

妊娠期高血压病患者血清内皮微颗粒、内皮素-1、单核细胞趋化蛋白-1 及 NO 水平与病情严重程度相关

肖磊 刘怀昌 谈炯新

广东省佛山市妇幼保健院内科,广东佛山 528000

摘要 目的:探讨妊娠期高血压病患者循环内皮微颗粒(EMP_s)水平和内皮细胞功能的改变及临床意义。方法:收集妊娠期高血压病患者 120 例的临床资料,按照疾病严重程度分为妊娠期高血压组 34 例、轻度子痫前期组 45 例、重度子痫前期组 41 例。选取同期正常妊娠孕妇 30 例为对照组。比较 4 组的内皮细胞功能、血清 EMP_s、脉压水平的差异,进行 Spearman 相关性分析。结果:妊娠期高血压组、重度子痫前期组、轻度子痫前期组脉压、血清 EMP_s、血清内皮素-1(ET-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平高于对照组,NO 水平低于对照组(P 均 <0.05)。与妊娠期高血压组、轻度子痫前期组比较,重度子痫前期组患者血清 ET-1、MCP-1 水平较高,NO 水平较低(P 均 <0.05)。相关性分析显示,妊娠期高血压患者病情严重程度与脉压、血清 EMP_s、ET-1、MCP-1 水平呈正相关,与血清 NO 水平呈负相关(P 均 <0.05)。结论:妊娠期高血压病患者脉压水平、EMP_s 明显升高且存在内皮功能障碍;随着患者病情加重,脉压及血清 EMP_s、ET-1、MCP-1 水平逐渐升高,而血清 NO 水平逐渐降低。

关键词 妊娠期高血压疾病;内皮微颗粒;内皮细胞功能;内皮素-1;一氧化氮;单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240413

妊娠期高血压表现为蛋白尿、水肿、血压水平升高以及脏器功能障碍等^[1],主要病变为全身小动脉痉挛、过氧化性重塑以及血管内皮细胞损伤等。血清内皮微颗粒(endothelial microparticles, EMP_s)可调控内皮细胞功能,发挥促凝、促进炎症反应的作用^[2]。本文探讨妊娠期高血压病患者 EMP_s 和内皮细胞功能指标的改变及临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:纳入 2017 年 11 月 1 日-2019 年 1 月 31 日入住佛山市妇幼保健院内科治疗的妊娠期高血压病患者 120 例,年龄 23~38 岁,平均 (28.7 ± 6.3) 岁;孕 37~42 周,平均 (37.6 ± 0.8) 周。另取同期正常妊娠孕妇 30 例,年龄 20~38 岁,平均 (28.7 ± 6.3) 岁;孕 37~41 周,平均 (37.6 ± 0.7) 周。2 组年龄、孕周比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。纳入标准:①首次发病;②疾病诊断明确^[2];③年龄 ≥ 18 周岁;④入组前无相关治疗;⑤均为单胎妊娠。排除标准:①患妊娠期其他合并症者;②伴高血压病 3 级或继发性高血压者;③重要脏器功能异常;④伴有血液系统、自身免疫系统疾病以及恶性肿瘤;⑤患有精神疾病。本研究经医院伦理委

员会批准,患者及其家属均知情并签署同意书。

2. 分组:将 120 例妊娠期高血压病患者分为妊娠期高血压组 34 例、轻度子痫前期组 45 例、重度子痫前期组 41 例。分组标准^[3]:①妊娠期高血压:妊娠 20 周后血压高于 140/90 mmHg,产后 12 周内血压恢复正常;②轻度子痫前期:妊娠 20 周后血压高于 140/90 mmHg,且尿蛋白 ≥ 0.3 g/24h 或随机尿蛋白弱阳性,产后 12 周内血压恢复正常;③重度子痫前期:妊娠 20 周后血压高于 160/110 mmHg,且尿蛋白 ≥ 2.0 g/24h 或随机尿蛋白阳性,产后 12 周内血压恢复正常。3 组间的基线资料比较,差异无统计学意义。

3. 观察指标及检测方法:

(1) 血清 EMP_s 水平检测:采集 3 mL 空腹静脉血,在 6℃ 160 g 条件下离心 10 min,各取血清 750 μ L 置于另外 2 个 EP 管中。随后以 11 000 g 离心 2 min,各管取上清液 600 μ L,以 14 000 g 离心 45 min,去除上清液,留下 100 μ L 沉淀。分别于每管中加入 100 μ L 的 PBS 重悬,并标记为 A、B 两管。其中 A 管加入对照试剂 Mouse IgG1 K Isotype Control PE 以及 Mouse IgG1 K Isotype Control FITC 各 20 μ L, B 管加特异性抗体(上海碧云天生物有限公司)各 20 μ L,放置于 4℃ 冰箱中孵育 30 min。然后于每管中加入标准微

