

子痫前期患者血浆晚期氧化蛋白产物与肾功能生化指标的相关性

汪琳, 王欣(江苏省南京市妇幼保健院妇产科 210000)

【摘要】 目的 探讨子痫前期(PE)孕妇血浆中晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平与 PE 严重程度相关性,同时分析 AOPP 水平对 PE 患者肾脏功能的影响。方法 选取 2009 年 4 月至 2013 年 4 月南京市妇幼保健院收治的 PE 患者 72 例,分为轻度 PE 组(40 例)和重度 PE 组(32 例),同时选取入住本院的足月分娩的健康孕妇 70 例作为对照组。常规方法检测血浆中胱抑素 C(CC)、尿酸(UA)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)等肾功能指标,免疫比浊法检测 24 h 尿蛋白,分光光度计法检测 AOPP,并进行比较分析。结果 重度 PE 组患者的 AOPP 水平明显高于轻度 PE 组和对照组孕妇,且轻度 PE 组患者的 AOPP 水平明显高于对照组孕妇,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重度 PE 组的 CC、UA、Cr 和 BUN 水平明显高于对照组和轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);比较轻、重度 PE 组间 24 h 尿蛋白定量,差异有统计学意义($P < 0.05$);PE 患者 AOPP 与 24 h 尿蛋白、CC 明显相关,相关系数分别为 0.682 和 0.601($P < 0.05$)。结论 AOPP 与 24 h 尿蛋白和 CC 明显相关性,可以推断 PE 患者体内 AOPP 水平对患者肾功能有一定影响。

【关键词】 子痫前期; 晚期氧化蛋白产物; 肾功能

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)24-3433-02

Correlation between plasma level of advanced oxidation protein products and renal function in preeclampsia patients

WANG Lin, WANG Xin(Nanjing Maternity and Child Care Center, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between plasma level of advanced oxidation protein products (AOPP) and severity of preeclampsia (PE), and to explore its effect on renal function. **Methods** A total of 72 cases of PE patients, treated in this hospital from Apr. 2009 to Apr. 2012 were enrolled and divided into mild PE group (40 cases) and severe PE group (32 cases). Another 70 cases of healthy pregnant women were selected as control group. Conventional method was used to detect the plasma levels of renal function related indexes, including cystatin C (CC), uric acid (UA), creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN). 24 h urinary protein level was detected by immunoturbidimetry method. AOPP level was determined by spectrophotometry. **Results** AOPP level of severe PE group was higher than mild PE group, and that of the latter was higher than control group ($P < 0.05$). Levels of CC, UA, Cr and BUN of severe PE group were higher than mild PE group and control group ($P < 0.05$). Significant difference of 24 h urinary protein level could also be observed between mild and severe PE group ($P < 0.05$). AOPP level was significantly correlated with CC and 24 h urinary protein level, with correlation coefficient of 0.682 and 0.601, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** AOPP level could be significantly correlated with CC and 24 h urinary protein level, which might indicate that AOPP could be with influence on renal function in PE patients.

【Key words】 preeclampsia; advanced oxidation protein products; renal function

子痫前期(PE)为妊娠期高血压疾病之一,是妊娠期常见的全身性疾病,临床表现为妊娠期出现高血压、蛋白尿和水肿等,并可伴有全身多脏器的损害,分娩后可消失^[1]。目前,我国 PE 的发病率为 10% 左右,且有逐年递增的趋势,严重影响母婴健康,成为限制胎儿生长发育及孕产妇和新生儿死亡的主要原因。有证据表明,发生于 PE 的氧化应激与内皮功能障碍之间有密切联系^[2-3]。法国学者 Witko-Sarsat 等于 1996 年提出晚期氧化蛋白产物(AOPP)的概念,指血浆清蛋白被自由基等氧化后形成的蛋白交连产物,是反映氧化应激蛋白损伤的可信指标,同时也是氧化应激时重要的促炎介质^[4-5]。本研究通过对比研究轻度及重度 PE 孕妇与健康孕妇血浆中 AOPP 的水平,探讨 AOPP 水平和 PE 的相关性,同时关联血清中尿酸(UA)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)等肾功能指标,阐述 AOPP

