

杞菊地黄汤加减联合西药治疗妊娠期高血压疾病的Meta分析

唐绮雯^{1,2,3}, 俞瑾^{2,4,5}, 赵佳^{1,2,3}, 董莉⁶, 潘芳⁵, 杨优州⁵, 陈海勇^{1*}, 孟炜^{1,2,3*}

¹香港大学中医药学院, 香港

²香港大学中医药学院, 中西医结合妇科教研基地(香港分中心)俞瑾名中医传承工作站, 香港

³香港大学中医药学院, 海派朱氏妇科流派基地(香港分中心)朱南孙国医大师传承工作站, 香港

⁴上海复旦大学妇产科医院中西医结合科, 上海

⁵上海泰坤堂中医院妇科, 上海

⁶上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院妇科, 上海

收稿日期: 2025年9月22日; 录用日期: 2025年11月6日; 发布日期: 2025年11月20日

摘要

目的: 基于Meta分析评价杞菊地黄汤加减联合西药治疗妊娠期高血压疾病的有效性及安全性, 为中医药治疗妊娠期高血压疾病提供循证医学依据。方法: 通过电子及手工检索建库至2025年1月31日在中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane library发表的杞菊地黄汤加减联合西药治疗妊娠期高血压疾病的随机对照试验研究, 纳入的文献按Cochrane系统评价方法, 采用Review Manager 5.4.1及Stata/MP 18软件进行Meta分析。结果: 最终共纳入24篇文献, 合计2553例样本量, 其中观察组1276例, 对照组1277例。Meta分析结果显示: 观察组比对照组更能提高治疗总有效率[OR = 3.19, 95% CI (2.47, 4.11), $P < 0.00001$]; 降低治疗后收缩压水平[MD = -13.91, 95% CI (-16.88, -10.95), $P < 0.00001$]; 治疗后舒张压水平[MD = -10.59, 95% CI (-13.13, -8.04), $P < 0.00001$]; 治疗后24小时尿蛋白水平[SMD = -1.07, 95% CI (-1.37, -0.77), $P < 0.00001$]; 减低胎盘早剥发生率[RR = 0.52, 95% CI (0.20, 1.32), $P = 0.17$]; 剖宫产发生率[RR = 0.52, 95% CI (0.30, 0.93), $P = 0.03$]; 产后出血发生率[RR = 0.28, 95% CI (0.12, 0.64), $P = 0.002$]; 胎儿窘迫发生率[RR = 0.29, 95% CI (0.15, 0.58), $P = 0.0005$]; 不良反应发生率[RD = -0.01, 95% CI (-0.04, 0.02), $P = 0.53$]。胎盘早剥、不良反应发生率的差异未见统计学意义。结论: 杞菊地黄汤加减联合西药治疗妊娠期高血压疾病在提高治疗总有效率, 降低血压水平、24 h尿蛋白水平, 减低不良母婴结局方面优于单纯西医药治疗。但存在纳入文献的质量不高、部分结局指标具有较高的异质性、评价结果可能存在发表偏倚等因素, 故证据可靠性仍需更多高质量、大样本的随机对照试验研究进一步验证。

关键词

杞菊地黄汤, 中西医, 妊娠期高血压疾病, Meta分析

*并列通讯作者。

Meta-Analysis of Modified Qiju Dihuang Decoction Combined with Western Medicine in the Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy

Yeeman Tong^{1,2,3}, Jin Yu^{2,4,5}, Jia Zhao^{1,2,3}, Li Dong⁶, Fang Pan⁵, Youzhou Yang⁵, Haiyong Chen^{1*}, Wei Meng^{1,2,3*}

¹School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

²Workstation for Training and Research (Hong Kong Branch) Yu Jin Master of Gynaecology of Chinese Medicine & Integrative Medicine, School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

³Workstation of Zhu Nansun National Master of Chinese Medicine, Hong Kong Branch of Zhu's School of Gynaecology of Chinese Medicine from Shanghai, School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

⁴Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai

⁵Department of Gynaecology, Shanghai Taikuntang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

⁶Department of Gynaecology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: September 22, 2025; accepted: November 6, 2025; published: November 19, 2025

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness and safety of modified Qiju Dihuang Decoction combined with Western medicine in the treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) by meta-analysis, and thus to provide evidence for clinical application. **Methods:** The China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP, PubMed, Embase and Cochrane Library databases were searched to collect the randomized controlled trial studies of modified Qiju Dihuang Decoction combined with Western medicine in the treatment of HDP from database establishment to January 31, 2025. The included literatures were assessed using the Cochrane system evaluation method, Review Manager 5.4.1 and Stata/MP 18 software programs were then used for meta-analysis. **Results:** A total of 24 studies were eventually enrolled, including 2553 patients, of which 1276 were in the experimental group and 1277 were in the control group. The results of meta-analysis were as follow: modified Qiju Dihuang Decoction combined with Western medicine is superior to Western medicine alone in improving the total effective rate of treatment [OR = 3.19, 95%CI (2.47, 4.11), $P < 0.00001$]; lowering the post-treatment systolic blood pressure [MD = -13.91, 95% CI (-16.88, -10.95), $P < 0.00001$], the post-treatment diastolic blood pressure [MD = -10.59, 95% CI (-13.13, -8.04), $P < 0.00001$], the post-treatment 24-hour urine protein level [SMD = -1.07, 95% CI (-1.37, -0.77), $P < 0.00001$]; and reducing the incidence of placental abruption [RR = 0.52, 95% CI (0.20, 1.32), $P = 0.17$], caesarean section [RR = 0.52, 95%CI (0.30, 0.93), $P = 0.03$], postpartum hemorrhage [RR = 0.28, 95% CI (0.12, 0.64), $P = 0.002$], fetal distress [RR = 0.29, 95% CI (0.15, 0.58), $P = 0.0005$], adverse reactions [RD = -0.01, 95% CI (-0.04, 0.02), $P = 0.53$]. Yet, the results aforementioned for the incidence of placental abruption and adverse reactions are statistically insignificant. **Conclusion:** Modified Qiju Dihuang

Decoction combined with Western medicine is superior to Western medicine alone in improving the total effective rate of treatment, and reducing the blood pressure, 24 h urine protein level, and the incidence of adverse maternal and fetal outcomes in the treatment of HDP. However, the quality of the included studies is unsatisfactory, some of the indicators have a relatively high heterogeneity and the potential presence of publication bias. Thus, more high-quality and large-scale randomized controlled trial studies are needed to warrant the effects and safety of Qiju Dihuang Decoction in treating patients with HDP.

Keywords

Qiju Dihuang Decoction, Integrated Chinese and Western Medicine, Hypertensive Disorders of Pregnancy, Meta-Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP)为妊娠与血压升高并存的一组疾病,包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期、妊娠合并慢性高血压[1]。其发病率近年呈上升趋势,在我国高达 9.4% [2]。

HDP 的基本病理变化为血管内皮细胞受损及全身小血管痉挛[3]。临床表现以高血压、水肿、蛋白尿为特征,严重者可出现抽搐,甚者死于胎盘早剥、产后出血、HELLP 症候群、弥漫性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)、器官衰竭等危重症。HDP 是导致孕产妇死亡的主要病因之一,全球死于 HDP 的孕产妇约占孕产妇死亡总数的 10%~16% [4]; HDP 也可导致胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、早产、死胎等,是严重威胁母婴的健康和生命的疾病。

因妊娠期的特殊性,使临床治疗和用药较为局限,故治疗难度相应增加。目前西医常规治疗主要通过降压、解痉、镇静等原则用药,以达到控制病情、延长孕周、保障母儿安全的目的,但有其局限性[5]。

HDP 属于中医“子肿”、“子晕”、“子痫”的范畴,阴虚肝旺证为其主要证型之一[6]-[8]。患者或因素体阴虚,孕后精血聚于冲任以养胎,肝肾之阴益虚,阴不潜阳,肝阳偏亢,上扰清窍,导致 HDP 的发生。治则为滋阴补肾,平肝潜阳。杞菊地黄汤是中医治疗阴虚肝旺型 HDP 的常用方剂[9]-[11],出自清代医家董西园编著的《医级宝鉴》。

研究显示杞菊地黄汤能降低血压水平、改善临床症状、减低不良妊娠结局等[10]-[12]。而中西医结合治疗 HDP 的优势在于:不但在上述诸方面优于单纯西医药治疗[13] [14],还可减少不良反应和毒副作用[9]。本研究旨在通过 Meta 分析评价杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的疗效及安全性,为其临床治疗提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

电子检索中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library 中有关杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的中英文文献,并辅以手工检索以

防漏检,时限均从各数据库建库至 2025 年 1 月 31 日。采用主题词与自由词相结合的方法检索,并根据不同的数据库调整相应的检索策略,中文检索词为“中西医”、“中医”、“中药”、“杞菊地黄”、“妊娠期高血压”、“妊娠高血压”、“妊高症”、“妊娠毒血症”、“子痫”、“随机对照”;英文检索词为“Integrated traditional Chinese and Western medicine”、“Integrated Chinese and Western medicine”、“Chinese medicine”、“TCM”、“Qiju Dihuang”、“Qijudihuang”、“Hypertensive disorders of pregnancy”、“Pregnancy-induced hypertension”、“Gestational hypertension”、“Preeclampsia”、“Randomized control trial”。

2.2. 文献纳入标准

- (1) 研究对象:明确诊断为 HDP 的患者,年龄、疾病类型、病程不限;
- (2) 研究类型:杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT),是否使用盲法、中英文文献、样本例数不限;
- (3) 干预措施:观察组在对照组西医药常规治疗的基础上,加用口服杞菊地黄汤(枸杞子、菊花、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮)为主方的加减方治疗,剂型(汤剂、丸剂)不限;对照组为西医药常规治疗。药物用法用量、给药方式、疗程不限;
- (4) 组间均衡性:观察组和对照组的基线情况一致,经比较证实差异无统计学意义,组间均衡性佳,具有可比性;
- (5) 结局指标:治疗总有效率、治疗后收缩压水平、治疗后舒张压水平、治疗后 24 小时(24h)尿蛋白水平、不良母婴结局(胎盘早剥、剖宫产、产后出血、胎儿窘迫)发生率、不良反应发生率,纳入文献至少包括任一结局指标。

2.3. 文献排除标准

- (1) 研究对象不符:不能明确诊断为 HDP 患者、HDP 合并其他疾病或并发症、研究对象为动物的文献;
- (2) 研究类型不符:非 RCT,而内容为综述、队列研究、病案报告、病例研究、经验总结、理论探讨等的文献;
- (3) 干预措施不符:杞菊地黄汤加减方不含“杞菊地黄汤”(枸杞子、菊花、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮)中任一药物的临床试验。观察组的干预措施联合除杞菊地黄汤加减方外的其他中医治疗方法如其他的中药方剂、中医外治法(包括中药注射液)等的临床试验;
- (4) 观察组和对照组的基线情况不一致,组间均衡性不佳,不具有可比性的临床试验;
- (5) 结局指标不符:结局指标不明确、未包括结局指标中的任何一项的文献;
- (6) RCT 研究设计不严谨的文献;
- (7) 统计学方法不当的文献;
- (8) 数据有误或缺失的文献;
- (9) 重复发表的文献(选取其中最新发表的 1 篇);
- (10) 无法获取全文的文献。

2.4. 文献筛选及资料提取

根据文献检索策略检索出所有已公开发表的相关文献,经 Endnote 21 软件查重,剔除重复文献。阅读所有剩余文献的题目及摘要,进行初筛。再对剩余文献进行全文阅读,按纳入和排除标准进行复筛,

以判断最终是否纳入。对所有最终纳入的文献进行数据资料的提取,并将其录入 Excel 软件进行归纳和整理。

2.5. 文献质量评价

采用 Cochrane 协作网系统评价手册 6.5 版(2024 年 8 月)提供的 RCT 偏倚风险评估工具,对最终纳入的文献作出偏倚风险评估,以对其质量进行评价[15]。偏倚风险评估工具的内容有 7 项:随机序列的产生(选择偏倚)、分配隐藏方案(选择偏倚)、对参与者和实施者施盲(实施偏倚)、对结局评价者施盲(测量偏倚)、结局数据的完整性(随访偏倚)、选择性报告(报告偏倚)、其他偏倚。根据评估标准对每项作出“低风险偏倚”、“高风险偏倚”、“不清楚风险偏倚”的评价。

2.6. 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager (RevMan) 5.4.1 软件对研究数据进行 Meta 分析。合并效应量分析方面,当结局指标结果为二分类变量数据时,选用比值比(Odds Ratio, OR)、相对危险度(Relative Risk, RR)、危险度差值(Risk Difference, RD);当结局指标结果为连续性变量数据时,则选用均数差值(Mean Difference, MD)或标准化均数差值(Standardized Mean Difference, SMD),不同研究间测量单位不同时以 SMD 为效应指标。使用森林图展示 Meta 分析结果,各效应量均用 95%可信区间(Confidence Interval, CI)表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

