

· 妇幼卫生研究 ·

## 平肝涤痰法辅助治疗重度子痫前期的疗效及机制

邱二娟, 顾月丽, 刘淑华, 郭俊玲, 王蔚, 陈娟, 顾江红, 王世强

杭州市中医院妇产科, 浙江 杭州 310007

**摘要:**目的 探讨平肝涤痰法治疗重度子痫前期的疗效及对患者血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、爱帕琳肽(Apelin)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)水平的影响。方法 采用随机数字法将2015年1月—2016年12月杭州市中医院收治的158例重度子痫前期患者随机分为2组,每组79例。对照组给予硫酸镁治疗,观察组在对照组基础上加用平肝涤痰法汤剂。比较2组收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rate, HR)和血清指标(hs-CRP、Hcy、Apelin、LIF)。结果 治疗后,2组SBP、DBP均明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,2组血清hs-CRP、Hcy水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,2组血清Apelin水平均显著下降( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );2组血清LIF水平均明显升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 平肝涤痰法治疗重度子痫前期疗效显著,可能是通过调节患者血清hs-CRP、Hcy、Apelin、LIF水平而发挥作用。

**关键词:**子痫前期;平肝涤痰法;血清指标

**中图分类号:** R714.245 R271.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)12-2099-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.12.029

**Efficacy of TCM Pinggan Ditan prescription on severe preeclampsia and its mechanism** QIU Er-juan, GU Yue-li, LIU Shu-hua, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy of TCM Pinggan Ditan prescription in treatment of severe preeclampsia and its effect on serum hs-CRP, Hcy, Apelin and LIF. **Methods** Total 158 patients with severe preeclampsia in our hospital between January, 2015 and December, 2016 were randomly divided into two groups with 79 cases in each group. The control group was given magnesium sulfate, and the observation group was given TCM Pinggan Ditan prescription. The blood gas indexes (SBP, DBP, HR), serum indexes (hs-CRP, Hcy, Apelin, LIF) of the two groups were compared. **Results** After the treatment, SBP and DBP levels of both groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and SBP and DBP levels of the observation group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the serum hs-CRP and Hcy levels of both groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and hs-CRP and Hcy levels of the observation group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the serum Apelin level of the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and Apelin level of the observation group were lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); the serum LIF level of both groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and LIF level of the observation group were higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TCM Pinggan Ditan prescription is effective method for the severe preeclampsia and might play the role through regulating serum hs-CRP, Hcy, Apelin and LIF.

**Key words:** Preeclampsia; TCM Pinggan Ditan method; Serum index

子痫前期是妇女妊娠期一种常见的疾病,发病率在7%~30%之间,是目前导致我国孕妇死亡的第二位原因<sup>[1-2]</sup>。其病理变化主要为患者全身小动脉痉挛、出现高血压、水肿及尿蛋白,严重时可出现视觉模糊、头痛、上腹痛、抽搐、昏迷及心肾功能衰竭等临床表现,严重威胁着妊娠妇女的健康,必须采取积极有效的治疗措施<sup>[3-4]</sup>。研究认为血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、爱帕琳肽(Apelin)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)水平与子痫前期的发生发展关系密切<sup>[5]</sup>。因此,寻找安全降压、低毒

功效,且能改善hs-CRP、Hcy、Apelin与LIF的药物成为热点。中医认为子痫前期属“子痫、子肿、子晕”范畴,治则以平肝熄风、健脾利湿为法<sup>[6]</sup>。平肝涤痰法具有平肝熄风、健脾利湿的功效。基于此,本研究探讨了平肝涤痰法治疗重度子痫前期的疗效及对患者血清hs-CRP、Hcy、Apelin与LIF水平的影响,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年1月—2016年12月间在我院就诊的重度子痫前期患者158例作为研究对象,采用随机数字法将其分为2组,每组79例。观察组:年龄21~38岁,平均(28.5±1.9)岁;初产妇50例,经产妇29例;孕周25~39周,平均(32.6±1.7)

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2015ZB072)