对 PE 患者肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 4 月至 2013 年 4 月本院收治的 PE 患者 72 例,均按照全国高等医药院校教材《妇产科学》第 8 版的诊断标准确诊^[6]。其中轻度 PE 患者 40 例设为轻度 PE 组,重度 PE 患者 32 例设为重度 PE 组,同时选取入住本院的足月分娩的健康孕妇 70 例作为对照组。轻度 PE 组及重度 PE 组患者均为单胎妊娠,既往均无心血管、肝、肾疾病及糖尿病病史,无其他妊娠合并症及并发症。对照组患者平均年龄(29.6±4.5)岁,平均孕期(38.3±1.5)周,平均入院收缩压(115±7)mm Hg,平均入院舒张压(75±9)mm Hg,平均尿蛋白水平(383±121)mg;轻度 PE 组患者平均年龄(30.5±3.1)岁,平均孕期(30.2±3.6)周,平均入院收缩压(140±12)

mm Hg, 平均入院舒张压(92±13)mm Hg, 平均尿蛋白水平(383±121)mg; 重度 PE 组患者平均年龄(30.5±3.1)岁, 平均孕期(30.2±3.6)周, 平均入院收缩压(140±12)mm Hg, 平均入院舒张压(92±13)mm Hg, 平均尿蛋白含量(383±121)mg。3 组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 实验方法 所有受试者清晨经肘静脉空腹采血 3 mL, 注入干燥试管中, 立即分离血清备用。采用日立 7 600 全自动生化分析仪检测孕妇血浆中胱抑素 C(CC)、UA、BUN 和 Cr 水平。24 h 尿蛋白定量: 采用免疫比浊法检测, 用 DCA2000 型自动分析仪检测。分光光度计法检测 AOPP, 血浆与磷酸盐缓冲液按 1:5 稀释, 以氯胺-T 法稀释作为空白对照, 加入 1.16 mol/L 氯胺-T 10 μ L 及 20 μ L 乙酸后于 340 nm 处测定吸光度值^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 相关性分析采用 Spearman's 相关性分析; 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 AOPP 与肾功能相关指标的比较 重度 PE 组患者

AOPP 水平明显高于轻度 PE 组和对照组孕妇, 且轻度 PE 组患者 AOPP 水平明显高于对照组孕妇, 比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度 PE 组 CC、UA、Cr 和 BUN 水平均明显高于对照组和轻度 PE 组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度 PE 组 CC、UA、Cr 和 BUN 水平均高于对照组, 但比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。比较轻、重度 PE 组的 24 h 尿蛋白定量, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同 PE 分组患者 AOPP 与肾功能相关性分析 AOPP 与肾功能的相关性分析结果: PE 患者 AOPP 与 24 h 尿蛋白、CC 明显相关, 相关系数分别为 0.682 和 0.601($P<0.05$)。AOPP 与 UA、Cr 和 BUN 无明显相关性($P>0.05$)。按本实验室尿蛋白参考值将 PE 患者按 24 h 尿蛋白定量分组: A 组(1.0~2.0 g/L)、B 组(2.1~4.0 g/L)和 C 组(>4.0 g/L); 按 CC 参考值将 PE 患者分组: D 组(<1.2 μ mol/L)和 E 组(≥ 1.2 μ mol/L)。B 组和 C 组的 AOPP 水平分别为(85±13) μ mol/L 和(92±7) μ mol/L, 均明显高于 A 组[(55±6) μ mol/L], 比较差异均有统计学意义($P<0.05$); E 组的 AOPP 水平[(89±9) μ mol/L] 明显高于 D 组[(65±11) μ mol/L], 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组孕妇 AOPP 水平及相关生化检验结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AOPP(μ mol/L)	CC(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
轻度 PE 组	40	74.0±14.0 ^a	1.3±0.3	345.0±73.0	51.0±5.0	3.4±1.2
重度 PE 组	32	92.0±9.0 ^{ab}	1.7±0.1 ^{ab}	420.0±142.0 ^{ab}	66.0±12.0 ^{ab}	4.6±1.5 ^{ab}
对照组	70	48.0±6.0	1.0±0.3	310.0±69.0	50.0±8.0	3.3±0.5

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与轻度 PE 组相比, ^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

