

硝苯地平对比胍屈嗪治疗重度子痫前期患者的疗效与安全性的系统评价

张培^{1*},王海琳^{2#},张恒亮¹(1.兰州大学第一临床医学院,兰州 730000;2.甘肃省人民医院妇产科,兰州 730000)

中图分类号 R714 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3801-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.21

摘要 目的:系统评价硝苯地平对比胍屈嗪治疗重度子痫前期患者的疗效和安全性。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库、中国期刊全文数据库、PubMed、EMbase和Cochrane图书馆,纳入硝苯地平对比胍屈嗪(胍屈嗪)治疗重度子痫前期患者的随机对照试验(RCT),提取资料后,采用Rev Man 5.0统计学软件进行Meta分析。结果:纳入7项RCT,共587例患者。Meta分析结果显示,硝苯地平组在降压显效时间[WMD=-4.66,95%CI(-12.98,3.66), $P=0.27$]、新生儿5 min Apgar评分[WMD=0.10,95%CI(-0.14,0.34), $P=0.42$]、患者剖宫产比例[OR=0.76,95%CI(0.45,1.29), $P=0.32$]和患者不良反应发生率方面,与胍屈嗪组比较差异均无统计学意义;但硝苯地平组首次给药降压成功率[OR=2.70,95%CI(1.73,4.23), $P<0.01$]高于胍屈嗪组,两组比较差异有统计学意义。结论:重度子痫前期患者应用硝苯地平后降压显效时间、新生儿5 min Apgar评分和剖宫产比例方面,与应用胍屈嗪比较无显著性差异,但首次给药降压成功率优于胍屈嗪。此结论尚需更多大样本、高质量的RCT加以验证。

关键词 硝苯地平;胍屈嗪;子痫前期;随机对照试验;系统评价

Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Nifedipine versus Hydralazine for Severe Preeclampsia

ZHANG Pei¹, WANG Hai-lin², ZHANG Heng-liang¹(1.The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of nifedipine vs. hydralazine for severe preeclampsia. METHODS: Retrieved from CBM, VIP, Wanfang database, CNKI, PubMed, EMbase and Cochrane library, randomized controlled trials (RCT) on nifedipine vs. hydralazine in the treatment of severe preeclampsia were included After extracting the data, Meta-analysis was performed using Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 7 RCT were included, involving 587 patients. Results of Meta-analysis showed that there were no statistical significance in the differences between nifedipine group and hydralazine group in response time of lowering blood pressure [WMD=-4.66, 95% CI (-12.98, 3.66), $P=0.27$], Apgar score 5 min after birth [WMD=0.10, 95% CI (-0.14, 0.34), $P=0.42$], the proportion of cesarean section [OR=0.76, 95% CI (0.45, 1.29), $P=0.32$] and side effect. However, the successful rate of lowering blood pressure after initial medication [OR=2.70, 95% CI (1.73, 4.23), $P<0.01$] in nifedipine group was significantly better than in hydralazine group. CONCLUSIONS: Nifedipine is as effective as hydralazine in response time of lowering blood pressure, Apgar score 5 min after birth and the proportion of cesarean section. Nifedipine is better than hydralazine in successful rate of lowering blood pressure after initial administration. And this conclusion still needs to be further proved by more large-scale and high quality clinical trials.

KEY WORDS Nifedipine; Hydralazine; Preeclampsia; RCTs; Systematic review

子痫前期是妊娠期严重并发症之一,是导致围产期妊娠期妇女(以下简称孕妇)和新生儿死亡率增高的主要原因。子痫前期孕妇血压急剧升高容易导致脑出血、胎盘早剥、胎子宫发育迟缓或早熟和胎死宫内,严重威胁孕妇及胎儿的生命健康。该病治疗的目的是减少高血压对孕妇靶器官造成的损害,同时尽量延长胎儿胎龄,保证新生儿健康^[1]。目前,临床上用于控制子痫前期高血压的药物种类繁多,既往首选推荐胍屈嗪(胍屈嗪)^[2],但近年研究证明其降压效果欠佳,容易并

