

· 论 著 ·

血清同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白变化诊断妊娠期高血压意义分析

平龙玉, 杜立树, 熊 伟
(绵阳市中医医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘 要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平变化对诊断妊娠高血压的意义;评价 Hcy、hs-CRP 测定对妊娠高血压的临床价值。**方法** 选择妊娠期高血压疾病患者 150 例作为实验组,包括轻度妊娠期高血压 49 例、中度妊娠期高血压 51 例,重度妊娠期高血压 50 例;并随机选取同期正常孕晚期孕妇 50 例作为对照组,测定血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平。**结果** 妊娠高血压疾病组血清 Hcy 及 hs-CRP 水平明显升高,与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.01$);重度妊娠高血压疾病患者则明显高于中度和轻度妊娠高血压疾病患者组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 动态监测孕妇血清中 Hcy 及 hs-CRP 水平有利于妊娠高血压疾病的预防及早期治疗,可以评价本病的病情发展及预后。

关键词:妊娠高血压疾病; 血清同型半胱氨酸; 超敏 C-反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)01-0013-03

Analysis on significance of serum Hcy and hs-CRP changes in diagnosis of pregnancy induced hypertension

Ping Longyu, Du Lishu, Xiong Wei

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of serum homocysteine (Hcy) and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) levels change on the diagnosis of pregnancy induced hypertension (PIH) and to evaluate the clinical value of the Hcy and hs-CRP determination on PIH. **Methods** 150 patients with PIH were selected as the experimental group, including 49 cases of mild PIH, 51 cases of moderate PIH and 50 cases of severe PIH; contemporaneous 50 normal late pregnant women were randomly selected as the control group. The serum Hcy and hs-CRP levels were detected. **Results** The serum Hcy and hs-CRP levels in the PIH group were significantly increased compared with control group, the difference was statistically significant ($P<0.01$); the serum Hcy and hs-CRP levels in the severe PIH group were significantly higher than those in the moderate and mild PIH groups, the differences were statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** Dynamically monitoring serum Hcy and hs-CRP levels in pregnant women is conducive to the prevention and early treatment of PIH and can evaluate the disease progression and prognosis of PIH.

Key words: pregnancy induced hypertension; homocysteine; high-sensitivity C-reactive protein

妊娠高血压疾病是妊娠期的最严重的疾病之一,在孕产妇中的发病率约为 9.4%,是孕产妇和胎儿的发病率和死亡率升高的主要原因^[1]。妊娠高血压疾病的严重后果是血管内皮损伤,不同程度的缺血性终末器官的损害发生在疾病的过程中,且有证据表明在妊娠高血压疾病中产妇的全身炎症反应增强^[2]。血管内皮细胞功能改变同时炎症标志物也会升高或者降低,如 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)^[3]。CRP 是炎症急性期反应最易感指标。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)为蛋氨酸去甲基化后的物质,血浆中 Hcy 上升引起血管内皮伤害,因此血清 Hcy、超敏 C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平改变与妊娠期高血压疾病联系成为目前相关专业内的焦点。本研究通过分析妊娠期高血压疾病患者的血浆 Hcy、hs-CRP 改变,研究血浆 Hcy、hs-CRP 与诊断妊娠高血压的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2013 年 12 月至本院妇产科住院分娩的孕产者为研究对象,选择妊娠期高血压疾病患者 150 例作为实验组,根据乐杰主编妇产科学第 6 版教科书中的妊娠高血压疾病诊断确定入组标准,年龄控制在 20~38 岁。其中

轻度妊娠期高血压 49 例、中度妊娠期高血压 51 例,重度妊娠期高血压 50 例;同时随机选取同期正常孕晚期孕妇 50 例做为对照组,对照组血压均小于 140/90 mm Hg,尿蛋白定性阴性。实验组孕妇年龄(27.6 ± 3.2)岁、孕周(38.8 ± 1.9)周;对照组孕妇年龄(26.8 ± 2.7)岁、孕周(38.4 ± 1.8)周,各组间年龄、孕龄、产次差异无统计学意义($P>0.05$)。所有入选对象均无糖尿病,肾脏疾病、慢性高血压或有症状的传染性疾病。本研究方案经过医院伦理学委员会审查批准,所有受试对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 超敏 C-反应蛋白检测试剂盒(德国罗氏诊断有限公司);人细胞因子 Homocysteine ELISA 试剂盒(美国 BD Biosciences 公司);酶标仪,美国 Thermo labsystem 公司;ACS180 全自动化学发光免疫分析仪,德国 Bayer Corporation 公司。