通信作者:邱二娟, E-mail: c4f164@163.com

周;对照组:年龄22~38岁,平均(28.9±1.8)岁;初产妇48例,经产妇31例;孕周25~34周,平均(32.9±1.6)周。2组在年龄、产次、孕周等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。研究经院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《妇产科学》(8版)中重度子痫前期的诊断标准<sup>[7]</sup>:收缩压 $\geq 160$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压 $\geq 110$  mm Hg;蛋白尿 $>2.0$  g/d;AST或ALT异常增大,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ;头疼、恶心、视觉障碍;腹痛等。②患者为单胎。

排除标准:①合并心、肝、肾等严重原发疾病患者;②免造血系统与内分泌系统疾病患者;③精神病患者;④其他妊娠合并症患者;⑤7 d内使用过降压药物患者。

1.3 治疗方法 2组患者入院后尽量采取左侧卧位休息并限制其活动。对照给予硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司,国药准字:H20033861):10 ml硫酸镁(25%)加入100 ml葡萄糖(5%)中,30 min滴注完毕,为首次静脉负荷剂量;60 ml硫酸镁(25%)加入1 000 ml葡萄糖(5%)中,静滴维持,并根据呼吸、血压及膝反射等情况调整滴速。

观察组在对照组基础上加用平肝涤痰法:生龙齿15 g(先煎),制半夏10 g、生白术10 g、柴胡9 g、杭菊花12 g、黄芩12 g、川黄连5 g、竹茹9 g,水煎浓缩至150 ml,早、晚分2次服用。2组治疗期间采用多功能心电监护仪对患者心率、呼吸及血压进行密切监测,控制血压 $<140/90$  mm Hg,若患者出现呼吸困难、四肢乏力、膝反射减弱等立即停用硫酸镁。治疗1周后观察患者指标变化。

1.4 观察指标 ①收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR),采用多功能心电监护仪进行监测;②血清指标:治疗前后空腹采集静脉血3 ml,离心取血清,采用免疫比浊法测定血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平,采用循环酶法测定血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,采用酶联免疫吸附法测定血清Apelin与LIF水平。

1.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组血压、心率比较 治疗后,2组SBP、DBP、HR均明显降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 2组血清hs-CRP、Hcy水平比较 治疗后,2组血清hs-CRP、Hcy水平均显著降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

表1 2组重度子痫前期患者血压、心率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	HR(次/min)
观察组	79	治疗前	155.49±15.23	99.82±10.15	97.38±14.92
		治疗后	121.57±10.80 <sup>ab</sup>	86.73±8.32 <sup>ab</sup>	78.72±12.53 <sup>ab</sup>
对照组	79	治疗前	156.21±16.46	100.37±12.06	97.65±13.55
		治疗后	135.28±13.62 <sup>a</sup>	92.43±9.86 <sup>a</sup>	86.35±14.20 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表2 2组重度子痫前期患者血清hs-CRP、Hcy水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	hs-CRP(mg/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)
观察组	79	治疗前	4.50±1.08	16.72±3.46
		治疗后	1.58±0.42 <sup>ab</sup>	8.98±1.56 <sup>ab</sup>
对照组	79	治疗前	4.49±1.03	16.65±3.50
		治疗后	3.12±0.67 <sup>a</sup>	11.57±2.29 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 2组血清Apelin、LIF水平比较 治疗后,2组血清Apelin水平均显著下降( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ );2组血清LIF水平均明显升高( $P<0.05$ ),且观察组高于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

表3 2组重度子痫前期患者血清Apelin、LIF水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	例数	时间	Apelin	LIF
观察组	79	治疗前	387.95±28.73	681.05±31.76
		治疗后	225.63±23.65 <sup>ab</sup>	760.82±33.20 <sup>ab</sup>
对照组	79	治疗前	388.64±29.02	679.83±31.59
		治疗后	279.06±26.13 <sup>a</sup>	707.22±32.65 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