PE 发病机制可能与胎盘血液灌注减少、过多的活性氧产生、氧化应激等有关, 进而引发炎症反应等。全身血管内皮受损和系统性炎症反应又加重了机体的氧化应激失衡, 最终导致 PE 的一系列临床症状和体征^[7]。因此, 氧化应激是 PE 发病的重要环节。作为敏感而精确的氧化应激标志物, AOPP 能诱导氧化应激, 还可引起单核细胞和中性粒细胞的呼吸暴发, 诱导单核细胞产生更多活性氧, 其本身会加重慢性炎症反应。AOPP 参与了多种病理生理过程, 能够预测疾病的进展^[8]。因此, AOPP 是反映蛋白氧化程度的敏感可靠指标。以往的研究中发现, 在 PE 患者胎盘和脐带血管组织中, 可以观察到显著的急性动脉粥样硬化, 小动脉粥样硬化更加显著。有研究证实, 人的血浆 AOPP 浓度与单核细胞活化的标志物水平密切相关, 提示此类氧化蛋白质本身可能参与了慢性肾脏疾病相关的炎症反应过程^[5]。

PE 患者由于肾小球动脉广泛痉挛引起肾小球肿胀、肾血流量减少、肾小球滤过率降低, 导致肾脏排泄功能下降, 使血中 UA、Cr 及 BUN 等代谢产物的清除和排泄受阻, 在血中淤积而致其血清水平明显升高。因此, 血中 UA、Cr、BUN 水平升高, 提示 PE 患者的肾功能存在不同程度的损害^[5,9-10]。本研究发现, 重度 PE 组患者与健康妊娠受试者和轻度 PE 组患者相比, CC 水平显著增高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示 CC 水平与 PE 患者的病情呈正相关。CC 水平越高, 表明肾脏滤过

功能受损越重; 推测可能与高水平 AOPP 损伤血管内皮功能后, 影响肾脏血管调节功能, 从而导致肾小球滤过功能障碍有关^[4]。另外, 本研究发现 PE 患者 AOPP 与 24 h 尿蛋白和 CC 明显相关, 相关系数分别为 0.682 和 0.601($P<0.05$)。AOPP 与 UA、Cr、BUN 无明显相关性($P>0.05$), 说明 PE 患者体内氧化应激程度高于健康孕妇。

综上所述, AOPP 与 24 h 尿蛋白和 CC 有明显相关性, 可以推断 PE 患者体内 AOPP 水平对患者肾功能有一定影响。可能是 AOPP 诱导单核细胞产生更多活性氧, 其本身会加重慢性炎症反应等过程, 间接造成了肾脏功能的损伤。鉴于本研究样本量较小, 观察期短, 且目前相关文献报道比较少, AOPP 在 PE 患者中的水平对肾脏功能的影响还需要进一步研究证实。

参考文献

[1] Venturini D, Simao ANC, Scipes NA, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome[J]. Obesity, 2012, 20(12): 2361-2366.
 [2] 罗雪梅. 重度子痫前期患者的血浆代谢组学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
 [3] 王一鹏, 李颖, 王树玉, 等. 子痫前期的病理生理学研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(9): 127-128.
 [4] 黄启涛, 钟梅, 王硕石, 等. 子痫前期患(下转第 3436 页)

比两组患者在相同的治疗后甲状腺功能的情况,两组游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)及甲状腺碘率测定差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

Graves 甲亢为器官特异性的自身免疫性的疾病,其主要特征是甲状腺的激素异常增多,随着病情的发展其临床表现不同,临床上主要以容易激动、烦躁不安、失眠多汗、心悸乏力等为典型症状^[7-10]。还可以出现消瘦、食欲亢进伴腹泻等症状,其特征个体的差异较大,但是部分患者均有不同程度的甲状腺肿大,此病具有遗传的倾向,是遗传与外界环境因素共同作用的产物^[11]。

¹³¹I 是目前治疗 Graves 甲亢的首选方法,不仅具有安全简便、疗效突出等诸多特点,而且在治疗方式上也能够体现剂量的个体化,根据个人的不同情况而用药,从而达到最佳的治疗目的,能够有效提高治愈率,并且最大程度降低了甲状腺功能减退的发生^[12-14]。

在临床中抗甲状腺的药物(ATD)的运用比较普遍,适用于病情初期,能够有效降低甲状腺激素的水平,并且具有免疫调节的作用,临床运用时间长,被人们广泛熟知。所以很多患者在进行¹³¹I 治疗前,都会不同程度的运用抗甲状腺药物的经历,而正是因为之前用过抗甲状腺药物,是否会影响到后期¹³¹I 治疗的疗效,在临床中存在很多争议。