异质性检验方面,当检验结果为 $P > 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,提示各研究间同质性较好,采用固定效应模型(Fixed Effect model, FE)进行 Meta 分析;当检验结果为 $P \leq 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$ 时,提示各研究间异质性显著,采用亚组分析或敏感性分析进一步分析异质性来源,若仍无法显著降低异质性,则采用随机效应模型(Random Effect model, RE)进行 Meta 分析。

采用 Stata/MP 18 软件进行 Meta 回归分析,将效应值取对数作为因变量,可能为异质性来源的因素作为协变量,利用统计学差异性判定二者间有否明确的线性关系,回归系数 P 值表达差异是否具有统计学意义。当 $P < 0.05$ 时,提示该协变量为异质性的显著影响因素;当 $P \geq 0.05$ 时,则提示该协变量不是异质性来源。

敏感性分析方面,对研究结果进行逐一剔除法,以评估其 Meta 分析结果的稳健性。通过逐一剔除入组的文献,剩余文献重新合并效应量,若其与原效应量相比,未发生明显变化,表明研究结果较为稳定;反之,若差异较大,则表明研究结果的稳定性较差。

发表偏倚分析方面,对纳入文献数量 ≥ 10 篇的结局指标,采用 RevMan 5.4.1 软件绘制漏斗图,并采用 Stata/MP 18 软件进行 Egger's 检验法。若漏斗图呈不对称状态,且 Egger's 检验示 $P < 0.05$,提示可能存在发表偏倚;若漏斗图各散点介于漏斗图内两侧而左右基本呈对称状态,且 Egger's 检验示 $P > 0.05$,则提示发表偏倚不明显。

3. 结果

3.1. 文献搜索结果

在各中英文数据库包括中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library,通过制定的文献检索策略进行电子及手工检索后,得到相关文献共 5523 篇。经 Endnote 21 软件查重,剔除重复的 482 篇文献后,剩余文献 5041 篇。通过阅读文献题目及摘要进行初筛,排除文献 4928 篇,再进一步细阅剩余 113 篇文献的全文进行复筛。本研究最终纳入符合纳入及排除标准的 RCT 文献共 24 篇[16]-[39],进行 Meta 分析。见图 1。

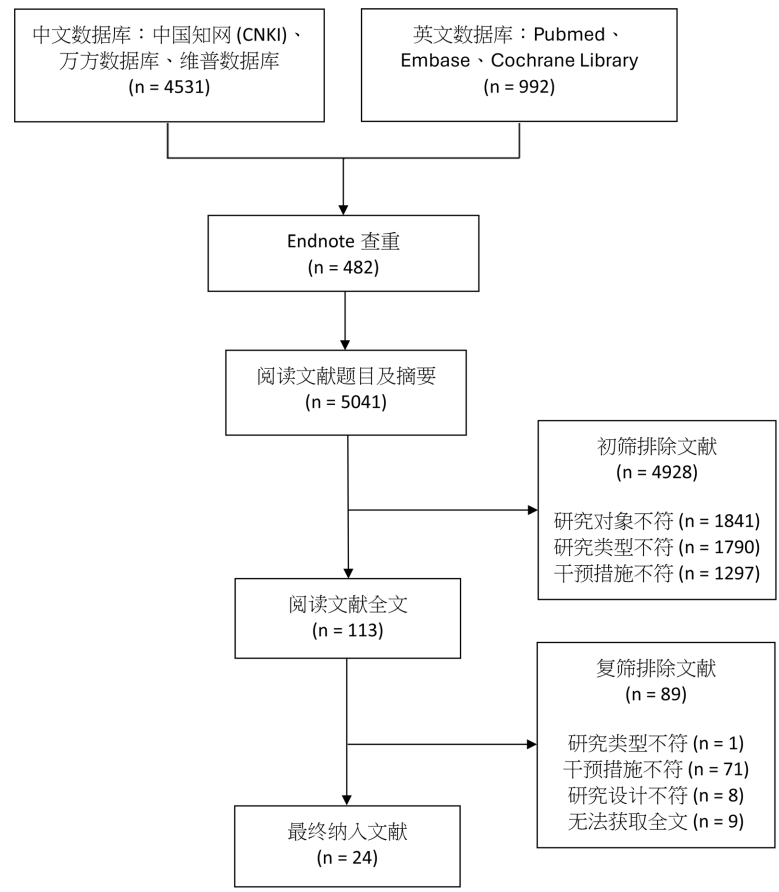


Figure 1. PRISMA flow diagram
图 1. PRISMA 流程图

3.2. 纳入文献的基本特征与质量

3.2.1. 基本特征

纳入 RCT 文献共 24 篇进行 Meta 分析，均为中文期刊论文，发表时间从 2014 年至 2023 年，研究病例均为在中国进行的 RCT 研究。纳入文献的 HDP 的分类：8 篇为妊娠期高血压疾病[18] [20]-[22] [30] [34] [38] [39]，8 篇为妊娠期高血压[16] [17] [25]-[27] [33] [35] [36]，1 篇为重度妊娠期高血压[19]，1 篇为妊娠期高血压及子痫前期[28]，3 篇为子痫前期[23] [24] [29]，1 篇为早发型重度子痫前期[32]，2 篇为重度子痫前期及子痫[31] [37]。总样本量为 2553 例，观察组 1276 例，对照组 1277 例。具体纳入文献的基本特征，见表 1。

Table 1. The characteristics of included studies
表 1. 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量(n)	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$ ，岁)		平均孕周 ($\bar{x} \pm s$ ，周)		初产妇/经产妇 (n)		干预措施		疗程	结局指标
	T/C	T	C	T	C	T	C	T	C		
胜德晶 2022 [16]	30/30	26.75 ± 3.25	26.67 $\pm$ 3.26	32.27 ± 3.50	32.16 $\pm$ 3.54	16/14	18/12	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	14 天	①②③

续表

吴炎 2023 [17]	50/50	29.50 ± 2.43	29.38 ± 2.78	—	—	—	—	C+杞菊地 黄汤加减	西医常规 治疗	14 天	①②③④⑤ ⑨⑩⑫⑬
周新艳 2018 [18]	50/50	25.22 ± 2.11	25.28 ± 2.41	28.11 ± 2.21	28.67 ± 2.18	29/21	30/20	C+杞菊地 黄汤加减	西医常规 治疗	14 天	①④⑦⑧⑨ ⑩⑫⑬
孟菲 2022 [19]	43/43	30.07 ± 4.11	30.14 ± 4.05	31.01 ± 2.05	31.05 ± 2.01	30/13	31/12	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	7 天	①⑪⑫⑬⑭⑮⑯ ⑰
杨东艳 2016 [20]	42/42	28.8 ± 4.6	29.1 ± 4.3	35.1 ± 1.5	35.3 ± 1.6	27/15	28/14	C+杞菊地 黄汤加减	西医常规 治疗	14 天	①②③④⑦ ⑧⑨⑩
杨艳旭 2018 [21]	32/32	30.89 ± 5.57	30.12 ± 5.25	30.87 ± 5.67	30.34 ± 5.02	14/18	13/19	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	28 天	①②③⑫
杨阳 2015 [22]	51/51	—	—	—	—	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁	7 天	②③⑤⑫
杨雁 2020 [23]	37/37	29.64 ± 3.45	30.12 ± 3.22	33.76 ± 2.38	34.26 ± 2.05	25/12	26/11	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	至妊娠 终止前 1 天	①②③⑥⑩
熊文丽 2021 [24]	42/42	30.11 ± 3.29	29.61 ± 3.48	30.24 ± 2.17	29.78 ± 2.01	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁、 拉贝洛尔	至妊娠 终止前 1 天	①②③⑪⑫⑬ ⑭⑮⑯
王珠玮 2015 [25]	33/33	30.5 ± 2.4	30.9 ± 2.3	36.7 ± 1.1	36.9 ± 1.2	23/10	20/13	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	7 天	①②③⑤⑫ ⑬⑭
王琨 2022 [26]	150/1 50	27.82 ± 6.34	27.64 ± 6.13	31.90 ± 4.66	31.79 ± 4.56	117/3 3	122/28	C+杞菊地 黄汤加减	拉贝洛尔	至分娩 前	①②③ ⑬⑭⑮⑯⑰⑱
董莹 2019 [27]	51/51	30.65 ± 3.61	31.02 ± 3.58	28.14 ± 1.02	28.21 ± 1.01	27/24	28/23	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	28 天	①②③⑬
许浪萍 2018 [28]	76/78	29.28 ± 7.02	28.82 ± 6.59	33.18 ± 1.36	32.82 ± 1.25	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁、 拉贝洛尔	至妊娠 终止前 1 天	①②③ ⑪⑫⑬⑭⑮⑯ ⑰⑱⑲⑳㉑㉒ ㉓
谢宁 2021 [29]	45/45	28.78 ± 4.59	28.67 ± 4.52	28.73 ± 4.01	28.78 ± 4.03	29/16	28/17	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	28 天	①②③⑫⑬ ⑭⑮
谭秀梅 2019 [30]	50/50	31.4 ± 1.6	31.6 ± 1.8	36.9 ± 0.3	36.8 ± 0.5	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁	7 天	①②③⑤⑥ ⑫⑬
赵书利 2019 [31]	40/40	30.21 ± 6.95	29.15 ± 7.21	—	—	35/5	32/8	C+杞菊地 黄丸加味	西医常规 治疗	15 天	①⑥⑪⑬

续表

郭瑞新 2015 [32]	40/39	—	—	—	—	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	至终止 妊娠前	④⑥⑬⑳㉔ ②⑥②⑨③②
郭金凤 2017 [33]	70/70	29.6 ± 1.8	31.1 ± 2.4	35.6 ± 1.2	35.8 ± 1.1	42/28	42/28	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	7 天	①
钟敏林 2016 [34]	91/91	25.78 ± 2.01	26.48 ± 1.98	28.78 ± 2.49	29.56 ± 2.02	68/23	65/26	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁	14 天	①②③⑤⑦ ⑧③②
陈武忠 2018 [35]	87/87	28.4 ± 4.5	27.6 ± 4.1	32.4 ± 2.3	32.7 ± 2.1	62/25	61/26	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁、 硝苯地平	7 天	①②③⑥③② ③③
陈丽虹 2014 [36]	60/60	26.7 ± 5.1	27.6 ± 6.3	30.8 ± 3.0	30.3 ± 3.1	51/9	48/12	C+杞菊地 黄汤加味	西医常规 治疗	7 天	①③②③③
陆岩 2020 [37]	41/41	28.7 ± 2.1	28.5 ± 2.3	35.6 ± 1.5	35.8 ± 1.4	—	—	C+杞菊地 黄丸加味	硫酸镁、 拉贝洛尔	至妊娠 终止前 1 天	②③③②
顾燕 2015 [38]	23/23	—	—	—	—	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	硫酸镁	7 天	①②③③②
马耐娟 2020 [39]	42/42	28.54 ± 1.29	28.56 ± 1.35	33.33 ± 1.28	33.23 ± 1.32	—	—	C+杞菊地 黄汤加味	拉贝洛尔	7 天	① ②③

注：T 为观察组；C 为对照组； $\bar{x}$ 为平均值；s 为标准偏差；—为未提及。① 总有效率；② 收缩压(SBP)；③ 舒张压(DBP)；④ 平均动脉压(MAP)；⑤ 心率；⑥ 24 h 尿蛋白水平；⑦ 血肌酐(Cr)水平；⑧ 血尿素氮素(BUN)水平；⑨ 尿微量清蛋白(MA)含量；⑩ 尿 β 2-微球蛋白(MG)含量；⑪ 血清胱抑素 C (CysC)水平；⑫ 血液流变学变化(血浆黏度、全血黏度、红细胞压积)；⑬ 胎儿脐动脉血流收缩末期峰值/舒张末期峰值(S/D 比值)；⑭ 胎儿脐动脉血流阻力指数(RI)；⑮ 胎儿脐动脉血流搏动指数(PI)；⑯ 血清可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1/胎盘生长因子(sFlt-1/PlGF)水平；⑰ 血清内皮素-1 (ET-1)水平；⑱ 一氧化氮(NO)水平；⑲ 血管性血友病因子(vWF)水平；⑳ 神经肽 Y (NPY)水平；㉑ 同型半胱氨酸(Hcy)水平；㉒ 血清白细胞介素-6 (IL-6)水平；㉓ 血清白细胞介素-10 (IL-10)水平；㉔ 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平；㉕ 血清干扰素- γ (IFN- γ)水平；㉖ IFN- γ /IL-10 水平；㉗ 氧化应激指标(丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(LPO)水平)；㉘ 血清微小核糖核酸-206 (miR-206)、GATA 结合蛋白 3 (GATA-3)水平；㉙ 孕周延长时间；㉚ 疾病好转时间；㉛ 中医症候积分；㉜ 不良母婴结局发生率；㉝ 不良反应发生率。

