



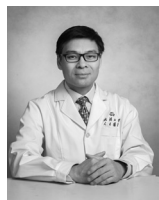
(OSID码)

· 论著 ·

专家简介



王晓君,男,湖北省妇女儿童医院(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院)内科主任医师,湖北省自然科学基金项目评审专家,擅长孕产妇内科心血管病诊疗,特别是对孕妇血压精细化管理及妊娠期高血压疾病处理颇有造诣,先后独立完成多项省市级科研课题,作为第一作者或通信作者在核心期刊上发表学术论文近百篇,翻译英文专业文献三十余万字;兼任《实用心脑血管肺病杂志》等多本核心期刊编委或特约编委。



周晓阳,男,武汉大学人民医院东院CCU主任兼东院心内科副主任,副主任医师,副教授,中国协和医科大学医学博士,2005—2008年在美国辛辛那提大学从事博士后研究,从事心血管临床、科研、教学工作20余年,擅长于高血压、冠心病、心力衰竭的诊治及急性心肌梗死、重症心肌炎、急性肺栓塞等心血管急危重症的救治;发表论文50余篇,其中被SCI收录30余篇;主持国家自然科学基金面上项目2项、省卫生厅青年人才项目1项,作为分中心或子项目负责人参与国家重点研发项目1项和国家重大专项课题2项,还参与了其他6项国家级及省部级科研项目;兼任:中国预防医学会心脏病预防与控制专业委员会委员,中华医学会心血管病分会高血压学组委员,海峡两岸医药卫生交流协会高血压专业委员会常委,中国医疗保健国际交流促进会高血压分会委员,国家心血管病专业质控中心专家委员会高血压专家工作组专家,国家心血管病中心高血压专病医联体湖北省中心理事会副秘书长,武汉生物样本库有限公司伦理委员会副主任委员,《European Heart Journal》中文版高血压专刊编委,《Cardiovascular Research》审稿人。

基于无创血流动力学监测的妊娠期高血压精准控压策略

王晓君¹, 周晓阳², 张烈民¹, 夏剑清¹

【摘要】 妊娠期高血压(PIH)发病率高、危害大,在全球范围内备受关注。本文结合现行指南中关于PIH降压阈值及降压目标值的争议,PIH患者血流动力学变化及PIH的病因及发病机制等,初步确立了基于无创血流动力学监测的PIH精准控压策略的含义,并涵盖无创监测血流动力学指标、科学合理地选择降压药物、准确测量血压等内容,以期为实现个体化、精准控压及改善PIH患者母婴结局提供参考。

【关键词】 高血压,妊娠性;降压,控制性;血流动力学;精准医学;个体化医学;述评

【中图分类号】 R 714.246 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.012

王晓君,周晓阳.基于无创血流动力学监测的妊娠期高血压精准控压策略[J].实用心脑血管肺病杂志,2020,28(4):54-61.[www.syxnf.net]

WANG X J, ZHOU X Y. The precise blood pressure control strategy for pregnancy-induced hypertension based on non-invasive hemodynamic monitoring [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(4): 54-61.

The Precise Blood Pressure Control Strategy for Pregnancy-induced Hypertension Based on Non-invasive Hemodynamic Monitoring WANG Xiaojun¹, ZHOU Xiaoyang², ZHANG Liemin¹, XIA Jianqing¹

1. Department of Internal Medicine, Women and Children's Hospital of Hubei Province/Maternal and Child Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: ZHOU Xiaoyang, E-mail: xiaoyangzh@whu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81370337, 81970331)

1.430070 湖北省武汉市,湖北省妇女儿童医院 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院内科 2.430060 湖北省武汉市,武汉大学人民医院心血管内科

通信作者: 周晓阳, E-mail: xiaoyangzh@whu.edu.cn

王晓君, E-mail: xjwang1962@126.com

【Abstract】 Pregnancy-induced hypertension has been attracting much attention due to its high morbidity and great damage all over the world. This paper preliminarily established the meaning of the precise blood pressure control strategy for PIH based on non-invasive hemodynamic monitoring based on combination of controversy about blood pressure threshold of initiating antihypertensive therapy and target value of blood pressure control up to standard, hemodynamic change, etiology and pathogenesis, which mainly involved the non-invasive monitoring of hemodynamic index, scientific and reasonable choice of antihypertensive drugs, accurate measurement of blood pressure and so on, so as to provide a reference for individual, precise blood pressure control as well as improving the maternal and child outcomes.

