

妊娠期高血压患者血浆中 NO、ET-1 及 MCP-1 水平变化及临床意义分析^{*}

陈 巍¹, 周 冰¹, 程 虹² (1. 海南省海口市妇幼保健院 570100; 2. 海南省海口市人民医院 570100)

【摘要】 目的 探讨妊娠期高血压(HDCP)患者血浆中一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平变化及临床意义。**方法** 选取妊娠期高血压疾病患者 90 例按病情轻重分为重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组,另选同期健康妊娠者 30 例作为对照组,比较血浆中 NO、ET-1 及 MCP-1 水平。**结果** 重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组收缩压(SBP)及舒张压(DBP)较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组较对照组 NO 水平明显降低,ET 及 MCP-1 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组组间 NO、ET-1 及 MCP-1 水平差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠期高血压患者血浆中 NO、ET-1 及 MCP-1 水平间呈明显相关性。**结论** 血浆中 NO、ET-1 及 MCP-1 水平失衡在 HDCP 疾病发生中具有重要作用。

【关键词】 妊娠期高血压疾病; 一氧化氮; 内皮素-1; 单核细胞趋化蛋白-1

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2148-03

Changes and clinical significances of plasma NO, ET-1 and MCP-1 levels in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy* CHEN Wei¹, ZHOU Bing¹, CHENG Hong² (1. Haikou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Haikou, Hainan 570100, China; 2. Haikou Municipal People's Hospital, Haikou, Hainan 570100, China)

【Abstract】 Objective To explore the changes and clinical significances of plasma nitric oxide(NO), endothelin-1(ET-1) and monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) levels in the patients with hypertensive disorder complicating pregnancy(HDCP). **Methods** 90 patients with HDCP were selected and divided into the severe preeclampsia group, mild preeclampsia group and HDCP group according to the disease condition and contemporaneous 30 normal pregnancy women were chosen as the control group. The levels of plasma NO, ET-1 and MCP-1 were tested and conduct the comparative analysis. **Results** The systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP) of the HDCP group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly higher than those of the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the NO level of the HDCP group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly lower than that of the control group, while the levels of ET-1 and MCP-1 were decreased, the differences were statistically significant($P<0.05$); the levels of NO, ET-1 and MCP-1 had statistically significant difference among 3 groups($P<0.05$); the levels of plasma NO, ET-1 and MCP-1 in the patients with HDCP showed the obvious correlation. **Conclusion** The imbalance of plasma NO, ET-1 and MCP-1 plays an important role in the occurrence of HDCP.

【Key words】 hypertensive disorder complicating pregnancy; nitric oxide; endothelin-1; monocyte chemoattractant protein-1

妊娠期高血压疾病(HDCP)是妊娠期特有疾病,属于产科常见病。据报道,HDCP 在我国发生率高达 9.4%,国外为 7%~12%,病死率为 46.9/100 000,是导致孕产妇及围生儿死亡的重要原因^[1]。HDCP 病因及发生机制尚未清楚,可能与血管内皮系统形态及功能异常、子宫-胎盘局部缺血及缺氧、子宫螺旋动脉生理性重塑障碍、免疫等因素有关,血管内皮损伤则是 HDCP 发生的中心环节^[2-3]。研究表明,HDCP 可能属于全身炎性疾病,血管内皮损伤是 HDCP 继发心、脑、肾等脏器损害的基础。因此,本研究检测妊娠期高血压患者血浆中一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平变化,其中 NO 是最具代表性的内源性舒张因子,ET-1 是目

前发现的较强的缩血管物质,MCP-1 与炎性反应过程中单核细胞浸润有关,是一类具有趋化功能的炎性细胞因子。本研究旨在探讨其与 HDCP 发生及发展的关系,进而为 HDCP 的临床治疗提供参考。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2014 年 6 月海口市妇幼保健院收治的 HDCP 患者 90 例作为研究对象,根据病情严重程度分为 3 组:重度子痫前期组 29 例,轻度子痫前期组 33 例,妊娠期高血压组 28 例。其中妊娠期高血压组年龄 21~38 岁,平均(26.5±3.4)岁,孕周 35~39 周,平均(37.2±1.3)周;重度子痫前期组年龄 23~39 岁,平均(27.3±2.9)岁,孕周 36~