3.2.2. 诊断、纳入和排除标准

纳入文献共 24 篇。西医诊断标准方面：1 篇参照《妇产科学(第 2 版)》[31]，2 篇参照《妇产科学(第 6 版)》[20][25]，1 篇参照《妇产科学(第 7 版)》[32]，2 篇参照《妇产科学(第 8 版)》[21][29]，3 篇参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2012)》[30][35][36]，8 篇参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》[16][17][19][23][24][26]-[28]，7 篇未表明标准的来源[18][22][33][34][37]-[39]。

中医诊断标准方面，7 篇提及中医诊断的文献：1 篇参照《中医妇产科学》[32]，2 篇参照《中医妇科常见病诊疗指南》[28][29]，2 篇参照《中医病症诊断疗效标准》[26][27]，2 篇未表明标准的来源[23][24]；当中 5 篇提及中医辨证为阴虚肝旺证[23][24][26][28][32]。

16 篇文献有明确的纳入和排除标准[16] [17] [19]-[21] [23] [25]-[32] [35] [36], 另 3 篇仅有纳入标准[24] [33] [38], 1 篇仅有排除标准[22], 4 篇未提及纳排标准[18] [34] [37] [39]。

3.2.3. 组间基线的均匀性

纳入的 24 篇文献的作者均表示组间基线均匀性的比较无显著性差异, 组间基线均匀, 具有可比性。其中 21 篇具体陈述了各组患者的人口社会学特征、病情等基本情况[16]-[21] [23]-[31] [33]-[37] [39], 另外 3 篇未列明具体的基线数据资料[22] [32] [38]。

3.2.4. 随机化、分配隐匿与盲法的运用

纳入文献共 24 篇, 14 篇采用随机数字表法[16] [17] [19] [21] [24]-[29] [33] [35]-[37], 7 篇提及随机分组但未具体描述随机的产生方式[20] [22] [30]-[32] [34] [38], 其余 3 篇表示依照治疗方法不同分组[18] [23] [39]。

纳入的 24 篇文献均未描述分配隐匿方法、盲法的运用。

3.2.5. 干预措施

纳入的 24 篇文献中, 各文献的观察组和对照组的西医药治疗一致, 而观察组的干预措施均为在对照组西医药治疗的基础上加用口服杞菊地黄汤加减方治疗。24 篇文献对杞菊地黄汤加减方的剂型、药物组成、药量、汤剂煎服方法、疗程等均作完整描述。其中 15 篇为杞菊地黄汤加味[16] [19] [21]-[25] [27]-[30] [32] [35] [36] [38], 7 篇为杞菊地黄汤加减[17] [18] [20] [26] [33] [34] [39]; 2 篇为杞菊地黄丸加味, 但此“杞菊地黄丸”仅为方剂名称, 具体实为水煎煮的中药汤剂[31] [37]。

对照组的干预措施均为单纯西医药治疗, 24 篇文献均对西药的生产厂家、药品规格、剂型、予药方式、用法用量、疗程等作完整描述。其中 14 篇为西医常规治疗[16]-[21] [23] [25] [27] [29] [31]-[33] [36], 3 篇为硫酸镁、拉贝洛尔[24] [28] [37], 1 篇为硫酸镁、硝苯地平[35], 4 篇为硫酸镁[22] [30] [34] [38], 2 篇为拉贝洛尔[26] [39]。

疗程方面: 9 篇文献为 7 天[19] [22] [25] [30] [33] [35] [36] [38] [39], 5 篇为 14 天[16]-[18] [20] [34], 1 篇为 15 天[31], 3 篇为 28 天[21] [27] [29], 4 篇为治疗至妊娠终止前 1 天[23] [24] [28] [37], 1 篇为治疗至终止妊娠前[32], 1 篇为至分娩前[26]。

3.2.6. 结局指标

主要评估总有效率、血压水平、肾功能及血清学指标、不良母婴结局发生率、不良反应发生率等。24 篇文献均按照试验研究设计报告了所有结局指标, 且均无数据缺失或错误。

3.2.7. 退出、失访与脱落病例的记录和分析

纳入的 24 篇文献中, 有 2 篇存在病例脱落的现象, 但未报道脱落原因, 无后续补充病例[28] [32]。

3.2.8. 统计学分析

纳入文献共 24 篇, 均有事前确定的统计学分析方法。

3.2.9. 质量评价

(1) 随机序列的产生(选择偏倚): 纳入文献共 24 篇, 14 篇采用随机数字表法[16] [17] [19] [21] [24]-[29] [33] [35]-[37], 评为“低风险”。7 篇提及随机分组但未具体描述随机的产生方式[20] [22] [30]-[32] [34] [38], 评为“不清楚风险”。3 篇表示依照治疗方法不同分组[18] [23] [39], 评为“高风险”。

(2) 分配隐藏方案(选择偏倚): 纳入的 24 篇文献均未描述分配隐匿方法的运用, 均评为“不清楚风险”。

- (3) 对参与者和实施者施盲(实施偏倚): 纳入的 24 篇文献均未描述盲法的运用, 均评为“不清楚风险”。
- (4) 对结局评价者施盲(测量偏倚): 纳入的 24 篇文献均未描述盲法的运用, 均评为“不清楚风险”。
- (5) 结局数据的完整性(随访偏倚): 纳入文献共 24 篇, 22 篇文献结果数据完整, 评为“低风险”。有 2 篇文献存在病例脱落的现象, 但未报道脱落原因[28] [32], 评为“不清楚风险”。
- (6) 选择性报告(报告偏倚): 纳入的 24 篇文献均完成报告所有预定的结局指标, 均评为“低风险”。
- (7) 其他偏倚: 24 篇文献均未知是否仍存在其他偏倚, 故评为“不清楚风险”。
- 总体而言, 纳入的 24 篇文献的偏倚风险评价未知因素较多, 故偏倚风险较大。见图 2、图 3。

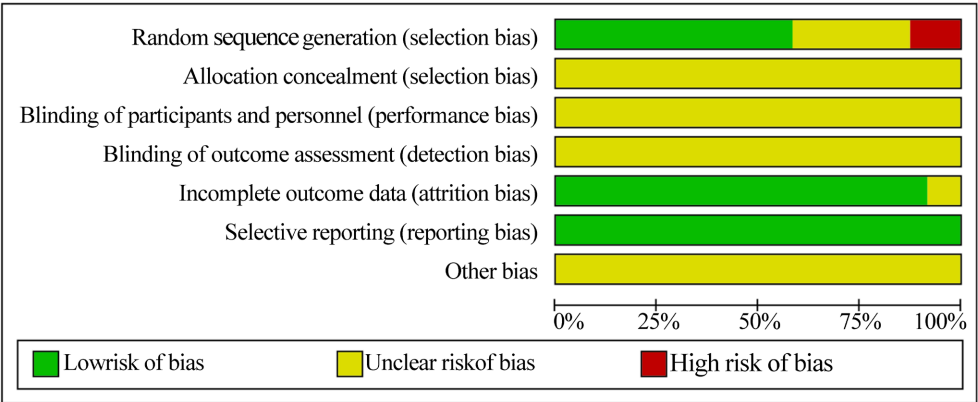


Figure 2. Risk of bias graph
图 2. 纳入文献偏倚风险比例图

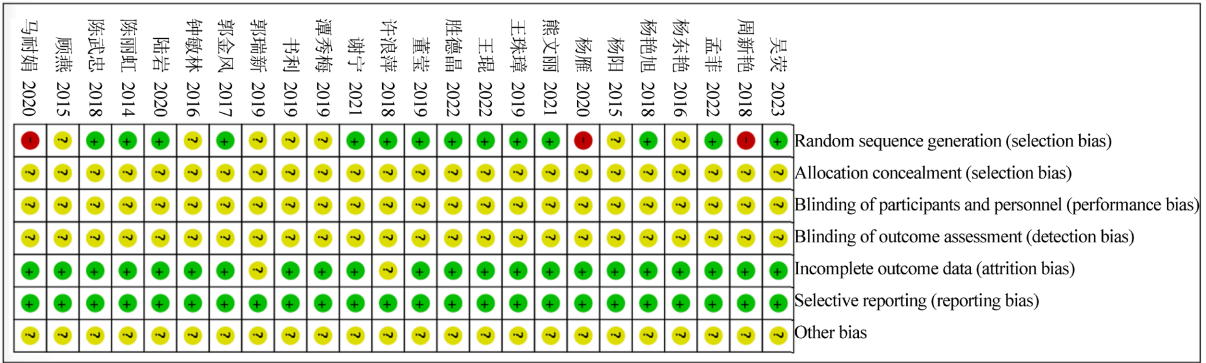


Figure 3. Risk of bias summary
图 3. 纳入文献偏倚风险分布汇总图

4. Meta 分析结果

4.1. 治疗总有效率

21 篇文献对比了两组的治疗总有效率, 共计 2290 例。异质性检验显示各研究间同质性良好($P = 0.63$, $I^2 = 0\%$), 选用固定效应模型分析。合并后 Meta 分析结果显示观察组的总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义[OR = 3.19, 95%CI (2.47, 4.11), $P < 0.00001$], 提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的总有效率优于单纯西医药治疗。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。见图 4。

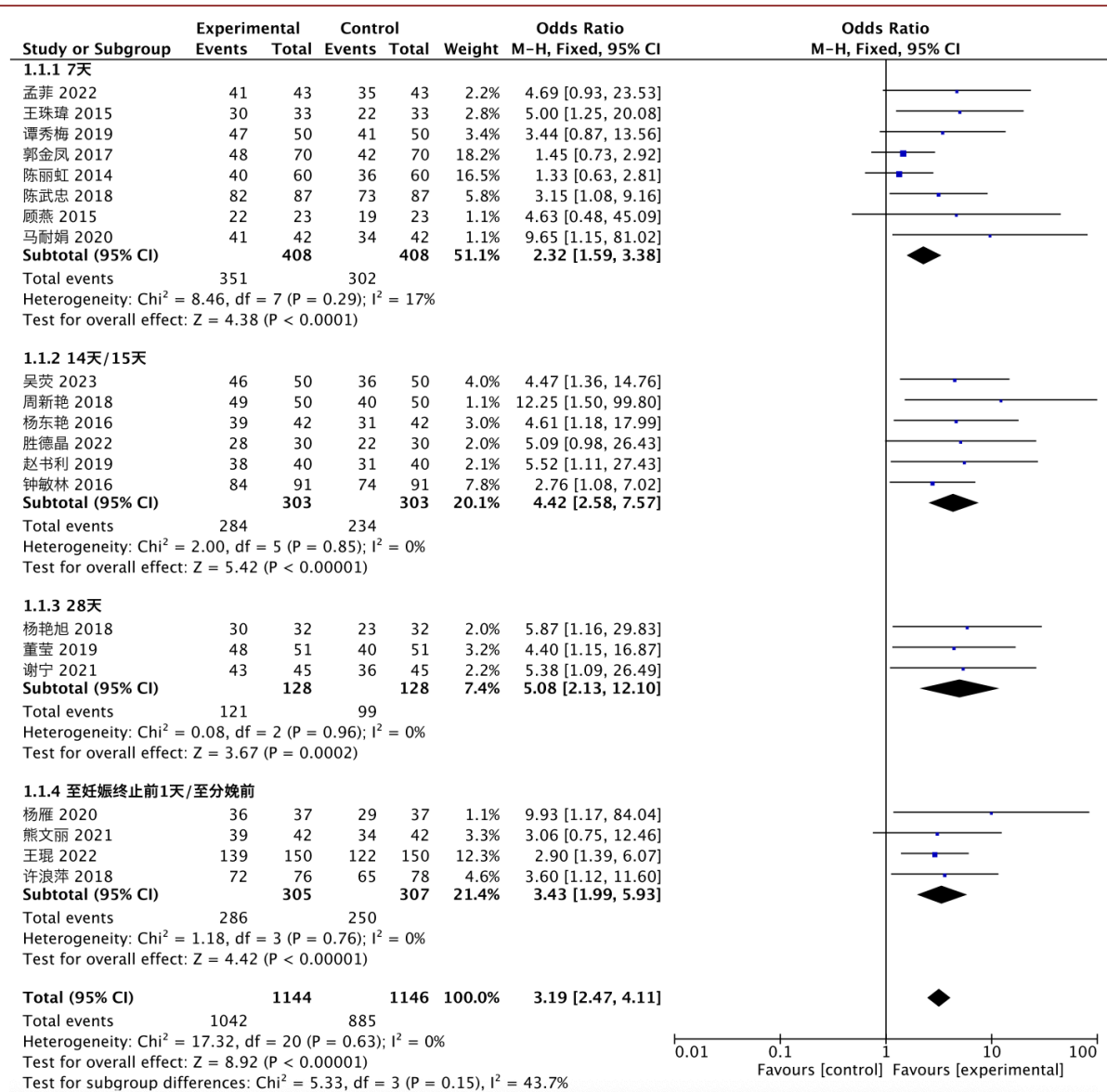


Figure 4. Meta-analysis forest plot of the total effective rate of treatment
图 4. 治疗总有效率 Meta 分析森林图

