

拉贝洛尔治疗妊娠期高血压及其对孕妇、胎儿的影响

阮焱, 翟桂荣, 王琪

摘要: [目的] 观察静脉用拉贝洛尔治疗妊娠期先兆子痫、子痫及慢性高血压并先兆子痫的降压效果及对孕妇血液动力学的影响。并探索该药在此类病人中应用的剂量、最佳给药方式。[方法] 观察 52 例妊娠期高血压急症病人接受静点拉贝洛尔治疗, 0.2 mg/min 开始输液泵静点, 并根据血压调整剂量, 0.1~0.2 mg/次逐步增加剂量, 心电图监护仪观察 24 h 动态血压、心率, 最初每 5 min 1 次, 记录达到预期理想血压 (140~150/90~100 mmHg, 即 18.7~20/12~14 Kpa) 的时间及剂量。用我院 MP 妊高征监测系统通过桡动脉记录患者用药前和用药后 4~6 h 心脏指数 (CI)、外周阻力 (TPR), 了解拉贝洛尔对孕妇血液动力学参数的影响。微量血糖检测仪监测用药前后患者血糖变化。电子胎心监护仪观察用药前用药后 2 h 胎心监护的变化、B 超观测用药前及用药后 24 h 脐动脉血流 S/D 值。[结果] 患者静点拉贝洛尔后血压降至预期血压并能保持血压平稳, 时间为 (18.41 ± 15.99) min。血压下降可伴心率减慢, 但不降低心脏指数 (CI), 而外周阻力 (TPR) 治疗后较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗前后患者血糖、胎儿脐血流无明显改变, 胎心监护有所改善。[结论] 拉贝洛尔用于妊娠期高血压降压治疗是有效的, 可平稳维持血压, 不增加心率, 降低外周阻力, 从而降低后负荷, 而不影响心脏指数。药物对糖代谢无不良影响。用药过程中未发现有严重不良反应。

关键词: α 、 β -受体阻滞剂; 拉贝洛尔; 先兆子痫; 重度妊高征; 妊娠

EFFECT OF LABETALOL ON PREGNANT WOMEN AND FETUS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION DURING GESTATIONAL PERIOD RUAN Yan, ZHAI Gui-rong, WANG Qi.
(Department of Obstetrics, Affiliated Obstetric Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the therapeutic efficacy of labetalol on decreasing blood pressure in preeclampsia, eclampsia and chronic hypertension complicating with PIH and on the hemodynamics among pregnant women. And the dosage and optimal administrated way for these patients were studied. [Methods] 52 patients with hypertension during gestational period were treated with intravenous labetalol. The dosage of labetalol was increased with the blood pressure, and the automatic cardioelectric monitor observed blood pressure (BP) and heart rate (HR) every 5 minutes in the first 2 hours. We recorded the time and dosage which got the expected BP (140~150/90~100mmHg or 18.7~20/12~14Kpa). Cardiac index (CI) and total peripheral resistance (TPR) were observed by MP PIH monitor system before and after treatment to investigate the effect of labetalol to the hemodynamic parameter of pregnant women. Blood glucose was observed by blood glucose meter before and after intervention. Fetal heart rate were observed at the time of 2 hours before and after treatment by electronic fetal monitor as well as umbilical artery flows S/D value at the time of 24 hours before and after treatment were observed by ultrasound. [Results] The BP of all the patients could be decreased to expected level (140~150/95~100mmHg) after intravenous infusion of nicardipine at the time of 18.41±15.99 minutes. Labetalol therapy resulted in a decrease in maternal pulse and blood pressure without significantly affecting CI and TPR ($P < 0.01$). The BS, FHR and UmAF S/D did not showed significantly different before and after treatment, but the results of fetal monitor revealed to be improved. [Conclusion] Labetalol therapy is efficacy in the treatment of hypertension during gestational period, which could stabilize the blood pressure, without increasing the heart rate and reducing peripheral resistance, so it will decrease afterload without influencing the cardiac index. Labetalol will not have adverse effect on the glycometabolism. There is no severe side effects occurred in the process of treatment.

