

拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林及维生素 D 对妊娠期高血压患者 miR-210、SIRT3 及胎盘血流灌注的影响

罗丹丹, 蓝柳冰, 吴和明, 张华
(梅州市人民医院产科, 广东 梅州 514031)

【摘要】目的: 探讨拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林及维生素 D 对妊娠期高血压患者 miR-210、SIRT3 及胎盘血流灌注的影响。**方法:** 选取 90 例妊娠期高血压孕妇为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为对照组 ($n=42$) 和联合组 ($n=48$)。对照组患者给予拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林治疗; 联合组患者在对照组基础上加用维生素 D 治疗, 均持续治疗至分娩前。比较两组孕妇 miR-210、沉默信息调节因子 3 (SIRT3)、胎盘血流灌注参数 [搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 和收缩期峰值流速/舒张末期流速 (S/D)] 及不良妊娠结局和不良反应发生情况。**结果:** 与对照组相比, 联合组孕妇胎盘组织中 miR-210 表达水平降低 ($P<0.05$); SIRT3 mRNA 表达水平升高 ($P<0.05$); 胎盘血流灌注参数 PI、RI 与 S/D 降低 ($P<0.05$)。两组孕妇不良妊娠结局和不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林及维生素 D, 能更有效地调控妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 miR-210、SIRT3 的表达失衡, 改善胎盘血流灌注, 安全性良好。

【关键词】 拉贝洛尔; 阿司匹林; 维生素 D; miR-210; SIRT3; 胎盘血流灌注; 妊娠期高血压
【中图分类号】 R714.246 **【文献标志码】** A

Effects of labetalol combined with low-dose aspirin and vitamin D on miR-210, SIRT3 and placental blood perfusion in patients with gestational hypertension

LUO Dan-dan, LAN Liu-bing, WU He-ming, ZHANG Hua
(Department of Obstetrics, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of labetalol combined with low-dose aspirin and vitamin D on miR-210, SIRT3 and placental blood perfusion in patients with gestational hypertension. **Methods:** 90 pregnant women with gestational hypertension were selected as the research subjects. Based on therapeutic regimens, they were allocated to either a control group ($n=42$) receiving labetalol plus low-dose aspirin, or a combination group ($n=48$) receiving additional vitamin D supplementation. miR-210, silencing information regulatory factor 3 (SIRT3), placental perfusion parameters [pulsatility index (PI), resistance index (RI), and peak systolic/end diastolic flow velocity (S/D)], as well as adverse pregnancy outcomes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The combination group exhibited lower miR-210 expression ($P<0.05$) and higher SIRT3 mRNA levels ($P<0.05$) in placental tissues relative to controls. Compared with the control group, the PI, RI, and S/D of placental blood perfusion parameters in combination group were lower ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse pregnancy outcomes and adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Labetalol combined with low-dose aspirin and vitamin D can more effectively regulate the expression imbalance of miR-210 and SIRT3 in placental tissue of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy, improve placental blood perfusion, and has good safety.

【Key words】 Labetalol; Aspirin; Vitamin D; MiR-210; SIRT3; Placental perfusion; Gestational hypertension

妊娠高血压是一种产科特发性常见疾病, 病理核心涉及全身小血管痉挛、内皮功能障碍及胎盘灌注不足, 既可能造成胎儿窘迫、宫内缺氧等一系列问题, 也会导致孕妇出现器官病理损害, 进而使医源性早产和产后大出血的风险增高^[1-2]。目前, 一线降压药物拉贝洛尔兼具 α 和 β 受体阻断作用, 能有效控制血压, 但对改善胎盘血流和远期血管内皮修复的作用有限^[3]; 小剂量阿司匹林通过抗血小板聚集,

可减少外周血管阻力,进而改善全身组织与器官的血流灌注状况^[4]。同时,维生素 D 缺乏与妊娠高血压风险增加相关,其免疫调节和血管保护功能受到关注^[5-6]。研究^[7-8]发现,低氧环境下 miR-210 在妊娠高血压患者的血清中表达升高,并靶向调控线粒体相关基因如沉默信息调节因子 3(silence information regulator 3, SIRT3),进而损害胎盘滋养细胞功能与血流灌注。作为线粒体去乙酰化酶, SIRT3 能维持细胞能量代谢和氧化还原平衡,表达下调与子痫前期胎盘病理改变密切相关^[9]。目前拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林及维生素 D 对妊娠高血压相关影响的研究尚缺乏。本研究旨在探讨拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林及维生素 D 对妊娠期高血压患者 miR-210、SIRT3 及胎盘血流灌注的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 11 月至 2025 年 11 月梅州市人民