【Key words】 Hypertension, pregnancy-induced; Hypotension, controlled; Hemodynamics; Precision medicine; Individualized medicine; Editorial

高血压是最常见的妊娠期心血管疾病, 据统计, 妊娠期发生高血压的女性占妊娠期女性总数的5%~10%^[1], 而在全球范围内, 子痫前期发病率为2%~8%, 在我国, 子痫前期发病率为2%~6%^[2]。近年来, 随着高血压发病年龄前移、女性肥胖流行及生育年龄推迟、辅助生殖技术普及, 妊娠前罹患高血压的女性数量明显增多。研究表明, 妊娠期高血压 (pregnancy-induced hypertension, PIH) 仍是目前孕产妇死亡 (占9%~26%) 及胎儿、新生儿并发症的主要原因, 其中母体风险因素主要包括胎盘早剥、卒中^[3-4]、多器官功能衰竭、弥漫性血管内凝血, 胎儿风险因素主要包括早产 (27%的子痫前期患者)、宫内发育迟缓 (25%的子痫前期患者)、胎死宫内 (4%的子痫前期患者)^[5]。

由于伦理考量等限制, 针对孕产妇这一特殊人群较难以获得设计优良的临床研究, 而国内外大型随机对照试验均不会纳入妊娠期、产褥期及哺乳期女性, 因此目前尚缺乏关于PIH降压药物治疗的新证据。现阶段, 临床实践主要依据小样本、观察性临床研究结果及临床经验治疗PIH, “何时开始降压 (降压阈值为多少) 可以获益、能有效改善PIH患者母婴结局的降压目标值是多少”尚存在较大争议^[6]。

精准医学研究集中于基因组序列, 这无疑有助于先天性疾病及癌症等基因相关疾病的治疗, 但目前关于包括PIH在内的高血压发病机制及疾病特征的基因水平的研究可谓“举步维艰”。此外, 由于高血压是多基因病, 全基因组扫描等仅能找到极少一部分相关基因且无法进行基因诊断, 加之基因检测成本高, 因此全基因组扫描等方法尚不能广泛应用于人群研究。生物阻抗法及先进的超声、彩色多普勒诊断技术等无创血流动力学检测系统可安全、简便、准确检测PIH患者母胎血流动力学指标, 笔者借鉴精准医学的理念, 提出了基于无创血流动力学监测的PIH精准控压策略, 旨在PIH患者控压达标同时通过充分结合个体血流动力学与表观遗传学特征而有针对性地调节、校正母胎血流动力学并使之达到平衡状态。

1 降压阈值及降压目标值之争

1.1 中国指南建议 中华医学会妇产科学分会妊娠期

高血压疾病学组于2015年10月颁布的《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[7]推荐PIH患者降压阈值为收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg, 降压目标值 $\geq 130/80$ mm Hg; 2018年颁布的《中国高血压防治指南》^[8]推荐PIH患者血压 $\geq 150/100$ mm Hg时启动降压药物治疗 (即血压 $\geq 150/100$ mm Hg为降压阈值), 降压目标值为 $<150/100$ mm Hg, 其降压阈值与2010年颁布的《中国高血压防治指南》^[9]相同, 但降压目标值与2010年颁布的《中国高血压防治指南》^[9]不同 (130~140/80~90 mm Hg)。

1.2 欧美指南建议 2013年, 美国妇产科医师学会 (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 制定的《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[10]推荐PIH患者降压阈值为 $\geq 160/110$ mm Hg, 降压目标值为 $<160/110$ mm Hg, 但由于没有足够的证据表明降压治疗可改善非重度PIH患者母胎预后, 因此并不建议血压持续 $<160/110$ mm Hg的轻度PIH或子痫前期患者采用降压药物治疗。2018年, 欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 和欧洲高血压学会 (European Society of Hypertension, ESH) 制定的《欧洲高血压管理指南》^[11]推荐PIH、原有高血压重叠PIH、高血压合并亚临床器官损伤或症状患者降压阈值为收缩压 ≥ 140 mm Hg或舒张压 ≥ 90 mm Hg, 而所有其他情况下PIH患者降压阈值为收缩压 ≥ 150 mm Hg或舒张压 ≥ 95 mm Hg。与最新版《欧洲高血压指南》相似, 2018年8月ESC发布的《2018 ESC妊娠期心血管疾病管理指南》^[2]建议血压为140~150/90~95 mm Hg的PIH患者只有在出现脏器功能损伤或症状时才开始启动降压药物治疗, 否则只有当收缩压 ≥ 150 mm Hg或舒张压 ≥ 95 mm Hg时才建议开始启动降压药物治疗, 由此可见, 2018年颁布的《中国高血压防治指南》^[8]与《2018 ESC妊娠期心血管疾病管理指南》^[2]更为接近。欧洲高血压指南的特点是“大而全”, 强调实用性并解决具体临床问题, 但由于纳入指南的很多治疗方法缺乏证据, 因此其可信度较低。

1.3 正确看待指南建议 与中国及欧美高血压指南建

议的相对宽松的 PIH 患者降压阈值及降压目标值不同, 2018 年国际妊娠高血压研究学会 (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) 基于 CHIPS 研究 (该研究为 PIH 患者将舒张压降至 85 mm Hg 时的胎儿安全性问题提供了证据) 建议 PIH 患者降压阈值为 $\geq 140/90$ mm Hg (或家庭自测血压 $\geq 135/85$ mm Hg), 降压目标值为 110~140/85 mm Hg^[12], 但美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 则对此不以为然, 并针对 CHIPS 研究结果指出, 虽然降压药物治疗可使轻中度 PIH 患者 (收缩压 140~159 mm Hg 或舒张压 90~109 mm Hg) 进展为严重高血压的风险降低 50%、并发症发生率较低且未出现医生普遍担心的血压降低导致胎盘血流灌注不足的问题、对延长妊娠期有利, 但并未证实其能够降低子痫前期、早产、低胎龄儿及婴儿死亡发生风险^[13]。因此, 美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) /AHA 于 2017 年 11 月颁布的《美国高血压指南》^[14] 建议将 PIH 药物治疗启动时间提前至拟孕阶段, 并推荐所有孕妇在妊娠期关注子痫前期的筛查和预防, 即从拟孕阶段就开始严密监测和管理血压, 以将 PIH 的防控、诊断、治疗前移, 这符合血压精细化管理的理念, 而笔者所提出的基于无创血流动力学监测的 PIH 精准控压策略与之不谋而合。