4.2. 治疗后血压水平

4.2.1. 治疗后收缩压水平

18 篇文献对比了两组的治疗后收缩压水平，共计 1948 例。异质性检验显示各研究间具有高度异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 92\%$)，选用随机效应模型分析。合并后 Meta 分析结果显示观察组治疗后收缩压水平低于对照组，差异具有统计学意义[MD = -13.91, 95% CI (-16.88, -10.95), $P < 0.00001$]，提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 较单纯西医药治疗更能降低收缩压水平。亚组分析后，7 天组、28 天组、至妊娠终止前 1 天/至分娩前组的异质性有所降低，但其中 7 天组、28 天组的异质性仍较高。亚组分析结果显示各组无论疗程长短，杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在降低收缩压水平方面均比单纯西医药治疗更具优势，差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 4 个亚组的 MD 相差较大，差异具有统计学意义($P = 0.0008$, $I^2 = 82.2\%$)。见图 5。将亚组分析中的分组元素(疗程)作为协变量行 Meta 回归分析，得出 P 值 = 0.024，

差异具有统计学意义，说明异质性部分源于疗程长短，但同时还有其他影响因素。见图 6。对入组研究进行敏感性分析，逐一剔除文献后发现无法显著降低异质性，合并结果未有明显改变，提示分析结果较为稳定。

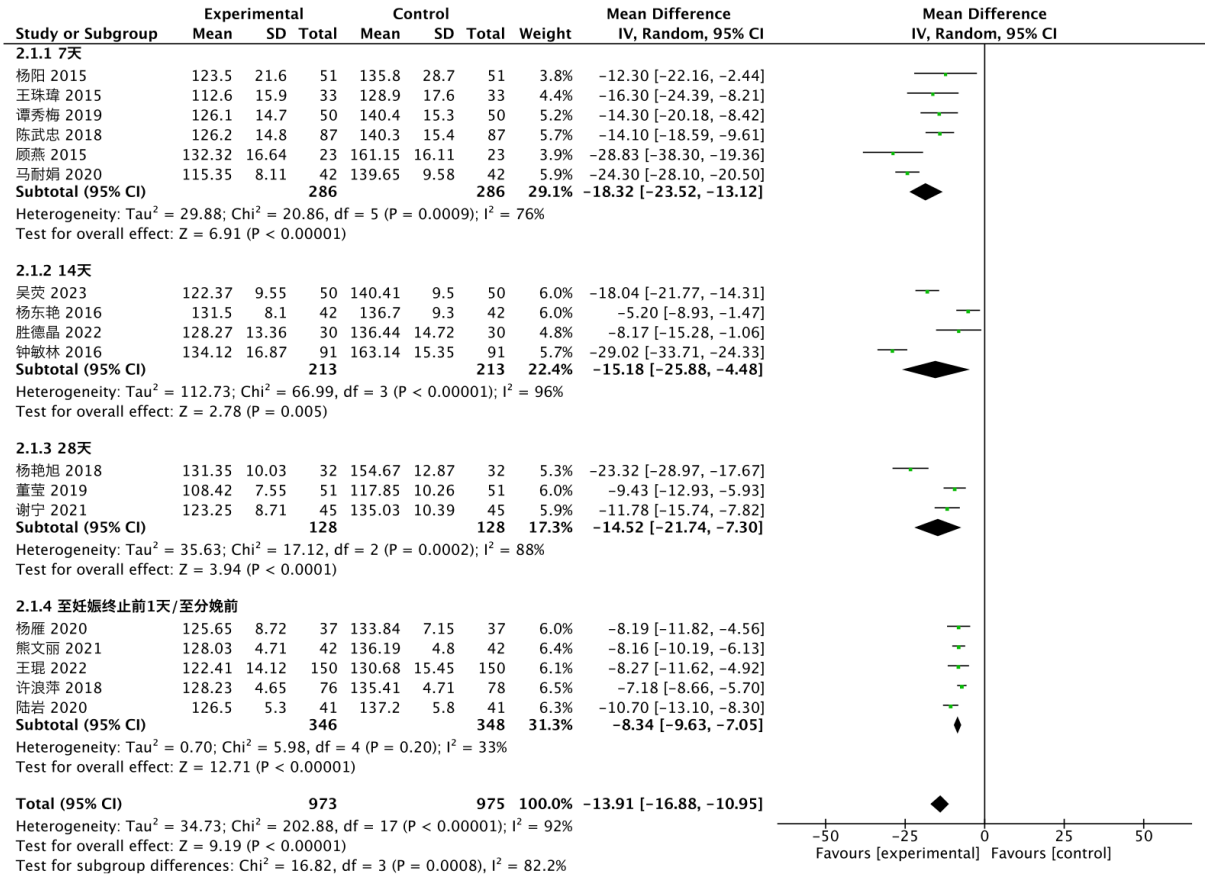


Figure 5. Meta-analysis forest plot of the post-treatment systolic blood pressure
图 5. 治疗后收缩压水平 Meta 分析森林图

Meta-regression						Number of obs	=	18
REML estimate of between-study variance						tau2	=	33.71
% residual variation due to heterogeneity						I-squared_res	=	85.67%
Proportion of between-study variance explained						Adj R-squared	=	29.10%
With Knapp-Hartung modification								
	_ES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]		
	course	3.133684	1.260526	2.49	0.024	.4614884	5.80588	
	_cons	-21.76666	3.51063	-6.20	0.000	-29.20886	-14.32445	

Figure 6. Meta-regression
图 6. Meta 回归分析

4.2.2. 治疗后舒张压水平

18 篇文献对比了两组的治疗后舒张压水平，共计 1948 例。异质性检验显示各研究间具有高度异质性(P < 0.00001, I² = 95%)，选用随机效应模型分析。合并后 Meta 分析结果显示观察组治疗后舒张压水平低于对照组，差异具有统计学意义[MD = -10.59, 95% CI (-13.13, -8.04), P < 0.00001]，提示杞菊地黄汤

加减联合西药治疗 HDP 较单纯西医药治疗更能降低舒张压水平。亚组分析后, 7 天组、28 天组、至妊娠终止前 1 天/至分娩前组的异质性有所降低, 但其中 7 天组、至妊娠终止前 1 天/至分娩前组的异质性仍较高。亚组分析结果显示各组无论疗程长短, 杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在降低收缩压水平方面均比单纯西医药治疗更具优势, 除 14 天组外, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 4 个亚组的 MD 相差较大, 差异具有统计学意义($P = 0.0005$, $I^2 = 82.9\%$)。见图 7。将亚组分析中的分组元素(疗程)作为协变量行 Meta 回归分析, 得出 P 值 = 0.105, 差异无统计学意义。见图 8。说明疗程长短对异质性无显著影响, 此处的异质性可能由其他因素导致。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后发现无法显著降低异质性, 合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。

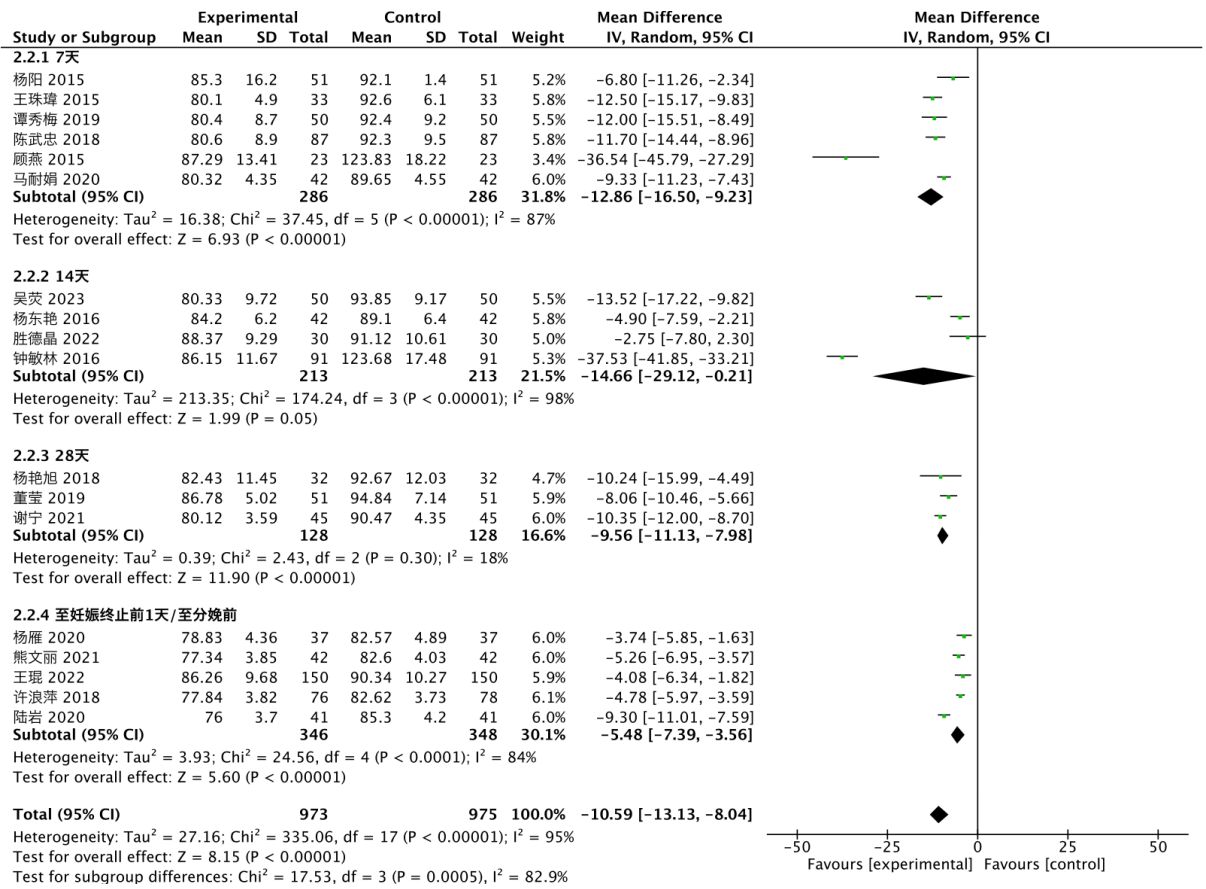


Figure 7. Meta-analysis forest plot of the post-treatment diastolic blood pressure
图 7. 治疗后舒张压水平 Meta 分析森林图

Meta-regression					Number of obs	=	18
REML estimate of between-study variance					tau2	=	72.51
% residual variation due to heterogeneity					I-squared_res	=	93.75%
Proportion of between-study variance explained					Adj R-squared	=	11.24%
With Knapp-Hartung modification							
_ES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]		
course	3.007549	1.752467	1.72	0.105	-.7075146	6.722614	
_cons	-18.21754	4.737623	-3.85	0.001	-28.26085	-8.174229	

Figure 8. Meta-regression
图 8. Meta 回归分析

4.3. 治疗后 24 h 尿蛋白水平

5 篇文献对比了两组的治疗后 24 h 尿蛋白水平, 共计 507 例。异质性检验显示各研究间的异质性较高($P = 0.04$, $I^2 = 59\%$), 故选用随机效应模型分析。结果显示观察组治疗后 24 h 尿蛋白水平低于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -1.07, 95% CI (-1.37, -0.77), $P < 0.00001$], 提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 较单纯西医药治疗更能减低 24 h 尿蛋白水平。见图 9。各研究间异质性较高, 但由于每个亚组包含的研究少, 故未行亚组分析。对入组研究进行敏感性分析, 通过逐一剔除法发现“郭瑞新 2015”这篇文献数据敏感性高, 异质性较大。若将其剔除后剩余文献的总体异质性有所下降($P = 0.12$, $I^2 = 48\%$), 选用固定效应模型合并效应量, 结果显示观察组治疗后 24 h 尿蛋白水平低于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -1.15, 95% CI (-1.36, -0.94), $P < 0.00001$]。此可能与其观察组杞菊地黄汤加味方中具体中药加味的方式与其余文献不一等因素有关, 其为固定方, 而其余文献采用随证加味。敏感性分析提示研究结果的稳定性较差。