球(上海碧云天生物有限公司)100 μL,加入 300 μL 的 PBS 重悬,通过流式细胞仪(德国 Becman 公司)检测。EMP_s=(标准微球浓度×100×流式细胞仪收集到的 EMP_s 数量)/1 500 个流式细胞仪收集到的标准微球数量。

(2) 脉压水平检测:根据 2005 年中国高血压防治指南进行血压的检测^[5],脉压=收缩压-舒张压。

(3) 血清内皮素-1(ET-1)以及 NO 水平检测:分别采集 4 组受试者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 转/min 离心 10 min,取血清以 i2000 电化学发光全自动免疫分析仪(美国雅培公司)进行检测。

(4) 血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平测定:采用酶联免疫吸附试验,试剂购自上海科顺生物有限公司。

分别比较 4 组血清 EMP_s、脉压、餐后 2 h 血糖水平以及血清 ET-1、MCP-1、NO 水平。

4. 统计学分析:使用 SPSS 20.0 统计学软件。

计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;以 Spearman 分析指标间相关性,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清 EMP_s、脉压、餐后 2 h 血糖水平:妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 EMP_s、脉压水平高于对照组,重度子痫前期组高于轻度子痫前期组,轻度子痫前期组高于妊娠期高血压组,见表 1。

2. 内皮细胞功能:妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 ET-1、MCP-1 水平高于对照组,NO 水平低于对照组;重度子痫前期组患者血清 ET-1、MCP-1 水平高于轻度子痫前期组,NO 水平低于轻度子痫前期组;轻度子痫前期组患者血清 ET-1、MCP-1 水平高于妊娠期高血压组,NO 水平低于妊娠期高血压组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

表 1 4 组血清 EMP_s、脉压、餐后 2 h 血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	EMP _s (ng/mL)	脉压(mmHg)	餐后 2 h 血糖(mmol/L)
妊娠期高血压组	34	2053.75 ± 825.56 [#]	51.22 ± 7.37 [#]	7.82 ± 3.05
轻度子痫前期组	45	2674.23 ± 1144.73 ^{**}	55.30 ± 5.41 ^{**}	7.79 ± 3.06
重度子痫前期组	41	3428.48 ± 1405.93 ^{#▲}	65.72 ± 6.32 ^{#▲}	7.84 ± 3.04
对照组	30	1704.32 ± 594.57	38.31 ± 4.40	7.86 ± 3.01
<i>F</i> 值		72.112	36.423	2.612
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.872

注:与对照组比较,[#]*P* < 0.05;与妊娠期高血压组比较,^{*}*P* < 0.05;与轻度子痫前期组比较,[▲]*P* < 0.05

表 2 4 组内皮细胞功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ET-1(ng/mL)	NO(μmol/L)	MCP-1(μg/L)
妊娠期高血压组	34	30.02 ± 5.64 [#]	4.12 ± 0.81 [#]	4.24 ± 0.35 [#]
轻度子痫前期组	45	42.39 ± 6.30 ^{**}	3.30 ± 0.40 ^{**}	5.88 ± 0.49 ^{**}
重度子痫前期组	41	50.12 ± 6.47 ^{#▲}	1.65 ± 0.51 ^{#▲}	7.37 ± 0.73 ^{#▲}
对照组	30	18.80 ± 4.38	6.17 ± 0.82	2.20 ± 0.29
<i>F</i> 值		52.007	113.67	187.56
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,[#]*P* < 0.05;与妊娠期高血压组比较,^{*}*P* < 0.05;与轻度子痫前期组比较,[▲]*P* < 0.05

3. 病情与血清 EMP_s、ET-1、MCP-1、NO 水平以及脉压的相关性分析:经 Spearman 相关性分析发现,妊娠期高血压患者病情严重程度与血清 EMP_s、ET-1、MCP-1 水平以及脉压呈正相关(*r* 值分别为 0.673、0.688、0.514、0.646,*P* < 0.01),与血清 NO 水平呈负相关(*r* = -0.671,*P* < 0.05)。

讨 论

本文中妊娠期高血压病患者脉压差及血清

EMP_s 水平明显升高,且疾病越严重,水平也越高。分析原因,EMP_s 于机体内可发挥多种生物学功能,可直接作用于血小板因子 3 或组织因子(tissue factor,TF),促进凝血,且 EMP_s 本身能引起内皮细胞受损。随着脉压水平不断增大,其对血管的“锤砸”效应增强^[4],促使患者管壁长期处于高强度的牵拉状态,继而增加疲劳及断裂风险,进一步对血管内皮功能造成损害^[5]。而血管内皮功能障碍会促进血管硬化,继而进一步增高脉压水平,两者互为因果,形