Key words: α 、 β -adrenoceptor antagonist; Labetalol; Pre-eclampsia; Severe pregnancy induced hypertension; Pregnancy

作者简介: 阮焱, 女, 36 岁, 博士, 主治医师, 研究方向: 妊娠期高血压疾病, 高危妊娠

作者单位: 首都医科大学附属北京妇产医院产科, 北京, 100026

妊娠高血压综合征简称妊高征, 其发生率为 9.4%^[1], 是妊娠中发病率最高且最重的并发症, 在孕产妇死亡原因顺位中居第 2 位^[2]。尽管经过几十年的研究, 妊高征的治疗目前尚无突破性进展。尤其重度妊高征血压较高, 治疗时除了解痉、镇静

之外,降低血压对预防脑血管意外和心衰的发生有十分重要的意义。目前治疗妊娠期血压甚高的重症患者的药物很少,部分降压药虽然降压效果好,但存在胎儿毒性(如:硝普钠、巯甲丙脯酸)而使应用受限。 α 及 β 肾上腺素能受体阻滞剂不影响子宫胎盘循环,已广泛用于妊高征的治疗^[3],但口服制剂(如:柳氨苄心定)起效较慢、血药浓度变化大,不易保持血压平稳,且在子痫等神志不清的患者中无法应用。拉贝洛尔注射液用于治疗内科高血压及危象,降压效果显著^[4,5]。国外已有用于中、重度妊高征的报道^[6],而国内相关资料甚少。本研究将其用于妊娠期高血压患者,观察其紧急降压效果及对孕妇血液动力学、糖代谢及胎儿的影响,并探索在妊娠妇女中的给药剂量及最佳给药方式。

1 资料与方法

1.1 病例选择

我院 2003 年 1 月~2004 年 12 月产科住院病人。选择标准:①孕周 ≥ 24 周。②先兆子痫、子痫、慢性高血压并先兆子痫(诊断标准根据第 6 版《妇产科学》之诊断标准),收缩压 ≥ 160 mmHg (21.3 kpa)或/和舒张压 ≥ 110 mmHg (14.7 Kpa)者。排除标准:合并心衰。

1.2 药物及给药方法

拉贝洛尔注射液(江苏天禾制药有限公司出品,规格 10 ml: 50 mg/支) 0.2 mg/min 开始输液泵持续静点,具体方案:①拉贝洛尔 200 mg+0.9%NS 60 ml,输液泵控制输液速度 2 滴/min 起;②拉贝洛尔 200 mg+0.9%NS 10 ml,微量泵控制输液速度 3 ml/h。每 5 min 测量 1 次血压,根据血压随时调节药量,0.1~0.2 mg/次,最高用量可以调至 4 mg/min,直至预期血压(140~150/90~100 mmHg,即 18.7~20/12~14 kpa)。至预期血压后继续用输液泵持续静点,并随时根据血压测量情况调节输液速度。待血压基本稳定达 24 h 改口服柳氨苄心定片(河南竹林安特制药有限公司提供,50 mg/片,每 8 h 口服 100 mg)。同时据指征应用硫酸镁静点解痉治疗,有扩容指征者加用扩容治疗。停药标准:①用量超过 4 mg/min 血压未下降;②出现严重不良反应,例如:皮疹、心衰、严重低血压致胎心监护胎心基线率下降超过 10 bpm。

1.3 观察项目

1.3.1 孕妇观察 ① 24 h 动态血压监护仪监测记录血压、脉搏。最初每 5 min 1 次,记录到达预期血压的时间、给药剂量,待血压稳定后每 2 h 测量血压 1 次,了解其稳定程度。② 不良反应。③ 应用我院与北京工业大学联合研制的 MP 妊高征监测系统通过桡动脉测量孕妇用药前和用药 4~6 h 的心脏指数(CI)、外周阻力(TPR),了解拉贝洛尔对孕妇血液动力学的影响。④ 应用微量血糖检测仪监测用药前、后孕妇血糖变化。⑤ 孕妇治疗过程中的并发症。

1.3.2 胎儿观察 电子胎心监护仪监测治疗前 0.5 h 及治疗 2 h 内胎心监护变化,B 超监测治疗前和治疗后 24 h 胎儿脐血流 S/D 值变化。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 统计软件包,计量资料应用 *t* 检验,计数资料应用 χ^2 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 一般情况