需要指出的是, 不同于欧洲高血压指南, 2013 年之后美国高血压指南的制定坚持“无确凿随机对照试验证据则不用”的原则, 强调临床指南是“临床试验结果的客观荟萃”, 而不是“临床工作手册”, 因此其可信度较高。此外, 2013 年之后美国高血压指南的出发点也非常独特和新鲜: 血压是心血管疾病的危险因素之一, 而由于血压的连续性、递增性及独立性使得正常血压与高血压之间并没有明确界限, 高血压对人体造成的损伤从血压很低 (如 110/70 mm Hg 或更低即开始对人体造成损伤) 到很高均一直存在、是一个连续的过程, 因此并没有一个绝对的高血压阈值或降压阈值^[15]。可以说, 虽然临床实际需要有一个参考值来解决具体问题, 但目前的确没有确凿的证据证明最佳血压到底是多少, 包括 PIH 在内的高血压患者的最佳降压阈值及降压目标值仍在探索中。虽然临床试验的证据是客观的, 但人们对其理解是主观的, 指南建议实质上是专家对客观证据的主观理解, 有可能是片面的, 甚至是错误的。因此, 指南建议只能作为参考, 而不是“法规”或“铁证”, 更不能唯指南是从。此外, 由于高血压的危害存在地区及种族差异, 血压升高所致靶器官损伤程度及并发症也有所不同, 高血压危害的个体化差异也决定了指南建议并不适合每例患者。

2 PIH 的病因及发病机制

目前, PIH 的具体病因及确切发病机制尚不完全明

确, 可能涉及以下几个方面: (1) 胎儿作为半同种异体抗原而不被母体排斥可能与母体产生的一种封闭抗体有关: 由于 HLA-DQA1 及 HLA-DR4 等位基因在夫妻及母胎间的共享性增加、相容性增大, 因此胎儿作为抗原对母体的致敏作用受限, 但若孕妇产生的封闭抗体不足则会导致母胎间免疫失衡; (2) 子痫前期患者胎盘组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- γ) 基因表达下降而脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding proteins, FABP-4) 基因表达升高, 同一胎盘组织中 FABP-4 的表达与 PPAR- γ 的表达呈负相关, 因此二者可能与子痫前期患者的发病及预后有关^[16]; (3) 胎盘组织中内皮蛋白 C 受体表达减少可能与早发型重度子痫前期的发生、发展有关^[17]; (4) 胎盘组织核转录因子 5 和单核细胞趋化蛋白 1 在早发型子痫前期的发生、发展过程中可能有一定作用^[18]; (5) Elabela 表达下调引起滋养层细胞浸润不足及继发性螺旋动脉重塑障碍可能是导致子痫前期的原因之一^[19]; (6) 血清血小板内皮细胞黏附分子 1 水平随 PIH 患者病情进展而不断降低, 而血清人可溶性血管内皮生长因子受体 1 水平则随 PIH 患者病情进展而逐渐升高, 二者可能参与了 PIH 的发生^[20-21]。

综上, PIH 的发生、发展与多基因有关, 而这种多基因遗传背景使得 PIH 易感性增加: 母胎免疫平衡或免疫耐受失调则母胎界面生理性免疫抑制反应减弱, Th1 介导的细胞免疫反应增强, 绒毛滋养细胞浸润能力下降 (浸入仅达蜕膜段), 胎盘浅着床, 继而子宫螺旋小动脉发育受阻于黏膜段、子宫螺旋小动脉痉挛, 从而造成子宫胎盘供血不足、胎盘缺血缺氧并引起全身特别是肾脏小动脉痉挛、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强, 导致肾缺血及水、钠潴留并使胎盘凝血活酶释放入血; 此外, 胎盘代谢障碍、细胞免疫反应增强、胎盘局部氧化应激可引发脂质过氧化及绒毛间隙白细胞活化, 进而导致血管内皮细胞损伤^[22]、内皮源性血管舒缩因子平衡失调、血管舒缩功能紊乱 (β -雌激素可部分促进前列腺素合成并抑制脐动脉收缩, 但此抑制作用不依赖血管内皮及雌激素受体, 也不通过抑制蛋白激酶 C 通路)^[23]、全身小动脉痉挛, 加之血浆成分渗入血管壁导致相对血容量减少、血液黏度增高、凝血功能变化、红细胞破坏增多等, 最终引发 PIH。PIH 可导致胎儿宫内发育迟缓, 如有螺旋动脉栓塞、蜕膜坏死及胎盘后出血则可导致胎盘早剥和早产, 如胎盘多处发生梗死则常造成胎死宫内。因此, 子宫胎盘缺血是引发 PIH 的关键, 而血管内皮细胞激活及损伤则是 PIH 发生、发展过程中的重要中心环节之一, 血管痉挛是 PIH 的主要病理改变。

