

critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis[J]. Crit Care, 2011, 15(1): 272-279.

[2] Nuis RJ, Rodes-Cabau J, Sinning JM, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(5): 680-688.

[3] Javidfar J, Broadie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(3): 716-721.

[4] Jin H, Tang LQ, Pan ZG, et al. Ten-year retrospective analysis of multiple trauma complicated by pulmonary contusion[J]. Mil Med Res, 2014, 15(1): 17-25.

[5] Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors[J]. Sci World J, 2014, 31(6): 3169-3175.

[6] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1): 10-21.

[7] Kakde S, Bedi R, Verma M. Oral health inequalities: a call for action to improve oral health in India[J]. Int Dent J, 2013, 63(6): 324-328.

[8] Kim JY, Sohn JH, Lee JH, et al. Obesity increases airway hyperresponsiveness via the TNF- α pathway and treating obesity induces recovery[J]. PLoS One, 2015, 10(2): 16540-16562.

[9] 李瑾娜. 63 例急性肾损伤相关因素的临床分析[J]. 中国卫生产业, 2013, 8(8): 87-88.

[10] Winterber PD, Lu CY. Acute kidney injury: the beginning of the end of the dark ages[J]. Am J Med Sci, 2012, 344(4): 318-325.

[11] Wehbe E, Brock R, Budev M, et al. Short term and long term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 31(3): 244-251.

[12] Piffaretti G, Mariscalco G, Bonardelli S, et al. Predictors and outcomes of acute kidney injury after thoracic aortic endograft repair[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(6): 1527-1534.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-05-28)

• 临床探讨 •

炎性反应及血管生成相关指标与子痫前期相关性研究

彭 静, 杨 柳

(湖北省武汉市江夏区第一人民医院产科 430200)

摘 要:目的 探讨晚期糖基化终末产物(AGE)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、内皮祖细胞(EPC)、血管生成性 T 淋巴细胞(Tang)与子痫前期的相关性。方法 选择 2013 年 12 月至 2015 年 6 月该院收治的子痫前期患者 50 例, 按病情程度分为轻度子痫前期组(I 组, 28 例)和重度子痫前期组(II 组, 22 例)。以健康产妇 30 例作为对照组。检测产妇外周血及新生儿脐血 AGE、RAGE、EPC、Tang 水平。结果 II 组产妇外周血 AGE、RAGE 水平高于 I 组和对照组, I 组高于对照组($P<0.05$); II 组产妇外周血 Tang、EPC 水平低于 I 组和对照组, I 组低于对照组($P<0.05$)。II 组脐血 AGE、RAGE 水平高于 I 组和对照组, I 组高于对照组($P<0.05$); II 组脐血 Tang、EPC 水平低于 I 组和对照组, I 组低于对照组($P<0.05$)。子痫前期患者外周血 AGE 与 RAGE、Tang 与 EPC 呈正相关, AGE 与 Tang、EPC 呈负相关, RAGE 与 Tang、EPC 呈负相关($P<0.05$); 患者外周血与新生儿脐血 AGE、RAGE、Tang 及 EPC 均呈正相关($P<0.05$)。结论 AGE、RAGE、Tang、EPC 在子痫前期产妇外周血及新生儿脐血中呈异常表达, AGE、RAGE、Tang、EPC 水平与子痫前期发病密切相关。

关键词:子痫前期; 晚期糖基化终末产物; 晚期糖基化终末产物受体; 内皮祖细胞; 血管生成性 T 淋巴细胞
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)13-1870-03

子痫前期是妊娠期常见并发症, 不仅影响孕妇及胎儿健康, 也可导致围产期不良事件的发生^[1-3]。预防和早期诊治子痫前期对改善孕妇妊娠状况、提高围生儿生命质量等有重要意义。子痫前期发病与诸多因素有关, 其中炎性反应、血管内皮损伤均为子痫前期的重要危险因素^[4-6]。晚期糖基化终末产物(AGE)是一种非酶糖基化产物, 结构复杂; 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是一种多配体受体, 体内分布广泛。AGE 和 RAGE 的结合在炎症发生过程中具有重要作用。内皮祖细胞(EPC)、血管生成性 T 淋巴细胞(Tang)具有修复血管内皮损伤及促进血管再生的作用^[7-8]。AGE、RAGE、EPC、Tang 等指标的异常表达与子痫前期的发生、发展密切相关^[9-14]。本研究

分析了子痫前期孕妇外周血及脐血 AGE、RAGE、EPC、Tang 等指标的水平, 旨在探讨各指标与子痫前期的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 12 月至 2015 年 6 月本院收治子痫前期患者 50 例, 年龄 22~35 岁, 平均(28.7 $\pm$ 4.6)岁, 体质指数(BMI)21.72 $\pm$ 3.52 kg/m²; 根据病情程度分为轻度子痫前期组(I 组, 28 例)和重度子痫前期(II 组, 22 例)。子痫前期患者纳入标准: 符合子痫前期的诊断标准^[4]; 无全身系统疾病; 排除标准: 合并严重的肝肾功能不全、脑血管疾病、近期急性感染、妊娠期糖尿病, 有高血压病、精神病史, 有吸烟、饮酒及药

