

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.018

间苯三酚、拉贝洛尔、针对性营养支持联合治疗妊娠期高血压疾病的效果及对内皮功能、血清 irisin 水平和胎儿生长受限的影响*

苗爱文¹, 张 琛², 霍高翔³, 李珊珊², 武淑霞^{2△}

1. 河北省衡水市第四人民医院营养科, 河北衡水 053000; 2. 河北省衡水市第四人民医院产科, 河北衡水 053000; 3. 河北省沧州市人民医院妇产儿童医院区产七科, 河北沧州 061000

摘 要:目的 研究间苯三酚、拉贝洛尔、针对性营养支持联合治疗妊娠期高血压疾病的效果及对患者内皮功能、血清 irisin 水平和胎儿生长受限的影响。方法 选取 2022 年 10 月至 2023 年 10 月于衡水市第四人民医院就诊的妊娠期高血压疾病患者 200 例, 分为对照组和观察组, 每组 100 例。对照组给予间苯三酚治疗, 观察组给予间苯三酚、拉贝洛尔、针对性营养支持联合治疗。评估 2 组临床疗效; 比较 2 组治疗前后血管内皮功能指标[内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)、一氧化氮(NO)]、血清鸢尾素(irisin)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平; 比较 2 组治疗前后胎儿脐血流参数指标[收缩期峰值流速/舒张期峰值流速(S/D)、阻力指数(RI)]; 比较 2 组胎儿生长受限发生率。结果 观察组总有效率为 93.00%, 高于对照组的 82.00% ($P<0.05$)。治疗前, 2 组 ET-1、vWF、NO、irisin、RBP4 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 2 组 ET-1、vWF、RBP4 水平均降低 ($P<0.05$), NO、irisin 水平均升高 ($P<0.05$); 且治疗后观察组 ET-1、vWF、RBP4 水平均低于对照组 ($P<0.05$), NO、irisin 水平高于对照组 ($P<0.05$)。治疗前, 2 组 S/D、RI 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 2 组 S/D、RI 均降低 ($P<0.05$); 且治疗后观察组 S/D、RI 均低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组胎儿生长受限发生率为 10.00%, 对照组胎儿生长发生率为 21.00%, 观察组胎儿生长受限发生率低于对照组 ($P<0.05$)。结论 间苯三酚、拉贝洛尔及针对性营养支持联合应用能有效治疗妊娠期高血压疾病, 改善患者临床症状, 控制血压, 降低 24 h 尿蛋白水平, 改善血管内皮功能, 提高血清 irisin 水平, 减少胎儿生长受限发生率, 值得临床推广应用。

关键词:妊娠期高血压疾病; 间苯三酚; 拉贝洛尔; 针对性营养支持; 内皮功能; 鸢尾素; 胎儿生长受限

中图法分类号: R714.246; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2025)16-2258-05

Effects of combined treatment of phloroglucinol, labetalol and targeted nutritional support on hypertensive disorders of pregnancy and its influence on endothelial function, serum irisin level and fetal growth restriction*

MIAO Aiwen¹, ZHANG Chen², HUO Gaoxiang³, LI Shanshan², WU Shuxia^{2△}

1. Department of Nutrition, Hengshui Municipal Fourth People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China; 2. Department of Obstetrics, Hengshui Municipal Fourth People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China; 3. Ward 7 of Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology and Pediatrics Branch Hospital, Cangzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of combined treatment of phloroglucinol, labetalol and targeted nutritional support on hypertensive disorders of pregnancy and its influence on endothelial function, serum irisin level and fetal growth restriction. **Methods** A total of 200 patients with hypertensive disorders of pregnancy visiting in the Hengshui Municipal Fourth People's Hospital from October 2022 to October 2023 were selected and randomly divided into the control group and observation group, 100 cases in each group. The control group was given the therapy of phloroglucinol, while the observation group was given the combined therapy of phloroglucinol, labetalol and targeted nutritional support. The clinical efficacy of the two groups was evaluated. The levels of endothelial function indicators [endothelin-1 (ET-1), von Willebrand factor (vWF), nitric oxide (NO)], serum irisin and retinol binding protein 4 (RBP4) before and after treatment were compared between the two groups. The umbilical blood flow parameters indicators [systolic peak velocity/dias-