52 例病人中先兆子痫 39 例,子痫 1 例,慢高并先兆子痫

12 例,入院前均无治疗基础。平均年龄 32.1 岁(25~41 岁),平均孕周 31.6 周(24~39 周);初产妇 38 例,经产妇 14 例。

2.2 降压效果及稳定性

用药后病人血压明显下降,用药前 0.5 h 和用药后 2 h 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。静点拉贝洛尔后平均(18.41 \pm 15.99)分到达理想血压。血压下降时伴心率减慢(见表 1 及图 1)。根据用药后第 1 个 24 h 动态血压监测趋势图(见图 2)可以看出拉贝洛尔稳定性较好,平均动脉压(MAP)稳定在 105~115 mmHg 狭小的范围内。从达到预期血压时的给药速度分布图(见图 3)看,75%病人给药速度在 ≤ 0.5 mg/min 的剂量范围达到预期血压,92.3%病人在 ≤ 1 mg/min,100%病人在 2 mg/min 可到达预期血压。

表 1 静点拉贝洛尔前 0.5 及用药 2 h 血压、心率变化($\bar{x} \pm s$)

指标	用药前	用药后 2 h	差值
收缩压(mmHg)	177.10 \pm 13.15	138.45 \pm 8.54*	38.56 \pm 14.57
舒张压(mmHg)	115.35 \pm 9.90	90.55 \pm 7.70*	24.80 \pm 9.92
平均动脉压(mmHg)	135.93 \pm 9.85	106.52 \pm 7.43*	29.42 \pm 10.27
心率(次/min)	89.35 \pm 14.81	80.30 \pm 8.57*	9.05 \pm 11.10

[注]*示与用药前比较 $P < 0.01$

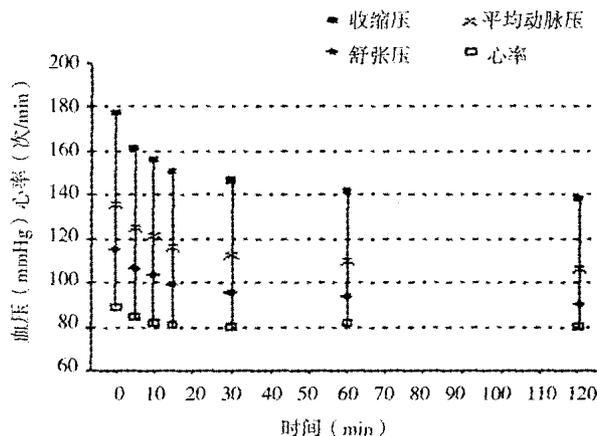


图 1 静点拉贝洛尔 2 h 内血压、心率变化趋势图

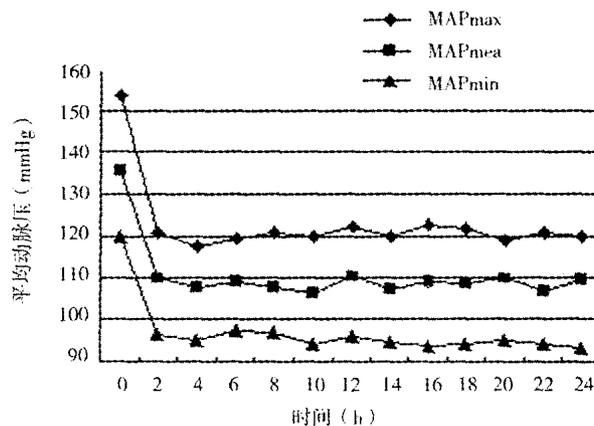


图 2 静点拉贝洛尔期间 24 h 平均动脉压变化趋势图

2.3 对孕妇血液动力学影响

用药后病人外周阻力(TPR) 1.27 \pm 0.27 较用药前 1.59 \pm 0.27 明显下降($P < 0.01$),心脏指数(CI)略有提高,有统计