发孕妇低血压、胎盘早剥、剖宫产、少尿、新生儿1 min Apgar评分低等^[3]。硝苯地平在临床上应用广泛,其降压效果显著,可抑制子宫收缩、避免流产发生^[4],但“中国高血压防治指南2010”指出,硝苯地平治疗子痫前期高血压的安全级别为C级^[5]。因此,本研究采用系统评价的方法,比较了硝苯地平与胍屈嗪治疗重度子痫前期患者的疗效与安全性,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法。文献语种限定为中文和英文。对重复发表的情况,仅选取数据最完整的文献。

* 硕士研究生。研究方向:妊娠期并发症。E-mail:zhangpei521@yahoo.cn

通信作者:主任医师,教授。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:wanghailin@163.com

1.1.2 研究对象 重度子痫前期患者:妊娠20周后;收缩压>160 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),或舒张压>110 mm Hg;民族、国籍不限。排除有心、肝、肾、脑等器质性疾病的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予硝苯地平舌下含服或口服;对照组患者静脉注射肼屈嗪。排除在纳入研究前使用任何一种有降压效果的药物的患者。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括①首次给药降压成功率、②达到理想血压所需时间(降压显效时间),次要结局指标包括③新生儿5 min Apgar评分、④患者剖宫产比例、⑤患者不良反应发生情况。

1.2 检索策略

以“妊娠”“高血压”“子痫”“硝苯地平”“肼屈嗪”“肼苯哒嗪”“随机”等为中文检索词,以“nifedipine”“hydralazine”“pregnancy-induced hypertension”“eclampsia”“random*”等为英文检索词,采用主题词与自由词相结合的方法,计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WanFang Date)、中国期刊全文数据库(CNKI)、PubMed、EMbase和Cochrane图书馆。所有检索策略通过多次预检索后确定。检索时限从建库至2013年3月,同时追索纳入文献的参考文献。以PubMed为例,检索式见图1。

```
#1 pregnancy-Induced hypertension OR gestational hypertension OR pre-eclampsia OR preeclampsia OR eclampsia OR eclampsias
#2 nifedipine OR calcium channel blocker OR calcium-antagonist
#3 hydralazine OR apresoline
#4 #1 AND #2 AND #3
```

图1 PubMed检索式

Fig 1 PubMed search strategy

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者分别阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否纳入。两位研究者交叉核对纳入文献,对有分歧的文献通过讨论或咨询第三位研究者解决。按照预先制定的资料提取表提取以下内容:(1)一般资料,包括作者姓名、发表日期;(2)研究特征,包括研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施等。

根据“Cochrane系统评价员手册”5.0.1版推荐的质量评价方法对纳入研究进行方法学质量评价:(1)采用何种随机分配方法,方法是否正确;(2)是否进行分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法,对谁施盲;(4)有无数据缺失,若有失访或退出时,是否采用意向性分析法(ITT);(5)是否存在选择性报告研究结果;(6)是否存在其他方面的偏倚。如果上述6条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小;如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足或不清楚,则该研究存在中度偏倚的可能性;如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在高度偏倚的可能性。质量评价由两位研究者独立进行并交叉核对。如遇分歧通过讨论或请第三位研究者协助解决。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计学软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(WMD)为疗效分析统计量,各效应

量均以95%可信区间(CI)表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。如果纳入研究结果间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行分析;如果纳入研究结果间存在统计学异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析。若各研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无临床意义时,采用随机效应模型进行分析;如果各研究结果有临床异质性或差异有临床意义时,则进行描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出114篇文献,通过阅读文题及摘要排除叙述性研究、重复文献、非临床研究,对余下的文献进一步阅读全文,排除非RCT及不符合纳入标准的文献,最终纳入7项RCT^[6-12],共587例患者。文献筛选流程及结果见图2。

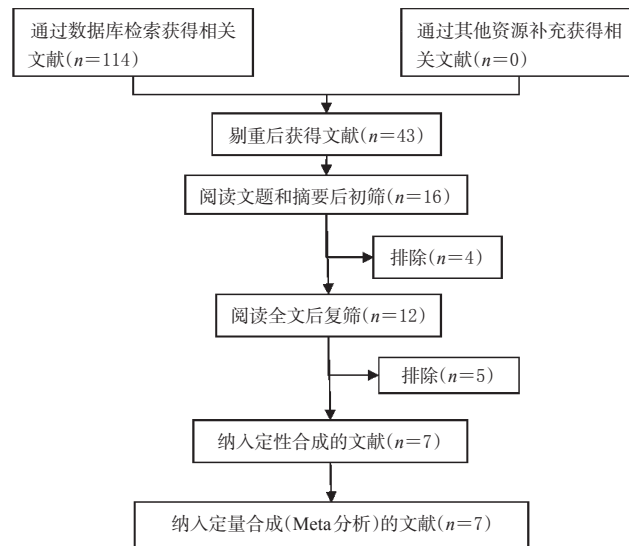


图2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Process and results of literature selection

