拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠高血压的疗效及影响因素分析

贾超颖，卜兰英，肖姝，潘锐捷，杜舜兰*

（东阳市人民医院产科，浙江 金华 322100）

[摘要] **目的** 探讨拉贝洛尔与硝苯地平联合用药对妊娠高血压患者的临床疗效及相关风险因素。**方法** 将2020年1月至2024年12月期间东阳市人民医院产科收治的207例妊娠高血压患者纳入研究，收集其临床病例资料进行回顾性分析。所有患者在常规护理的基础上采用拉贝洛尔联合硝苯地平进行治疗。通过电子病历系统采集患者治疗前后的血压参数及妊娠结局数据，依据疗效评价标准分为有效组（n = 168）与无效组（n = 39）。分析影响患者联合治疗疗效的相关因素。**结果** 207例妊娠高血压患者的总有效率为81.16%，且患者在分娩前的收缩压、舒张压明显低于治疗前（$P < 0.05$）。有效组与无效组的年龄、疾病严重度、基线收缩压和舒张压、妊娠期糖尿病、甲状腺功能减退比较有统计学差异（$P < 0.05$）。单因素分析显示，年龄、疾病严重度、基线收缩压和舒张压、妊娠期糖尿病、甲状腺功能减退均与治疗效果显著相关（$P < 0.05$）。多因素Logistic回归分析结果显示，年龄≥35岁、疾病严重程度、合并妊娠期糖尿病以及甲状腺功能减退均为影响治疗效果的独立危险因素（$P < 0.05$），基线收缩压、舒张压因与疾病严重度存在共线性，未显示独立影响作用（$P > 0.05$）。**结论** 拉贝洛尔联合硝苯地平通过α/β受体阻滞与钙通道抑制的双通道协同作用机制，在治疗妊娠高血压中展现出良好的临床应答率，但仍有小部分患者受年龄、病情严重度、合并症等因素影响导致疗效受限，应针对疗效不佳的高危人群重点开展个体化干预。

[关键词] 妊娠高血压；拉贝洛尔；硝苯地平；疗效；影响因素

[中图分类号] R714; R969.4 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）10-0919-05

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202504150225

Efficacy of Labetalol-nifedipine Combination Therapy in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Analysis of Influencing Factors

JIA Chaoying, BU Lanying, XIAO Shu, PAN Ruijie, DU Shunlan

(Department of Obstetrics, Dongyang People's Hospital, Jinhua 322100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of labetalol-nifedipine combination therapy in patients with hypertensive disorders of pregnancy and its associated risk factors. **Methods** A total of 207 patients with hypertensive disorders of pregnancy admitted to the Department of Obstetrics of Dongyang People's Hospital between January 2020 and December 2024 were enrolled in this study. A retrospective analysis was conducted based on their clinical data. All patients received treatment with labetalol combined with nifedipine in addition to conventional care. Data on blood pressure parameters before and after treatment and pregnancy outcomes were collected via the electronic medical record system. According to the efficacy evaluation criteria, patients were categorized into a responsive group (n=168) and a non-responsive group (n=39). Factors associated with the treatment response of the combination therapy were analyzed. **Results** The overall response rate among the 207 patients was 81.16%. Both systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measured before delivery were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Statistically significant differences were observed between the two groups regarding age, disease severity, baseline SBP and DBP, co-morbid gestational diabetes mellitus, and co-morbid hypothyroidism ($P < 0.05$). Univariate analysis indicated that age, disease severity, baseline SBP and DBP, co-morbid gestational diabetes mellitus, and co-morbid hypothyroidism were significantly associated with treatment efficacy ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that age ≥ 35 years, disease severity, co-morbid gestational diabetes mellitus, and co-morbid hypothyroidism were independent risk factors affecting treatment outcomes ($P < 0.05$). Baseline SBP and DBP did not demonstrate an independent effect, potentially due to collinearity with disease severity ($P > 0.05$). **Conclusion** The labetalol-nifedipine combination therapy demonstrates a favorable clinical response rate in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy, via the dual-pathway synergistic mechanism of α/β receptor blockade and calcium channel inhibition. However, a small subset of patients exhibits a limited response to the therapy due to factors such as age, disease severity, and specific comorbidities. Personalized interventions should be emphasized for these high-risk populations with suboptimal responses.