学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

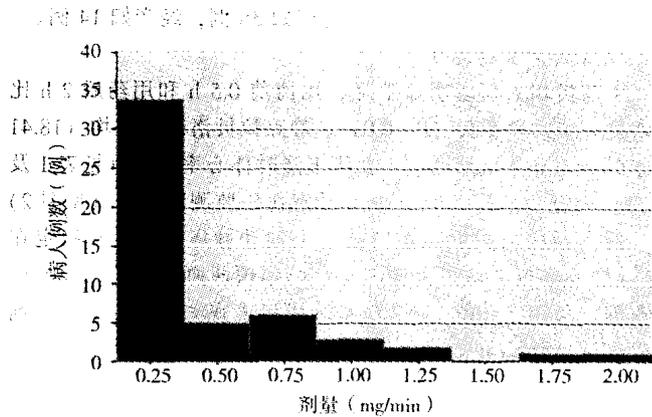


图 3 到达预期血压时的给药速度分布

表 2 用药前后病人血液动力学变化

指标	用药前	用药后 4~6 h	差值	P 值
心脏指数 (CI) L/min/m ²	2.88 ± 0.50	3.31 ± 0.71	-0.44 ± 0.59	0.044
外周阻力 (TPR) PRU	1.59 ± 0.27	1.27 ± 0.27	0.33 ± 0.08	0.003

2.4 对糖代谢影响

监测用药前空腹血糖值 (5.17 ± 0.91) mmol/L 及用药后 24 h 空腹血糖值 (5.06 ± 1.08) mmol/L, 2 者相比无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 用药前后病人血糖变化

时间	血糖 (mmol/L)
用药前	5.17 ± 0.91
用药后 24 h	5.06 ± 1.08
差值	0.10 ± 0.62
P 值	0.572

2.5 自觉症状及不良反应

52 例病人中有 13 例治疗前诉头晕头痛, 经静点拉贝洛尔后症状均消失。1 例病人诉乏力, 经查为硫酸镁滴速过快, 考虑为一时血镁浓度过高所致, 重新调整输液速度, 1 h 后症状明显缓解。未发现头晕、面色潮红、嗜睡、胃肠不适、严重低血压等不良反应。治疗过程中未发生心衰、脑出血、子痫等严重并发症。1 例患者于剖宫产术中发生胎盘有 1/5 面积的陈旧性胎盘早剥, 监护过程中未发现有阴道出血、子宫收缩、胎心监护改变, 新生儿预后良好。

2.6 对胎儿影响

2.6.1 脐血流的变化 在拉贝洛尔治疗前脐血流 S/D 比值为 3.02 ± 0.69 , 用药后 24 h 为 2.67 ± 1.39 , 差异无统计学意义 ($P = 0.37$)。

2.6.2 胎心监护 观察的 52 例患者, 除 1 例入院时已发生胎死宫内, 3 例孕周 < 28 周外, 均行胎心监护。治疗前胎心监护基线率为 (137 ± 5.7) bpm, 基线变异窄幅 45 例, 平直 3 例, NST 有反应型 (+) 17 例; NST 无反应型 (-) 15 例, 全部为孕 28~34 周胎儿; 16 例胎动后有胎心加速 5~10 bpm 持续时间 5~10 s, 但未达到 NST 有反应型 (+) 的诊断标准 (胎心加速度 > 15 bpm 和持续时间 > 15 s), 其中孕周 < 34 周者 12 例, 孕 34 周者 4 例, 可能与胎儿孕周尚小, 神经系统的调节功能

发育不成熟有关。用药 2 h 内基线率平均为 (135.5 ± 6.0) bpm, 用药过程中观察胎心监护基线变异无明显变化, 有 9 例 NST 有好转, 6 例 NST (±) 转为 NST (+), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗过程中胎心基线无显著下降, 无胎儿宫内窘迫发生。见表 4。

表 4 用药前后胎心监护变化

时间	孕周	NST (-)	NST (±)	NST (+)	合计
用药前	< 34 周	12	12	2	26
用药后 2 h		5	16	5	
用药前	≥ 34 周	4	5	15	22
用药后 2 h		1	3	18	

2.7 围产结局

应用拉贝洛尔后病人平均延长孕龄 (9.41 ± 11.01) d (1~34 d)。52 例患者应用拉贝洛尔治疗天数 1~4 d, 随后改为口服直至分娩; 其中 3 例在停用拉贝洛尔 3~4 d 后血压波动, 2 次用药。终止妊娠方式: 自娩 6 例, 剖宫产 46 例。其中 1 例入院时已胎死宫内, 经治疗控制血压后引产; 1 例因发病较早 (孕 23 周发病), 24 周入院时就合并胎儿宫内生长受限, 经积极治疗病情稳定 1 周后, 因经济原因自动出院, 于 27 周再入院时蛋白尿进行性加重, 出现腹水、严重低蛋白血症, 放弃胎儿引产; 1 例孕 25 周入院, 脐血流 B = 0, 放弃胎儿引产。