1.3 方法

1.3.1 血清标本采集 空腹抽取各组孕产妇肘静脉血 5 mL 于无菌洁净试管(含 0.2% EDTA 抗凝管)中,4℃静置 2 h,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液标记分装,-80℃低温冰箱保存标本。

1.3.2 Hcy 及 hs-CRP 检测方法 hs-CRP 的测定使用高灵敏度的免疫比浊法,通过 ACS180 全自动化学发光免疫分析仪进行检测分析。Hcy 的水平通过免疫吸附试验(ELISA)在酶标仪上测定结果,实验过程均按各自说明书步骤进行。

1.4 统计学处理 全部数据采用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析,所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据的比较先进行 Shapiro-Wilk test 检验正态性和 Levene test 检验方差齐性。若两者都符合,采用单因素方差分析(one-way ANOVA),并用 LSD-*t* 检验进行多样本均数间的两两比较。若有至少一项不符合,则采用 Kruskal-Wallis H 检验和 Dunn's 多重检验对各组数据进行统计分析。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

从表 1 可以看出,不同病情妊娠高血压组患者及对照组血清中 Hcy、hs-CRP 比较,两者比较差异有统计学意义($P<0.01$),妊娠高血压组中 Hcy、hs-CRP 表达水平均明显高于对照组。由表 2 可知,Hcy 在不同组别中检测结果,重度妊娠高血压疾病患者中、轻度高血压疾病患者组比较差异有统计学意义($P<0.01$),可知,其 Hcy 表达水平显著高于中、轻度高血压疾病患者组;且 hs-CRP 表达水平统计结果显示,重度妊娠高血压疾病患者与中、轻度高血压疾病患者组比较差异有统计学意义($P<0.01$),可知其 hs-CRP 表达水平明显高于中度和轻度妊娠高血压疾病患者组,表明 Hcy、hs-CRP 表达水平也随妊娠高血压病情的加重而上升的趋势,详见表 1、2。

表 1 不同病情妊娠高血压组患者及对照组血清中 Hcy、hs-CRP 比较			
组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/mL}$)	hs-CRP(pg/mL)
妊娠高血压组患者	150	17.83 $\pm$ 4.33	16.20 $\pm$ 3.31
对照组	50	7.01 $\pm$ 1.47	9.19 $\pm$ 1.26
<i>t</i>		12.35	12.47
<i>P</i>		0.000 8	0.000 8

表 2 重度、中度、轻度妊娠高血压组患者及对照组血清中 Hcy、hs-CRP 方差分析结果			
组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/mL}$)	hs-CRP(pg/mL)
重度妊娠高血压疾病患者组	49	22.76 $\pm$ 1.89 ^{* &}	20.07 $\pm$ 1.89 ^{ab}
中度妊娠高血压疾病患者组	51	17.81 $\pm$ 2.01	15.81 $\pm$ 1.71
轻度妊娠高血压疾病患者组	50	13.81 $\pm$ 2.01	12.81 $\pm$ 1.18
<i>F</i>		11.553	14.789
<i>P</i>		<0.001	<0.001

*:指重度妊娠高血压疾病患者与中度妊娠高血压疾病患者 Hcy 比较,0.000 9<0.001,&:指重度妊娠高血压疾病患者与轻度妊娠高血压疾病患者 Hcy 比较,0.000 8<0.001;^a:指重度妊娠高血压疾病患者与中度妊娠高血压疾病患者 hs-CRP 比较, $P=0.000 8<0.001$,^b:指重度妊娠高血压疾病患者与轻度妊娠高血压疾病患者 hs-CRP 比较, $P=0.000 6<0.001$ 。

3 讨 论

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy,HDCP)是一种严重的以妊娠 20 周后高血压、蛋白

尿、水肿以及全身小血管痉挛、全身各系统各脏器灌流减少为主要病理特征的一组妊娠期临床症候群,其病理生理机制非常复杂、涉及多系统紊乱的妊娠期特有的疾病^[4]。

目前,国内外学者对于妊娠高血压的病因研究情况表明,免疫系统紊乱、细胞因子网络失衡、内皮型一氧化氮合成酶表达异常、子宫中胎盘滋养细胞浸润过浅导致子宫胎盘缺血以及螺旋动脉重铸障碍、一些细胞因子的表现异常、基因突变或基因多态性、炎性反应等^[5]。国内外研究热点显示血管内皮损伤学说已被认为是导致妊娠期高血压疾病发病的中心环节^[6]。由于妊娠期高血压疾病患者的功能受损导致妊娠生理性胎盘的血管重铸障碍,引发胎盘浅着床,血流灌注不足,胎盘组织细胞缺血缺氧,局部出现氧化应激反应,进而造成胎盘组织脂质过氧化,同时释放肿瘤坏死因子、自由基、免疫炎症介质 IL-6 等一系列细胞毒性物质和炎性介质,导致大量毒性因子的产生和类脂过氧化物的持续生成,最终引起血管内皮损伤^[7]。