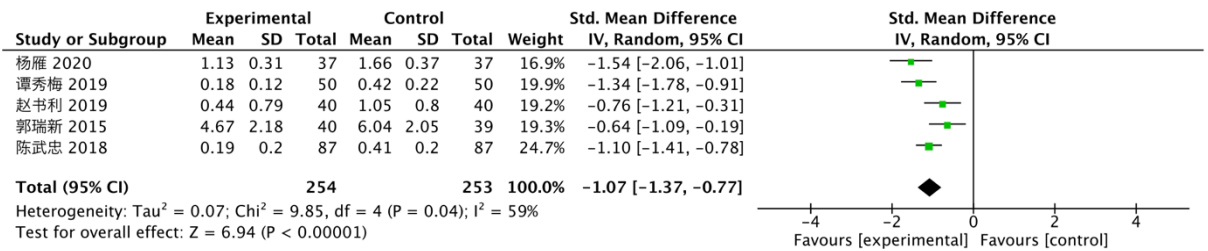


Figure 9. Meta-analysis forest plot of the post-treatment 24h urine protein level

图 9. 治疗后 24 h 尿蛋白水平 Meta 分析森林图

4.4. 不良母婴结局

4.4.1. 胎盘早剥发生率

5 篇文献对比了两组的胎盘早剥发生率, 共计 581 例。异质性检验显示各研究间同质性良好($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 选用固定效应模型分析。结果显示观察组的胎盘早剥发生率低于对照组, 但差异无统计学意义[RR = 0.52, 95% CI (0.20, 1.32), $P = 0.17$]. 见图 10。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。

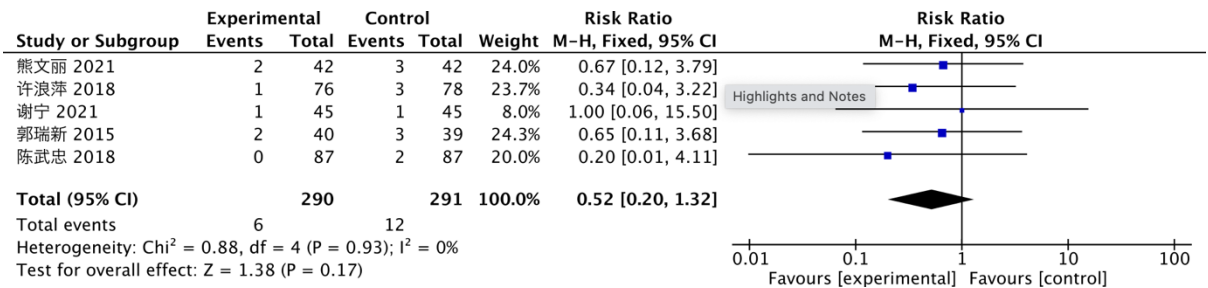


Figure 10. Meta-analysis forest plot of the placental abruption incidence rate

图 10. 胎盘早剥发生率 Meta 分析森林图

4.4.2. 剖宫产发生率

7 篇文献对比了两组的剖宫产发生率, 共计 1022 例。异质性检验显示各研究间具有高度异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 90\%$), 故选用随机效应模型分析。结果显示观察组剖宫产发生率低于对照组, 差异具有统计学意义[RR = 0.52, 95% CI (0.30, 0.93), $P = 0.03$], 提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在减低剖宫产

发生率方面优于单纯西医药治疗。亚组分析后，7 天组、14 天组的同质性良好。亚组分析结果显示各组无论疗程长短，杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 较单纯西医药治疗更能减低剖宫产发生率，7 天组、14 天组的差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 3 个亚组的 RR 相差较大，但差异无统计学意义($P = 0.60$, $I^2 = 0\%$)。见图 11。将亚组分析中的分组元素(疗程)作为协变量行 Meta 回归分析，得出 P 值 = 0.212，差异无统计学意义。见图 12。说明疗程长短对异质性无显著影响，此处的异质性可能由其他因素导致。对入组研究进行敏感性分析，通过逐一剔除法发现“许浪萍 2018”这篇文献，数据敏感性高，异质性较大。若将其剔除后剩余文献的总体异质性显著下降($P = 0.76$, $I^2 = 0\%$)，选用固定效应模型合并效应量。结果显示观察组剖宫产发生率低于对照组，差异具有统计学意义[RR = 0.47, 95% CI (0.37, 0.60), $P < 0.00001$]。敏感性分析提示研究结果的稳定性较差。

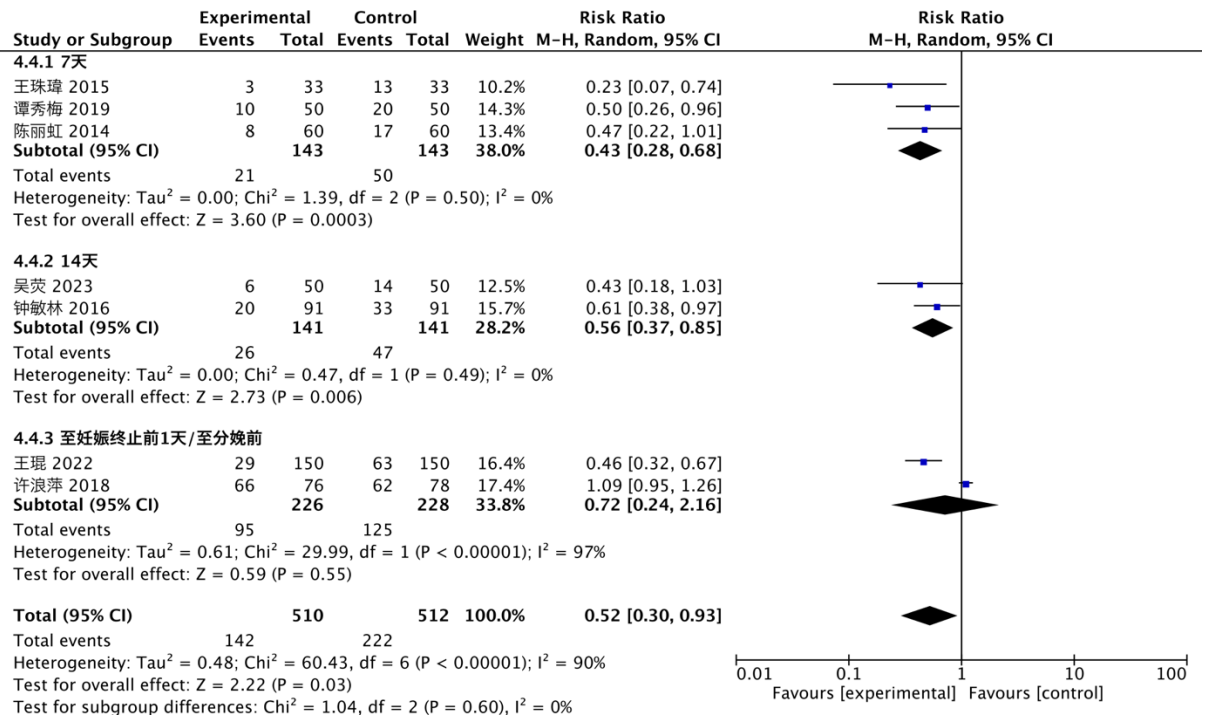


Figure 11. Meta-analysis forest plot of the caesarean section incidence rate
图 11. 剖宫产发生率 Meta 分析森林图

Meta-regression					Number of obs =	7
REML estimate of between-study variance					tau2 =	.1199
% residual variation due to heterogeneity					I-squared_res =	74.35%
Proportion of between-study variance explained					Adj R-squared =	19.71%
With Knapp-Hartung modification						
_ES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]	
course	.1890453	.1321088	1.43	0.212	-.1505512	.5286418
_cons	-1.043158	.3796578	-2.75	0.040	-2.019099	-.0672168

Figure 12. Meta-regression
图 12. Meta 回归分析

4.4.3. 产后出血发生率

5 篇文献对比了两组的产后出血发生率，共计 566 例。异质性检验显示各研究间同质性良好($P = 0.66$, $I^2 = 0\%$)，选用固定效应模型分析。结果显示观察组的产后出血发生率低于对照组，差异具有统计学意义

[RR = 0.28, 95% CI (0.12, 0.64), P = 0.002], 提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在减低产后出血发生率方面优于单纯西医药治疗。见图 13。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。

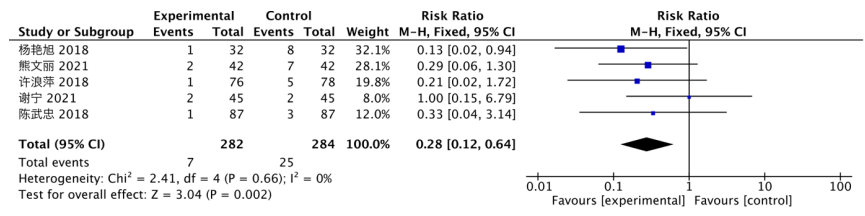


Figure 13. Meta-analysis forest plot of the postpartum hemorrhage incidence rate
图 13. 产后出血发生率 Meta 分析森林图

4.4.4. 胎儿窘迫发生率

5 篇文献对比了两组的胎儿窘迫发生率, 共计 689 例。异质性检验显示各研究间同质性良好(P = 0.82, I² = 0%), 选用固定效应模型分析。结果显示观察组的胎儿窘迫发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 [RR = 0.29, 95% CI (0.15, 0.58), P = 0.0005], 提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在减低胎儿窘迫发生率方面优于单纯西医药治疗。见图 14。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。

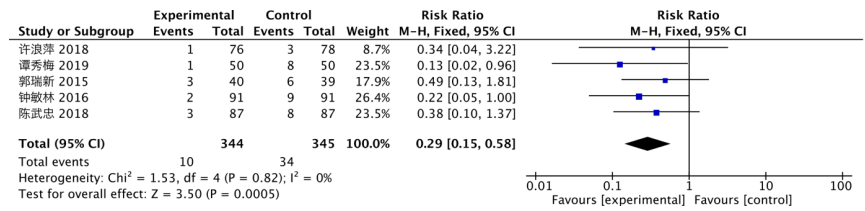


Figure 14. Meta-analysis forest plot of the fetal distress incidence rate
图 14. 胎儿窘迫发生率 Meta 分析森林图

4.5. 不良反应发生率

10 篇文献对比了两组的不良反应发生率, 但其中一篇只列明了各种不良反应及并发症的出现概率, 而无观察组和对照组各组分别发生不良反应的总人数[17], 故最终只纳入 9 篇文献作分析, 共计 1132 例。异质性检验显示各研究间同质性良好(P = 0.87, I² = 0%), 选用固定效应模型分析。结果显示观察组的不良反应发生率低于对照组, 但差异无统计学意义[RD = -0.01, 95% CI (-0.04, 0.02), P = 0.53]。见图 15。对入组研究进行敏感性分析, 逐一剔除文献后合并结果未有明显改变, 提示分析结果较为稳定。

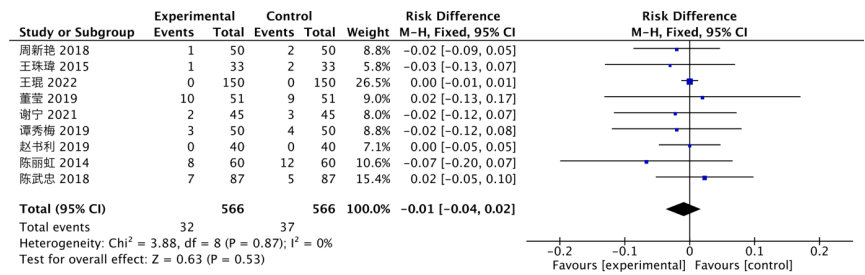


Figure 15. Meta-analysis forest plot of the adverse reaction incidence rate
图 15. 不良反应发生率 Meta 分析森林图

4.6. 发表偏倚分析

治疗总有效率、治疗后收缩压水平、治疗后舒张压水平的漏斗图均显示两侧散点呈偏态分布且过于分散，为不对称状态；且 Egger's 检验结果表明治疗总有效率、治疗后收缩压水平、治疗后舒张压水平的 P 值分别为 $P < 0.001$ 、 $P = 0.012$ 、 $P = 0.028$ ，P 值均 < 0.05 ，故均提示纳入研究可能存在发表偏倚。见图 16~18。