新生儿 Apgar 评分 42 例正常, 7 例轻度窒息, 复苏后 5、10 min 均为 10 分。新生儿出生体重 (1747.05 ± 743.53) g。合并 SGA 21 例, 其中 11 例入院时即诊断 FGR, 10 例虽不够 FGR 诊断标准, 但胎儿偏小 (BPD、FL 均 < \bar{x} ; 或 BPD、FL 其一 < \bar{x} , 另一 < -SD)。新生儿经在 NICU 积极救治, 随访至产后 2 月, 均健康存活。

3 讨论

3.1 拉贝洛尔降压机制及效果

重度妊高征先兆子痫、子痫, 慢高合并妊高征, 是孕期急危重症。妊高征子痫阶段死亡率明显增加, 未达子痫阶段的重度妊高征患者亦可因严重并发症而致命。较严重的常见并发症有脑出血、急性心力衰竭、急性肾功能衰竭、DIC、胎盘早剥等, 为了防止患者出现严重的高血压并发症, 特别是脑卒中, 当收缩压 ≥ 160 mmHg (21.3 Kpa) 或/和舒张压 ≥ 110 mmHg (14.7 Kpa) 时, 应给与降压治疗^[7,8]。积极控制血压, 将减少孕妇心血管意外事件和胎儿窘迫及胎死宫内的发生率。拉贝洛尔为 α 及 β 肾上腺素能受体阻滞剂 (combined α , β -adrenoceptor antagonist), 可选择性阻滞 α_1 受体, 而对 β 受体的作用无选择性。拉贝洛尔的降压效果主要是通过阻断 α_1 受体引起外周血管扩张阻力下降所致, 还可能与兴奋外周血管平滑肌 β_2 受体从而舒张血管作用有关。拉贝洛尔可解除冠状动脉痉挛, 增加心肌血流量, 减少心肌的耗氧需求; 通过扩张肾血管可增加静息肾血流量, 降低肾血管阻力, 但不改变肾小球滤率^[9]; 拉贝洛尔降压同时不影响脑血流量及脑的氧代谢^[10], 并可成功减少先兆子痫孕妇头痛发作的频率、持续时间及强度, 而无明显副作用^[11]。因此应用于妊娠期高血压患者不但可以有效降压, 而且改善冠脉和脑血管痉挛所致心肌缺血及脑缺血, 从而减少心衰、子痫的发生, 对糖代谢无不良影响^[4]。本研究显示

静点拉贝洛尔平均 (18.26 ± 15.64) 分血压即可到达理想水平, 100% (13/13) 病人可以缓解头晕头痛等自觉症状, 表明拉贝洛尔可以迅速有效降低血压, 改善患者脑缺血及脑水肿症状。

3.2 对孕妇血液动力学影响

心输出量是衡量心脏功能的基本指标, 包括每搏输出量和每分输出量两个基本指标。正常情况下, 心输出量与机体新陈代谢水平相适应, 随年龄、性别、身材大小、体形以及其他生理状况的不同心输出量可能不一样。在其他条件相同的情况下心输出量可受个体体表面积的影响, 以单位体表面积计算, 每分心输出量称为心脏指数。心脏指数可排除孕妇身高、体重对心输出量的影响。正常孕妇的心脏指数约为 2.5~4 L/min/m²。心输出量主要受心脏前负荷、后负荷、心肌收缩力、外周血液循环及心率变化等的影响。拉贝洛尔不降低静息时心排出量。虽然心率有所减慢, 但每搏排出量增加, 心输出量可保持不变。同时因可阻断 α₁ 受体而具有血管扩张作用, 外周阻力下降, 降低心脏前后负荷^[12], 缓解各器官血管痉挛, 增加组织灌流量, 减少严重先兆子痫病人靶器官损害, 降低器官衰竭的发生率^[13,14]。本研究观察 52 例病人中虽然病情均较重, 但未发生子痫、脑出血、心衰、肾衰等严重并发症。