2.2 纳入研究质量评价和基本信息

纳入研究质量评价和基本信息详见表1、表2。纳入的7项研究^[6-12]均为RCT。其中,2项研究^[7,11]使用了较严格的信封法作为随机分配方法,并通过使用安慰剂对照实现了试验过程的三盲和分配隐藏。

表1 纳入研究方法学质量评价

Tab 1 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Rezaei Z(2011) ^[6]	随机数字法	否	不清楚	完整	不清楚	无
Aali BS(2002) ^[7]	信封法	是	是	完整	不清楚	无
Jegasothy R(1996) ^[8]	身份证号码	否	否	完整	不清楚	无
Kwawukume EY(1995) ^[9]	奇偶数法	否	否	完整	不清楚	无
Wals Rodriguez RJ(1993) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	无
Martins-Costa S(1992) ^[11]	信封法	是	是	完整	不清楚	无
Fenakel K(1991) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	无

2.3 Meta分析结果

2.3.1 首次给药降压成功率 6项研究(合计560例患者)报道了首次给药降压成功率(88.0% vs 72.9%)^[6-9,11-12],各研究间无

表2 纳入研究基本信息

Tab 2 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	干预措施	例数	年龄,岁	孕周	收缩压,mm Hg	舒张压,mm Hg	初始药量,mg	结局指标
Rezaei Z(2011) ^[6]	试验组	硝苯地平	25	29.4±5.8	35.6±2.5	166.8±9.9	109.4±5.3	10	①②③⑤
	对照组	胍屈嗪	25	29.6±6.0	34.2±3.3	169.2±16.1	111.4±5.3	5	
Aali BS(2002) ^[7]	试验组	硝苯地平	65	27.1±6.4	37.0±3.3	≥160	≥110	8	①②⑤
	对照组	胍屈嗪	61	26.8±6.1	37.7±8.3	≥160	≥110	5	
Jegasothy R(1996) ^[8]	试验组	硝苯地平	100	28.2±4.8	35.3±3.2		≥120	5	①④
	对照组	胍屈嗪	100	26.3±4.2	36.5±2.9		≥120	5	
Kwawukume EY(1995) ^[9]	试验组	硝苯地平	49	30.7±7.2	34.3±2.9	190.7±19.1	125.3±11.9	10	①③④
	对照组	胍屈嗪	49	29.2±7.2	34.0±3.4	189.0±19.5	134.1±9.2	10	
Wals Rodriguez RJ(1993) ^[10]	试验组	硝苯地平	13		28~42	163.0±14.9	116.9±7.5	10	③
	对照组	胍屈嗪	14		28~42	168.9±24.2	114.3±7.5	5	
Martins-Costa S(1992) ^[11]	试验组	硝苯地平	20	21±4	36±2	169±13	119±6	10	①②③④⑤
	对照组	胍屈嗪	17	23±6	36±2	172±14	118±8	5	
Fenakel K(1991) ^[12]	试验组	硝苯地平	24	30.6±6.4	32.4±2.5	≥160	≥110	10.00	①④⑤
	对照组	胍屈嗪	25	28.6±4.8	32.3±2.9	≥160	≥110	6.25	

统计学异质性($P=0.60, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[OR=2.70, 95% CI(1.73, 4.23), $P<0.01$],提示硝苯地平首次给药降压成功率高于胍屈嗪。

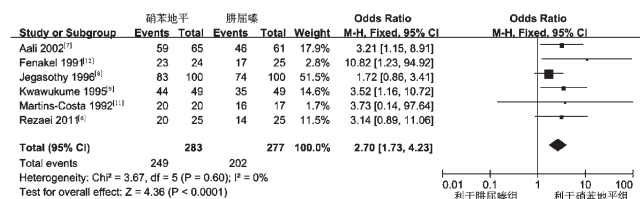


图3 两组患者首次给药降压成功率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of successful rate of lowering blood pressure after initial administration in 2 groups

