

子痫前期孕妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平及其与病情变化的相关性研究^{*}

张 温¹, 刘宏健¹, 李 宝², 宋 欣³, 韩素坤⁴, 高媛媛¹

(沧州市人民医院: 1. 产科; 2. 急诊科; 3. 护理部; 4. 化验室, 河北沧州 061000)

摘 要: **目的** 探究子痫前期(PE)患者的血清脑钠肽(BNP)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)、一氧化氮(NO)水平及其与病情变化的相关性。 **方法** 选择 2014 年 5 月至 2017 年 1 月在该院进行产检并分娩的 PE 患者 89 例作为 PE 组, 并选择同期在该院进行正常分娩的 94 例健康孕产妇(NP)作为 NP 组。对比分析不同严重程度、不同发病时期 PE 患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平。 **结果** PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平明显高于 NP 组, NO 水平明显低于 NP 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平明显高于轻度 PE 组, NO 水平则明显低于轻度 PE 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。早发型 PE 组和晚发型 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平分别显著高于早期 NP 组和晚期 NP 组, 而 NO 水平则分别明显低于早期 NP 组和晚期 NP 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** PE 发生时, 孕产妇的血清 BNP、sFlt-1 水平异常升高, NO 水平异常降低。血清 BNP、sFlt-1、NO 水平变化与 PE 病情的发展密切相关, 可将其作为检测 PE 病情变化的参考指标。

关键词: 子痫前期; 脑钠肽; 可溶性血管内皮生长因子受体 1; 一氧化氮

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.018

中图法分类号: R446.1; R714.24+4

文章编号: 1673-4130(2018)12-1473-04

文献标识码: A

The correlation study between the level of serum BNP, sFlt-1 and NO and changes of condition in preeclampsia pregnant women^{*}

ZHANG Wen¹, LIU Hongjian¹, LI Bao², SONG Xin³, HAN Sukun⁴, GAO Yuanyuan¹

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Emergency; 3. Department of Nursing;

4. Clinical Laboratory, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To research the correlation between the level of serum brain natriuretic peptide (BNP), soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) and nitric oxide (NO) and the changes of condition in preeclampsia(PE) patients. **Methods** Totally 89 patients with PE who had prenatal examination and normal delivery in the hospital from May 2014 to January 2017 were enrolled in this study as the PE group, and 94 healthy pregnant women who underwent normal delivery during the same period were selected as the NP group. The levels of serum BNP, sFlt-1 and NO in PE patients with different severity and different onset stages were compared and analyzed. **Results** The levels of serum BNP and sFlt-1 in the PE group were significantly higher than those in the NP group, and the level of NO was significantly lower than that in the NP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum BNP and sFlt-1 in the severe PE group were significantly higher than those in the mild PE group, and the level of NO was significantly lower than that in the mild PE group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum BNP and sFlt-1 in the early and late onset PE groups were significantly higher than those in the early NP group and the late NP group, while the NO levels were significantly lower than those in the early NP group and the late NP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** On the occurrence of PE, the levels of serum BNP and sFlt-1 in pregnant women elevated abnormally, and the level of NO decreased. The changes of serum BNP, sFlt-1 and NO levels are closely related to the development of PE, and can be used as a reference index to detect the changes of PE.

^{*} **基金项目:** 沧州市 2015 年科学技术研究与发展指导计划项目(151302058)。

作者简介: 张温, 女, 主治医师, 主要从事产科方面的临床研究。

本文引用格式: 张温, 刘宏健, 李宝, 等. 子痫前期孕妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平及其与病情变化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1473-1475.