本研究表明,治疗组的治愈率为 98%,对照组的治愈率为 72%,治疗组明显高于对照组,说明在治疗前期如果长期的服用 ATD 能够降低¹³¹I 的治愈率,并且效果明显。但是其之间的相互作用机制尚未明确,停用 ATD 多久适合服用¹³¹I,也有待进一步的研究。两组之间的甲状腺功能对照表明,¹³¹I 治疗对甲亢的疗效明显,无论之前是否运用过 ATD,均能不同程度改善甲状腺的功能,但是之前运用过 ATD 的患者是否需要增大剂量,还需要进一步研究。

综上所述,¹³¹I 治疗 Graves 甲亢前较长时间的应用 ATD 能够降低¹³¹I 对 Graves 甲亢的治愈率,从而影响其疗效。¹³¹I 对治疗甲亢疗效显著,因其是个体剂量的方式从而减少了甲状腺功能减退的发生,建议在临床上推广使用。

参 考 文 献

[1] 许先华,陈再君.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢并周期性麻痹(附 46 例分析)[J]. 海南医学,2008,19(S3):6-7.
 [2] 杜补林,李亚明,尹雅芙,等.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢前长时间应用抗甲状腺药物对其疗效的影响[J]. 中国医科大学

学报,2011,236(2):146-148.

[3] 罗朝学,黄定德,刘开元,等.¹³¹I 治疗 303 例 Graves 病早期变化分析[J]. 第三军医大学学报,2007,29(7):635-637.
 [4] 李素平,游金辉,吴成秀. 128 例巨大甲状腺肿合并 Graves 甲亢¹³¹I 治疗临床疗效分析[J]. 安徽医学,2011,32(11):1860-1862.
 [5] 冯会娟,欧阳伟,胡瑞,等.¹³¹I 治疗巨大与非巨大甲状腺肿性 Graves 甲亢疗效对比[J]. 南方医科大学学报,2011,31(8):1464-1466.
 [6] 刘艳,付立武,魏月芳,等.¹³¹I 与抗甲状腺药物治疗 Graves 甲亢的疗效评价[J]. 河南科技大学学报:医学版,2008,89(4):265-266.
 [7] 尹雅芙,陈松,杜补林,等. Graves 甲亢患者¹³¹I 治疗 3 个月后甲状腺激素和 TSH 水平对患者预后的评估作用[J]. 中国医科大学学报,2012,257(11):1030-1033.
 [8] 张青,张庆,张伦理,等.¹³¹I 联合分子吸附再循环系统人工肝治疗 Graves 甲亢并重度肝脏损害[J]. 南昌大学学报:医学版,2012,225(2):23-26.
 [9] 魏满新,王瑞芬.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢后早发甲低的临床分析[J]. 基层医学论坛,2012,314(14):1781-1782.
 [10] 戴芳芳,李彤寰. 银甲散治疗 Graves 甲亢的远期疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2009,28(21):14-15.
 [11] 黄昭穗,黄春红,刘开渊,等. TRAb 检测在 Graves 甲亢诊断治疗中的价值[J]. 放射免疫学杂志,2005,18(2):88-89.
 [12] 蒋宁一,匡安仁,谭建,等.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志,2010,30(5):346-351.
 [13] Yamashita S, Amino N, Shong YK. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis guidelines: viewpoints from Japan and Korea[J]. Thyroid,2011,21(6):577-580.
 [14] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Thyroid,2011,21(6):593-646.

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-09-22)

(上接第 3434 页)

者血浆晚期氧化蛋白产物水平及其与肾功能的相关性[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(1):52-54.
 [5] 池晓霞,胡艺琳,李延武. 子痫前期患者血清肾功能生化指标变化及临床意义[J]. 检验医学与临床,2009,6(5):321-322.
 [6] 谢幸,苟文丽,等. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:1-30.
 [7] Saleh S, Antoniou A, Harrington K, et al. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study[J].

Hypertens Pregnancy,2010,29(1):112-119.

[8] 安慧芳,白桂岭. 妊娠高血压综合征孕妇肾功能生化指标的变化[J]. 实用妇科杂志,2003,19(2):103-104.
 [9] 黄艳仪,姚细保,卢兴宏,等. 内源性一氧化氮合酶抑制剂及其水解酶变化与子痫前期发病的关系[J]. 中华妇产科杂志,2009,44(4):249-252.
 [10] 黄竹娟,韦业平,黄燕. 血清 sLOX-1 水平与子痫前期发病的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2012,28(3):243-245.

(收稿日期:2014-03-14 修回日期:2014-06-10)