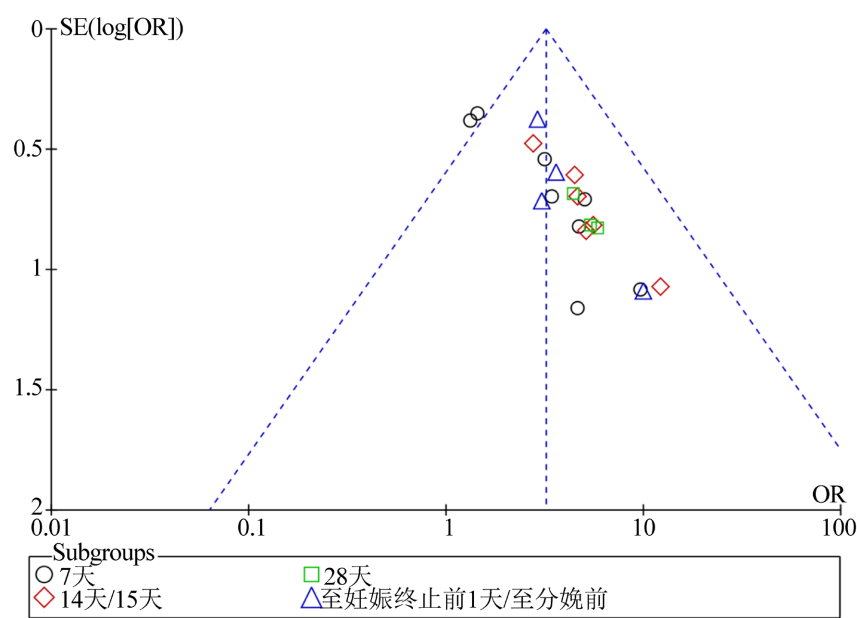


Figure 16. Funnel plot of the total effective rate of treatment
图 16. 治疗总有效率的漏斗图

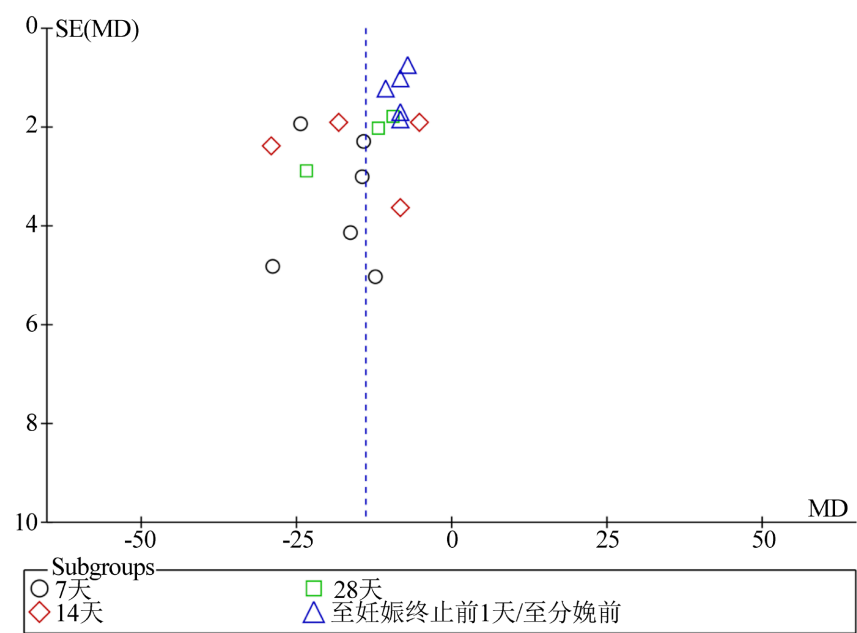


Figure 17. Funnel plot of the post-treatment systolic blood pressure
图 17. 治疗后收缩压水平的漏斗图

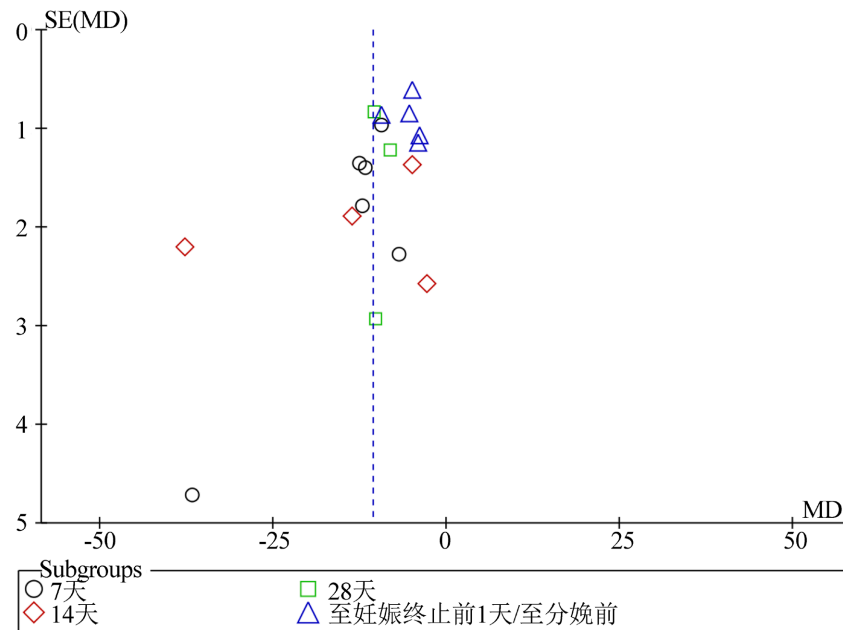


Figure 18. Funnel plot of the post-treatment diastolic blood pressure
图 18. 治疗后舒张压水平的漏斗图

5. 讨论

5.1. Meta 分析结果讨论

本研究共纳入 24 篇 RCT 文献，通过 Meta 分析比较杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的有效性及安全性。研究结果显示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 在提高治疗总有效率，降低收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白水平，减低不良母婴结局(包括胎盘早剥、剖宫产、产后出血、胎儿窘迫)、不良反应发生率方面均优于单纯西医药治疗。惟胎盘早剥、不良反应发生率的差异未见统计学意义。部分结局指标亦具有较高的异质性，评价结果可能存在发表偏倚。

5.1.1. HDP 的病因病机及结局

HDP 的发病存在多因素、多机制、多通路的致病性质[40]，但其病因及发病机制至今尚未完全阐明，目前主要学说为滋养细胞浸润异常、免疫因素、血管内皮细胞受损、遗传因素、营养缺乏等。现就目前研究结果，对各 HDP 相关临床表现的病机分述如下：

有学者提出的“两阶段”学说是目前较为公认的 HDP 的发病机制：第一阶段为胎盘浅着床及子宫螺旋动脉重铸障碍。HDP 患者绒毛外滋养细胞的浸润能力受损，造成胎盘浅着床，且子宫螺旋小动脉重铸的深度仅达蜕膜层，子宫螺旋小动脉的重铸不足使其管径为正常妊娠的 1/2，血管阻力因而增大，胎盘血流灌注量减少。胎盘缺血缺氧，引发胎盘氧化应激和炎症反应，从而释放多种胎盘因子。第二阶段为胎盘因子进入母体血液循环，激活全身炎症反应，导致血管内皮细胞损伤，全身小动脉痉挛，血压继而升高，并可引起一系列多样化的临床表现[41]-[43]。

HDP 可累及全身各系统，其中以肾损伤最常见，也是最先出现的[44] [45]。HDP 患者肾脏小动脉痉挛使肾血流灌注下降，肾小球滤过率降低，内皮细胞受损，基底细胞膜破损，滤孔增大，且血管通透性增加，血浆蛋白从而大量渗漏，导致 24 h 尿蛋白水平升高[44] [46]。

HDP 是产科的危重症，可致不良母婴结局。多项研究发现 HDP 与胎盘早剥密切相关，妊娠期血压的

升高增加了胎盘早剥的风险[47]-[50]。胎盘早剥是妊娠 20 周之后,正常位置的胎盘在胎儿娩出前部分或全部从子宫壁剥离。其发病率约为 0.46%~2.1% [51] [52],而 HDP 患者发生胎盘早剥的几率约为普通孕妇的 5 倍[53] [54]。病机为 HDP 患者宫底蜕膜螺旋小动脉痉挛,出现粥样硬化病变,远端毛细血管坏死、破裂和出血,血流至底蜕膜层与胎盘之间,聚集成胎盘后血肿,使胎盘与子宫壁分离而致。而胎盘早剥可致产后出血、休克、DIC 等[52]-[55];还使胎盘灌注不足,引起胎儿生长受限、胎儿窘迫、胎死宫内等不良妊娠结局,增加母婴围产期的死亡率[55]。

HDP 是导致产后出血的独立危险因素之一[56],荟萃分析指出 HDP 患者为产后出血的高危人群,发病风险显著高于正常孕妇[57] [58]。产后出血为胎儿娩出后 24 小时内产妇出血量超过 500 毫升。虽然现有关 HDP 引致产后出血的发病机制的研究尚不充分,但目前有研究指出凝血功能障碍、宫缩无力是导致 HDP 患者产后出血的重要原因[59] [60]。凝血功能障碍方面,HDP 患者血管内皮细胞受损、免疫功能异常,均使其体内凝血-纤溶系统失衡,诱发产后出血[61]-[63]。宫缩无力方面,HDP 患者血管内皮细胞损伤,全身小动脉痉挛,子宫螺旋小动脉灌注不足,子宫长期处于慢性缺氧的状态,使其缩宫素受体减少,故在分娩过程中,HDP 患者的子宫肌肉因对缩宫素的反应性降低,导致产后子宫肌张力减退,宫缩乏力,继而引致产后出血[64]。此外,如前所述,HDP 常见的不良妊娠结局之一为胎盘早剥,其亦可继而引发产后出血[65],此因剥离面的血窦难以迅速闭合,故增加了产后出血的风险[66]。

HDP 患者全身小血管痉挛,胎盘灌注不足,胎盘缺血缺氧,导致胎儿窘迫[67] [68]。胎儿窘迫在 HDP 不良妊娠结局中的发生率约为 17%~18% [67] [69]。

5.1.2. HDP 的西医诊疗

西医常规治疗的基本原则为休息镇静、积极降压、预防抽搐及其复发、有指征地利尿及纠正低蛋白血症、密切监测母胎情况以预防和及时治疗严重并发症、适时终止妊娠,并治疗相关的基础疾病[40] [70] [71],但有局限性[5] [72] [73]。

妊娠期较为安全的常用口服降压药首选拉贝洛尔、硝苯地平,但有支气管哮喘征、心传导阻滞未安装起搏器、慢性心力衰竭等病史的孕妇禁用拉贝洛尔;而硝苯地平起效快、降压幅度大,但可引起心跳加快、头痛等不良反应[40] [70]。

硫酸镁是治疗子痫、预防抽搐复发的一线药物[40]。硫酸镁能抑制中枢系统,使骨骼肌松弛而解痉;还能阻止钙离子内流,以舒张外周血管平滑肌,使血管扩张,降低血压[74]。但有研究显示硫酸镁单一使用的降压效果不理想,需与其他药物联合使用,而且可致恶心、呕吐、心慌等副作用,其安全范围还较小,治疗和中毒剂量非常接近,故需慎用[75]-[77]。

子痫前期孕妇经积极治疗后,若出现母儿状况无改善,或病情持续进展,或达到一定孕周,则应考虑终止妊娠,而剖宫产术是迅速终止妊娠的手段[40]。

5.1.3. 中医药治疗 HDP 的优势及药理学认识

中医药治疗 HDP 具有多成分、多靶点、多通路的特点[9]。杞菊地黄汤中的枸杞子滋补肝肾,菊花疏风清热、平肝明目;熟地黄滋阴补血、益肾填精,山茱萸滋肾益肝、涩精固脱,山药健脾益肾,三药配伍能滋补肝脾肾三阴;泽泻利水渗湿泄浊,茯苓健脾淡渗利湿,牡丹皮清肝泻火凉血,三药合用能泄湿浊、清虚火,全方共奏补肝益肾,滋阴潜阳之效。

多项现代药理研究均表示杞菊地黄汤在治疗 HDP 中能发挥:(1) 抗炎、调节机体免疫、抗氧化;(2) 修复和保护血管内皮细胞、缓解血管痉挛;(3) 降压;(4) 减轻肾损伤、降低尿蛋白水平;(5) 改善循环、促进胎盘血供等作用,以缓解 HDP 临床症状、改善不良妊娠结局。现就杞菊地黄汤的作用分述如下:

1) 抗炎、调节机体免疫、抗氧化

辅助性 T 细胞(helper T cell, Th cell)中的 Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等具有免疫杀伤作用的细胞因子,可损伤胎盘组织,抑制胚胎的生长发育;而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等具有免疫保护作用的细胞因子,可抑制 Th1 型免疫应答,减少炎症反应,增强母胎免疫耐受能力[11] [24] [29]。正常妊娠时,孕妇体内存在的 Th2 细胞偏倚现象起保护作用以维持妊娠。

但 HDP 患者存在 Th1/Th2 细胞因子免疫失衡的状态,不但可致子宫螺旋小动脉重铸障碍,且促炎细胞因子会上调炎症反应[11] [24] [32] [78]。此外,HDP 患者体内 SOD 等抗氧化酶的含量和活性下降,而 MDA、LPO 等过氧化产物大量生成,导致氧化应激失衡[79]。这些因素均可损伤血管内皮细胞,引发 HDP。

杞菊地黄汤中的枸杞子、菊花、熟地黄含有如枸杞多糖、类黄酮、熟地黄多糖、梓醇等成分,有助抗炎、降低炎症因子水平、清除氧自由基;山茱萸所含的山茱萸多醣可抗炎和调节免疫;山药也含有多种可调节免疫的活性成分[19] [24]。