Key words: preeclampsia; brain natriuretic peptide; soluble vascular endothelial growth factor receptor 1; nitric oxide

子痫前期(PE)是妊娠期高血压性疾病的严重阶段,临床上主要表现为高血压、水肿、蛋白尿综合征,同时多数合并有心肺及其他脏器功能障碍^[1],病情进展迅速,并发症较多,且预后较差,是导致孕产妇死亡的主要因素。目前对于 PE 的发病机制尚未明确,但近年来多项研究结果证实,PE 与胎盘缺血、血管内皮损伤存在密切联系^[2],PE 发病时,孕产妇体内滋养细胞功能出现异常并发生分化,子宫内螺旋动脉的生理过程出现障碍,血管内皮细胞受损,胎盘绒毛出现浅着床情况,进而导致胎盘缺血、缺氧。脑钠肽(BNP)由心室合成,是对血容量增加和心室负荷过重的反应,也是临床诊断充血性心力衰竭的重要指标^[3],常见于肾脏疾病和高血压疾病的临床诊断。可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)不仅能够对血管内皮功能起到调节作用,同时对于血管壁的通透性及完好性也能产生一定的影响^[4]。血清一氧化氮(NO)作为重要的内源性血管舒张因子,在调节母体及胎儿胎盘循环等方面也能发挥关键作用。本研究通过对 PE 患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平进行测定,分析其相关性,以探讨血清 BNP、sFlt-1、NO 水平在 PE 发病过程中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2017 年 1 月在本院进行常规产检并分娩的 PE 患者 89 例(PE 组),均符合《妇产科学(第 7 版)》中关于 PE 的相关诊断标准^[5-6],均为单胎剖宫产初产妇,孕期无特殊用药史。排除标准:伴原发性高血压、心脏病、肝肾疾病、急性炎症、糖尿病等相关疾病,以及胎盘早剥、前置胎盘等产科并发症患者。PE 组患者年龄 22~34 岁,平均(28.39±3.46)岁;孕周 9~36 周,平均(28.65±4.53)周。另选择同期在本院产检并正常妊娠的 94 例健康孕产妇(NP 组)作为对照,均为因骨盆狭窄、胎儿窘迫、瘢痕子宫及高龄初产等指征行剖宫产分娩。NP 组孕产妇年龄 21~36 岁,平均(28.22±3.51)岁;孕周 10~35 周,平均(28.53±4.11)周。两组年龄、孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准(伦理审 CZ201403CK),所有受检者或其家属均同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2 检测方法 于 NP 组体检当天及 PE 组入院第 2 天清晨采集所有受检者的空腹肘静脉血 2 管。取一管(2 mL)用于血清 BNP 水平的测定,采用 EDTA 抗凝,离心 10 min(3000 r/min)分离血浆,置于-70℃的低温环境下保存待测。仪器为美国 Biosite 公司生产的干式快速定量心衰诊断仪,采用荧光免疫法测定血清 BNP 水平,以 5 pg/mL 为最小测定敏感值,所有

血液标本均为同一批次测定。另一管(4 mL)待其自凝 2~3 h 后,取血清在 4℃环境下 3 000 r/min 离心 10 min,将其上清液于-80℃的环境下保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组受检者血清 sFlt-1、NO 水平,试剂盒购自深圳晶美生物有限公司。所有操作均严格按照说明书进行,所有血清标本均采用双复孔检测,且为同人进行、同批测定,以均值为最终检测结果,批内变异<5%。

1.3 观察指标及判断标准 观察比较两组的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平。参照《妇产科学(第 7 版)》中的相关分型标准^[7],将妊娠 20 周后收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mm Hg,伴随蛋白尿超过 0.3 g/24 h 或随机尿蛋白≥(+)者判定为轻度 PE(轻度 PE 组);将出现如下不良情况之一的 PE 患者诊断为重度 PE(重度 PE 组):(1)血压持续升高,收缩压≥160 mm Hg 和(或)舒张压≥110 mm Hg;(2)尿蛋白≥2.0 g/24 h 或随机蛋白尿≥(++);(3)血清肌酐≥1.2 mg/dL,除非已知前已出现明显升高;(4)血小板<100×10⁹/L;(5)乳酸脱氢酶(LDH)升高,表现为微血管病性溶血;(6)丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高;(7)持续性头痛或其他大脑、视觉障碍,持续上腹部疼痛。比较轻度 PE 组和重度 PE 组两组患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平。以妊娠 34 周为界,将妊娠 34 周前发病的 PE 患者作为早发型 PE 组,就其血清 BNP、sFlt-1、NO 水平与采血孕周在 34 周前的健康孕产妇(作为早期 NP 组)进行比较;将妊娠 34 周后发病的 PE 患者作为晚发型 PE 组,就其血清 BNP、sFlt-1、NO 水平与采血孕周在 34 周后的健康孕产妇(作为晚期 NP 组)进行对比分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用双侧 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PE 组与 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较

PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平明显高于 NP 组,NO 水平明显低于 NP 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 PE 组与 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μg/L)	NO(μmol/L)
PE 组	89	95.28±5.19	27.47±4.02	46.27±2.88
NP 组	94	17.13±3.34	12.24±2.21	65.21±2.39
<i>t</i>		121.776 0	31.982 9	48.514 6
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.2 不同严重程度 PE 患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较 重度 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平明显高于轻度 PE 组, NO 水平则明显低于轻度 PE 组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 不同严重程度子痫前期患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
轻度 PE 组	58	63.58 \pm 2.46	24.04 \pm 3.13	52.29 \pm 3.34
重度 PE 组	31	128.27 \pm 5.19	31.48 \pm 4.68	41.81 \pm 2.72
<i>t</i>		79.868 8	8.946 6	15.001 1
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.3 早发型 PE 组与早期 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较 早发型 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平显著高于早期 NP 组, NO 水平则明显低于早期 NP 组, 两组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 早发型 PE 组与早期 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
早发型 PE 组	37	77.78 \pm 4.05	26.28 \pm 3.36	43.05 \pm 2.58
早期 NP 组	41	17.23 \pm 3.21	11.83 \pm 2.06	64.89 \pm 2.54
<i>t</i>		73.517 5	23.144 3	37.637 7
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.4 晚发型 PE 患者与同期健康孕产妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平 晚发型 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平显著高于晚期 NP 组, NO 水平则显著低于晚期 NP 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

表 4 晚发型 PE 患者与同期健康孕产妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
晚发型 PE 组	52	103.28 \pm 5.26	30.03 \pm 4.07	49.46 \pm 3.15
晚期 NP 组	53	17.06 \pm 3.02	12.57 \pm 2.43	65.35 \pm 2.33
<i>t</i>		103.247 7	26.749 0	29.425 8
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

3 讨 论

血清 BNP 是一种能够反映心室容量扩张、负荷过重并导致室壁张力增加的神经激素, 广泛应用于充血性心力衰竭的临床诊断中^[8]。PE 作为妊娠期特有的并发症, 以血压升高、水肿、蛋白尿为主要临床表现。PE 患者由于全身小动脉痉挛导致外周血管阻力增高, 从而使其心室负荷显著增加, 心室顺应性明显降低^[9]。因此, 可推测 PE 患者的血清 BNP 应当较正常值有所升高。本研究结果显示, 早发型 PE 和晚发型 PE 患者的血清 BNP 水平均显著高于同期进行采

血检查的健康孕产妇, 重度 PE 患者的血清 BNP 水平明显高于轻度 PE 患者。

目前较多研究认为, PE 发病的中心环节与血管内皮损伤有关, 血管内皮损伤则是由于胎盘缺血缺氧等原因引起血管源性因子表达失衡所致^[10-11]。sFlt-1 能够对胎盘生长因子(PLGF)、血管内皮生长因子(VEGF)有效抑制。通过竞争性结合外周血循环及肾脏等靶向器官中的 PLGF、VEGF, 对其正常血管生成功能发挥抑制作用^[12]。本研究结果发现, 早发型、晚发型 PE 患者的血清 sFlt-1 水平均显著高于同期行采血检查的健康孕产妇, 同时重度 PE 患者的血清 sFlt-1 水平也显著高于轻度 PE 患者。由此可见, PE 患者的血清中存在 sFlt-1 过度表达, 且与疾病严重程度呈正相关, 血清 sFlt-1 水平的异常升高促进了 PE 疾病发生、发展^[13]。