* 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(812178)。

作者简介:陈巍,女,主治医师,本科,主要从事产科方面的研究。

39 周,平均(38.1±1.4)周;轻度子痫前期组年龄 22~39 岁,平均(27.6±2.1)岁,孕周 35~38 周,平均(36.9±1.2)周。另选同期健康单胎妊娠者 30 例作为对照组,年龄 19~38 岁,平均(26.4±2.5)岁,孕周 36~40 周,平均(38.5±1.2)周,4 组人群在年龄及孕周等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会批准,患者或家属了解所有治疗方案并签署知情同意书。纳入标准:所选 HDCP 患者均为单胎妊娠,且符合乐杰主编《妇产科学》(第 7 版)诊断标准:妊娠期首次出现血压不低于 140/90 mm Hg,产后 12 周恢复正常,尿蛋白阴性。排除标准:排除糖尿病、原发性高血压、血液系统疾病及严重心、肝、肾功能障碍等,无前置胎盘、胎膜早破及急慢性感染等疾病。

1.2 方法 清晨抽取患者空腹外周肘静脉血 6 mL,取 2 mL 加入肝素抗凝,1 500 r/min 离心 15 min 后取血浆存于-40 ℃冰箱中待测 NO 水平。另分别取 2 mL 加入备有 40 μL 抑肽酶和 30 μL 10%乙二胺四乙酸二钠的试管中,3 000 r/min 离心 20 min 后分离血浆,存于-80 ℃冰箱中待测 ET-1 及 MCP-1 水平。采用硝酸还原法测定 NO 水平,试剂盒由南京建成生物试剂公司提供;ET-1 水平测定采用放射免疫法,试剂盒购于北京晶美生物工程公司;MCP-1 水平测定采用酶联免疫吸附试验(ELLSA),试剂盒由北京尚柏生物试剂公司提供,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;指标间相关性采用 Spearman 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 4 组人群一般资料比较 4 组人群体质量指数(BMI)比较差异无统计学意义($P>0.05$);重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组收缩压(SBP)及舒张压(DBP)较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组人群一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
重度子痫前期组	29	21.34±1.52	164.89±9.15	104.52±5.24
轻度子痫前期组	33	21.58±1.46	145.56±9.24	95.23±5.35
妊娠期高血压组	28	21.89±1.67	140.18±9.18	91.41±5.13
对照组	30	21.56±1.75	125.34±9.36	86.36±5.67
<i>F</i>		1.519	21.058	7.210
<i>P</i>		0.208	0.000	0.001

2.2 4 组人群血浆 NO、ET-1 及 MCP-1 水平比较 相比于对照组,重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组 NO 水平明显降低,ET-1 及 MCP-1 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);重度子痫前期组 NO 水平明显低于轻度子痫前期组及妊娠期高血压组,ET-1 及 MCP-1 水平高于轻度子痫前期组及妊娠期高血压组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度子痫前期组较妊娠期高血压组 NO 水平降低,ET-1 及 MCP-1 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 NO、ET-1 及 MCP-1 间相关性分析 妊娠期高血压患者血浆中 NO 与 ET-1 呈负相关($r=-0.224,P<0.05$);NO 与 MCP-1 呈负相关($r=-0.265,P<0.05$);ET-1 与 MCP-1 呈

正相关($r=0.512,P<0.05$)。

表 2 4 组血浆 NO、ET-1 及 MCP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NO(μmol/L)	ET-1(μg/L)	MCP-1(μg/L)
重度子痫前期组	29	3.25±0.36	48.36±7.54	7.34±0.69
轻度子痫前期组	33	5.43±0.41	41.64±6.31	5.87±0.51
妊娠期高血压组	28	6.71±0.38	35.26±6.23	4.23±0.36
对照组	30	8.19±0.62	18.62±5.73	2.18±0.32
<i>F</i>		133.644	49.977	195.442
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

3 讨 论

HDCP 属于产科常见并发症,临床表现主要包括蛋白尿、水肿及高血压等,严重者甚至危及孕产妇及围生儿生命。HDCP 发病病理基础主要包括肝肾损伤、凝血异常及血管内皮细胞广泛损伤,其中血管内皮细胞损伤是 HDCP 发生的重要因素。血管内皮细胞损伤后血管内皮细胞过多分泌缩血管因子 ET,较少分泌舒血管因子 NO。

