新生儿宫内窘迫	合计
对照组	75	4(5.33)	5(6.67)	3(4.00)	3(4.00)	15(20.00)
研究组	75	1(1.33)	1(1.33)	0	0	2(2.67)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2 组患者血清 miR-181b、miR-210 表达量比较

2 组患者治疗后 miR-181b、miR-210 表达量均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血清 miR-181b、miR-210

表达量比较($\bar{x} \pm s$)

g/L

指标	时点	研究组(<i>n</i> = 75)	对照组(<i>n</i> = 75)
血清 miR-181b	治疗前	12.13 ± 5.16	12.59 ± 4.86
	治疗后	1.43 ± 0.68*#	5.75 ± 1.58*
血清 miR-210	治疗前	5.92 ± 2.45	6.14 ± 2.07
	治疗后	0.86 ± 0.14*#	3.65 ± 1.07*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨 论

妊娠期高血压疾病发病率约高达 10%, 全球每年约 6 000 例孕妇死亡, 严重危及母婴健康^[10-11]。高血压导致孕妇小动脉痉挛, 早期表现为血小板活性升高, 造成血管内皮细胞损伤及血液黏滞度增高, 影响胎盘供血, 使得胎儿缺血、缺氧及营养物质, 引起胎儿发育迟缓、早产, 严重可导致死胎、死产及新生儿窒息。临床上以降压为

主要的治疗手段。

拉贝洛尔为临床常用降压药, 被众多研究证明有稳定的降压效果。阿司匹林为抗凝剂能够改善血液高凝的状态, 也可减少不良妊娠结局的发生。周丽佳等^[12]研究结果发现, 硫酸镁治疗联用阿司匹林后能使血压得到有效控制, 同时降低血液黏度, 改善肾功能。本研究结果显示, 联用阿司匹林后, 研究组治疗效果显著优于对照组($P < 0.05$), 表明阿司匹林联用比单独应用拉贝洛尔临床疗效更优。其原因可能是阿司匹林属于一类非选择性的环加氧酶抑制剂, 能够利用对血小板释放反应的抑制作用, 避免或缓解机体内血小板发生聚集, 改善机体的血液循环, 有效减轻血管压力, 降低患者机体的血压水平^[13]。

健康孕妇的纤维蛋白溶解及凝血系统处于动态平衡状态, 妊娠高血压患者出现凝血系统紊乱, 易引发不良妊娠结局。APTT、PT、Fib、TT、D-二聚体不仅可作为临床检测凝血功能的指标, 也是评估临床治疗改善效果的指标。梁小庄等^[14]研究发现, 小剂量阿司匹林能够改善凝血且降低不良

反应发生率。本研究再次证实了阿司匹林在改善凝血的优越性,联用阿司匹林的患者治疗后凝血功能 5 项指标均显著优于未联用的患者,且不良妊娠结局发生率显著低于对照组($P < 0.05$),与上述研究结果相符合。这表明拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林治疗能够促使患者机体内的凝血功能恢复到正常范围内,减少不良妊娠结局的发生率。其原因可能是小剂量阿司匹林可有效抑制环氧化酶活性,并利用乙酰化对其活性进行有效抑制,避免或者减少血栓素 A_2 成分合成,从而降低血栓素 A_2 含量,具有较理想的抗血栓效果,使患者机体内的 PT、APTT、Fib、D-D 等凝血指标恢复到正常范围内^[15]。胡际东等^[16]研究认为,miR-181b 及 miR-210 在妊娠高血压患者中高表达,且与病情程度相关,推断其参与了妊娠高血压的发生及发展。本研究结果显示,研究组治疗后 miR-181b、miR-210 表达量显著低于对照组($P < 0.05$),说明拉贝洛尔联用阿司匹林有效降低了 miR-181b、miR-210 的表达,具体机制有待进一步研究。

综上所述,拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林对妊娠高血压患者具有较好的临床疗效,能够有效改善凝血功能,减少了不良妊娠结局的发生率,降低了血清 miR-18b、miR-210 的表达量。

参考文献

[1] 王霞,李庆,麦燕,等. 平肝熄风汤联合拉贝洛尔对妊娠期高血压血液动力变化及妊娠结局的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2554 – 2557.

[2] 陈芳转,曾雪英,王小兰,等. 尼卡地平联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2700 – 2703.

[3] 马晨涵,裴雅芬. 拉贝洛尔注射液联合尼莫地平片治疗妊娠高血压的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1102 – 1104.

[4] 茹普霞,王永红. 小剂量阿司匹林用于预防高危孕妇子痫前期的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(24): 3230 – 3232.

[5] 刘怀昌,肖磊,徐智立,等. 妊娠期高血压疾病对孕妇动脉弹性和血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 372 – 375. .

[6] SONG J K, YE A Z, JIANG E L, et al. Reconstruction and analysis of the aberrant lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA in CESC[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 6665 – 6673.

[7] 吴琳琳,周欣,牛建民. 《妊娠期高血压疾病: 国际妊娠期高血压研究学会分类、诊断和管理指南(2018)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 758 – 763.

[8] RIISE HKR, SULO G, TELL GS, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617? 589 Norwegian Women[J]. Journal of the American Heart Association, 2018, 7(10): 8337 – 8337.

[9] 周静,王毅,朱彦菲. 拉贝洛尔注射液联合硝苯地平控释片治疗妊娠高血压的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(11): 1315 – 1317.

[10] 朱君花,雷侠. 高风险子痫前期孕妇妊娠期高血压疾病影响因素的临床研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 250 – 253.

[11] LI B Y, YANG H X, ZHANG W Y, et al. Fatty acid-binding protein 4 predicts gestational hypertension and preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2018, 13(2): 192 – 197.

[12] 周丽佳,陆月梅,王秀美. 阿司匹林联合硫酸镁对轻度妊娠高血压患者血压控制、血液黏度、尿蛋白和尿素氮水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(8): 957 – 959.

[13] 吴丽琴,孙玉娟,苏翠珍,等. 低分子量肝素钠注射液联合硫酸镁注射液和拉贝洛尔片治疗重度妊娠期高血压综合征的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(3): 216 – 219.

[14] 梁小庄,杨彩虹,杨弋. 小剂量阿司匹林肠溶片对妊娠高血压综合征高危患者凝血功能的改善效果分析[J]. 吉林医学, 2017, 38(9): 1715 – 1716.

[15] 邹纯才,鄢海燕,王莉丽,等. 基于网络药理学分析瓜蒌阿司匹林配伍抗血小板聚集和抗血栓的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1654 – 1659.

[16] 胡际东,温丽,郭珍,等. 血清 miR-181b 及 miR-210 在妊娠期高血压疾病中表达及与炎症细胞因子的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(3): 241 – 244.