3 基于无创血流动力学监测的 PIH 精准控压策略

3.1 无创监测血流动力学指标 有研究表明, 由于孕

妇仰卧位时子宫动脉压与臂动脉压相比明显降低, 全身性低血压时子宫动脉压的下降较位于子宫压迫部位上方的动脉更明显, 因此臂动脉血压并不能准确反映子宫动脉血压^[24]; 此外, 妊娠时子宫输入量与多数器官不同且基本不受动脉血氧分压或二氧化碳分压的影响, 其中子宫动脉缺乏调节能力, 脐动脉具有一定调节能力, 胎盘动脉调节能力则较弱。笔者经临床观察发现, 约有20%的子痫患者发病前血压仅轻度升高, 但控制血压不能防止子痫发作, 据此推测PIH患者进行治疗降压时并不伴有靶器官外周血管阻力的减低, 或者说外周血管阻力与血压有关但不完全决定血压高低, 而血压高或低均影响胎儿血流灌注。鉴于现有指南对PIH进行分类、分型、分级时并未将血流动力学变化作为考量参数(指标), 因此笔者尝试以此为切入点探究基于无创血流动力学监测的PIH精准控压策略。

从血流动力学角度看, 血压主要取决于心搏出量和外周血管阻力。血液受心脏推动而在血管中流动, 流动的血液对单位面积血管壁的作用力即流动血液的侧压称为血压, 而血管壁对流动的血液产生的切变力是血流动力学和血液流变学产生生理、病理作用的所共有的重要因素, 其可通过影响血管内皮而维持血管稳定并调节血管内皮功能, 在高血压的发生、发展过程中具有重要作用。血流动力学指血液在血管系统中流动而产生的力学, 主要研究血流量、血流阻力、血压、切应力、扰动流等及相互作用^[25]。可以说, 血流是血流动力学的原因, 血压是血流动力学的结果, 高血压本质上为血流动力学异常。

研究表明, 妊娠晚期女性动脉壁弹性减低^[26], PIH患者由于血管重塑障碍而导致脐动脉阻力指数(resistant index, RI)及收缩期血流速度(systolic velocity, SV)/舒张末期血流速度(diastolic velocity, DV)比值(S/D)增高、脐动脉阻力增加、动脉壁弹性减退、子宫胎盘及脐血流灌注不足, 继而造成胎盘绒毛血管痉挛、血管内皮损伤, 最终导致胎儿血流阻力升高及不良结局^[27-29]。笔者在临床工作中联合采用中、西药治疗PIH, 初步观察到在短期内血压达标(不增加用药数量)的同时调节异常的胎儿血流动力学可改善母婴结局, 提示在PIH患者尤其是有PIH病史及高血压家族史者早期可能存在外周血管阻力增加, 存在血流动力学异常。

研究表明, 搏动指数(pulse index, PI)主要反映血管壁弹性, RI主要反映血管阻力, S/D及时间平均流速(time velocity mean, TVM)主要反映血流灌注情况^[30], 而方便、实用、可重复、无创的彩色多普勒超声技术能准确测量PIH患者脑动脉、肾动脉、肱动脉、子宫动脉、脐动脉、胎盘(床)动脉等的RI、PI、SV、DV、S/D、TVM, 但目前我国关于高血压患者血流动力学的研究仍

处于起步阶段, 尚无基于我国PIH患者的无创血流动力学指标的参考范围, 大型临床试验及以此为临床切入点的PIH细胞分子生物学机制亟待开展。

3.2 科学合理地选择降压药物 科学合理选择降压药物是PIH患者实现精准控压的关键, 鉴于药物对妊娠的潜在风险, 因此PIH患者选择降压药物时需十分谨慎。我国2015年的《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[7]及《2017 ACC/AHA 高血压指南》^[14]均推荐妊娠期口服的首选降压药物为拉贝洛尔、硝苯地平。

3.2.1 拉贝洛尔 拉贝洛尔对 α_1 、 β -肾上腺素受体具有选择性、竞争性拮抗作用, 且 $\beta > \alpha_1$ (口服3:1), 但其对 β_2 -受体几乎无影响。由于口服拉贝洛尔数天后PIH患者卧位、立位及活动时心率均降低, 口服拉贝洛尔1~6个月后PIH患者 α_1 -受体阻滞作用减弱而 β -受体阻滞作用不变, 因此拉贝洛尔适用于从开始降压至胎儿分娩时间不长的PIH患者。研究表明, 拉贝洛尔内源性拟交感活性甚微, 具有膜稳定作用, 有利于抑制心律失常, 并可通过阻滞血管平滑肌突触后膜 α_1 受体而直接扩张血管、降低外周阻力、扩张冠状动脉但不影响心搏出量、胎盘及肾脏血流; 此外, 拉贝洛尔还可通过阻滞 α_1 肾上腺素受体而减少或消除 β -肾上腺素受体阻滞引起的外周血管收缩、外周阻力增加及糖脂代谢异常, 直接阻断中枢神经系统 β -受体并通过降低交感神经张力而降压^[31]、抑制交感神经中枢兴奋性、减弱兴奋性神经元活动、减少交感神经纤维传导及交感神经冲动传出、减轻儿茶酚胺持续增高所致代谢异常及心血管损伤, 继而抑制反射性心动过速, 减慢心率。

