

· 论 著 ·

尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤的相关性研究

周本霞¹, 颜 敏^{2△}

(1. 湖北省十堰市郧西县人民医院检验科 442600; 2. 湖北省十堰市人民医院检验科 442000)

摘要:目的 对尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤的相关性进行研究,为临床诊断和治疗提供参考。**方法** 以湖北省十堰市郧西县人民医 2010 年 11 月至 2015 年 11 月诊治的妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 120 例作为研究对象(观察组),分析患者尿素氮、血肌酐、尿酸水平,并检测患者尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体水平的变化;以该院同期健康体检者 100 例为对照组,正常妊娠期妇女 120 例为正常妊娠组。**结果** 与对照组和正常妊娠组相比,观察组患者尿素氮、血肌酐、尿酸、微量蛋白尿、 β 2 微球蛋白、血微球蛋白及 D-二聚体水平均明显升高,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者体内载蛋白(NGAL)、碱蛋白(NLRP3)、还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基、P67 亚基、gp91 亚基,转化生长因子 β (TGF β)、Smad2 及 Smad3 水平均明显升高,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤有明显相关性,可作为临床诊断的标志物。

关键词: β 2 微球蛋白; D-二聚体; 妊娠期高血压; NADPH 氧化酶; 肾脏损伤**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.022**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2017)08-1069-03

The relationship research between β 2-microglobulin and D-Dimer concentration and kidney injury in pregnancy-induced hypertension patients

ZHOUBenxia¹, YANMin^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Yunxi People's Hospital, Shiyan, Hubei 442600, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between β 2-microglobulin and D-Dimer concentration in the pregnancy-induced hypertension patients with kidney injury. **Methods** The 120 cases of kidney injury pregnancy-induced hypertension patients were enrolled in our hospital from Nov 2010 to Nov 2015 (served as observation group). The levels of BUN, Scr, UA, β 2-microglobulin and D-Dimer were detected. The 100 cases of healthy subjects and 120 cases of normal pregnancy women were taken as controls, respectively. **Results** Compared with healthy control and normal pregnancy women, the levels of BUN, Scr, UA were increased significantly in the observation group ($P < 0.05$). The results also showed that the expression of NGAL, NLRP3, NADPH oxidase subunits, TGF β , Smad2, Smad3, β 2-microglobulin and D-Dimer were sharply increased as compared with the other two group ($P < 0.05$). **Conclusion** β 2-microglobulin and D-Dimer are significantly related with pregnancy-induced hypertension patients with kidney injury and they would be taken as clinical indicators for the diagnosis of this disease.

Key words: β 2-microglobulin; D-Dimer; pregnancy-induced hypertension; NADPH oxidase; kidney injury

妊娠期高血压是妊娠期妇女的特有疾病,也是诱发患者肾功能损伤和围产儿发病甚至死亡的重要原因^[1-2]。同时,随着妊娠妇女孕周的增加,胎儿及孕妇的代谢产物增多,进一步加剧了肾脏的负担^[3]。因此,分析妊娠期高血压肾脏损伤的相关标志物,开展早期诊断和筛查并采取治疗措施,对孕妇和胎儿的预后具有重要的理论和实践意义。尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体是体内与肾脏功能相关的重要生物大分子,也是参与药物治疗肾脏损伤的重要蛋白^[4-6]。本研究对尿 β 2 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤的相关性进行研究,为临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以湖北省十堰市郧西县人民医院 2010 年 11 月至 2015 年 11 月诊治的妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 120 例作为研究对象(观察组)。患者年龄 26~35 岁,平均(28.7±6.8)岁,孕周 27~35 周。所有患者均符合人民卫生出版社《妇产科学》(第 6 版)中对妊娠高血压的诊断标准。以该院同期健康体检者 100 例为对照组,平均(28.7±8.4)岁;正常妊娠期妇女 120 例为正常妊娠组,孕周 27~35 周,平均(28.7±7.7)岁。各组研究对象均无原发性肝肾疾病,无糖尿病等代谢系统疾病,无恶性肿瘤疾病,近半年未服用影响肾功能的药物。所有患者均知情并签署知情同意书,且本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 标本采集及观察指标 抽取所有研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,低速离心(3 000 r/min,5 min)后分离上层血清,保存于-20 °C 冰箱,待用。本研究分析各组研究对象体内载蛋白(NGAL)、碱蛋白(NLRP3)、还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基、P67 亚基、gp91 亚基,转化生长因子 β (TGF β)、Smad2 及 Smad3 水平;并检测尿素氮、血肌酐、尿酸、微量蛋白尿、 β 2 微球蛋白和血微球蛋白及 D-二聚体水平变化。