3.3 拉贝洛尔副作用

此次研究, 未发现严重不良反应, 仅 1 例病人诉乏力, 经调整硫酸镁输液速度后, 症状明显缓解。文献报道还有头晕、面色潮红、嗜睡、疲乏、胃肠不适、严重低血压等少见副作用, 但本次研究未出现这些副作用。

3.4 对胎儿影响

拉贝洛尔可通过胎盘转运, 但目前尚无关于应用本品致胎儿畸形的报道^[15], 药物对新生儿无直接副作用。拉贝洛尔在降压治疗的同时, 不降低子宫胎盘及胎儿血流。且静脉滴注或口服后, 胎心率的变化在正常范围, 不加重胎儿窘迫。实验观察, 予妊高征孕妇静注拉贝洛尔 (0.8 mg/kg), 在 35 min 内即可发挥最大效应, 此时, 平均动脉压 (MAP) 下降 18%, 同时伴有孕妇心率的轻微减慢, 而子宫动脉、胎盘动脉、胎儿大脑中动脉血流 S/D 波形无显著改变^[16]。因此目前尚未发现拉贝洛尔对胎儿有直接毒性作用, 但要注意剂量, 剂量过大、血压过低会影响子宫胎盘血流。适宜的给药方式是从小剂量 0.2 mg/min 开始应用, 输液泵控制给药速度持续静点, 缓慢加量, 48 例 (92.3%) 病人在 1 mg/min 以下, 100% 在 2 mg/min 可到达理想血压。在本研究中, 目前的剂量范围, 用药前后脐血流无明显改变。经治疗胎心基线无显著下降, 共 15 例胎心监护有所改善, 考虑与谨慎控制血压同时降低周围血管阻力, 缓解器官血管痉挛, 增加组织灌流量作用有关。6 例治疗前后均为 NST 无反应型 (-) 者, 均是孕周较小 (27 周至 29 周), 神经系统的调节功能发育不成熟有关。经治疗后分别于 28 周至 34 周终止妊娠, 新生儿 Apgar 评分均为 10 分。随访至产后 2 月, 均健康存活。

3.5 给药剂量及方式的探讨

以往文献报道, 拉贝洛尔用于高血压急症给药方式为静脉注射, 首剂为 10 mg, 如 10 min 内血压未降至期望水平, 则再给 20 mg, 10 min 内血压未降至期望水平, 增加为 40 mg, 以此类推, 总剂量不应大于 220 mg^[17]; 或拉贝洛尔 100 mg 加 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 ml 静脉点滴, 每日 1 次。这种两种治疗方法优点在于可以迅速降低血压, 但速度过快, 易发生严重低血压, 且血压易波动。妊娠期高血压患者降压治疗有其特殊性, 不宜将血压控制过快、过于正常化, 需保证灌注

压。降压速度以 15~20 min 降低 5~10 mmHg 为宜^[17], 血压应平稳、波动小, 否则易发生胎盘血流灌注减少、胎儿宫内窘迫、胎盘早剥等严重合并症。本研究试从较小剂量 0.2 mg/min 开始输液泵持续静点, 每 5 min 测量 1 次血压, 根据血压随时调节药量, 0.1~0.2 mg/次, 最高用量可以调至 4 mg/min, 直至预期血压 (140~150/90~100 mmHg, 即 18.7~20/12~14 kpa)。至预期血压后继续用输液泵持续静点, 并随时根据血压测量情况调节输液速度。静点拉贝洛尔平均 (18.41 ± 15.99) 分血压即可到达理想水平, 一般情况下病人用药剂量在 1 mg/min 以下, 而且随时可以根据血压变化及时通过输液泵精确调整给药速度, 维持血压平稳。结果证实, 降压效果确切、可靠、平稳, 无严重低血压发生, 副作用发生率低。但样本量较小, 尚需大规模临床观察。

本研究证明, 静脉点滴拉贝洛尔治疗妊娠期高血压急症是有效的, 而且随时可以根据血压调节用药剂量, 副作用发生率较低。同其他降压药一样, 治疗中应注意不要将血压将至过低, 应维持于 140~150/90~100 mmHg 为宜, 以免影响子宫胎盘血流。应当看到积极控制血压是妊高征治疗的一个方面, 积极降压治疗同时还应有指征的扩容、解痉治疗、促胎肺成熟, 适时终止妊娠, 才能改善母儿预后。