2.3.2 降压显效时间 3项研究(合计213例患者)报道了降压显效时间^[6-7, 11],各研究间有统计学异质性($P<0.10, I^2=88%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[WMD=-4.66, 95% CI(-12.98, 3.66), $P=0.27$]。

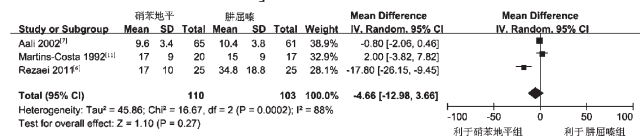


图4 两组患者降压显效时间的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of response time of lowering blood pressure in 2 groups

2.3.3 新生儿5 min Apgar评分 4项研究(合计212例患者)报道了新生儿5 min Apgar评分^[6, 9-11],各研究间无统计学异质性($P=0.29, I^2=19%$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[WMD=0.10, 95% CI(-0.14, 0.34), $P=0.42$]。

2.3.4 患者剖宫产比例 4项研究(合计384例患者)报道了患者剖宫产例数^[8-9, 11-12],各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[OR=0.76, 95% CI(0.45, 1.29), $P=0.32$]。

2.3.5 患者不良反应发生情况 4项研究报道了患者发生头

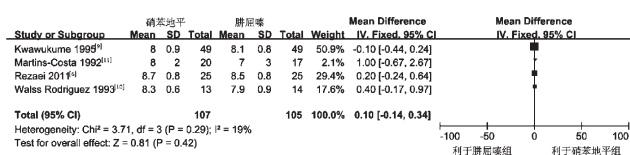


图5 两组新生儿5 min Apgar评分的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of Apgar score 5 min after birth in 2 groups

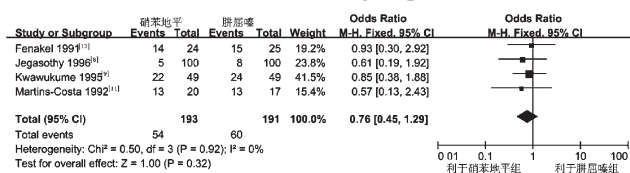


图6 两组患者剖宫产比例的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of cesarean section in 2 groups

痛和恶心呕吐的例数,将头痛和恶心呕吐分别进行比较^[6-7, 11-12]。
①头痛发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.15, I^2=43%$),采用固定效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[OR=1.92, 95% CI(0.81, 4.59), $P=0.14$]。
②恶心呕吐发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.80, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[OR=0.74, 95% CI(0.33, 1.67), $P=0.46$]。

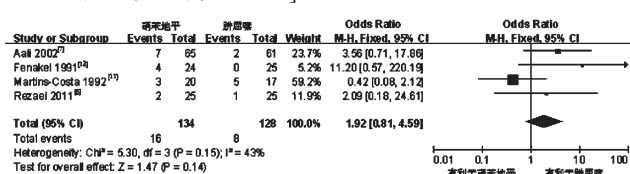


图7 两组患者用药后头痛发生率的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of headache in 2 groups after medication

3 讨论

高血压是妊娠过程中最常见的临床症状,占孕妇死亡原因的12.3%^[13]。我国流行病学调查研究显示,子痫前期高血压是导致孕产妇死亡的第二大原因,仅次于产科出血^[14]。研究表明,硝苯地平具有降压速度快、持续时间长、口服用药产

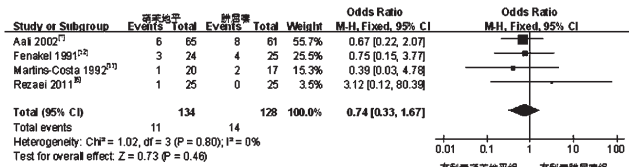


图8 两组患者用药后恶心呕吐发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of nausea and vomiting in 2 groups after medication