ET-1 是目前发现的活性最强的内源性血管收缩肽,由血管内皮细胞合成分泌,具有促使血管平滑肌细胞增殖及收缩血管作用。研究表明,ET-1 可侵入胎盘螺旋动脉,刺激滋养细胞迁移,与早期胚胎着床密切相关。ET-1 维持在正常水平时对正常妊娠有益,明显升高则可使全身小动脉痉挛,在促进醛固酮及血管紧张素分泌的同时增加外周血管阻力,进而升高血压^[4]。ET-1 升高的可能机制为妊娠期高血压患者体内存在可引起血管内皮细胞损伤的内皮细胞毒性因子,释放大量的 ET-1 而促进血管收缩,局部缺血、缺氧而进一步加重内皮细胞损伤,进而形成恶性循环。

NO 是由血管内皮细胞释放的一种活性很强的血管舒张因子,具有抑制血小板黏附、聚集及血管平滑肌细胞生长的作用,可维持健康妊娠时高血流、低血压状态。研究报道,健康非孕女性血浆中亚硝酸盐水平明显低于健康妊娠女性,NO 水平在妊娠早期升高最为显著,妊娠晚期开始下降,产后恢复正常,提示妊娠期 NO 释放明显增多^[5]。NO 亦能通过减弱妊娠大鼠子宫血管对 5-羟色胺的反应性和血管紧张素Ⅱ对血管的收缩作用、抑制缩血管物质生成间接扩张胎盘血管而增加胎儿氧供^[6]。胎盘是合成 NO 的主要场所,含有大量具有 NO 合成酶活性的滋养细胞及血管内皮细胞。HDCP 患者胎盘 NO 合成酶基因表达降低,引起 NO 合成减少而使血管张力调节失衡^[7]。NO 水平降低使子宫、胎盘免疫失调、缺血及缺氧,进而导致血管内皮细胞功能紊乱,胎盘循环系统 NO 释放减少,病情进一步加重而出现恶性循环。

NO 与 ET 间的动态平衡可在很大程度上影响内皮细胞功能的完整性,内皮细胞损伤可导致 NO 与 ET 间水平失衡。因此,血清 ET-1 水平和 NO 浓度的异常改变反映出血管内皮功能的异常,血清 ET-1 水平的升高与 NO 浓度的降低是 HDCP 发病的重要机制之一。本研究结果显示,重度子痫前期组、轻度子痫前期组及妊娠期高血压组 NO 水平均明显低于对照组,ET-1 及 MCP-1 水平高于对照组,且 NO 水平随病情的加重逐渐降低,ET-1 及 MCP-1 水平升高,符合上述观点。

MCP-1 又称小诱导细胞因子 A2,属于趋化因子 CC 亚族成员,可通过与其受体 CCR2 作用募集嗜碱性粒细胞、单核细

胞及 T 细胞至炎性部位,趋化和激活淋巴细胞、单核细胞参与炎症反应,是血管炎性变化的重要因子。另外,MCP-1 亦可激活巨噬细胞,促进组胺及嗜碱性粒细胞脱颗粒释放。正常妊娠时单核细胞主要分布于绒毛外滋养细胞基质周围及螺旋动脉,妊娠期高血压患者单核巨噬细胞则主要分布于螺旋动脉周围,在滋养细胞与螺旋动脉间形成屏障而使之分离。另外,单核巨噬细胞分泌的 TNF- α 诱导滋养细胞凋亡,损伤滋养细胞浸润螺旋动脉的能力,进而影响螺旋动脉结构重构^[8]。因此,MCP-1 分布及浓度变化可通过单核细胞影响滋养细胞侵入功能^[9]。研究表明,动脉血管壁细胞通过旁分泌和自分泌产生大量 MCP-1,诱导单核细胞进入内膜,使血管内膜聚集大量炎性细胞,内皮剥脱,妊娠期高血压的炎性反应加深而导致疾病向重度阶段发展^[10]。