医院收治的 90 例妊娠期高血压孕妇为研究对象,依据治疗方式不同分为对照组($n=42$)和联合组($n=48$)。本研究经医院医学伦理委员会审批,孕妇及其家属知情同意。两组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合文献中妊娠期高血压的诊断标准^[10-11];(2)本次妊娠为单胎妊娠,且能够规律接受产前检查;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并心脑血管疾病、自身免疫性疾病及其他妊娠并发症;(2)合并认知障碍、精神障碍;(3)近 1 个月服用过 α 、 β 受体阻滞剂类降压药。

1.2 方法

对照组孕妇口服拉贝洛尔片,100 mg/次,3 次/d,同时应用阿司匹林(拜耳医药公司),25 mg/次,2 次/d,持续至分娩前。联合组孕妇在对照组基础上加用维生素 D 滴剂(青岛双鲸药业有限公司,规格:维生素 D 400 U/粒)治疗,400 U/次,2 次/d,持续至分娩前。

表 1 两组孕妇一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	产妇类别		孕周(周)	病情程度		
			初产妇	经产妇		轻	中	重度病情
对照组($n=42$)	33(28, 38)	28.64 $\pm$ 3.83	16(38, 10)	26(61, 90)	37(35, 37)	11(26, 19)	21(50, 00)	10(23, 81)
联合组($n=48$)	30(28, 32)	28.81 $\pm$ 4.27	21(43, 75)	27(56, 25)	36(35, 36)	13(27, 08)	25(52, 08)	10(20, 83)
$t/Z/\chi^2$ 值	1.674	0.244	0.296		0.221	0.115		
P 值	0.094	0.824	0.586		0.825	0.944		

1.3 观察指标

(1)miR-210、SIRT3 mRNA 表达情况:所有患者胎盘娩出后 30 min 内取小块胎盘绒毛组织并放入液氮罐中保存待测。提取组织总 RNA,利用反转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。按照说明书准备相关试剂并加样。RTq-PCR 反应体系共为 20 μ L,其中 SYBR Premix Ex Taq II (2 $\times$)10 μ L, cDNA 2.0 μ L,上下游引物各 0.8 μ L, ROX Reference Dye II (50 $\times$)0.4 μ L, ddH₂O 6.0 μ L, miR-210 以 U6 为内参基因, SIRT3 mRNA 以 β -actin 为内参基因。miR-210 正向引物 CGTGTGAGAGCGGCT-GAAA,反向引物 TATGGTTGTTCTCGTCTC-CTTCTC; U6 正向引物 CTCGCTTCGGCAGCA-CA,反向引物 AACGCTTCACGAATTTG。SIRT3: F: 5'-TGCGGAAGTTATTCTCCCAGA-3', R: 5'-GAGAGCGAAA GTCGGGGAT-3'; β -actin: F: 5'-CTGTCCCTGTATGCCTCTG-3', R: 5'-ATGTCACGCACGATTTC-3'; RT-qPCR 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 45 s, 64 $^{\circ}$ C 延伸 15 s, 共 40 个循环。对所得数据

Ct 值进行分析,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 算法计算 miR-210、SIRT3 mRNA 的相对表达量。(2)胎盘血流状况:治疗前及治疗后采用彩色多普勒超声仪(voluson E8,美国 GE 公司)评估搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)和收缩期峰值流速/舒张末期流速(peak systolic velocity/end diastolic velocity, S/D),测量 3 次取平均值。(3)不良妊娠结局发生情况:包括早产、胎儿窒息、胎儿窘迫、发育迟缓、产后出血、胎盘早剥等。(4)不良反应:包括头晕头痛、胸闷、消化道反应、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计量资料不符合非正态分布则以 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较行 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 [$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇胎盘组织中 miR-210、SIRT3 mRNA 表达水平比较

治疗前,两组孕妇胎盘组织中 miR-210、SIRT3 mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合组孕妇胎盘组织中 miR-210 均降低($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$);SIRT3 表达水平均升高($P<0.05$),且联合组高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组孕妇胎盘血流状况比较