研究发现在 HDP 患者中,观察组经杞菊地黄汤加减联合西药治疗后:血清 IFN- γ 、TNF- α 水平下降,且低于西医治疗的对照组,而血清 IL-4、IL-10 水平上升,且高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$) [11] [24] [28] [32];体内的 SOD 水平有所提升,MDA、LPO 水平有所降低,且均优于单纯西医治疗,差异具有统计学意义($P < 0.05$) [19]。结果显示杞菊地黄汤有抗炎、调节机体免疫、抗氧化的作用,可纠正 HDP 患者体内的炎症反应、免疫失衡、氧化应激失衡的状态。

2) 修复和保护血管内皮细胞、缓解血管痉挛

血管内皮细胞分泌血管收缩因子 ET 和血管舒张因子 NO,而 vWF 经血管内皮细胞合成,此三者均参与了血管内皮功能的调节[19] [28]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)可刺激血管内皮细胞增殖、促进血管生成,故能修复受损的血管内皮[29] [78] [80]。但当炎症、缺氧等因素影响血管时,血管内皮细胞可释放 sFlt-1, sFlt-1 与 VEGF 结合以阻断 VEGF 的生物活性,从而抑制血管内皮修复[29] [80] [81]。此外,由于孕妇对叶酸及维生素 B12 的生理需求大增,故易出现叶酸及维生素 B12 缺乏,引起 Hcy 向蛋氨酸转化障碍,形成高 Hcy 血症,而 Hcy 分子具有高度反应性,自身氧化生成氧自由基和过氧化物,亦会损伤血管内皮细胞及其功能[28] [80]。

HDP 患者体内血管内皮细胞受损,血管舒缩因子失衡,ET-1 分泌增加、NO 分泌减少;vWF、sFlt-1、Hcy 水平升高;而 VEGF 表达下调,均能加剧损伤内皮细胞,导致全身小动脉痉挛,血压升高[19] [24] [28] [29] [31] [78] [80]-[82]。

杞菊地黄汤中的枸杞子、菊花、熟地黄等含有多种抗炎、促修复成分,有助修复和保护受损的血管内皮细胞;牡丹皮中含有的丹皮酚、丹皮酚磺酸钠等成分有助扩张血管[18]。

多项研究发现在 HDP 患者中,观察组经杞菊地黄汤加减联合西药治疗后,体内的 NO、VEGF 水平升高,而 ET-1、vWF、sFlt-1、Hcy 水平降低,且均优于西医治疗的对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$) [19] [24] [28] [29]。结果表明杞菊地黄汤能有效修复并保护血管内皮细胞,调节内皮功能,以缓解血管痉挛。

3) 降压

综上,杞菊地黄汤通过抗炎、调节机体免疫、抗氧化作用,纠正 HDP 患者体内的炎症反应、免疫失衡、氧化应激失衡的状态,从而减少其对血管内皮细胞的损伤,并能修复及保护血管内皮细胞,改善血管内皮功能,缓解小动脉痉挛,舒张动脉血管,减低血管外周阻力,从而降低血压。

纳入本研究中且以收缩压和舒张压水平变化为结局指标的 RCT 文献共 18 篇,各 RCT 研究的结果均分别显示在 HDP 患者中,观察组经杞菊地黄汤加减联合西药治疗后,血压有所下降,且下降程度较西医治疗的对照组显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$) [16] [17] [20]-[30] [34] [35] [37]-[39]。而本 Meta 分

析的结果亦表示在 HDP 患者中,以杞菊地黄汤加减联合西药治疗的观察组,在降低收缩压和舒张压水平方面优于单纯西医药治疗,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

4) 减轻肾损伤、降低尿蛋白水平

尿 MA、尿 $\beta 2$ -MG、CysC 是反映早期肾功能损伤的指标,而 Cr、BUN 在肾功能严重损伤时才有显著变化[28] [83]。HDP 还常累及肾脏致患者的 24 h 尿蛋白水平升高。

杞菊地黄汤可缓解肾脏小动脉痉挛,并修复受损的内皮细胞,调节肾脏血管内皮功能,减轻肾损伤,改善肾功能,故有助降低与肾损伤相关的肾功能指标、尿蛋白的水平[20] [28] [84]。

多项研究表示杞菊地黄汤加减联合西药能降低 HDP 患者的尿 MA [17] [18] [20]、尿 $\beta 2$ -MG [17] [20]、CysC [28]、Cr [18] [34]、BUN [18] [20] [34]等水平,且各项指标水平的下降程度优于单纯西医药治疗,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。纳入本研究中且以 24 h 尿蛋白水平变化为结局指标的 RCT 文献共 5 篇,各 RCT 研究的结果均显示经杞菊地黄汤加减联合西药治疗后,观察组 HDP 患者的 24 h 尿蛋白水平均有下降,且下降幅度较西医药治疗的对照组大,差异具有统计学意义($P < 0.05$) [23] [30] [32] [35]。而本 Meta 分析的结果亦显示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP,在降低 24 h 尿蛋白水平方面优于单纯西医药治疗,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

5) 改善循环、促进胎盘血供

正常妊娠时,随着孕周增加,血流速度会增大呈低阻高流状态,表现为子宫动脉血流动力学参数水平逐渐降低,使胎盘血流灌注增加,以满足胎儿生长发育的需求[85] [87]。但 HDP 患者由于胎盘浅着床和子宫螺旋小动脉重铸不足,加之血管内皮细胞受损,动脉痉挛等,使胎盘血流灌注量下降,胎盘缺血缺氧,影响胎儿的生长发育,最终可引起胎儿窘迫,甚至围产儿死亡等不良妊娠结局[26] [85] [90]。

HDP 患者的子宫动脉血流动力学参数[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩末期峰值/舒张末期峰值(S/D 比值)] [86] [87] [89]、胎盘动脉血流动力学参数[胎盘脐动脉血流 PI、RI、S/D 比值] [85] [89] [91]的水平高于正常孕妇,且其水平随病情程度增加而逐渐升高;而胎盘动脉血流动力学参数[时间平均流速] [85] [90]、胎盘血流灌注参数[胎盘血管化指数、血流指数、血管化血流指数] [86] [87] [89] [91]的水平低于正常孕妇,且其水平随病情程度增加而逐渐降低,这些参数均为反映子宫胎盘血供的重要指标。

杞菊地黄汤可改善循环,促进胎盘血供,增加胎盘血流灌注,改善子宫环境,为胎盘着床稳定、胎儿发育提供良好的条件,从而降低不良妊娠结局[92] [94]。

研究发现在 HDP 患者中,观察组经杞菊地黄汤加减联合西药治疗后,胎盘脐动脉血流 PI、RI、S/D 比值的水平均有所下降,且低于西医药治疗的对照组[26] [32],其中一项研究的差异具有统计学意义($P < 0.05$) [26];不良妊娠结局方面,观察组的胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、剖宫产、新生儿窒息的发生率也均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$) [26] [32]。

6) 中西医结合治疗的协同作用

本 Meta 研究结果提示杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的疗效优于单纯西医药治疗。但目前应用杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 时,有关杞菊地黄汤中各中药的成分及其功效、各中药配伍应用的协同作用、中药和西药各成分结合使用的协同作用等的研究尚较少,故中西医结合治疗的具体作用机制仍有待更多现代药理的研究。

5.2. 临床意义

HDP 可严重威胁母婴健康及生命安全,因妊娠期的特殊性,加之目前尚未完全明确其病因病机,使西医处于对症治疗的阶段,而部分治疗方法及其疗效仍存在争议,药物的不良反应和毒副作用也较大,可累及靶器官,并增加不良妊娠结局的风险[5] [72] [73]。在西医药常规治疗的基础上加用杞菊地黄汤加

减方,可发挥中医药的特色和优势,更能改善临床症状,提升临床疗效,降低并发症、不良妊娠结局的发生率,还能减低不良反应及毒副作用[11] [19] [25] [92]。中西医结合治疗可共奏增效减毒的协同效应,为临床治疗 HDP 提供新思路。

5.3. 局限性

通过本次研究发现相关的文献大多缺乏严谨的研究方案设计、严格的质量控制标准,使本研究存在一定的局限性,从而影响研究结果的可靠性、可比性。

部分纳入的文献未描述具体的随机分组方法,全部文献均未明确分配隐匿方法、盲法的运用,故存在较高的偏倚风险,纳入文献的质量不高。今后的 RCT 应有更严谨的研究方案设计。

部分纳入的文献无明确的诊断标准、诊断标准依据、纳入标准、排除标准,且样本数量相对较少,这些因素均影响本研究结果的可靠性及可比性。此外,中医强调辨证论治,本研究只有 5 篇文献提及中医证型为阴虚肝旺证[23] [24] [26] [28] [32],惟大部分所纳入研究的诊断及纳入标准未考虑具体的中医证型,中医药治疗若未能方证结合,可影响临床疗效。因此研究文献应有严格的质量控制标准,需采用国际或国家公认的中西医诊断标准,列明其依据,按研究需要详细列明纳入及排除标准,严格按照纳排标准收治病例,并提供研究试验前样本含量的估算,以确保研究的质和量,为临床提供客观可靠的证据。

本研究的结局指标结果存在一定的异质性。中药方剂的具体药物加减、药量等不一致;西药的生产厂家、剂型、药品规格、用法用量、给药方式等不一致;疗程长短不同,病情轻重程度不一致等因素,可使各入组研究间的异质性较高,影响研究结果的可靠性和可比性。

作为临床研究,超过半数纳入的文献未提及不良反应发生率,故难以评估治疗的临床安全性。建议结局指标中应包括不良反应发生率,并详细报告不良反应的具体症状及例数,以利于对临床治疗的安全性作出评价。

6. 结论

杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的疗效优于单纯西医药治疗。惟存在纳入文献质量不高、试验设计存在不足、部分结局指标具有较高的异质性、评价结果可能存在发表偏倚等因素,故需对此结论需持审慎态度。展望今后国内外能严格按照 RCT 的研究标准,进一步开展多中心、大样本、高质量且符合中医特色的临床研究,为杞菊地黄汤加减联合西药治疗 HDP 的临床有效性和安全性提供更客观可靠的证据支持。

参考文献

- [1] 杨宁,李玉明.《国际高血压学会 2020 国际高血压实践指南》解读:妊娠高血压疾病[J].中华高血压杂志,2020,28(9): 812-814.
- [2] 温丽,郭珍,胡际东,等.汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学及发病机制研究[J].医学研究杂志,2017,46(5): 128-131.
- [3] 张静,王光允,张秀梅,等.妊娠高血压疾病与血管细胞黏附因子相关性的研究[J].临床和实验医学杂志,2015,14(15): 1267-1269.
- [4] Khan, K.S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A.M. and Van Look, P.F. (2006) WHO Analysis of Causes of Maternal Death: A Systematic Review. *The Lancet*, **367**, 1066-1074. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68397-9)
- [5] 李婕,蒋卫民,李海涛,等.中医药治疗妊娠期高血压疾病的研究进展[J].辽宁中医杂志,2016,43(5): 1110-1112.
- [6] 齐茹,菅丽己.妊娠期高血压病血浆 microRNA-126 水平与中医证候及体质分布关系研究[J].四川中医,2022,40(1): 69-73.
- [7] 蒋文凤,范长秋.妊娠期高血压疾病子病前期辨证分型荟萃分析[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(7): 799-800.