[Key words] hypertensive disorders of pregnancy; labetalol; nifedipine; therapeutic efficacy; influencing factor

接受日期： 2025-08-13

基金项目： 浙江省康恩贝医院管理软科学研究项目（No. 2022ZHA-KEB329）

* **通信作者：** 杜舜兰，主任医师 **研究方向：** 高危妊娠及复发性流产的诊治，产科并发症的识别与处理 **E-mail：** 13758953638@163.com

妊娠高血压是常见的妊娠期合并症，发病率高达 5.78%，严重时可能导致全身器官受累，进而影响母婴结局 [1]。因此，有效控制血压水平对于保障良好的妊娠结局至关重要。钙离子拮抗剂硝苯地平是当前治疗妊娠高血压的主要药物，联合 α/β 受体阻滞剂拉贝洛尔可促进血管舒张，被证实能够进一步改善患者的血压水平和妊娠结局 [2-3]。然而，仍有部分患者在接受硝苯地平联合拉贝洛尔治疗后的效果不佳 [4]。早期识别治疗无效的高危患者，对于指导强化干预和优化治疗策略有着重要意义。本研究在系统评估拉贝洛尔联合硝苯地平降压效果的同时，采用多因素 Logistic 回归模型分析影响治疗效果的相关因素，以期为精准识别与治疗抵抗性病例以及制定分层管理方案提供循证依据，现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2020 年 1 月至 2024 年 12 月期间在东阳市人民医院产科接受规范产前管理的 207 例妊娠高血压患者，收集其临床病例资料进行回顾性分析。纳入标准：①基于《妊娠期高血压疾病诊断指南（2020）》[5] 明确诊断为妊娠高血压；②入组前 4 周内无降压药物使用史；③符合拉贝洛尔联合硝苯地平治疗适应证。排除标准：①合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病；②心、肝、肾等重要器官功能不全；③合并胎儿异常；④对研究药物存在过敏史；⑤临床资料完整性不满足研究要求。207 例患者中，初产妇 104 例、经产妇 103 例；年龄 19～44 岁，平均 32.00±4.29 岁。本研究经东阳市人民医院医学伦理委员会审查批准通过（编号：2025-YX-066）。

样本量估算基于配对 t 检验公式，参考既往研究报道 [6] 设定如下参数：显著性水准（α）=0.05（双侧），检验效能 90%，期望检测的收缩压（systolic blood pressure，SBP）均数差（δ）=15 mmHg（注：1 mmHg=0.133 kPa，下同），标准差（σ）=18 mmHg。代入公式计算得出所需最小样本量约 134 例。本研究实际纳入 207 例，大于估算的最低样本量要求。

1.2 治疗方法

所有患者均接受拉贝洛尔联合硝苯地平口服治疗，持续用药至分娩或终止妊娠。盐酸拉贝洛尔片（江苏迪赛诺制药有限公司，国药准字 H32026119，规格：0.1 g）口服，每日 2 次，每次 0.1 g（据血压调整剂量，最大日剂量 2.4 g）；硝苯地平缓释片（Ⅱ）（迪沙药业集团有限公司，国药准字 H20083792，规格：20 mg）口服，每日 1 次，每次 20 mg（根据血压调整剂量，最大日剂量 120 mg）。用药期间持续监测血压变化：若 SBP ＜ 130 mmHg 且舒张压（diastolic blood pressure，DBP）＜ 80 mmHg，则逐步减量至停药；若 SBP 为 130~155 mmHg 或 DBP 为 80～90 mmHg，则维持当前用药剂量；若 SBP ＞ 155 mmHg 或 DBP ＞ 90 mmHg，则增加硝苯地平至单次 40 mg（每日 3 次）或联合其他降压药物，必要时终止妊娠。嘱患者绝对卧床休息（左侧卧位）、限盐（每天＜ 5 g）、保证蛋白质摄入（每天≥ 80 g），并行心理疏导及血压监测。当出现重度高血压、子痫前期症状或胎儿窘迫时，则立即终止妊娠。