治疗前,两组孕妇 PI、RI 和 S/D 比较,差异无

统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组孕妇 PI、RI 和 S/D 均降低($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组孕妇胎盘组织中 miR-210、SIRT3 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	miR-210		SIRT3	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=42$)	4.68±0.87	3.15±1.12 ^①	1.87±0.90	2.19±1.00 ^①
联合组($n=48$)	4.71±1.07	2.41±1.10 ^①	1.94±0.80	2.67±1.13 ^①
t 值	0.129	3.153	0.376	2.117
P 值	0.898	0.002	0.708	0.037

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组孕妇胎盘血流状况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PI		RI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=42$)	0.99±0.27	0.80±0.29 ^①	0.66±0.15	0.45±0.20 ^①	2.69±0.70	1.93±0.40 ^①
联合组($n=48$)	1.02±0.34	0.59±0.18 ^①	0.68±0.39	0.32±0.15 ^①	2.86±1.01	1.56±0.35 ^①
t 值	0.553	4.101	0.326	3.358	0.629	4.696
P 值	0.582	<0.001	0.745	0.001	0.531	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组孕妇不良妊娠结局发生情况比较

两组孕妇不良妊娠结局总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕妇的不良妊娠结局发生情况比较[$n(\%)$]

组别	早产	胎儿窒息	胎儿窘迫	发育迟缓	产后出血	胎盘早剥	合计
对照组($n=42$)	3 (7.14)	1 (2.38)	1 (2.38)	0 (0.00)	2 (4.76)	0 (0.00)	7 (16.67)
联合组($n=48$)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.08)	2 (4.17)	0 (0.00)	1 (2.08)	4 (8.33)
χ^2 值							—
P 值							0.115

“—”为 Fisher 确切概率法检验。

2.4 两组孕妇不良反应发生情况比较

两组孕妇不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组孕妇不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	头晕头痛	恶心呕吐	腹痛	皮疹	合计
对照组($n=42$)	2 (4.76)	1 (2.38)	1 (2.38)	1 (2.38)	5 (11.90)
联合组($n=48$)	1 (2.08)	2 (4.17)	1 (2.08)	0 (0.00)	4 (8.33)
χ^2 值					—
P 值					0.841

“—”为 Fisher 确切概率法检验。

3 讨论

miR-210 作为经典的缺氧诱导 miRNA,在子痫前期等胎盘缺血缺氧性疾病中表达上调,异常高表

达会抑制线粒体电子传递链关键组分,从而造成滋养细胞功能障碍^[12]。本研究结果显示,与对照组相比,联合组孕妇胎盘组织 miR-210 水平降低幅度更大($P<0.05$)。近期研究^[7]表明,miR-210 可直接靶向抑制 SIRT3 的表达。本研究中,联合维生素 D 可能通过抗炎与改善内皮功能的作用,间接减轻胎盘局部氧化应激与缺氧状态^[13],从而更有效地抑制 miR-210 的过度表达。

SIRT3 是线粒体代谢和氧化应激防御的关键调节因子。在妊娠期高血压疾病中,SIRT3 表达下调与滋养细胞侵袭不足和胎盘血管重塑障碍密切相关^[14]。本研究中,联合组治疗后 SIRT3 mRNA 表达水平高于对照组($P<0.05$),这与下调 miR-210 的结果相符。SIRT3 表达上调有助于维持线粒体功能完整性,抑制活性氧产生和细胞凋亡^[15]。因此,联合方案可能通过调控 miR-210、SIRT3 的表达,达成对线粒体功能的保护,为改善胎盘功能提供分子基础。

本研究结果显示,联合组孕妇胎盘血流参数(PI、RI、S/D)的改善更为明显($P<0.05$),提示维生素 D 的补充可能协同拉贝洛尔的降压和阿司匹林的抗凝作用,从多个环节对子宫胎盘循环起到改善作用。小剂量阿司匹林通过抑制血栓素 A2 合成,纠正前列环素与血栓素 A2 的平衡,改善胎盘灌注^[16-18]。而维生素 D 不仅具有血管舒张特性,还

能调节肾素-血管紧张素系统,并抑制促炎细胞因子释放^[19-21]。三者联用可能形成了多靶点干预,共同改善血管内皮功能、减轻炎症反应和抗凝,从而逆转胎盘血流灌注不足。

综上,拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林以及维生素 D 能更有效地调节妊娠期高血压患者胎盘组织中 miR-210、SIRT3 的表达失衡状态,改善胎盘血流灌注,安全性良好。

参考文献

[1] 许珠婷,胡燕,董纪秀,等.低剂量阿司匹林联合钙剂、维生素 D 对妊娠高血压患者血管内皮功能、凝血功能指标的影响[J]. 医学理论与实践, 2025, 38(18):3157-3159, 3164.