交感神经激活与儿茶酚胺活性增加是导致血压与心率同步升高的主要原因^[32], 其中心率增快反映了交感神经兴奋性的增强及副交感神经兴奋的减弱, 而血压升高可进一步造成心功能损伤并引起心率增快, 直接损伤心血管系统, 因此, 高血压和交感神经兴奋互为因果。动物实验表明, 长期心率增快可增加血管剪切应力并通过诱导内皮基因表达和影响细胞信号通路而导致血管氧化应激、内皮功能异常和管壁结构改变^[33], 因而拉贝洛尔适当降低PIH患者心率(纠正贫血等继发原因引起的心率增快)后有可能通过减轻其血管剪切应力而协助降压。研究表明, 拉贝洛尔可通过阻滞肾小球旁细胞 β_1 -受体而抑制肾素分泌和肾素-血管紧张素-醛固酮系统、降低肾素及血管紧张素II活性、阻断血管紧张素II介导的细胞增殖, 通过血管紧张素II 1型受体刺激增加细胞凋亡而增加动脉顺应性、提高血管组织中心钠素及前列环素等舒血管物质含量并增强其作用、降低血液黏滞性, 从而改善微循环, 缓解高血压所致血管内皮损伤。此外, 由于拉贝洛尔可扩张外周血管、降低血管阻力, 因此其理论上可能更适合于高血压合并外周动脉

疾病患者,并可在改善PIH患者胎盘组织缺血缺氧同时减轻氧化应激及炎症反应,抑制细胞增殖、凋亡及血小板聚集,增加动脉顺应性,改善微循环及血管内皮功能^[34]。

需要注意的是,由于拉贝洛尔为脂溶性水杨酸衍生物,分子量小,口服后从肠道吸收迅速而完全,1~2 h达到血药浓度峰值, $t_{1/2}$ 为6~8 h,首关效应为70%,降压强度与剂量有关,常用口服剂量为50~150 mg、3~4次/d,因此临床使用过程中便于调整剂量;此外,拉贝洛尔进入人体内后约50%与血浆蛋白结合,具有一定中枢 β -受体阻滞作用并可促进胎肺成熟,因此较易通过结构相似的血-脑脊液屏障和胎盘屏障。研究表明,PIH可导致母胎交换面积、胎盘绒毛毛细血管表面积明显缩小及基底膜厚度增加、绒毛间隙或绒毛微血管血流量减少并造成浓度差降低、弥散速度或弥散交换减慢^[35],而拉贝洛尔较易透过胎盘膜,可通过良好的扩张血管、降低血管阻力等作用而增加PIH患者子宫胎盘及脐血管血流、加快药物弥散速度并进一步协同降压,最终达到改善PIH患者胎儿血流量的目的。

3.2.2 硝苯地平 硝苯地平属第二代双氢吡啶类钙离子拮抗剂,非高度血管选择性,分子量略高于拉贝洛尔,口服后经胃肠道吸收迅速而完全,组织分布广泛,体内持续作用时间达6~8 h,但体内血浆蛋白结合率高达92%~98%,这可能不利于其通过胎盘膜运转;此外,硝苯地平不良反应与其剂量有关,由于其不便于通过增加剂量而增加浓度差、加快弥散速度及提高药物胎盘渗透性、临床疗效,因此不适于PIH患者长期服用,同时由于硝苯地平可反射性地兴奋交感神经并进一步增强PIH患者交感神经兴奋性,在利尿、排钠后刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统并诱发负性钠平衡等,因此也可能不利于PIH患者胎盘血流的改善。

硝苯地平控释片采用精确激光打孔和渗透泵恒速控制释放技术,在体内呈零级动力学,可持续释放16~18 h且无首关效应,口服6 h后可达到血药浓度峰值并可使有效血药浓度平稳维持24 h。通常情况下,硝苯地平控释片起始剂量为20或30 mg/次、1次/d,之后可根据患者情况逐步增加剂量至90 mg/d或改用硝苯地平缓释片,20 mg/次,1次/12 h。目前研究认为,硝苯地平控释片或缓释片虽起效缓慢、血药浓度波动小、血压控制相对平稳且不会改变血压昼夜节律,但其终究不是真正的长效钙离子拮抗剂,且 $t_{1/2}$ 不够长,不能持续、平稳地控制24 h血压;此外,硝苯地平控释片或缓释片具有明显血管选择性,可反射性兴奋交感神经,不利于降低血压变异性^[36];此外,硝苯地平控释片或缓释片还可影响基础状态的动脉直径及血流动力学并增加血管内皮素含量,对肱动脉内皮依赖性血管舒张功能无明显改善作用^[37],但其对子宫动脉、脐动脉或胎盘动脉是否