血清 NO 作为当前已知体内最强的血管舒张因子之一, 主要存在于血管内皮细胞中^[14], 在调节母体和胎儿循环上起重要作用, 是抑制血管疾病发生的关键因子。血清 NO 水平的异常降低会导致血管舒张功能出现明显降低, 血管收缩功能随之增加, 进而导致血管内皮细胞受损而出现功能障碍, 血管通透性增加^[15-16], 引发妊娠期高血压疾病的发生和发展。本研究结果显示, 早发、晚发型 PE 患者的血清 NO 水平均显著低于同期进行采血检查的健康孕产妇, 同时重度 PE 患者的血清 sFlt-1 水平也远远低于轻度 PE 患者, 由此可见, 血清 NO 水平的异常表达在一定程度上反映了 PE 病情的轻重程度。

目前, 对于 PE 的临床处理尚处于早期诊断和对症治疗阶段, 建立准确可靠的预测方法对于改善预后、降低发病率能够发挥积极作用。本研究结果显示, PE 患者的血清 BNP、sFlt-1 水平异常升高, NO 水平异常降低。妊娠期间通过检测血清 BNP、sFlt-1、NO 水平的变化, 对于 PE 的早期诊断、临床治疗及预测疾病发展都具有重要意义。及时察觉血清 BNP、sFlt-1、NO 的异常表达并采取相应的措施进行控制, 对于延缓或阻断病情的进一步发展, 改善病情能够发挥积极作用, 从而最终获得较好的妊娠结局。

参考文献

[1] 倪琰琰,程蔚蔚. 早发型子痫前期发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 101-104.

[2] 梅志雄,邓妮,侯红璞. PIGF、sVEGFR-1、NO 联合 PI 对高危孕妇发生子痫前期的预测[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 889-893.

[3] 田辉,吴铁军,张鲁军,等. 床旁快速检测血液 N 端脑钠肽前体对妊娠期高血压疾病患者心脏功能的评价作用[J]. 山东医药, 2015, 55(41): 7-9.

[4] 黄凤凤,张东妹. 孕妇血清 sEng、sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 597-598.

(下转第 1478 页)

2.2 不同严重程度 PE 患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较 重度 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平明显高于轻度 PE 组, NO 水平则明显低于轻度 PE 组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 不同严重程度子痫前期患者的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
轻度 PE 组	58	63.58 \pm 2.46	24.04 \pm 3.13	52.29 \pm 3.34
重度 PE 组	31	128.27 \pm 5.19	31.48 \pm 4.68	41.81 \pm 2.72
<i>t</i>		79.868 8	8.946 6	15.001 1
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.3 早发型 PE 组与早期 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较 早发型 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平显著高于早期 NP 组, NO 水平则明显低于早期 NP 组, 两组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 早发型 PE 组与早期 NP 组血清 BNP、sFlt-1、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
早发型 PE 组	37	77.78 \pm 4.05	26.28 \pm 3.36	43.05 \pm 2.58
早期 NP 组	41	17.23 \pm 3.21	11.83 \pm 2.06	64.89 \pm 2.54
<i>t</i>		73.517 5	23.144 3	37.637 7
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.4 晚发型 PE 患者与同期健康孕产妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平 晚发型 PE 组患者的血清 BNP、sFlt-1 水平显著高于晚期 NP 组, NO 水平则显著低于晚期 NP 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

表 4 晚发型 PE 患者与同期健康孕产妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)	NO(μ mol/L)
晚发型 PE 组	52	103.28 \pm 5.26	30.03 \pm 4.07	49.46 \pm 3.15
晚期 NP 组	53	17.06 \pm 3.02	12.57 \pm 2.43	65.35 \pm 2.33
<i>t</i>		103.247 7	26.749 0	29.425 8
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