参考文献:

- [1] 刘映舜. 高危妊娠监护治疗学 [M]. 第 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 57-71.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 366-388.
- [3] 桑翠琴. 降压药物在妊娠期高血压中的使用 [J]. 国外医学-妇产科分册, 1998, 25 (2): 104.
- [4] 覃军, 何作云, 李隆贵, 等. 两种 β 阻滞剂治疗轻、中度原发性高血压的比较 [J]. 高血压杂志, 2000, 8 (4): 81-83.
- [5] 徐红, 竺越, 陈芳, 等. 静注柳氨苄心定治疗高血压急症的疗效分析 [J]. 上海医药, 2001, 22 (2): 69-70.
- [6] Elatrous S, Nouira S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Boussarsar M, Sakkouhi M, Abroug F. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nifedipine and labetalol [J]. Intensive Care Med, 2002, 28 (9): 1281-1286.
- [7] 杨竹, 胡丽娜. 重度妊娠高血压综合征的治疗进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18 (5): 259-260.
- [8] Chamontin B, Amar J, Chollet F, Rouge P, Bonetti-d'Esteve L, Guittard J, Salvador M. Acute blood pressure elevations [J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2000, 93 (11 Suppl): 1441-1447.
- [9] 王小虹, 姚春芳. 兼有 α 和 β 受体阻滞作用的药物药效学性质及其治疗潜力 [J]. 国外医学-药学分册, 1994, 21 (1): 22-24.
- [10] Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC, et al. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas [J]. Hypertens Pregnancy, 2002, 21 (3): 185-197.
- [11] Dey R, Khan S, Akhouri V, Wootton J, Bajwa ZH. Labetalol for prophylactic treatment of intractable migraine during pregnancy [J]. Headache, 2002, 42 (7): 642-645.
- [12] 史明, 李桂林. β 受体阻滞剂临床应用进展 [J]. 四川医学, 2000, 21 (12): 1108-1111.
- [13] 郭存玲. 重度妊高征降压治疗的并发症观察 [J]. 河南医药信息, 2002, 10 (22): 16-17.
- [14] 樊庆治, 盖铭英. 围产期降压和镇静药物的选择 [J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18 (5): 259-260.

表 1 532 例宫颈上皮内瘤变在各年龄组的分布情况 ($\times 10^{-2}$)

年龄 (岁)	n	ASC	CIN1	CIN2	CIN3	鳞状细胞癌	腺癌	合计
≤25	1017	72	21	0	0	0	0	93 (9.1)
26~	2739	228	77	18	1	1	0	325 (11.9)
41~	1481	72	26	3	2	1	0	104 (7.0)
≥56	166	7	2	0	0	0	1	10 (6.0)
合计	5403	379	126	21	3	2	1	532 (9.8)

纪的历史, 它的运用明显降低了宫颈癌的死亡率, 但巴氏涂片细胞学检查存在的假阴性率可高达 15%~20%^[3], 原因主要有两个: 其一, 80% 以上的细胞随取样器而丢失, 没有被转移到载玻片上; 其二, 涂片质量差, 不均匀、过厚、过多的黏液、血液或炎细胞遮盖了异常的细胞^[4]。而 TCT 技术却能很好地解决了上述问题。标本取出后即刻洗入 TCT 细胞保存液中, 使取样器上细胞样本得到全部保留, 同时也避免了传统巴氏涂片法在涂片过程中所引起的细胞过度干燥而造成的不正确的诊断。通过 TCT 技术制成的细胞涂片, 细胞结构清晰, 背景干净, 异常上皮细胞容易被发现, 尤其是对于细胞数量少, 细胞体积小 HSIL, 将大大地提高其诊断率。美国食品与药物管理局 (FDA) 临床数据显示, 对常规人群的筛查 LSIL 以上的检出率提高达 65%, HSIL 的检出率提高达 59.5%。

关于使用 TBS 诊断法: 便于学术交流, 对涂片中细胞的形态可以进行描述, 术语与组织病理学一致, 易于对照鉴别诊断, 加强了与临床医师的沟通, 反馈了取材标本的质量。TCT 技术采用 TBS 描述性诊断法与阴道镜检查, 病理活检对照, 三者结合可以大大提高子宫颈癌的癌前病变的诊断准确率。