Hcy 又称高同型半胱氨酸,不属于组成蛋白质的 20 种氨基酸,体内不能合成,只能来源于蛋氨酸的分解代谢^[8]。Hcy 通过产生超氧化物及过氧化物的物质,这类物质可以损伤血管内皮细胞,改变凝血因子功能、羟自由基等刺激血管壁,引起血压增高;另外,Hcy 的活化形式可促使血小板聚集,并与血液中的载脂蛋白 B 形成致密的复合物,该复合物易于被血管壁的巨噬细胞吞噬,引起血管壁脂肪堆积,导致血栓形成。而且高 Hcy 会损伤内皮细胞、削弱血管舒张功能,促进血管平滑肌细胞增殖,导致粥样硬化形成^[9]。大量的研究表明血液中 Hcy 浓度高的人群,心脑血管疾病的发病率明显高于非 Hcy 浓度高人群^[10]。影响同型半胱氨酸水平的主要因素有性别、年龄、遗传因素、肠胃功能、生活及饮食方式、药物(氨甲蝶呤、卡马西平、苯妥英钠、异烟阱)、疾病(硬皮病、慢性肾功能不全等)也能使血液中 Hcy 浓度增高^[11],因此监控高血压人群的 Hcy 浓度对于疾病的治疗具有重要意义。

当前认为有两个十分重要的方面存在于在同型半胱氨酸血症的形成机制中^[12]:一是营养方面的考虑,即 B₆、B₁₂ 和(或)叶酸等代谢辅助因子的水平相对较低;另一个为 MTHFR、CBS 的基因变化等遗传因素等使酶活性降低造成体内 Hcy 蓄积。就与高血压疾病的关系来说,前者更为关键。血浆 Hcy 水平与年龄成正比,且男高于女,45 岁以上者提升的幅度更大^[13]。绝经前女性的 Hcy 水平一般比男性低 1/5,绝经后与同年龄段男性持平。因此,血清 Hcy 水平与高血压疾病,特别是女性高血压疾病明显相关。本研究结果证实妊娠高血压组血清 Hcy 水平与正常晚期妊娠孕妇对比,前者水平更高,且其水平与疾病严重性正相关。高 Hcy 血症是妊娠期高血压疾病的危险因素之一,因此 Hcy 可以作为妊娠高血压疾病严重程度的监控指标,降低该蛋白的表达亦可能成为治疗妊娠高血压的一个靶点。

CRP 为机体遭受损伤或者感染时候外周血中某些迅速升高的蛋白物质(急性蛋白)^[14]。CRP 可激活补体并且增强吞噬细胞的能力,进一步去除攻击机体的病原体及损伤,清除坏死、凋亡的组织细胞。CRP 的探究较为成熟,今年来的有研究表明 hs-CRP 与妊娠期高血压疾病的机制及血管内皮受损具有相关性,CRP 的增加可引起血压升高,高血压和慢性炎症相互作用进一步引起血压升高^[15-16]。CRP 机体炎症及动脉粥样硬化等心血管疾病中是较强的危险警示作用。CRP 的上调常见

于各种急性化脓性感染、急性风湿热、类风湿关节炎、菌血症、组织坏死、重症肺结核放射线损伤等。常规的 hs-CRP 的检测仅仅可在 CRP 浓度大于 10 mg/L 时测到,因而不能观察低水平(0.1~10.0 mg/L)的 CRP 变化,此浓度水平的 CRP 与心血管疾病有着较强的相关性^[17]。目前免疫比浊法等高灵敏度检测方法应用,低水平的 CRP 亦可检测,因为检测方式的高灵敏度,所以这个水平的 CRP 为较高的 hs-CRP。hs-CRP 已在高血压疾病严重程度预测中得到广泛应用,本实验结果亦证实该蛋白可以敏感地反应妊娠高血压疾病的发病严重程度。