钱中清等^[11]采用 Luminex 液相芯片技术发现 HDCP 患者外周血中 MCP-1 表达明显高于健康妊娠妇女,HDCP 患者血清细胞因子呈血管受损样改变及炎性变化。临床病理研究显示,异常血管内皮细胞激活或功能障碍是子痫前期发病的主要原因,而氧化应激增强是子痫前期患者内皮细胞功能紊乱的潜在因素^[12]。另外,抗氧化剂的使用可以减轻重度子痫前期患者 MCP-1 水平升高趋势,提示 HDCP 患者 MCP-1 水平过高可能由氧化应激所致。本研究得到妊娠期高血压组患者 MCP-1 水平明显高于对照组,且 MCP-1 与 ET-1 呈正相关,提示 MCP-1 与 HDCP 发生密切相关,MCP-1 过多表达可造成异常血管内皮细胞激活或功能障碍及滋养细胞侵入障碍。综上所述,NO、ET-1 及 MCP-1 调控失衡可能参与了 HDCP 发生及发展过程。在拮抗内皮素缩血管作用、促进 NO 释放的同时减少血清单核细胞趋化蛋白的始动作用,修复血管内皮细胞损伤可作为开发预防及治疗 HDCP 药物的新方向。

参考文献

- [1] 李华,王宝兰,高霞,等. 妊娠期高血压疾病患者尿脂联素、内皮素-1 和一氧化氮水平变化及意义[J]. 中国妇幼保健,2012,27(30):90-92.
- [2] 孙伟才,刘安娜,王厚照. 妊娠期高血压疾病 86 例血清 Hcy 及 NT-proBNP 水平变化分析[J]. 临床军医杂志,2014,42(8):862-863.
- [3] Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of preeclampsia: current clinical concepts[J]. J Obstet Gynaecol, 2009, 29(7):576-582.
- [4] 李智敏,赵云,陈茜,等. 神经激肽 B 和内皮素 1 与妊娠期高血压疾病发病的关系[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(8):584-588.
- [5] Seligman P, Bouyon JP, Clancy RM, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 171(4):944-948.
- [6] Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction[J]. Hypertension, 2001, 38(3):718-722.
- [7] 夏红卫,刘先知,赵宁,等. 妊娠期高血压疾病孕妇血内皮素、一氧化氮、肿瘤坏死因子水平变化及意义[J]. 实用妇产科杂志,2009,25(3):159-161.
- [8] Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187(6):1137-1142.
- [9] 王琴,何晓宇,许波,等. 孕中期血清单核细胞趋化因子-1 对妊娠期高血压疾病的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(2):130-132.
- [10] Marketou ME, Kontaraki JE. Differential effect of telmisartan and amlodipine on monocyte chemoattractant protein-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression in peripheral monocyte in patients with essential hypertension[J]. Cardiology, 2011, 107(1):59-63.
- [11] 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.
- [12] Walsh SU. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia[J]. Sernin Reprod Endocrinol, 1998, 16(15):93-104.

(收稿日期:2015-02-18 修回日期:2015-04-16)

(上接第 2147 页)

- [8] Sharath A, Rekka P, Muthu MS, et al. Children's behavior pattern and behavior management techniques used in a structured postgraduate dental program[J]. J Indian Soc Pedodont Prev Dent, 2009, 27(1):22-26.
- [9] 梁国健,林苑云,林俏霞,等. “说-示-做”法与模仿法在减轻儿童牙科焦虑症中的作用比较[J]. 现代医学,2014,42(10):1156-1158.
- [10] Armfield JM, Heaton LJ. Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review[J]. Aust Dent J, 2013, 58(4):390-407.
- [11] 黎淑芳,邓敏. 讲示做诱导法对学龄前儿童牙科畏惧症的影响[J]. 右江医学,2007,35(3):293-294.
- [12] 刘金花. 儿童发展心理学[M]. 台湾:五南图书出版公司,1999:8-11.
- [13] 单华桂,金艾黎,罗军,等. 应用视听教材改善学龄期儿童牙科畏惧症的效果观察[J]. 护理学报,2010,17(10):69-70.
- [14] Hamzah HS, Hajar S, Gao XL, et al. Managing dental fear and anxiety in pediatric patients: a qualitative study from the public's perspective. pediatric dentistry[J]. Pediatr Dent, 2014, 36(1):29-33.
- [15] 谷海晶,刘丽敏,凌均荣. Tell-Show-Do 技术对儿童口腔治疗首次就诊合作程度的影响[J]. 中华口腔医学研究杂志,2013,7(4):312.

(收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-04-10)