有此影响还有待进一步研究证实。

需要注意的是,硝苯地平可能加重PIH患者交感神经兴奋性而造成胎盘脐部血管对儿茶酚胺等较全身血管更为敏感,因此拉贝洛尔与硝苯地平以适宜剂量联用可抵消后者所致反射性交感神经兴奋、心动过速,从而减慢心率,可能会在降压同时降低血压变异性,增加母胎获益。Meta分析结果证实,不同种类的药物存在药理学上的协同作用,在降压方面合理的药物联合治疗较单药治疗可达到“1+1>2”的效果,而两药联用带来的血压降幅是单药治疗的4倍,如药物搭配得当(如单片复合制剂),药物不良反应也可互相抵消^[38],这进一步印证了科学合理地选择降压药物对PIH患者精准控压至关重要,但不同种类降压药物、同一种药物不同剂量(剂量增减)、单用或联用、不同使用时间、是否容易通过胎盘屏障及不同的药物作用机制、不良反应等不仅决定了不同的降压效果,也决定了其对血管内皮细胞、血压变异性、胎儿血流动力学、血液流变学产生的影响不同。因此,科学合理地使用依从性好的长效降压药物(包括降压机制不同、不良反应相抵消的西药联合及对胎儿安全、易通过胎盘屏障的具有扩容、抗凝、活血化瘀、改善微循环作用的中西药结合)是PIH患者实现精准控压的基础,但目前关于PIH患者的药物干预研究多为回顾性研究且研究结果多不一致,因此开展相关前瞻性大规模临床试验仍是当务之急。

3.3 准确测量血压 PIH精准控压策略也离不开血压的准确测量。动态血压监测虽可有效监测血压变异性,但重复性欠缺、难以普及,而诊室血压并不能反映高血压患者真实血压变化及心血管风险,采用家用电子血压计进行家庭血压监测可部分弥补上述二者的不足。《2018欧洲高血压管理指南》^[11]特别推荐动态血压监测和家庭血压监测用于诊断白大衣性高血压、隐匿性高血压,并可结合诊室血压排除一过性高血压,其中家庭血压监测还可准确评估慢性高血压^[39];但有研究表明,约50%的白大衣性PIH会进展为PIH,约8%的白大衣性PIH会进展为子痫前期^[40],另有约20%会进展为PIH,约20%的一过性PIH会进展为子痫前期^[41],因此应注意对隐匿性PIH进行及时干预,并对一过性PIH、白大衣性PIH患者进行严格血压管理,以防漏诊,而在临床实践中,应注意监测、记录妊娠前或妊娠早期血压并以此为孕妇血压基线,警惕血压在妊娠早期未出现下降的情况,特别是在不了解孕妇血压基线的情况下,妊娠12周后首次所测血压即使正常也不能排除潜在慢性高血压的可能,血压<140/90 mm Hg但较基线血压升高30/15 mm Hg者,有PIH病史及家族史的拟孕者或已孕者,计划妊娠的高龄、肥胖及需借助辅助生殖技术者均应作为血压精细化管理的重点对象,加强血压管理。

需要指出的是,所有家庭血压测量仪应定时校正,并采用数天的平均血压作为孕妇家庭血压,建议采用2013版《欧洲高血压指南》^[42]推荐的远程血压监测方法,即设计、应用轻巧、便捷、可佩戴在患者身上并能通过无线电通信技术将患者随时随地所测血压反馈至医生的设备,以全面掌握PIH患者血压变异性,实现动态血压的有效控制,最终达到PIH精准控压的目的。此外,在拟孕或已孕阶段,或在降压治疗同时还应注意生活方式的干预,包括控制体质量,限盐、富钾膳食,定期有氧运动,放松心情、平稳情绪,控制诱因及危险因素,治疗合并症,适当纠正与妊娠相关的贫血、血脂异常等,避免使用非甾体消炎药等对血压有影响的药物。

4 小结与展望

综上所述,PIH患者降压阈值及降压目标值目前尚存在争议,未来可借鉴美国高血压相关指南的理念,提倡在拟孕阶段即进行血压精细化管理、精准测量血压(能真实反映24h血压波动情况),同时酌情启动无创血流动力学监测,以较早期发现PIH,并探索出适合我国国情的基于无创血流动力学监测的PIH患者最佳降压阈值及降压目标值,同时深入研究平均动脉压(中心动脉压)、血压变异性与PIH患者母胎血流动力学变化的关系及其对母胎的影响,以进一步具体了解PIH发生、发展过程。基于无创血流动力学监测的PIH精准控压策略的最终含义为:在临床实践中以无创血流动力学监测为基础,定量调整诊疗方法及治疗强度、避免简单的对症处理,同时结合药物药动学特点和药物治疗时间学概念,科学合理地选择降压药物与治疗方案,力争精准诊断、精准施策、精准控压^[43],在降压药物治疗同时精心调节异常的血流动力学并追踪治疗效果、预判母婴预后,最终使母婴受益最大化、改善母婴结局,如防止PIH患者分娩后新发动脉粥样硬化及减少高血压等心血管疾病发生风险等^[44-48]。