随着物质生活水平的提高及高龄产妇、肥胖型孕妇的增加,子痫前期的发病率呈现逐年上升的趋势。子痫前期的发病机制目前尚未有明确的说法,研究认为多与免疫功能失调、子宫-胎盘缺血缺氧、血管内皮机能障碍以及营养缺乏等因素有关<sup>[8]</sup>。子痫前期对胎儿均有一定程度的影响,可造成母体胎盘早剥,心、肾功能衰竭,脑血管意外,产后出血,并可导致胎儿在子宫内发育延迟及胎儿窘迫等,危害较大,因而须尽早治疗。临床治疗方式包括解痉、降压、扩容和利尿等,以达到控制患者病情、减少血容量,维持血压平稳<sup>[9]</sup>。

硫酸镁是目前治疗子痫前期的主流药物,其主要通过抑制乙酰胆碱的释放,对神经肌结节突触与神经化学传递造成干扰,从而抑制骨骼肌收缩,并通过血管内外离子解除血管痉挛,达到降低血压的目的;另外, $Mg^{2+}$ 对氧具有很高的亲和力,有利于产妇新陈代谢。硫酸镁治疗子痫前期确实能取得一定的疗效,但毒理学研究显示药物的治疗和中毒浓度非常接近,治疗期间易引起患者恶心、呕吐及心悸等不良反应,给患者带来较大的身心痛苦<sup>[10-11]</sup>。

中医认为子痫前期属“子痫、子肿、子晕”范畴,是由肝失濡养、肝阳上亢、脾虚生化乏源所致,治则以平

肝熄风、健脾利湿为法。平肝涤痰汤由生龙齿、制半夏、生白术、柴胡、杭菊花、黄芩、川黄连、竹茹水煎而成,方中生龙齿主入心经、肝经,具安神、平悸之用,现代药理研究表明,龙齿具有抗惊厥、缩短凝血时间的作用;制半夏具燥湿化痰、降逆止呕之功效,现代药理研究表明,制半夏具有催吐、镇咳、抗癌、利胆等作用;生白术具有健脾祛湿、理气化痰的作用,现代药理表明,白术具有利尿、降血糖、抗凝血、抗肿瘤、抗菌、促进造血等功能;柴胡和肝气、疏肝解郁,临床药理具有解热、抗病原微生物、抗炎、促进免疫功能、镇静、镇痛、镇咳、保肝、利胆、降血脂等作用;杭菊花疏风清火,滋补肝肾,现代药理显示杭菊花具有降血压、降血脂、抗病毒、抗菌、抗炎等活性;黄芩配白术降压安胎,现代药理显示黄芩配白术具有增强免疫力,降血脂,改善炎症的活性;川黄连燥湿解毒,益心养胃使心平气安,现代药理研究表明,川黄连具有很好的降压、降糖、改善心功能的功效;竹茹清热化痰。诸药配伍,使得平肝涤痰法汤剂可发挥平肝熄风、健脾利湿之效而达血压降胎气安功。本研究显示,观察组患者血压得到了显著降低( $P < 0.05$ ),表明平肝涤痰法治疗重度妊娠期高血压疾病疗效显著,可明显缓解患者临床症状。

临床普遍认为血清 hs-CRP 与 Hcy 水平与子痫前期严重程度呈正相关<sup>[12]</sup>。hs-CRP 是一种急性期反应蛋白,正常血清中平均浓度约为 1.0 mg/L,有研究显示子痫前期患者血清 hs-CRP 浓度明显较高,其上升机制可能由于患者本身存在免疫失调与内皮损伤环节会伴随炎症反应之故。而妊娠期妇女对 Hcy 损伤敏感性增强,其血液中 Hcy 水平的升高可导致一系列的血管内皮细胞损伤,使得内皮素-1 分泌增加,血管内皮衍生松弛因子以及前列环素分泌量降低,从而引起子痫前期<sup>[13]</sup>。本研究显示,观察组治疗后血清 hs-CRP 与 Hcy 水平明显降低( $P < 0.05$ ),且都显著优于对照组( $P < 0.05$ ),提示了平肝涤痰法可更有效地调节重度子痫前期患者血清 hs-CRP 与 Hcy 水平。