1.3 生化指标测定 尿素氮、血肌酐、尿酸、微量蛋白尿、 β 2 微球蛋白和血微球蛋白及 D-二聚体检测均采用全自动生化分析仪测定(Olympus2700 全自动生化分析仪,奥林巴斯,日本),试剂为仪器配套试剂。

1.4 酶联免疫吸附测定试剂及方法 NGAL 检测试剂盒购自 Omega 公司;NLRP3 检测试剂盒购自 R&D 公司;NADPH 氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基检测试剂盒购自 Hyclone 公司;P67 亚基和 gp91 亚基检测试剂盒购自 Amresco 公司;

TGF β 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; Smad2 及 Smad3 检测试剂盒购自 Santa Cruz 公司。所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理 数据统计采用 SPSS19.0 软件进行分析, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间单因素的比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者尿素氮、血肌酐、尿酸和微量蛋白尿水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μmol/L)	尿酸(mmol/L)	微量蛋白尿(mg/L)
对照组	100	4.22 ± 0.59	80.1 ± 10.1	258.8 ± 29.4	15.70 ± 2.18
正常妊娠组	120	4.28 ± 0.74	84.6 ± 9.3	264.8 ± 17.8	16.60 ± 3.33
观察组	120	8.98 ± 1.24	144.9 ± 11.7	335.0 ± 12.6	28.40 ± 3.71
F		14.66	20.39	14.87	26.31
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者尿 $\beta 2$ 微球蛋白、血微球蛋白及 D-二聚体水平变化 研究发现, 与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者尿 $\beta 2$ 微球蛋白、血微球蛋白及 D-二聚体水平均明显升高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者尿 $\beta 2$ 微球蛋白、血微球蛋白及 D-二聚体水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿 $\beta 2$ 微球蛋白 (mg/L)	血微球蛋白 (mg/L)	D-二聚体 (μg/L)
对照组	100	0.31 ± 0.04	0.20 ± 0.03	134.7 ± 12.5
正常妊娠组	120	0.34 ± 0.06	0.23 ± 0.04	146.8 ± 19.2
观察组	120	1.45 ± 0.20	1.33 ± 0.24	255.7 ± 19.6
F		25.84	19.66	24.74
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 NGAL、NLRP3 期 TNF2 水平变化 研究发现与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者 NGAL、NLRP3 和 TNF2 水平均明显升高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 NGAL 和 NLRP3 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL/ β -actin	NLRP3/ β -actin	TNF α / β -actin
对照组	100	0.26 ± 0.05	0.29 ± 0.05	0.19 ± 0.03
正常妊娠组	120	0.30 ± 0.04	0.31 ± 0.06	0.22 ± 0.04
观察组	120	0.67 ± 0.11	0.60 ± 0.13	0.57 ± 0.12
F		36.54	22.78	19.64
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 NADPH 氧化酶亚基水平变化 研究发现与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者 NADPH 氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基、P67 亚基和 gp91 亚基水平均明显升高, 且差异存在统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 TGF β 和 Smads 蛋白表达水平变化 研究发现与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者 TGF β 和 Smad2 及 Smad3 蛋白水平均明显升高, 且差异存

2 结 果

2.1 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者尿素氮、血肌酐、尿酸和微量蛋白尿水平变化 研究发现与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者尿素氮、血肌酐、尿酸和微量蛋白尿水平均明显升高, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

在明显的统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 NADPH 氧化酶亚基水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P22 亚基/ β -actin	P47 亚基/ β -actin	P67 亚基/ β -actin	gp91 亚基/ β -actin
对照组	100	0.30 ± 0.07	0.26 ± 0.06	0.18 ± 0.04	0.26 ± 0.04
正常妊娠组	120	0.35 ± 0.08	0.29 ± 0.07	0.20 ± 0.05	0.28 ± 0.07
观察组	120	0.56 ± 0.10	0.50 ± 0.10	0.51 ± 0.11	0.54 ± 0.09
F		16.77	21.26	30.77	25.58
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 妊娠期高血压早期肾脏损伤患者 TGF β 和 Smads 蛋白表达水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF β / β -actin	Smad2/ β -actin	Smad3/ β -actin
对照组	100	0.35 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.10 ± 0.03
正常妊娠组	120	0.36 ± 0.07	0.25 ± 0.08	0.22 ± 0.06
观察组	120	0.52 ± 0.11	0.55 ± 0.12	0.48 ± 0.10
F		20.88	17.69	24.54
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