[2] Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, *et al.* Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022, 10(4):243-252.

[3] 翁琴芳.拉贝洛尔配合硝苯地平治疗妊娠期高血压的效果及对患者血液流变学指标的影响[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2):152-154.

[4] 张蕊,王晓宁,刘玲会.硝苯地平联合拉贝洛尔、小剂量阿司匹林治疗妊娠期高血压的效果及对胎盘血流的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(1):111-114.

[5] Cagiran FT, Kali Z. Role of vitamin D on gestational hypertension, diabetes mellitus, timing and mode of delivery[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023, 27(2):511-516.

[6] Moghib K, Ghanm TI, Abunamoos A, *et al.* Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1):852.

[7] Sun W, Zhao L, Song X, *et al.* microRNA-210 modulates the cellular energy metabolism shift during H2O2-induced oxidative stress by repressing ISCU in H9c2 cardiomyocytes[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 43(1):383-394.

[8] 罗丹丹,蓝柳冰,吴和明. miR-210/SIRT3 分子轴介导线粒体凋亡途径改善人绒毛膜滋养层细胞缺血/再灌注损伤的分子机制研究[J]. 解剖学研究, 2025, 47(5):442-446, 459.

[9] Yu H, Zhang Y, Liu M, *et al.* SIRT3 deficiency affects the migration, invasion, tube formation and necroptosis of trophoblast and is implicated in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Placenta, 2022, 120:1-9.

[10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血压管理中国专家共识(2021)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(11):737-745.

[11] 邓薇薇. 硝苯地平治疗妊娠期高血压的临床疗效及其安全性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(S2):885-886.

[12] 李韶薇,赵粉. miR-210、miR-181b 与妊娠期高血压病情进展及预后的关联[J]. 华夏医学, 2025, 38(2):147-152.

[13] Tian X, Zheng L, Ma J, *et al.* Inhibition of LAMP3 mediates the protective effect of vitamin D against hypoxia/reoxygenation in trophoblast cells[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2023, 56:e12816.

[14] Ding Y, Zhang X, Li J, *et al.* SIRT3 impairment and MnSOD hyperacetylation in trophoblast dysfunction and preeclampsia[J]. Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research, 2025, 1872(3):119915.

[15] Li Y, Liu Y, Shi Z, *et al.* SIRT3 inhibits autophagy-dependent ferroptosis of HUVECs in the progression of pregnancy-induced hypertension by activating the PI3K/Akt/mTOR axis[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2025, 18:1620184.

[16] Lefkou E, Varoudi K, Pombo J, *et al.* Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism [J]. Biochemical Pharmacology, 2020, 182:114217.

[17] Ritgen J, Roxin J, Kolsch M, *et al.* Comparison of utero-placental perfusion development from first to second trimester between low-risk and high-risk pre-eclampsia groups with aspirin prophylaxis[J]. Cureus, 2024, 16(6):e62309.

[18] Malah N, Hofstaetter C, Raio L, *et al.* Effects of early aspirin therapy on utero-placental hemodynamics in patients at risk of preeclampsia[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2022, 35(12):2304-2310.

[19] Sipos M, Gerszi D, Dalloul H, *et al.* Vitamin D deficiency and gender alter vasoconstrictor and vasodilator reactivity in rat carotid artery[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15):8029.

[20] Loh HH, Azizan EA, Sukor N. Connecting the dots: renin-angiotensin-aldosterone system, vitamin D, and hypertension [J]. Journal of Hypertension, 2025, 43(7):1136-1145.

[21] Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, *et al.* The role of vitamin D and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: state of the art [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(20):15485.

(收稿日期:2026-01-27

修回日期:2026-04-03)