子痫前期的发生发展与血清 Apelin、LIF 有关<sup>[14]</sup>。Apelin 是胎盘组织分泌的一种小分子活性多肽,其过度表达可通过直接作用于血管平滑肌细胞的 APJ 受体,发挥升血压效应<sup>[15]</sup>。LIF 是白血病抑制因子,对妊娠期滋养细胞的分化、增殖和浸润具有多向调节作用,其分泌不足能够造成滋养细胞不能充分侵入子宫螺旋小动脉与胎盘供血不足而出现缺血缺氧状态,反馈性刺激机体分泌相关激素引起血管内皮损伤与全身小动脉痉挛,从而导致子痫前期的发生<sup>[16]</sup>。本研究显示,观察组治疗后血清 Apelin 水平明显降低( $P < 0.05$ )、血清 LIF 水平明显升高( $P < 0.05$ ),且都显著优于对照组( $P < 0.05$ ),表明平肝涤痰法可更有效地调节重

度子痫前期患者血清 Apelin 与 LIF 水平,缓解子痫前期病情。

综上所述,肝涤痰法治疗重度子痫前期的疗效显著,可明显改善患者临床症状,有效调节患者血清 hs-CRP、Hcy、Apelin 与 LIF 水平,缓解重度子痫前期病情。

## 参考文献

- [1] 杨东艳,田颖. 杞菊地黄汤治疗妊娠期高血压综合征的临床疗效[J]. 陕西中医,2016,37(4):387-389.
- [2] Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. JAMA,2015,313(21):2142-2145.
- [3] 张晨凌. 黄芪注射液联合盐酸拉贝洛尔和硫酸镁治疗妊娠期高血压综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(3):324-328.
- [4] Shen LH. The effect of magnesium sulfate in the treatment of pregnancy induced hypertension and nursing experience[J]. World Latest Medicine Information,2015,119(1):431-432.
- [5] 马茹. 中药辅助硫酸镁治疗妊娠期高血压综合征 72 例的疗效观察[J]. 河南医学研究,2014,23(6):94-95.
- [6] 阮琦,区淑珍. 甲基多巴联合拉贝洛尔治疗妊娠高血压的疗效观察及其机制探讨[J]. 岭南心血管病杂志,2016,22(4):446-448.
- [7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:64-71.
- [8] 李开慧,陈慧水,傅娇,等. 复方丹参注射液联合硫酸镁对妊娠期高血压综合征患者妊娠结局及 ET、NO 的影响[J]. 世界中医药,2016,11(4):636-638.
- [9] Ishikawa J, Taniguchi T, Takeshita A, et al. Increased creatine kinase BB activity and CKB mRNA expression in patients with hematologic disorders: relation to methylation status of the CKB promoter[J]. Clin Chim Acta,2005,361(1-2):135-140.
- [10] 王克涛. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠期高血压综合征的临床效果[J]. 中国医药导报,2016,13(33):95-98.
- [11] 姚卫华,霍晓艳,刘玉双,等. 输液泵静滴硫酸镁治疗妊娠期高血压综合征的常见并发症及护理对策[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(24):177-179.
- [12] Ping L, Du L, Xiong W, et al. Analysis on significance of serum Hcy and hs-CRP changes in diagnosis of pregnancy induced hypertension[J]. International Journal of Laboratory Medicine,2016,37(1):13-15.
- [13] 卢灵锋,钟志戎,吴昆,等. 妊娠期高血压疾病与血脂、同型半胱氨酸水平相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(5):708-709.
- [14] 刘思华,张军,杨冬,等. 妊娠期高血压疾病的危险因素分析[J]. 中国医药,2016,11(12):1823-1827.
- [15] 周俭珊,黄海燕,叶红. Apelin/APJ 系统与妊娠期高血压疾病关系的研究进展[J]. 广东医学,2015,36(21):3412-3414.
- [16] 高芳,孙素芬,李志红,等. LIF/Apelin mRNA 在妊娠高血压患者胎盘组织中的表达与围产儿结局的关系探究[J]. 解放军预防医学杂志,2016,34(6):887-889.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2017-05-25