作者贡献:王晓君、周晓阳进行文章的构思与设计,文献及资料检索,对文章整体负责,监督管理;王晓君对文献结果进行分析与解释,撰写论文;周晓阳负责文章的质量控制及审校;张烈民、夏剑清进行数据收集、整理,协助文献及资料检索。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 苏应宽,徐增祥,江森.实用产科学[M].济南:山东科学技术出版社,2004:291-327.
- [2] 张豪锋,张军.《2018 ESC妊娠期心血管疾病管理指南》解读[J].中国全科医学,2018,21(36):4415-4423.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.351.
- [3] 韩雪杰,张松,李悦.子痫前期与心血管病关系的研究进展[J].中华高血压杂志,2019,27(5):421-425.
- [4] 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.DOI: 10.3969/j.issn.1673-6567.2013.08.150.
- [5] 魏明珠.重度妊娠期高血压疾病并发脑出血15例临床分析[J].中国现代医学杂志,2011,20(7):894-898.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J].中华围产医学杂志,2016,19(3):161-169.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.03.001.
- [8] 王增武,王文.中国高血压防治指南(2018年修订版)解读[J].中国心血管病研究,2019,17(3):193-197.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2019.03.001.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,03(5):42-93.DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2011.05.011.
- [10] 饶海英,邹虹,漆洪波.美国妇产科医师学会“妊娠期高血压疾病指南2013版”(1~5章)要点解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(10):739-743.DOI: 10.7504/fk2014090102.
- [11] 程文立.《2018年欧洲高血压管理指南》解读[J].中国全科医学,2019,22(21):2519-2523.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.224.
- [12] Chinese General Practice, 2018, 21(36):4415-4423.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.351.
- [13] WEI M Z.Clinical analysis of 15 cases of patients with severe pregnancy induced hypertension complicated with cerebral hemorrhage[J].China Journal of Modern Medicine, 2011, 20(7):894-898.
- [14] WANG Z W, WANG W.Interpretation of Chinese guidelines for the management of hypertension (2018 revised edition) [J].Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2019, 17(3):193-197.
- [15] Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of hypertension.2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J].Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2011, 03(5):42-93.DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2011.05.011.
- [16] RAO H Y, ZOU H, QI H B.Understanding the hypertension in pregnancy (2013) by American College of Obstetricians and Gynecologists [J].Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2014, 30(10):739-743.DOI: 10.7504/fk2014090102.
- [17] 程文立.《2018年欧洲高血压管理指南》解读[J].中国全科医学,2019,22(21):2519-2523.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.224.

- CHENG W L. Interpretation of the 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (21): 2519-2523. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.224.
- [12] MAGEE L A, VON DADELSZEN P, SINGER J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure [J]. Hypertension, 2016, 68 (5): 1153-1159. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862.
- [13] MAGEE L A, VON DADELSZEN P, REY E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (5): 407-417. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595.
- [14] 李勇. 对 2017 美国高血压指南与我国高血压防治策略的思考 [J]. 心脑血管病防治, 2018, 18 (1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2018.01.001.
- [15] 范少光, 刘梅林. 高血压与靶器官损害 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2017: 32-38.
- [16] VILLAR J, CARROLI G, WOJDYLA D, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194 (4): 921-931. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.10.813.
- [17] 李苑, 陈文玲, 刘岚, 等. 子痫前期孕妇胎盘组织中 PPAR、FABP-4 的表达及其与孕妇预后的相关性 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52 (7): 443-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.07.003.
- LI Y, CHEN W L, LIU L, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid binding protein-4 in placenta and their correlations with the prognosis of pre-eclampsia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 52 (7): 443-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.07.003.
- [18] 朱锦明, 何苗, 黄蕾, 等. 早发型重度子痫前期孕妇胎盘组织和血浆中 EPCR 的表达及意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (9): 678-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.09.008.
- ZHU J M, HE M, HUANG L, et al. Expression and significance of EPCR in plasma and placenta of patients with early onset severe preeclampsia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 51 (9): 678-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.09.008.
- [19] 崔世红, 高亚男, 张琳琳, 等. 重度子痫前期胎盘组织核转录因子 5 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达与巨噬细胞浸润 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19 (12): 920-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.12.008.
- CUI S H, GAO Y N, ZHANG L L, et al. Expression of nuclear factor of activated T cells 5 and monocyte chemoattractant protein-1 and their relationship with macrophage infiltration in placenta of severe preeclampsia [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2016, 19 (12): 920-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.12.008.
- [20] 张琼芳, 杨宁, 王彬苏, 等. Elabela 在子痫前期胎盘中的表达及其意义 [J]. 中华高血压杂志, 2019, 27 (4): 349-355.
- ZHANG Q F, YANG N, WANG B S, et al. The expression of Elabela in preeclamptic placenta [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27 (4): 349-355.
- [21] 侯凌波, 李论, 成忠. 妊娠期高血压疾病患者血清血小板内皮细胞黏附分子 1 和人可溶性血管内皮生长因子受体 1 的水平 [J]. 中华高血压杂志, 2019, 27 (8): 776-778.
- [22] 王美. 妊娠期高血压疾病患者血清 PECAM-1 和 sVEGFR-1 的临床意义 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27 (3): 352-354. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.03.020.
- WANG M. The clinical significances of serum PECAM-1 and sVEGFR-1 levels of women with hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2019, 27 (3): 352-354. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.03.020.
- [23] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2013.01.048.
- WU Q Z, ZHOU M. Genetic factors of hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2013, 24 (1): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2013.01.048.
- [24] 刘力生. 高血压 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 674-680.
- [25] 何芸, 杨玉贤, 竺迪, 等. β -雌二醇对人脐血管收缩的调节作用 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19 (11): 855-860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.11.013.
- HE Y, YANG Y X, ZHU D, et al. Effects of β -estradiol on vasoconstriction in human umbilical artery and vein [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2016, 19 (11): 855-860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.11.013.
- [26] 白帆, 刘有军, 谢进生, 等. 血流动力学的医学应用与进展 [J]. 医学生物力学, 2013, 28 (6): 677-683.
- BAI F, LIU Y J, XIE J S, et al. Recent development and application of hemodynamics [J]. Journal of Medical Biomechanics, 2013, 28 (6): 677-683.
- [27] YUAN L J, XUE D, DUAN Y Y, et al. Maternal carotid remodeling and increased carotid arterial stiffness in normal late-gestational pregnancy as assessed by radio-frequency ultrasound technique [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13: 122. DOI: 10.1186/147-2393-13-122.
- [28] 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. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2010.07.067.
- [29] 吴娟, 黎全华, 袁瑞, 等. 中晚孕早期重度子痫前期孕妇胎盘-胎儿血流动力学变化 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19 (12): 943-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.12.012.
- [30] 郑冬梅, 李升华, 王娟, 等. 妊娠期高血压疾病对新生儿出生