* 基金项目: 河北省衡水市科技计划项目(2022014017Z)。
作者简介: 苗爱文, 女, 副主任医师, 主要从事治疗膳食及肠内营养支持方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: hssy4336@163.com。

tolic peak velocity (S/D), resistance index (RI)] before and after treatment were compared between the two groups. The incidence rates of fetal growth restriction were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.00%, which was higher than 82.00% in the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the levels of ET-1, vWF, NO, irisin and RBP4 before treatment between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, vWF and RBP4 in both groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of NO and irisin were increased ($P < 0.05$). Moreover, the levels of ET-1, vWF and RBP4 after treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of NO and irisin were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no statistically significant differences in S/D and RI between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, S/D and RI in both groups were decreased ($P < 0.05$). Moreover, S/D and RI after treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence rate of fetal growth restriction in the observation group was 10.00%, which in the control group was 21.00%, the incidence rate of fetal growth restriction in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined application of phloroglucinol, labetalol and targeted nutritional support could effectively treat hypertensive disorders of pregnancy, improve the clinical symptoms of the patients, control the blood pressure, reduce the 24-hour urine protein level, improve the vascular endothelial function, increase the serum irisin level, and reduce the incidence rate of fetal growth restriction. It is worthy of clinical promotion and application.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy; phloroglucinol; labetalol; targeted nutritional support; endothelial function; irisin; fetal growth restriction

妊娠期高血压疾病是临床上常见的妊娠期并发症,是全世界孕产妇死亡的第二大原因,与不良妊娠结局有关^[1]。妊娠期高血压疾病可引起多种母体及胎儿并发症,影响母体和胎儿的健康,威胁母体和胎儿的生命安全^[2-3]。妊娠期高血压疾病的病理机制复杂,目前研究已明确,胎盘异常及滋养层细胞侵袭能力缺陷介导的螺旋动脉重塑不足是其核心发病环节,这一病理过程可导致胎盘血流灌注减少,引发局部缺血缺氧、血管生成异常和血管内皮功能障碍,最终引起妊娠期高血压疾病^[4]。另外,妊娠期的营养摄入需求增加,以维持母体代谢、组织增生及支持胎儿的生长发育,若营养摄入不足将影响妊娠结局和新生儿健康^[5]。间苯三酚是一种有效、耐受性良好的解痉药物,能有效减少平滑肌收缩和缓解平滑肌痉挛引起的疼痛^[6-7]。然而,单独使用间苯三酚并不能有效控制妊娠期高血压疾病患者血压,临床上常将其与其他药物联合使用达到降压目的^[8]。间苯三酚与拉贝洛尔联合使用的临床效果已被证明,可进一步提高对血压的控制效果和血流灌注水平,改善不良妊娠结局^[8]。有研究指出,血清鸢尾素(irisin)水平与妊娠期高血压疾病严重程度及不良妊娠结局相关^[9]。本研究基于间苯三酚与拉贝洛尔的研究结果,增加对妊娠期高血压疾病患者的针对性营养支持,研究三者联合治疗的效果及对患者血管内皮功能、血清 irisin 水平和胎儿生长受限的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)满足妊娠期高血压疾病分类要求和诊断标准^[10];(2)孕前无糖尿病、高血压

病史;(3)对本次试验药物无过敏史或禁忌证;(4)单胎妊娠。排除标准:(1)合并精神障碍、意识不清楚;(2)胎儿畸形;(3)合并心肝肾功能、凝血功能障碍;(4)合并恶性肿瘤、免疫功能障碍。根据以上纳入、排除标准选取 2022 年 10 月至 2023 年 10 月于衡水市第四人民医院就诊的妊娠期高血压疾病患者 200 例作为研究对象,根据就诊顺序分为对照组、观察组,每组 100 例。妊娠期高血压疾病严重程度按照文献^[9]分为轻度、中度、重度。2 组年龄、血压、孕周等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经衡水市第四人民医院医学伦理委员会批准[2022 伦审第(20)号]。所有患者或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者在治疗前 2 周停止使用与血压相关的治疗药物,入院后保持侧卧休息,适量补充维生素,控制钠盐摄入量、运动量,给予解痉和镇静药物治疗。对照组给予间苯三酚(生产企业:国药集团中联药业有限公司;批准文号:国药准字 H20051728)200 mg 溶于 500 mL 葡萄糖溶液(5.0%)静脉滴注,连续治疗 7 d,共 3 个疗程。观察组给予间苯三酚、拉贝洛尔(生产企业:海南灵康制药有限公司;批准文号:国药准字 H20052263)、针对性营养支持。间苯三酚治疗剂量和治疗时间与对照组相同;100 mg 拉贝洛尔溶于 250 mL 葡萄糖注射液(5.0%)静脉注射,1~4 mg/min,1 次/d,待患者血压恢复正常时口服 100 mg 拉贝洛尔,2 次服药时间间隔 8 h;患者入院后根据其体质指数(BMI)、营养情况、饮食习惯和忌口等制订个体化妊娠期高血压疾病膳食方案,合理配置营养,保证患者