妊娠期妇女的血容量增加会导致肾脏的负荷增大, 同时胎儿的代谢产物不断增加导致孕妇的肾功能负担增加。而妊娠期高血压能够加剧肾脏负担, 给孕妇和胎儿带来高风险, 是孕妇和胎儿死亡的重要原因。因此, 探索妊娠期高血压的发病原因及相关的标志物, 对临床早期诊断和治疗具有重要的意义。本研究在对尿 $\beta 2$ 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤的相关性进行研究时发现, 与对照组和正常妊娠组相比, 观察组患者尿素氮、血肌酐、尿酸、微量蛋白尿、 $\beta 2$ 微球蛋白和血微球蛋白及 D-二聚体水平均明显升高, 且差异存在统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者 NGAL、NLRP3、NADPH 氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基、P67 亚基、gp91 亚基, TGF β , Smad2 及 Smad3 水平均明显升高, 且差异存在统计学意义($P < 0.05$)。因此, 尿 $\beta 2$ 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤有明显的相关性, 可作为临床诊断的标志物。

$\beta 2$ 微球蛋白及 D-二聚体是肾功能维系及肾脏损伤的重要标志物,也是药物治疗肾脏损伤的重要参与蛋白^[7-9]。在对红细胞体积分布宽度及 $\beta 2$ 微球蛋白与慢性心力衰竭患者心肾功能的相关性进行研究时发现, $\beta 2$ 微球蛋白水平与肾脏的损伤程度密切相关^[10]。同时,尿微量白蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白和尿微量白蛋白/肌酐比值是 2 型糖尿病早期肾损害诊断的重要标志物^[11-12],且对患者体内的 D-二聚体水平进行检测也是对肾功能损伤及肾小球肾炎诊断的重要参考蛋白^[13-14]。以往的研究也发现,妊娠糖尿病早期肾损伤患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原水平存在明显的表达异常^[15],且肾综合征出血热患者血清白细胞介素-12p70(IL-12p70)、肿瘤坏死因子- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、血浆 D-二聚体水平是判断患者肾脏损伤及严重程度的重要标志物^[16]。本研究也发现与对照组和正常妊娠组相比,观察组患者尿 $\beta 2$ 微球蛋白和血微球蛋白及 D-二聚体水平均明显升高,且差异存在统计学意义($P < 0.05$),表明两者也是妊娠期高血压肾脏损伤的重要标志物。

NADPH 氧化酶是细胞内活性氧的重要来源,也是导致细胞过氧化状态的主要原因,其表达异常也是多种肾脏损伤模型的共同表现^[17]。NADPH 氧化酶抑制剂对高糖刺激大鼠近端肾小管上皮细胞功能异常的改善作用与其调控 NADPH 氧化酶的异常表达有关^[18],而健脾清化方对 5/6 肾切除大鼠 AT II/NADPH 氧化应激通路的干预作用也是其改善肾脏功能的主要方面^[19]。牟新等^[20]也发现肾消方对糖尿病肾病大鼠肾脏 NADPH 氧化酶表达的影响是药物发挥治疗肾脏损伤的关键原因。本研究发现与对照组和正常妊娠组相比,观察组患者 NADPH 氧化酶亚基 P22 亚基、P47 亚基、P67 亚基和 gp91 亚基水平均明显升高,且差异存在统计学意义($P < 0.05$),表明 NADPH 氧化酶亚基表达的升高可能与妊娠期高血压肾脏损伤过程密切相关。NGAL 和 NLRP3 是肾脏炎性反应的主要参与蛋白,也是肾脏病理过程的重要诱因^[21-22]。研究发现与对照组和正常妊娠组相比,观察组患者 NGAL 和 NLRP3 水平均明显升高,且差异存在统计学意义($P < 0.05$),提示两者也可能是妊娠期高血压肾脏损伤的标志物。