1.3 分析方法

1.3.1 疗效分析　记录患者治疗前及分娩前的 SBP、DBP 及 24 h 尿蛋白定量变化。并于分娩前参考妊娠结局及《妊娠期高血压疾病诊断指南（2020）》[5] 修订的疗效标准如下。①显效：分娩前 SBP ＜ 140 mmHg 且 DBP ＜ 90 mmHg；24 h 尿蛋白＜ 0.3 g 或无蛋白尿；治疗启动后妊娠成功延长≥ 7 d。②有效：SBP 下降≥ 10 mmHg 且 DBP 下降≥ 5 mmHg，未进展为重度高血压；24 h 尿蛋白下降≥ 50% 且定量＜ 2 g；治疗启动后妊娠延长≥ 3 d。③无效：SBP ≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg，或需要升级治疗（如静脉用药）；24 h 尿蛋白≥ 2 g 或较基线增加≥ 50%；因高血压指征在治疗 3 d 内终止妊娠。总有效率 =（显效例数 + 有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 影响因素分析　按照患者的治疗效果，将其分别纳入有效组、无效组。整理 2 组患者的临床资料，包括年龄、体重指数（body mass index，BMI）、孕次、产次、疾病严重度、高血压家族史、基线 SBP、基线 DBP、合并症（妊娠期糖尿病、甲状腺功能减退）等。其中，疾病严重度评估标准如下 [7]：SBP ≥ 160 mmHg 和（或）DBP ≥ 110 mmHg 判定为重度妊娠高血压；基线 SBP、DBP 为入组时首次测量的血压值。基于单因素分析筛选结果，采用逐步回归法对具有显著性关联的变量进行多因素 Logistic 回归分析，分析导致妊娠高血压患者接受拉贝洛尔联合硝苯地平治疗无效的相关因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。计数资料采用例（%）的形式表述，组间比较采用 χ^2 检验；连续变量经 Shapiro-Wilk 正态性检验确认符合正态分布，以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，治疗前后血压变化采用配对样本 t 检验（双侧）；采用单因素和多因素 Logistic 分析对导致治疗无效的相关因素进行分

析。$P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效和血压变化

临床疗效方面，妊娠高血压患者的总有效率为81.16%（168/207）。207 例患者在分娩前的 SBP、DBP 明显低于治疗前（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 临床资料分析

有效组与无效组的年龄、疾病严重度、基线 SBP、基线 DBP、妊娠期糖尿病、甲状腺功能减退比较有统计学差异（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 影响因素分析

年龄≥ 35 岁、疾病严重度、合并妊娠期糖尿病及甲状腺功能减退均为影响拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠高血压患者疗效的独立危险因素（$P < 0.05$），基线 SBP、基线 DBP 因与疾病严重度存在共线性，未显示独立影响作用（$P > 0.05$），见表 3 和表 4。

表 1 患者治疗前后血压水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood pressure levels before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	SBP/mmHg	DBP/mmHg
治疗前	207	159.15±14.88	102.03±9.59
分娩前	207	133.15±10.26	83.62±7.09
t		20.697	22.209
P		< 0.001	< 0.001

SBP：systolic blood pressure（收缩压）；DBP：diastolic blood pressure（舒张压）；1 mmHg=0.133 kPa

表 2 有效组与无效组的临床资料比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics of the responsive and non-responsive groups

临床资料	n	有效组（n=168）	无效组（n=39）	χ^2	P
年龄/例（%）				10.195	0.001
< 35 岁	141	123（73.21）	18（46.15）		
≥ 35 岁	66	45（26.79）	21（53.85）		
BMI/ 例（%）				3.067	0.080
< 24 kg·m^{-2}	111	95（56.55）	16（41.03）		
≥ 24 kg·m^{-2}	96	73（43.55）	23（58.97）		
孕次/例（%）				0.677	0.411
1 次	63	49（29.17）	14（35.90）		
> 1 次	144	119（70.83）	25（64.10）		
产次/例（%）				0.021	0.885
初产	104	84（50.00）	20（51.28）		
经产	103	84（50.00）	19（48.72）		
胎数/例（%）				1.230	0.267
单胎	167	138（82.14）	29（74.35）		
多胎	40	30（17.86）	10（25.65）		
疾病严重度/例（%）				44.853	< 0.001
非重度	133	126（75.00）	7（17.95）		
重度	74	42（25.00）	32（82.05）		
高血压家族史/例（%）				0.081	0.776
有	46	38（22.62）	8（20.51）		
无	161	130（77.38）	31（79.49）		
试管婴儿/例（%）				1.181	0.277
是	45	34（20.24）	11（28.20）		
否	162	134（79.76）	28（71.80）		
孕期增重达标/例（%）				2.268	0.132
是	128	108（64.29）	20（51.28）		
否	79	60（35.71）	19（48.72）		
基线尿蛋白定量/例（%）				1.361	0.243
< 500 mg·d^{-1}	97	82（48.81）	15（38.46）		
≥ 500 mg·d^{-1}	110	86（51.19）	24（61.54）		

续表 2

临床资料	*n*	有效组（*n* = 168）	无效组（*n* = 39）	χ^2	*P*
基线 SBP/ 例（%）				42.335	＜ 0.001
＜ 160 mmHg	135	127（75.60）	8（20.51）		
≥ 160 mmHg	72	41（24.40）	31（79.49）		
基线 DBP/ 例（%）				27.178	＜ 0.001
＜ 110 mmHg	164	145（86.31）	19（48.72）		
≥ 110 mmHg	43	23（13.69）	20（51.28）		
妊娠期糖尿病 / 例（%）				8.931	0.003
有	74	52（30.95）	22（56.41）		
无	133	116（69.05）	17（43.59）		
甲状腺功能减退 / 例（%）				19.455	＜ 0.001
有	32	17（10.11）	15（38.46）		
无	175	151（88.89）	24（61.54）		