成恶性循环。ET-1 对于肾脏入球小动脉以及冠状动脉均有一定的收缩作用,而 NO 可促使平滑肌细胞松弛,发挥扩张血管的作用。作者推测妊娠期高血压病可能是通过影响患者血清 ET-1、NO 水平,继而引起患者内皮细胞功能障碍。MCP-1 又称趋化因子 CCL2,可通过与 CCR2 受体作用募集单核粒细胞和中性粒细胞至炎性部位,趋化和激活炎症反应,刺激释放白介素-1。Saederup 等^[6]研究发现 MCP-1 受体可调控巨噬细胞迁移、成团,进而诱发动脉粥样硬化。陈巍等^[7]报道,动脉血管壁内皮细胞合成的 MCP-1 可趋化单核细胞聚集,进而释放炎症因子,加重妊娠期高血压。钱中清等^[8]研究发现妊娠期高血压患者外周血 MCP-1 水平高于正常妊娠者,本研究结果与之一致。

参考文献

1 金旦飞,杨巧丽. 妊娠期高血压疾病发病的相关危险因素及干预

措施分析[J]. 中国医院统计,2017,24(3):173-175.

2 Gouloupoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(2):88-97.

3 唐瑶,顾蔚蓉,李笑天. 2021 年 ISSHP 妊娠期高血压疾病临床指南解读[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(11):832-838.

4 Najahi H, Alessio N, Squillaro T, et al. Environmental microplastics (EMPs) exposure alter the differentiation potential of mesenchymal stromal cells[J]. Environ Res, 2022, 214(4):114088.

5 余冬梅,杨瀚恒,侯斌瑞,等. 舒伐他汀联用雷米普利对高血压患者自主神经功能、血压变异性的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2017,23(6):482-485.

6 Saederup N, Chan CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease[J]. Med Hypotheses, 2005, 64(2):236-240.

7 陈巍,周冰,程虹. 妊娠期高血压患者血清中 NO、ET-1 及 MCP-1 水平变化及临床意义分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15):2148-2150.

8 钱中清,曾耀英,朱斌,等. 子痫前期患者血清细胞因子表达谱及其临床意义[J]. 生殖与避孕, 2009, 25(4):55-59.

(2019-04-11 收稿 2024-06-05 修回)

(上接第 342 页)

11 Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study[J]. JAMA, 1993, 270(24):2957-2963.

12 Huang J, Xuan D, Li X, et al. The value of APACHE II in predicting mortality after paraquat poisoning in Chinese and Korean population: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(30):6838.

13 Shuvy M, Beeri G, Klein E, et al. Accuracy of the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score in contemporary treatment of patients with acute coronary syndrome[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(12):1613-1617.

14 邱玉霞,孙月玲,宫保强,等. miR-146a 及 APACHE II 评分预测脓毒症并发急性肾损伤患者 28 天死亡的价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(10):942-946.

15 Godino M, Tommasino N, Mizraji R, et al. Prediction of the evolution to brain death in the neurocritical patient: SPN model showed better performance than simplified acute physiology score ii and acute physiology and chronic health evaluation II[J]. Transplant Proc, 2020, 52(4):1066-1069.

16 Singh P, Pathak S, Sharma RM. A comparison of acute physiology and chronic health evaluation iii and simplified acute physiology score ii in predicting sepsis outcome in intensive care unit[J]. Anesth Essays Res, 2018, 12(2):592-597.

17 文亚坤,孙宝君,龚美亮. 不同评分系统对老年导管相关性血流感染预后评估的比较研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5):707-710.

18 张劲松,李伟,陈旭峰,等. 不同危重症评分系统对体外膜肺氧合支持下危重症患者出院存活率的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5):456-460.

19 Kaździołka I, Swistek R, Borowska K, et al. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2019, 51(2):107-111.

20 郭超,吴元,杨跃进,等. 不同评分系统对急性心肌梗死合并原发性休克患者近期死亡预测价值的比较[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(7):529-535.

21 Li C, Wang Y, Zhang Q, et al. Incorporating the erythrocyte sedimentation rate for enhanced accuracy of the global registry of acute coronary event score in patients with ST-segment elevated myocardial infarction: A retrospective cohort study[J]. Medicine, 2020, 99(41):22523.

22 Worme MD, Tan MK, Armstrong DWJ, et al. Previous and new onset atrial fibrillation and associated outcomes in acute coronary syndromes (from the global registry of acute coronary events) [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(6):944-951.

(2021-09-09 收稿 2024-05-30 修回)