营养均衡,控制脂肪、钙、钠盐的摄入。拉贝洛尔和健康饮食管理 7 d 为 1 个疗程,共 3 个疗程。

表 1 2 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	类型		孕周(周)	严重程度		
					初产妇	经产妇		轻度	中度	重度
对照组	100	25.22±4.04	156.32±10.25	97.68±6.32	41(41.00)	59(59.00)	32.51±2.64	44(44.00)	38(38.00)	18(18.00)
观察组	100	26.37±4.98	155.87±10.53	97.32±6.45	43(43.00)	57(57.00)	32.84±2.53	47(47.00)	36(36.00)	17(17.00)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		−1.793	0.306	0.399		0.082	−0.902		0.182	
<i>P</i>		0.074	0.760	0.691		0.774	0.368		0.913	

1.3 观察指标 (1)根据 2 组患者治疗后的血压和 24 h 尿蛋白水平评价临床疗效,分为治愈、显效、有效和无效。临床症状完全消失、血压降低至 140/90 mmHg 以下、24 h 尿蛋白阴性为治愈;临床症状明显缓解、血压降低至 140/90 mmHg 以下、24 h 尿蛋白≤160 mg 为显效;临床症状有所缓解、血压降至 140~150/90~100 mmHg、160 mg<24 h 尿蛋白≤200 mg 为有效;临床症状没有缓解、血压和 24 h 尿蛋白均未降低为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)血管内皮功能。采集患者治疗前后清晨空腹静脉血 6 mL,离心后取上清液以备检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)水平,以上试剂盒均购自 Abcam 公司,ET-1、vWF 试剂盒货号分别为 ab133030、ab223864。采用比色法试剂盒检测一氧化氮(NO)水平,试剂盒购自 Abcam 公司,货号为 ab65328。(3)血清 irisin、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平。采用 ELISA 试剂盒检测 irisin、RBP4 水平,以上试剂盒均购自 Abcam 公司,irisin、RBP4 试剂盒货号分别为 ab285295、ab108897。(4)胎儿脐血流参数指标水平。利用多普勒彩色超声仪检测治疗前后的胎儿脐血收缩期峰值流速/舒张期峰值流速(S/D)、阻力指数(RI)。(5)统计生长受限的

胎儿。孕妇生产后检查胎儿的体质量或腹围,记录治疗后体质量或腹围<第 10 百分位的胎儿。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 27.0 软件处理数据。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组总有效率为 93.00%,高于对照组的 82.00%($P<0.05$)。见表 2。

2.2 2 组 ET-1、vWF、NO 水平比较 治疗前,2 组 ET-1、vWF、NO 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组 ET-1、vWF 水平均降低($P<0.05$),NO 水平均升高($P<0.05$);且治疗后观察组 ET-1、vWF 水平低于对照组($P<0.05$),NO 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	100	22(22.00)	24(24.00)	36(36.00)	18(18.00)	82(82.00)
观察组	100	31(31.00)	27(27.00)	35(35.00)	7(7.00)	93(93.00)
χ^2						5.531
<i>P</i>						0.019

表 3 2 组 ET-1、vWF、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ET-1(ng/L)		vWF(mIU/L)		NO(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	86.37±8.81	73.59±7.64*	189.25±19.23	178.29±18.97*	28.94±3.11	34.52±3.66*
观察组	100	86.54±8.86	66.33±6.90*	186.06±19.55	172.53±18.01*	28.75±3.08	41.12±4.29*
<i>t</i>		−0.136	7.052	1.163	2.202	0.434	−11.704
<i>P</i>		0.892	<0.001	0.246	0.029	0.665	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 2 组血清 irisin、RBP4 水平比较 治疗前,2 组血清 irisin、RBP4 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组血清 irisin 水平均升高($P<0.05$),RBP4 水平均降低($P<0.05$);且治疗后观察组血清 irisin 水平高于对照组($P<0.05$),RBP4