BMI：body mass index（体重指数）；SBP：systolic blood pressure（收缩压）；DBP：diastolic blood pressure（舒张压）；1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 多因素回归分析赋值表

Table 3 Description of variable assignment in the multivariate regression analysis

变量名	变量	赋值
Y	拉贝洛尔联合硝苯地平治疗效果	有效 = 0，无效 = 1
X1	年龄	＜ 35 岁 =0，≥ 35 岁 = 1
X2	疾病严重度	非重度 = 0，重度 = 1
X3	妊娠期糖尿病	无 = 0，有 = 1
X4	甲状腺功能减退	无 = 0，有 = 1
X5	基线 SBP	＜ 160 mmHg = 0，≥ 160 mmHg = 1
X6	基线 DBP	＜ 110 mmHg = 0，≥ 110 mmHg = 1

SBP：systolic blood pressure（收缩压）；DBP：diastolic blood pressure（舒张压）；1 mmHg=0.133 kPa

表 4 影响拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠高血压患者疗效的单因素、多因素回归分析结果

Table 4 Univariate and multivariate regression analysis results of factors associated with the efficacy of labetalol-nifedipine combination therapy in patients with hypertensive disorders of pregnancy

影响因素	单因素 Logistic		多因素 Logistic	
	OR（95% CI）	*P*	OR（95% CI）	*P*
年龄≥ 35 岁	2.009（1.082~3.735）	0.001	1.823（1.015~3.275）	0.044
疾病严重度	8.216（3.457~19.542）	＜ 0.001	7.528（3.126~18.115）	＜ 0.001
基线 SBP ≥ 160 mmHg	11.325（5.218~24.552）	＜ 0.001	1.562（0.703~3.469）	0.271
基线 DBP ≥ 110 mmHg	6.893（3.092~15.357）	＜ 0.001	1.385（0.596~3.219）	0.457
妊娠期糖尿病	2.888（1.362~6.125）	0.006	2.642（1.203~5.808）	0.015
甲状腺功能减退	5.551（2.452~12.585）	＜ 0.001	5.127（2.236~11.749）	＜ 0.001

OR：odds ratio（比值比）；CI：confidence interval（置信区间）；SBP：systolic blood pressure（收缩压）；DBP：diastolic blood pressure（舒张压）；1 mmHg=0.133 kPa

3 讨论

妊娠高血压严重威胁母婴健康，显著增加孕妇心、肾、神经系统并发症及胎儿不良结局风险，因此有效控制血压是改善预后的关键[8]。目前，国内外指南推荐的一线妊娠高血压药物主要包括拉贝洛尔、硝苯地平等。拉贝洛尔作为肾上腺能受体阻滞剂，具有起效快、对胎儿血流影响小等优势，但部分患者可能会出现心动过缓或乏力；硝苯地平的降压效果明确，但需警惕反射性心动过速和头痛。单药治疗在部分患者中存在血压控制不佳或不良反应的问题，因此联合用药成为重要的临床选择。

拉贝洛尔联合硝苯地平通过 α/β 受体阻滞与钙通道抑制的多重机制协同作用，理论上可增强疗效并减少单一药物剂量相关不良反应[9-10]。本研究结果显示，207 例孕妇的总有效率为 81.16%，且在分娩前的 SBP、DBP 明显低于治疗前（*P* ＜ 0.05）。然而，仍有 18.84% 的患者治疗无效，这与既往研究报道的一致[11]。因此，识别这部分疗效受限患者的特征及其影响因素，对于早期预警、优化治疗方案和改善母婴结局至关重要。基于多因素 Logistic 回归分析，本研究明确了影响拉贝洛尔联合硝苯地平治疗效果的独立危险因素为年龄≥ 35 岁、重度妊娠