近年来临床观察发现宫颈癌的发病年龄越来越年轻化^[5]。宫颈癌的这种年轻化趋势的原因尚不清楚。据李筱梅报道^[6], 认为 HPV16 感染与宫颈鳞状细胞癌年轻化有关, 但 HPV 感染是否为年轻宫颈癌患者增加的重要原因有待进一步研究证实。黄永刚^[7]认为初次性生活年龄过小或有多个性伴侣是导致宫颈癌前病变发生率增加的主要原因, 也是导致宫颈癌年轻化的主要原因之一。另外, 婚外性行为、性伴侣患生殖器疣、阴茎癌、长期使用口服避孕药 (OC) 等可增加人乳头瘤病毒 (HPV) 感染风险, 从而又增加了宫颈癌患病的危险性。本研究对我院 2005 年 1 月以来的 532 例阳性病例进行分析, 比较各个年龄段的宫颈癌前病变及宫颈癌的发病情况, 结果显示 ≤40 岁年龄发病率较高 11.1% (418/3756), 明显高于 ≥41 岁年龄发病率 6.9% (114/1647), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 特别是 26~40 岁年龄组的发病率最高 11.9%, 明显高于其他 3 个年龄组的发病率 (9.1%、7.0%、6.0%), 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 与岑坚敏报道^[8]的在 1991 年 5 月~1998 年 12 月间, 宫颈癌前病变及宫颈癌的好发年龄为 40~49 岁相比较, 宫颈癌前病变及宫颈癌的好发年龄趋向年轻化。说明宫颈癌前病变及宫颈癌与生育年龄段妇女有一定的关系, 提示该年龄段有性经历的妇女应定期进行宫颈细胞学筛查, 对宫颈癌的早诊断、早治疗, 预防和降低宫颈癌的发生有着重大的意义。

总之, 目前因宫颈癌前病变及宫颈癌发病率升高、患者年龄有年轻化的趋势, 及时正确诊断、治疗宫颈癌前病变及宫颈癌尤为重要。有性生活的妇女出现宫颈接触性出血为宫颈癌前病变及宫颈癌最重要的阳性体征, 利用 TCT 细胞学技术结合病理组织活检可提高诊断的阳性率和准确率。加强对年轻妇女宫颈癌前病变及宫颈癌的普查和治疗, 可望达到早诊、早治, 从而降低宫颈浸润癌的发病率和死亡率。

参考文献:

- [1] 郎景和. 宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (5): 261-263.
- [2] 李元堂, 李桂琴. 临床脱落细胞学图谱 [M]. 第 1 版. 山东科学技术出版社, 2001. 218-221.
- [3] 吴霞, 黄醒华. 妊娠期宫颈病变及筛查的临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21 (11): 1590-1593.
- [4] 潘秦镜, 李凌, 乔友林, 等. 液基细胞学筛查宫颈癌的研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23 (4): 309-311.
- [5] 刘继红, 黄欣, 李孟达. 宫颈癌患者年轻化趋势的探讨 [J]. 现代妇产科进展, 2003, 12 (2): 81-83.
- [6] 李筱梅, 郑英, 张庆. 宫颈癌发病的年轻化趋势与人乳头状瘤病毒感染感染的关系 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16 (12): 741-742.
- [7] 黄永刚. 宫颈癌年轻化发病相关因素研究进展 [J]. 国外医学妇产科学分册, 2005, 32 (3): 186-189.
- [8] 岑坚敏, 钱德英, 黄志宏, 等. 阴道镜对宫颈上皮内瘤变的诊断价值 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19 (4): 215-218.

(收稿日期: 2007-09-04)

(上接第 2363 页)

科学杂志, 2002, 18 (3): 138-140.

[15] 游泽山. 孕产妇用药 [J]. 新医学, 2002, 33 (4): 238-240.

[16] Pirhonen JP, Erkkola RU, Mkinen JI, Ekblad UU. Single dose of labetalol in hypertensive pregnancy: effects on maternal hemody-

namics and uterine and fetal flow velocity waveforms [J]. J Perinat Med, 1991, 19 (3): 167-171.

[17] Cuning FG, Gant NF, Leveno KJ. et al. Williams Obstetrics. 21st [M]. New York: McGraw-Hill, 2001. 567-618.

(收稿日期: 2008-01-06)