3 讨 论

血清 BNP 是一种能够反映心室容量扩张、负荷过重并导致室壁张力增加的神经激素, 广泛应用于充血性心力衰竭的临床诊断中^[8]。PE 作为妊娠期特有的并发症, 以血压升高、水肿、蛋白尿为主要临床表现。PE 患者由于全身小动脉痉挛导致外周血管阻力增高, 从而使其心室负荷显著增加, 心室顺应性明显降低^[9]。因此, 可推测 PE 患者的血清 BNP 应当较正常值有所升高。本研究结果显示, 早发型 PE 和晚发型 PE 患者的血清 BNP 水平均显著高于同期进行采

血检查的健康孕产妇, 重度 PE 患者的血清 BNP 水平明显高于轻度 PE 患者。

目前较多研究认为, PE 发病的中心环节与血管内皮损伤有关, 血管内皮损伤则是由于胎盘缺血缺氧等原因引起血管源性因子表达失衡所致^[10-11]。sFlt-1 能够对胎盘生长因子(PLGF)、血管内皮生长因子(VEGF)有效抑制。通过竞争性结合外周血循环及肾脏等靶向器官中的 PLGF、VEGF, 对其正常血管生成功能发挥抑制作用^[12]。本研究结果发现, 早发型、晚发型 PE 患者的血清 sFlt-1 水平均显著高于同期行采血检查的健康孕产妇, 同时重度 PE 患者的血清 sFlt-1 水平也显著高于轻度 PE 患者。由此可见, PE 患者的血清中存在 sFlt-1 过度表达, 且与疾病严重程度呈正相关, 血清 sFlt-1 水平的异常升高促进了 PE 疾病发生、发展^[13]。

血清 NO 作为当前已知体内最强的血管舒张因子之一, 主要存在于血管内皮细胞中^[14], 在调节母体和胎儿循环上起重要作用, 是抑制血管疾病发生的关键因子。血清 NO 水平的异常降低会导致血管舒张功能出现明显降低, 血管收缩功能随之增加, 进而导致血管内皮细胞受损而出现功能障碍, 血管通透性增加^[15-16], 引发妊娠期高血压疾病的发生和发展。本研究结果显示, 早发、晚发型 PE 患者的血清 NO 水平均显著低于同期进行采血检查的健康孕产妇, 同时重度 PE 患者的血清 sFlt-1 水平也远远低于轻度 PE 患者, 由此可见, 血清 NO 水平的异常表达在一定程度上反映了 PE 病情的轻重程度。

目前, 对于 PE 的临床处理尚处于早期诊断和对症治疗阶段, 建立准确可靠的预测方法对于改善预后、降低发病率能够发挥积极作用。本研究结果显示, PE 患者的血清 BNP、sFlt-1 水平异常升高, NO 水平异常降低。妊娠期间通过检测血清 BNP、sFlt-1、NO 水平的变化, 对于 PE 的早期诊断、临床治疗及预测疾病发展都具有重要意义。及时察觉血清 BNP、sFlt-1、NO 的异常表达并采取相应的措施进行控制, 对于延缓或阻断病情的进一步发展, 改善病情能够发挥积极作用, 从而最终获得较好的妊娠结局。

参考文献

[1] 倪琰琰,程蔚蔚. 早发型子痫前期发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 101-104.

[2] 梅志雄,邓妮,侯红璞. PIGF、sVEGFR-1、NO 联合 PI 对高危孕妇发生子痫前期的预测[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 889-893.

[3] 田辉,吴铁军,张鲁军,等. 床旁快速检测血液 N 端脑钠肽前体对妊娠期高血压疾病患者心脏功能的评价作用[J]. 山东医药, 2015, 55(41): 7-9.

[4] 黄凤凤,张东妹. 孕妇血清 sEng、sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 597-598.

(下转第 1478 页)