高血压、合并妊娠期糖尿病及合并甲状腺功能减退（$P < 0.05$），而基线 SBP、DBP 因与疾病严重度存在强共线性，未表现出独立影响作用（$P > 0.05$）。具体而言：①高龄产妇血管内皮功能减退、动脉硬化程度增加及血管顺应性下降更为显著[12-13]，可能削弱了药物诱导的血管舒张效应，导致降压反应减弱。②重度妊娠高血压通常伴随着更严重的全身血管内皮功能障碍、氧化应激水平升高及一氧化氮生物利用度下降。这种深层次的血管病理改变可能构成了药物难以有效逆转的病理基础，使重度患者治疗无效的风险显著升高。③妊娠期糖尿病不仅与胰岛素抵抗相关，其伴随的胰岛素样生长因子效应增强可导致血管阻力增加[14]。同时，该病本身也与更高的肾损伤风险相关，这些因素共同作用可能干扰了降压药物的效果，增加了治疗失败的可能性。④甲状腺激素水平下降，特别是血清游离甲状腺素降低，可损害血管平滑肌功能并增加全身小血管痉挛倾向。这种血管功能障碍状态不仅直接与血压升高相关，还可能削弱降压药物的血管舒张作用。

对于存在上述危险因素的妊娠高血压患者，临床管理策略需要更加全面和个体化。①强化监测：实施更密集的血压监测和靶器官功能评估。②早期预警与方案调整：高度警惕血压控制不达标的迹象，一旦发现，应尽早考虑调整药物剂量、更换药物组合或适时终止妊娠。③综合管理合并症：严格调控妊娠期糖尿病患者的血糖水平，规范化治疗甲状腺功能减退，以减少这些合并症对血管功能和血压控制的不利影响。④个体化支持：提供针对性的健康教育和生活方式指导，运用移动健康技术提升管理依从性，并关注负性情绪缓解以降低应激相关的血管反应性。

本研究存在以下局限性：首先，作为单中心回顾性研究，存在选择偏倚和信息偏倚的风险；其次，尽管总样本量尚可，但无效组样本量相对较小，根据事件数原则，这可能导致多因素 Logistic 回归模型中识别出的危险因素的效应估计值及其置信区间存在一定的不稳定性，模型的稳健性和外推性可能受限；再次，未能深入探索与治疗反应相关的潜在生物标志物；最后，研究结论基于单一中心数据，其普遍适用性需在不同人群的前瞻性研究中进一步验证。未来研究应扩大样本量，特别是增加无效事件的观察数以增强模型可靠性，并探索影响疗效的深层生物机制和生物标志物，同时通过前瞻性随机对照研究验证针对高危人群的个体化干预策略在改善血压控制和母婴结局方面的实际效果。

总之，拉贝洛尔联合硝苯地平通过 α/β 受体阻滞与钙通道抑制的双通道协同作用机制，在妊娠高血压治疗中展现出良好效果，但仍有小部分患者受年龄、病情严重度、合并症等因素影响导致疗效受限，应针对疗效不佳的高危人群重点开展个体化干预。

[参考文献]

[1] 蒲丛珊, 樊雪梅, 夏家爱, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇患病体验质性研究的 Meta 整合[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(21): 2644-2651.

[2] 徐秀英. 拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压患者的临床疗效研究[J]. 黑龙江医药, 2024, 37(5): 1095-1097.

[3] 兰岚. 拉贝洛尔与硝苯地平对妊娠期高血压患者血压水平的影响效果比较[J]. 北方药学, 2025, 22(4): 125-127.

[4] 孟柳, 岳静静. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压的疗效及对患者凝血功能的影响[J]. 临床医学, 2025, 45(3): 93-96.

[5] 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 (2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[6] Brown M A, Magee L A, Kenny L C, *et al*. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. *Hypertension*, 2018, 72(1): 24-43.

[7] Garovic V D, Dechend R, Easterling T, *et al*. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American heart association[J]. *Hypertension*, 2022, 79(2): e21-e41.

[8] Cífková R. Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2023, 30(4): 289-303.

[9] Sanusi A A, Leach J, Boggess K, *et al*. Pregnancy outcomes of nifedipine compared with labetalol for oral treatment of mild chronic hypertension[J]. *Obstet Gynecol*, 2024, 144(1): 126-134.

[10] Han J, Oh A Y. Precipitation of sugammadex with nicardipine and labetalol: a laboratory research[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023, 37(5): 1006-1010.

[11] 王娟娟. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗 HDP 的临床效果分析[J]. 当代医药论丛, 2025, 23(8): 99-101.

[12] Sunita, Kaushik R, Gaur P K, *et al*. Gestational hypertension: a contemporary review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2024, 20(3): 117-126.

[13] van de Vusse D, Mian P, Schoenmakers S, *et al*. Pharmacokinetics of the most commonly used antihypertensive drugs throughout pregnancy methyldopa, labetalol, and nifedipine: a systematic review[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(11): 1763-1776.

[14] Shao Y, Gu S, Zhang X. Effects of nifedipine and labetalol combined with magnesium sulfate on blood pressure control, blood coagulation function, and maternal and infant outcome in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 9317114.

（责任编辑：杨臻峥）