- [8] 王景尚, 刘晓巍, 王昕, 等. 中医药治疗产科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 206-218.
- [9] 郑德洙, 姜钧文. 妊娠期高血压疾病的中医研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(6): 74-77.
- [10] 谷少华, 刘巧方, 李向南. 杞菊地黄丸对肝肾阴虚证型妊娠期高血压疾病血清因子水平的影响及机制探究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 248-251+290.
- [11] 李艳芳, 朱玲, 柯晓燕, 等. 杞菊地黄丸对肝肾阴虚型先兆子痫预防作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4): 38-41.
- [12] 李敏霞. 西医联合杞菊地黄丸治疗妊娠期高血压子痫前期效果分析[J]. 甘肃科技, 2022, 38(22): 91-93.
- [13] 袁庆婷, 周东霞, 庞敏, 等. 中西医结合治疗妊娠期高血压疾病的系统评价[J]. 光明中医, 2017, 32(1): 118-120.
- [14] 蔡晓晓, 王甜, 朱丽红. 中西医结合治疗妊娠期高血压疾病的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1559-1562+1589.
- [15] Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., *et al.* (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 (Updated August 2024). Cochrane. <http://www.cochrane.org/handbook>
- [16] 滕德晶. 杞菊地黄汤治疗妊娠期高血压病临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(6): 105-107.
- [17] 吴荧. 杞菊地黄汤加减结合西药治疗妊娠期高血压的疗效分析[J]. 智慧健康, 2023, 9(20): 150-153.
- [18] 周新艳. 杞菊地黄汤治疗妊娠高血压综合征的临床效果分析[J]. 医药前沿, 2018, 8(34): 24-25.
- [19] 孟菲, 杨柳, 杨娜, 等. 杞菊地黄汤加减联合拉贝洛尔治疗重度妊娠期高血压的效果及对患者 miR-206、GATA-3、氧化应激指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(24): 117-120.
- [20] 杨东艳, 田颖. 杞菊地黄汤治疗妊娠高血压综合征的临床疗效[J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 387-389.
- [21] 杨艳旭, 杜云. 加味杞菊地黄汤联合硫酸镁注射液对妊娠期高血压综合征患者血压控制及母婴结局影响[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(1): 139-142.
- [22] 杨阳. 中西医结合治疗妊娠高血压患者的临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(20): 106-107.
- [23] 杨雁. 杞菊地黄汤加味联合盐酸拉贝洛尔治疗子痫前期(阴虚肝旺证)的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(17): 82-83+96.
- [24] 熊文丽. 加味杞菊地黄汤联合硫酸镁与拉贝洛尔治疗子痫前期阴虚肝旺证患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(8): 73-75.
- [25] 王珠玮, 毛红英, 卢江炜, 等. 杞菊地黄汤加减联合拉贝洛尔片治疗妊娠期高血压临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(10): 128-130.
- [26] 王琨, 魏珂, 马阳. 杞菊地黄汤联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压患者的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(8): 95-98.
- [27] 董莹, 周勤英. 加味杞菊地黄汤联合尼卡地平治疗妊娠期高血压 51 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(15): 101-103.
- [28] 许浪萍, 潘群玉, 陈艳丹. 加味杞菊地黄汤辨治妊娠期高血压-子痫前期对妊娠结局的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 196-201.
- [29] 谢宁, 李红己, 韩晓云. 加味杞菊地黄汤联合西药治疗子痫前期疗效及对患者外周血 sFlt/PlGF 和妊娠结局的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(9): 1189-1192.
- [30] 谭秀梅, 张龄玉, 邹秀玲, 等. 杞菊地黄汤联合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征患者的效果评价[J]. 世界复合医学, 2019, 5(1): 127-129.
- [31] 赵书利. 加味杞菊地黄丸联合辅助西医治疗重度子痫前期与子痫型妊娠期高血压[J]. 临床研究, 2019, 27(3): 9-10.
- [32] 郭瑞新, 胥文萍, 刘以欣. 自拟中药联合西药治疗早发型重度子痫前期的临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(7): 1283-1285+1313.
- [33] 郭金凤. 杞菊地黄汤加减结合西药治疗妊娠高血压疗效观察[J]. 饮食保健, 2017, 4(27): 133-134.
- [34] 钟敏林. 杞菊地黄汤联合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征患者疗效评价[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(24): 145-146.
- [35] 陈武忠, 郑建琼. 杞菊地黄汤结合西药治疗妊娠期高血压的临床效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(3): 223-225.
- [36] 陈丽虹, 杨欣. 杞菊地黄汤加减联合西药治疗妊娠期高血压 60 例[J]. 中国药业, 2014, 23(16): 105-107.

- [37] 陆岩. 中西医结合治疗重度子痫前期与子痫型妊娠高血压[J]. 中国保健营养, 2020, 30(8): 311-312.
- [38] 顾燕. 中西医结合治疗妊娠高血压疾病的疗效[J]. 中外女性健康研究, 2015(11): 178+186.
- [39] 马耐娟, 张桂英, 贡珊, 等. 探讨中药汤剂联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压患者的临床效果[J]. 医学美容, 2020, 29(18): 107.
- [40] 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.
- [41] 郝芹芳. 妊娠期高血压疾病的高危因素及病因研究(综述) [J]. 中国城乡企业卫生, 2009(6): 97-99.
- [42] 陈军, 刘志超, 朱大伟. 干预措施在预防子痫前期中作用的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(11): 832-835.
- [43] Kadyrov, M., Kingdom, J.C.P. and Huppertz, B. (2006) Divergent Trophoblast Invasion and Apoptosis in Placental Bed Spiral Arteries from Pregnancies Complicated by Maternal Anemia and Early-Onset Preeclampsia/Intrauterine Growth Restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **194**, 557-563. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.07.035>
- [44] 王霞红, 徐先明. 尿蛋白在妊娠期高血压疾病中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4668-4672.
- [45] 姜艳艳, 张秀果. 妊娠期高血压疾病尿微量白蛋白/肌酐比值与 24h 尿蛋白定量的相关性[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(12): 1597-1598+1616.
- [46] 程琪辉, 林晓峰. 妊娠期高血压疾病患者 24h 尿蛋白含量与动态血压的关系[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(3): 354-355.
- [47] 汪文昕, 汪若兰, 方媛媛, 等. 妊娠期高血压疾病单胎妊娠并发胎盘早剥的风险预测[J]. 中华全科医学, 2024, 22(8): 1367-1370.
- [48] Schur, E., Baumfeld, Y., Rotem, R., Weintraub, A.Y. and Pariente, G. (2022) Placental Abruption: Assessing Trends in Risk Factors over Time. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **306**, 1547-1554. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06638-6>
- [49] Guo, Q., Feng, P., Yu, Q., Zhu, W., Hu, H., Chen, X., et al. (2020) Associations of Systolic Blood Pressure Trajectories during Pregnancy and Risk of Adverse Perinatal Outcomes. *Hypertension Research*, **43**, 227-234. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0350-3>
- [50] Fishel Bartal, M. and Sibai, B.M. (2022) Eclampsia in the 21st Century. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, S1237-S1253. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.037>
- [51] 张慧丽, 孙雯, 朱泳锴, 等. 高龄孕妇产前并发胎盘早剥妊娠结局分析[J]. 中华产科急救电子杂志, 2021, 10(3): 160-164.
- [52] 谢君. 妊娠期高血压疾病并发胎盘早剥对妊娠结局的影响[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(23): 4-6+33.
- [53] 方立平. 妊娠期高血压合并胎盘早剥的临床特征及母婴结局分析[J]. 药品评价, 2019, 16(19): 27-28.
- [54] 张桂丽. 妊娠期高血压疾病伴胎盘早剥对妊娠结局的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(36): 55-56.
- [55] 王娜娜, 唐增军, 于璨, 等. 妊娠期高血压疾病患者发生胎盘早剥预测模型的建立与评价[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(10): 752-755.
- [56] 薛志琴. 产后出血的危险因素分析与防控策略探讨[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(2): 513-518.
- [57] Ende, H.B., Lozada, M.J., Chestnut, D.H., et al. (2021) Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*, **137**, 305-323. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004228>
- [58] Durmaz, A. and Komurcu, N. (2018) Relationship between Maternal Characteristics and Postpartum Hemorrhage: A Meta-Analysis Study. *Journal of Nursing Research*, **26**, 362-372. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000245>
- [59] 赵菁, 徐杨, 丛雪, 等. 产后出血预警评估指标体系的构建[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(5): 654-657.
- [60] 程琳, 刘震, 兰萌, 等. 产后出血 74 例病因及危险因素分析[J]. 武警医学, 2018, 29(7): 725-727.
- [61] 朱卫红, 徐海燕, 王欢. 血清 AT-III、sCD40L、TIMP-1 水平对妊娠期高血压疾病产后出血的预测价值[J]. 淮海医药, 2025, 43(1): 9-12.
- [62] 孙素琴. D-D、PLT 对妊娠期高血压患者剖宫产术后静脉血栓栓塞和产后出血的评估价值[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(10): 1529-1531.
- [63] 王爱华, 杨奕梅, 孙宇, 等. 血浆 PDW、D-二聚体、纤维蛋白原在妊娠期高血压患者产后出血中的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2531-2535.
- [64] 曹品, 王蕾蕾. 足月妊娠期高血压及非重度子痫前期孕妇引产后严重产后出血的危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(9): 689-693.

- [65] 季燕雯, 陈先侠, 王海霞, 等. 早发型病前期不良妊娠结局的影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1590-1594.
- [66] 黄毅, 蔡婉婉, 林嬉. 妊娠期高血压疾病产妇产后出血影响因素分析及回归预测模型建立[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(17): 3248-3252.
- [67] 朱玲, 蔡婷婷. 超声监测胎儿血流动力学对妊娠期高血压疾病孕妇胎儿窘迫的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(22): 4498-4501.
- [68] 任玮玮, 马宝杰, 苗丽竺. 妊娠期高血压疾病对妊娠结局影响的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(5): 98-99.
- [69] 庞静, 聂红艳, 陈伟伟, 等. 妊娠期高血压疾病产妇产子宫动脉和胎儿脐动脉超声参数预测妊娠结局的临床价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(1): 77-80+97.
- [70] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 195-204.
- [71] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血压管理中国专家共识(2021) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(11): 737-745.
- [72] 祝娜, 沙子珺, 贺建武, 等. 基于网络药理学和分子对接的钩藤-杜仲药对治疗妊娠高血压病的潜在作用价值发现与研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22): 5393-5402.
- [73] 段涛. 妊娠期高血压疾病的热点问题讨论[J]. 现代妇产科进展, 2004(6): 401-405.
- [74] 蒙亮霞. 硫酸镁联合小剂量阿司匹林对妊娠期高血压疾病的治疗效果[J]. 婚育与健康, 2025, 31(1): 100-102.
- [75] 王丽丽, 井晓林, 高永玲. 不同药物配伍对妊娠期高血压疾病预防及治疗的临床研究[J]. 系统医学, 2017, 2(14): 96-98.
- [76] 李晓娟. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压患者的效果[J]. 中国民康医学, 2025, 37(3): 68-70.
- [77] 林祥波, 胡晓玲, 甘巧雯, 等. 硝苯地平和硫酸镁注射液联合用于妊娠期高血压疾病孕妇治疗的有效性安全性[J]. 中外医学研究, 2024, 22(31): 46-49.
- [78] 彭楚喻, 刘博, 张怡波, 等. 血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平与妊娠期高血压疾病患者预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(2): 274-279.
- [79] 张倩, 张平, 李力. 心痛定联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者血液流变学、氧化应激及炎症内皮因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(13): 1007-1010.
- [80] 刘群, 李传敏, 王敏, 等. 妊娠期高血压病患者血浆同型半胱氨酸、叶酸、血管内皮生长因子变化及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(6): 630-632.
- [81] 范立叶, 代秀云, 张兰芹, 等. 血清 VEGF、sFlt-1、NO 在妊娠期高血压疾病患者中的表达水平及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(7): 85-87.
- [82] 席伟, 王建生, 张明洁. 丹参川芎嗪注射液治疗妊娠期高血压疾病对患者 Hcy 和 vWF 水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2013, 23(3): 35-36+80.
- [83] 杜伟鹏. 3 项指标联合检测在妊娠高血压症候群早期肾损害的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 22(8): 911-912.
- [84] 王毅超. 杞菊地黄汤加减对高血压早期肾损害的保护作用[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 107-108.
- [85] 吴海霞, 朱珍珍, 薛卫宽, 等. 妊娠期高血压疾病胎盘床血流动力学参数与新生儿预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(21): 4176-4180.
- [86] 李茜, 雷利娜, 周新利. 妊娠期高血压患者子痫前期和胎盘血流灌注及子宫动脉血流间的关系[J]. 实用临床医学, 2022, 23(5): 26-29.
- [87] 赵媛媛, 王妙英, 董有伟, 等. 子宫动脉血流动力学、胎盘血流灌注参数与妊娠期高血压患者发生子痫前期的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8): 816-820.
- [88] 孙境亮. 盐酸拉贝洛尔对妊娠期高血压患者胎盘血流灌注的影响[J]. 中国医药指南, 2023, 21(29): 15-18.
- [89] 马斌, 刘晓丽, 王艺璇, 等. 三维能量多普勒超声定量监测妊娠期高血压疾病患者胎盘血流灌注的研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(9): 48-51.
- [90] 秦利, 张京京. 丹参川芎嗪联合甲基多巴对妊娠期高血压妇女及胎盘血流相关指标的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(5): 409-412.
- [91] 陈祯, 高霞, 赵杨, 等. 胎盘血流灌注监测妊娠期高血压孕妇药物治疗效果研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(17): 2219-2223.

- [92] 孙俊雄. 杞菊地黄汤加减联合拉贝洛尔片治疗妊娠期高血压的效果观察[J]. 中外医学研究, 2019, 17(2): 133-135.
- [93] 张华. 硫酸镁联合杞菊地黄汤治疗妊娠高血压综合征 90 例[J]. 中国药业, 2014, 23(16): 107-108.
- [94] 张莹艳, 王琪. 子痫前期早期预测及杞菊地黄口服液对子痫前期的预防作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1645-1647.