水平低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 2 组 S/D、RI 比较 治疗前,2 组 S/D、RI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组 S/D、RI 均降低($P<0.05$);且治疗后观察组 S/D、RI 均低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 4 2 组血清 irisin、RBP4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	irisin(ng/L)		RBP4(μg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	255.68±26.43	532.39±54.21 [*]	42.61±4.38	29.22±3.26 [*]
观察组	100	256.37±26.14	551.07±55.44 [*]	42.58±4.40	24.58±2.69 [*]
<i>t</i>		−0.186	−2.409	0.048	10.978
<i>P</i>		0.853	0.017	0.962	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

表 5 2 组 S/D、RI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	S/D		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	3.21±0.52	2.67±0.35 [*]	0.96±0.13	0.75±0.09 [*]
观察组	100	3.23±0.54	2.24±0.30 [*]	0.97±0.11	0.61±0.10 [*]
<i>t</i>		−0.267	9.328	−0.587	10.406
<i>P</i>		0.790	<0.001	0.558	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.5 2 组胎儿生长受限发生率比较 治疗后,观察组胎儿生长受限发生率为 10.00%(10/100),对照组胎儿生长受限发生率为 21.00%(21/100),观察组胎儿生长受限发生率低于对照组($\chi^2=4.619,P=0.032$)。

3 讨 论

妊娠期高血压疾病可导致肝肾功能损伤、弥散性血管内凝血、脑出血等母体并发症,以及胎儿窘迫、宫内生长受限、羊水过少等胎儿并发症^[2-3]。国际妇产科联合会研究表明,胎儿生长受限和小于胎龄儿与妊娠期高血压疾病相关^[11]。妊娠期高血压疾病的病理机制复杂,目前尚无定论。妊娠期高血压疾病的治疗目的是预防疾病进展,降低围生期孕妇和胎儿并发症的发生率和死亡率,改善妊娠结局。解除痉挛、降低血压是治疗妊娠期高血压疾病的首要治疗方案,以预防心血管疾病和胎盘早剥等并发症。间苯三酚是一种有效、耐受性良好的解痉药物,通过抑制儿茶酚胺分解代谢并调节平滑肌交感神经张力,减少平滑肌异常收缩,从而缓解痉挛性疼痛^[6-7]。然而,有研究认为,单独使用间苯三酚并不能有效降低和控制妊娠期高血压疾病患者的血压,疗效甚微^[8]。因此,将间苯三酚与其他药物联合应用可能是一种有效的治疗策略。

β-受体阻滞剂是治疗妊娠期高血压疾病的一线药物,拉贝洛尔作为一种混合的 α-肾上腺素能和 β-肾上腺素能阻滞剂,是妊娠期最常用的一种 β-受体阻滞剂。现有证据表明,拉贝洛尔经胎盘转运后并未显著增加新生儿严重脑损伤或围生儿死亡的风险,与早产、小于胎龄儿的新生儿和围生儿死亡率无关,安全性较好^[12-13]。妊娠期的营养状况会对孕产妇和新生儿健康产生重大影响。维生素 D 对钙和骨骼代谢至关重要,妊娠期维生素 D 水平不佳可能会损害体内钙的利用,妊娠期钙摄入不足与妊娠期高血压疾病的发

生有关,导致妊娠期发病、胎儿生长受限和早产^[14]。本研究中,间苯三酚、拉贝洛尔及针对性营养支持联合治疗的疗效显著,能明显缓解临床症状,解除痉挛及疼痛,维持血压和 24 h 尿蛋白水平在可控水平,改善患者预后。相较单独应用间苯三酚,联合治疗似乎更能提高降压、降蛋白尿的效果,究其原因可能是拉贝洛尔能够通过降低肾脏血管压力,缓解肾损伤,提高肾脏的过滤效果^[8]。

妊娠期高血压疾病动物研究表明,胎盘缺血或缺氧会导致生物活性因子的释放,如抗血管生成因子、促炎性细胞因子、缺氧诱导因子等,这些活性因子以血管内皮为目标,导致内皮功能障碍和内皮衍生的松弛/收缩因子的变化^[15-16]。ET-1 是一种具有强效血管收缩作用的肽激素,妊娠期高血压疾病患者 ET-1 水平升高,并且与患者的抗血管生成因子水平相关^[17]。缺氧是内皮细胞中 ET-1 基因表达最有效的诱导剂之一,也是心血管缺血期间 ET-1 信号传导增强的主要原因^[16]。VWF 是凝血因子,反映血管损伤和内皮功能障碍,可作为心血管疾病领域的生物标志物^[18]。NO 是由内皮细胞生成的舒张因子,可促进血管平滑肌舒张、抑制血小板凝聚和黏附,在血管生成中起着关键作用,是血管生成信号级联的最终产物之一^[19-20]。在本研究中,妊娠期高血压疾病患者的 ET-1、vWF、NO 水平异常,经治疗后,2 组 ET-1、vWF、NO 水平均得到改善,且观察组的疗效优于对照组。血管平滑肌舒张、血管内皮功能提高、血小板聚集黏附功能降低会导致血管血液动力学改变,血液循环加快,血管阻力降低,胎儿脐血流指标 S/D、RI 下降。本研究中观察组 S/D、RI 降低更明显,可改善血液循环,提高胎盘血液灌注和供应,减少影响胎儿生长的危险因素,进而降低胎儿生长受限的发生率,改善分娩结