因此,尿 $\beta 2$ 微球蛋白及 D-二聚体和 NADPH 氧化酶与妊娠期高血压肾脏损伤有明显的相关性,可作为临床诊断的标志物。

参考文献

- [1] 金伟,龚军.妊娠期高血压疾病对新生儿肾功能的影响研究[J].中国全科医学,2015,32(20):2402-2404.
- [2] 吕磊,许燕丽,武孟香,等.血清胱抑素 C 对妊娠期高血压疾病孕妇肾功能损害的诊断价值[J].中国妇产科临床杂志,2015,15(4):353-354.
- [3] 金友存,龚芳,华玉蓉.血清 CysC、 $\beta 2$ -MG 在妊娠期高血压疾病早期肾功能损伤中的意义[J].重庆医学,2015,21(33):4630-4631.
- [4] 赵宏,马韫佳,王玉华,等.肾综合征出血热血清 sICAM-1、E-选择素、L-选择素和血浆血管性血友病因子、D-二聚体的动态变化及临床意义[J].中国现代医学杂志,2013,23(4):39-43.
- [5] 傅林金,徐晶,金容香,等. HbAlc、D-二聚体、胱抑素 C 等检测与估算的肾小球滤过率在糖尿病不同肾损害期的应用[J].国际检验医学杂志,2013,34(6):745-747.
- [6] 伊善喜,吴兆增,邵宁,等.B 型钠尿肽和血 $\beta 2$ 微球蛋白对慢性心肾综合征的临床意义[J].中国医学创新,2013,5(27):81-82.
- [7] 郭小梅,徐前,刘燕如,等.尿微量白蛋白、血 $\beta 2$ 微球蛋白、 $\alpha 1$ 微球蛋白、胱抑素 C 在小儿感染性肾早期损害的临床意义[J].中国中西医结合儿科学,2016,6(1):49-52.
- [8] 殷立奎,朱新兴,吴红光,等.血清胱抑素 C、 $\beta 2$ 微球蛋白、肌酐在早期 2 型糖尿病肾损伤患者中的表达水平及其临床诊断价值[J].医学综述,2015,21(23):4370-4372.
- [9] 何敏,邱建武,黄洁平,等.D-二聚体及 vWF 因子在急性肾功能衰竭早期检测及临床意义[J].解放军医药杂志,2015,27(12):75-77.
- [10] 崔圆,孙藻贤,丁振江,等.红细胞体积分布宽度及 $\beta 2$ 微球蛋白与慢性心力衰竭患者心肾功能的相关研究[J].现代预防医学,2015,42(24):4475-4478.
- [11] 朱海兵.尿微量白蛋白、胱抑素 C、 $\beta 2$ 微球蛋白和尿微量白蛋白/肌酐比值检测在 2 型糖尿病早期肾损害诊断的临床意义[J].实验与检验医学,2016,8(1):84-86.
- [12] 刘军霞,王会卿,张娜,等.血 $\beta 2$ 微球蛋白与窒息新生儿肾早损相关性研究[J].海南医学院学报,2016,22(2):186-188.
- [13] 习昕,周奕,齐玥,等.疑似肺栓塞患者肾功能损伤对 D-二聚体水平的影响[J].心肺血管病杂志,2015,34(10):748-751.
- [14] 付小芬,姚曼红,朱良苗.肾小球肾炎患者检测 D-二聚体临床价值分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(15):2111-2112.
- [15] 章小东,郑穗瑾,黄志宏,等.妊娠糖尿病早期肾损伤患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原检测的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(15):2028-2029.
- [16] 周文俊,马韫佳,袁虹萍.肾综合征出血热患者血清 IL-12p70、IFN- γ 、IL-4、血浆 D-二聚体和血管血友病因子水平及临床意义[J].中国实验诊断学,2013,17(10):1830-1833.
- [17] 金光明,粘彬.NADPH 氧化酶 p22phox 亚基多态性与糖尿病肾病患者肾动脉血流动力学变化关系[J].现代预防医学,2014,41(10):1859-1861.
- [18] 王向阳,孙慧力,郭宝春,等.NADPH 氧化酶抑制剂对高糖刺激大鼠近端肾小管上皮细胞中内质网应激的作用机制探讨[J].临床和实验医学杂志,2013,12(14):1090-1093.
- [19] 邹贊,朱祎,邵命海,等.健脾清化方对 5/6 肾切除大鼠 AT II/NADPH 氧化应激通路的干预作用[J].中南大学学报(医学版),2013,9(8):779-784.
- [20] 牟新,刘文洪,周旦阳,等.肾消方对糖尿病肾病大鼠肾脏 NADPH 氧化酶表达的影响[J].中国中医药科技,2012,19(2):120-121.
- [21] 刘建峰,蔺新梅.血清 NGAL 在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J].医学理论与实践,2015,36(22):3087-3089.
- [22] 刘霜,徐勇,吕诗诗,等.游离脂肪酸激活肾系膜细胞 NLRP3 炎症小体信号及氧化应激机制的探讨[J].泸州医学院学报,2015,3(1):1-6.