生的副作用较少、对胎盘血流及胎儿心率的影响较小等优点^[15-16]。胍屈嗪虽然是静脉给药,但也很少产生皮肤过敏等不良反应,同时对胎盘血流和胎儿心率的影响也较小^[3,17]。本研究对纳入的7项RCT进行Meta分析,结果显示两组患者首次给药后,达到理想血压所需时间比较差异无统计学意义;但硝苯地平组的降压成功率显著高于胍屈嗪组,两组比较差异有统计学意义。说明硝苯地平降压效果更好。这可能与两种药物的作用机制不同有关,虽然两药均能扩张外周血管,但硝苯地平为二氢吡啶类Ca²⁺通道阻滞药,可选择性地作用于心肌和血管平滑肌细胞膜上的Ca²⁺通道,致血管平滑肌松弛,外周血管阻力降低,使血压下降^[18]。

本研究对硝苯地平组和胍屈嗪组患者剖宫产比例及新生儿5 min Apgar评分进行比较,结果表明两组差异均无统计学意义。对患者不良反应发生情况进行比较,两组头痛和恶心呕吐的发生率比较差异亦无统计学意义。提示两种药物在降压的同时,对孕妇和胎儿的安全性无显著性差异。

本研究的不足之处:首先由于两种药物的给药方式不同,使双盲或三盲的实现有困难,很难做到分配隐藏。7项研究中,仅有2项明确使用了严格三盲和分配隐藏。其次,纳入对象的基础状态、药物的剂量不能完全统一,对疗效有影响。再次,本Meta分析仅纳入中、英文文献,可能造成偏倚,但有研究显示,文献语种限制的Meta分析相对于未加限制的Meta分析,对疗效的高估平均仅为2%^[19]。

综上所述,重度子痫前期患者应用硝苯地平后降压显效时间、新生儿5 min Apgar评分和剖宫产比例方面,与应用胍屈嗪比较无显著性差异,但首次给药降压成功率优于胍屈嗪。此结论尚需更多大样本、高质量的RCT加以验证。同时,临床应该认识到对重度子痫前期患者的治疗仍然存在许多问题,例如不同指南对孕妇血压控制策略的建议不尽相同,对不同种类降压药安全性的评估亦不同等,因此临床治疗时需根据患者具体情况谨慎处理。

参考文献

[1] Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2):246.

[2] Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy[J]. *Cardiol Clin*, 2012, 30(3):407.

[3] Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis[J]. *Br Med J*, 2003, 327(7 421):955.

[4] Smith P, Anthony J, Johansnn R. Nifedipine in pregnancy

[J]. *BJOG*, 2000, 107(3):299.

[5] 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].*中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579.

[6] Rezaei Z, Sharbat FR, Pourmojib M, et al. Comparison of the efficacy of nifedipine and hydralazine in hypertensive crisis in pregnancy[J]. *Acta Med Ira*, 2011, 49(11):701.

[7] Aali BS, Nejad SS. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(1):25.

[8] Jegasothy R, Paranthaman S. Sublingual nifedipine compared with intravenous hydralazine in the acute treatment of severe hypertension in pregnancy: potential for use in rural practice[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 1996, 22(1):21.

[9] Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 1995, 49(3):265.

[10] Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. Management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents[J]. *Ginecol Obstet Mex*, 1993, 61:76.

[11] Martins-Costa S, Ramos JG, Barros E, et al. Randomized, controlled trial of hydralazine versus nifedipine in preeclamptic women with acute hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens B*, 1992, 11(1):25.

[12] Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 77(3):331.

[13] Gifford RAP. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(1):S1.

[14] 梁娟,李维敏,王艳萍,等.1996—2000年全国孕产妇死亡率变化趋势分析[J].*中华妇产科杂志*, 2003, 38(5):257.

[15] Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, et al. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental doppler waveforms in preeclampsia remote from term[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(6):1 844.

[16] Cutler JA. Calcium-channel blockers for hypertension--uncertainty continues[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(10):679.

[17] Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(15):1 343.

[18] 刘汛芳,王晓君,易志环.含服硝苯地平联合硫酸镁对妊娠高血压危象的疗效观察[J].*中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(1):57.

[19] Moher D, Pham B, Klassen TP, et al. What contributions do languages other than English make on the results of meta-analysis?[J]. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53(3):964.

(收稿日期:2013-05-26 修回日期:2013-08-10)