局。研究指出,血清 irisin 水平与妊娠期高血压疾病严重程度呈负相关,血清 RBP4 水平与妊娠期高血压疾病严重程度呈正相关,二者均与不良妊娠结局相关^[9]。本研究中妊娠期高血压疾病患者经治疗后,2 组血清 irisin 水平均升高、RBP4 水平均降低,观察组的改善效果更明显,究其原因可能是间苯三酚、拉贝洛尔、针对性营养支持联合治疗通过协同解痉、提高肾功能、缓解机体炎症状态、提高对胰岛素敏感性、增强血管内皮功能等多方面作用而达到治疗目标。

综上所述,间苯三酚、拉贝洛尔及针对性营养支持联合治疗妊娠期高血压疾病效果显著,能明显改善临床症状,改善血管内皮功能,提高血清 irisin 水平,减少胎儿生长受限发生,改善母体和胎儿预后。本研究还存在以下不足:(1)单中心样本可能使本研究结果产生偏倚,影响研究结果的准确性;(2)本研究为治疗方法的预试验,胎儿生长受限的研究方法不够完善,后续需扩大样本选取范围,增加胎儿生长情况的相关研究。

参考文献

- [1] GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990—2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1775-1812.
- [2] PANKIEWICZ K, SZCZERBA E, MACIEJEWSKI T, et al. Non-obstetric complications in preeclampsia [J]. *Prz Menopauzalny*, 2019, 18(2): 99-109.
- [3] 韩曦,王海丽,张矛. 子痫前期孕妇血清 CCL20 及 IL-17 表达及其临床意义[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(10): 1485-1490.
- [4] OPICHKA M A, RAPPELT M W, GUTTERMAN D D, et al. Vascular dysfunction in preeclampsia [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3055-3058.
- [5] MARSHALL N E, ABRAMS B, BARBOUR L A, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(5): 607-632.
- [6] YANG W, GUO H, NIU J, et al. Phloroglucinol inhibits oxytocin-induced contraction in rat gastric circular muscle and uterine smooth muscle[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 21-30.
- [7] CORVINO A, MAGLI E, MINALE M, et al. Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(2): 619-640.
- [8] 罗树玲,张莉. 间苯三酚联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床效果及对妊娠结局的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(23): 81-84.
- [9] 李雪,王梦梅,杨红梅. 孕晚期血清 irisin、RBP-4 与妊娠期高血压病情关系及对妊娠结局影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(4): 927-931.
- [10] 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.
- [11] MELAMED N, BASCHAT A, YINON Y, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(Suppl 1): 3-57.
- [12] KHEDAGI A M, BELLO N A. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Cardiol Clin*, 2021, 39(1): 77-90.
- [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] ADAMS J B, SORENSON J C, POLLARD E L, et al. Evidence-based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the U. S. , part two: minerals [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1849-1852.
- [15] QU H, KHALIL R A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(3): 661-681.
- [16] ZHOU J, XIAO D, HU Y, et al. Gestational hypoxia induces preeclampsia-like symptoms via heightened endothelin-1 signaling in pregnant rats [J]. *Hypertension*, 2013, 62(3): 599-607.
- [17] LI W, LIU S, LI Y, et al. Association between serum placental growth factor and vascular endothelial function in hypertensive disorders complicating pregnancy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(6): 480-487.
- [18] LELAS A, GREINIX H T, WOLFF D, et al. Von willebrand factor, factor VIII, and other acute phase reactants as biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in chronic graft-versus-host disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 56-67.
- [19] CYR A R, HUCKABY L V, SHIVA S S, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 307-321.
- [20] GRESELE P, MOMI S, GUGLIELMINI G. Nitric oxide-enhancing or-releasing agents as antithrombotic drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166(2): 300-312.