综上所述,妊娠高血压的发病机制与血清同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白水平变化密切相关,妊娠高血压疾病组血清 Hcy 及 hs-CRP 水平明显升高,重度妊娠高血压疾病患者则明显高于中度和轻度妊娠高血压疾病患者组。动态监测孕妇血清中 Hcy 及 hs-CRP 水平有利于妊娠高血压疾病的预防及早期治疗,可以评价本病的病情发展及预后。综合评估本次研究的样本量偏小,随访时间短,有待今后进一步扩大样本量,更深入地研究血清 Hcy 及 hs-CRP 水平对于妊娠高血压疾病进程具有重大意义,为指导临床治疗提供参考价值。

参考文献

[1] Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. Systematic Review and Meta-analysis on Non-classic Cardiovascular Biomarkers after Hypertensive Pregnancy Disorders[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 28(2):242-247.

[2] Gruca-Stryjak K, Cofta S, Wysocka E, et al. Is there a relationship between pregnancy induced hypertension and obstructive sleep apnea case report[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2014, 82(2):156-162.

[3] Myers JE, Kenny LC, McCowan LM, et al. SCOPE consortium. Authors' reply: Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study[J]. BJOG, 2014, 121(4):507.

[4] Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2014, 101(4):579-586.

[5] Wang W, Parchim NF, Iriyama T, et al. Excess LIGHT contributes to placental impairment, increased secretion of vasoactive factors, hypertension, and proteinuria in preeclampsia[J]. Hypertension, 2014, 63(3):595-606.

[6] Negi R, Pande D, Karki K, et al. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation[J]. Chem Biol Interact, 2014, 208(1):77-

83.

[7] Liu LY, Yang T, Ji J, et al. Integrating multiple 'omics' analyses identifies serological protein biomarkers for preeclampsia[J]. BMC Med, 2013, 11(2):236.

[8] Yarde F, Maas AH, Franx A, et al. Serum AMH levels in women with a history of preeclampsia suggest a role for vascular factors in ovarian aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2):579-586.

[9] Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(2):406-409.

[10] Gilbert JS, Babcock SA, Regal RR, et al. Of risks and ratios: the usefulness of angiogenic balance for diagnosing preeclampsia at different gestational ages[J]. Hypertension, 2014, 63(2):210-211.

[11] Huang J, Wang L, Shi H, et al. Effect of lingguizhugan decoction on myocardial nuclear factor kappa B protein expression in rats with chronic heart failure[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(3):343-348.

[12] Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(4):356.

[13] Khoo NK, Cantu-Medellin N, Devlin JE, et al. Obesity-induced tissue free radical generation: an in vivo immuno-spin trapping study[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(11/12):2312-2319.

[14] Celis R, Torre-Martinez G, Torre-Amione G. Evidence for activation of immune system in heart failure: is there a role for anti-inflammatory therapy[J]. Curr Opin Cardiol, 2008, 23(3):254-260.

[15] Kargin F, Takir HB, Salturk C, et al. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit[J]. Multidiscip Respir Med, 2014, 9(1):8-10.

[16] Tabatabaian F, Dougherty K, Di Fulvio M, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) and S6 kinase down-regulate phospholipase D2 basal expression and function[J]. Biol Chem, 2010, 285(25):18991-19001.

[17] Wang L, Liu ZQ, Huo YQ, et al. Change of hs-CRP, sVCAM-1, NT-proBNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifedipine[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(11):897-901.

(收稿日期:2015-07-15)

(上接第 12 页)

病研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18):1962-1964.

[8] Chen L, Smith GD, Harbord RM, et al. Alcohol intake and Blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach[J]. Plos Med, 2008, 5(3):52.

[9] Nagasawa H, Wada M, Arawaka S, et al. A Pp polymorphism of the aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor For multiple lacunar infarcts in Japanese men: the Takahata Study[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(4):428-434.

[10] 江春晓, 陈玉国, 张运, 等. 中国汉族冠心病患者乙醛脱氢酶 2 基因多态性与 2 型糖尿病的关系[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(2):349-350.

[11] 曹西蓉, 吴德生, 周蓉, 等. 育龄期女性酒精代谢相关基因多态型的分布[J]. 环境与健康杂志, 2002, 1(1):25-28.

[12] 梁立武, 胡红焱, 王发强, 等. 荧光多聚酶链反应测定线粒体乙醛脱氢酶-2 GLu504Lys 多态性[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(4):451-455.

(收稿日期:2015-07-22)