- 结局及脐动脉血流的影响[J].解放军医学杂志, 2013, 38(9): 757-759.
- ZHENG D M, LI S H, WANG J, et al. Effect of hypertensive disorders during pregnancy on neonatal outcomes and umbilical artery flow [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2013, 38(9): 757-759.
- [31] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2015.03.014.
- CAO H X, CHENG L. Study on correlation between pregnancy-induced hypertension and infant hemodynamics [J]. Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2015, 12(3): 278-280. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2015.03.014.
- [32] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.14.055.
- [33] 赵连友, 孙宁玲, 孙英贤, 等. α/β 受体阻滞剂在高血压治疗中应用的中国专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(12): 1050-1055. DOI: 10.7504/nk2016110203.
- ZHAO L Y, SUN N L, SUN Y X, et al. Chinese expert consensus on the application of α/β receptor blocking agent in the treatment of hypertension [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36(12): 1050-1055. DOI: 10.7504/nk2016110203.
- [34] 施仲伟. 《高血压患者心率管理中国专家共识》解读[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(2): 119-122.
- [35] 冯颖青, 李勇, 张宇清, 等. β 受体阻滞剂在高血压应用中的专家指导建议[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(8): 719-727.
- [36] 甘泉, 刘德丰, 王庆胜, 等. 含服硝苯地平对基础状态桡动脉结构和功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(2): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.011.
- GAN Q, LIU D F, WANG Q S, et al. Impact of sublingual administration of nifedipine on basic status radial artery structure and function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(2): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.011.
- [37] 甘泉, 刘德丰, 王庆胜, 等. 硝苯地平对经桡动脉入路行冠状动脉造影术/经皮冠状动脉介入术的冠心病患者内皮依赖性血管舒张功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.028.
- GAN Q, LIU D F, WANG Q S, et al. Impact of nifedipine on endothelium-dependent flow-mediated dilation in coronary heart disease patients undergoing transradial approach coronary angiography or percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(3): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.028.
- [38] WALD D S, LAW M, MORRIS J K, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11, 000 participants from 42 trials [J]. Am J Med, 2009, 122(3): 290-300. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- [39] TREMONTI C, BEDDOE J, BROWN M A. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy [J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 8: 9-14. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.01.002.
- [40] BROWN M A. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(1): 16-21. DOI: 10.1111/1440-1681.12106.
- [41] LEE-ANN H T, BROWN M A, MANGOS G J, et al. Transient gestational hypertension: not always a benign event [J]. Pregnancy Hypertens, 2012, 2(1): 22-27. DOI: 10.1016/j.preghy.2011.09.001.
- [42] 刘德平. 2013 版欧洲高血压指南解读[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(4): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2013.04.001.
- [43] 严滨. 妇产科急危重症[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 169-181.
- [44] 王笑笑, 刘情, 李春慧, 等. 妊娠期高血压疾病对新发动动脉硬化检出率的影响[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(5): 430-434.
- WANG X X, LIU Q, LI C H, et al. Association between hypertensive disorders in pregnancy and the detection of new arteriosclerosis [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2018, 26(5): 430-434.
- [45] 陈素华, 李春慧, 高慧, 等. 妊娠期间高血压对女性产后动脉硬化影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 335-340.
- CHEN S H, LI C H, GAO H, et al. Effect of hypertension during pregnancy on postpartum arteriosclerosis in women [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(4): 335-340.
- [46] 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.
- [47] FOO F L, MAHENDRU A A, MASINI G, et al. 妊娠前心血管功能与先兆子痫及胎儿生长受限的关系[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(8): 799. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.08.033.
- [48] 李姗姗, 马梦莹, 付姗姗, 等. 妊娠期高血压对分娩后妇女远期血压水平的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(1): 41-47.
- LI S S, MA M Y, FU S S, et al. The effect of hypertension in pregnancy on long-term blood pressure in postpartum women [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(1): 41-47.

(收稿日期: 2019-03-10; 修回日期: 2019-04-15)

(本文编辑: 谢武英)