物滥用史,无法完成随访。同期于本院分娩的健康产妇 30 例纳入对照组,年龄 23~34 岁,平均(27.9±4.2)岁。所有受试对象了解本研究内容并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 采用真空干燥管及抗凝管分别采集产妇空腹静脉血 4 mL 和分娩时新生儿脐血 3 mL。未抗凝标本 1 500 r/min 离心 5 min,收集血清标本,采用双抗夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 AGE、RAGE,试剂购自卡迈舒(上海)生物科技有限公司,酶标仪采用芬兰 Labsystems 公司 Muhiskan MK 3 型酶标仪。抗凝标本采用美国 BD 公司 Facscalibur 型流式细胞仪进行 Tang、EPC 检测,计算 Tang、EPC 在淋巴细胞总数中的百分比。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK(*q*)法,相关性分析采用 Pearson 相关分析,计算相关系数(*r*)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 各研究组产妇一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕前 BMI(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	孕周(周)
对照组	30	27.9±4.2	22.6±3.1	104.0±9.0	65.0±5.0	39.5±1.0
I 组	28	28.4±4.5	21.8±2.9	153.0±10.0*	99.0±7.0*	38.6±1.4*
II 组	22	29.6±5.1	21.2±2.5	171.0±12.0*#	116.0±10.0*#	36.2±0.9*#
<i>F</i>	—	0.086	0.068	21.78	30.75	12.19
<i>P</i>	—	0.872	0.921	0.000	0.000	0.026

注:与对照组比较,**P*<0.05;与 I 组比较,#*P*<0.05;—表示无数据。

表 2 孕妇外周血各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AGE(ng/L)	RAGE(ng/L)	Tang(%)	EPC(%)
对照组	30	450.2±50.1	279.8±30.7	59.9±8.1	0.21±0.08
I 组	28	490.5±57.6*	306.7±34.2*	50.1±7.5*	0.14±0.06*
II 组	22	538.7±72.5*#	376.2±40.8*#	42.2±6.8*#	0.07±0.04*#
<i>F</i>	—	51.26	42.78	21.78	22.78
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,**P*<0.05;与 I 组比较,#*P*<0.05;—表示无数据。

表 3 脐血各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AGE(ng/L)	RAGE(ng/L)	Tang(%)	EPC(%)
对照组	30	400.5±40.2	229.4±20.5	44.6±5.1	0.18±0.06
I 组	28	442.7±47.3*	258.2±24.6*	35.5±4.1*	0.11±0.04*
II 组	22	489.9±52.3*#	327.8±30.3*#	27.1±3.7*#	0.05±0.02*#
<i>F</i>	—	48.71	39.91	19.91	22.65
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,**P*<0.05;与 I 组比较,#*P*<0.05;—表示无数据。

2 结 果

2.1 各研究组产妇一般资料比较 各研究组产妇年龄、孕前 BMI 比较差异无统计学意义(*P*>0.05);II 组、I 组、对照组产妇收缩压、舒张压呈下降趋势,各组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05);II 组产妇孕周低于 I 组和对照组(*P*<0.05),对照组和 I 组产妇孕周比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 各研究组孕妇外周血指标比较 II 组孕妇外周血 AGE、RAGE 水平高于 I 组和对照组,I 组孕妇外周血 AGE、RAGE 水平高于对照组(*P*<0.05);II 组孕妇外周血 Tang、EPC 水平低于 I 组和对照组,I 组孕妇外周血 AGE、RAGE 水平低于对照组(*P*<0.05),见表 2。

2.3 各研究组脐血指标比较 II 组脐血 AGE、RAGE 水平高于 I 组和对照组,I 组脐血 AGE、RAGE 水平高于对照组(*P*<0.05);II 组脐血 Tang、EPC 水平低于 I 组和对照组,I 组脐血 AGE、RAGE 水平低于对照组(*P*<0.05),见表 3。

2.4 各指标相关性分析 对子痫前期患者外周血、脐血各指标进行相关性分析,结果显示,孕妇外周血 AGE、RAGE 呈正相关(*r*=0.389,*P*=0.042),Tang、EPC 呈正相关(*r*=0.451,*P*=0.029),AGE 与 Tang、EPC 分别呈负相关(*r* 分别为-0.461、-0.429,*P* 值分别为 0.026、0.030),RAGE 与 Tang、

EPC 分别呈负相关(*r* 分别为-0.362、-0.371,*P* 值分别为 0.041、0.039);孕妇外周血 AGE 与脐血 AGE 呈正相关(*r*=0.381,*P*=0.036),孕妇外周血 RAGE 与脐血 RAGE 呈正相关(*r*=0.442,*P*=0.027),孕妇外周血 Tang 与脐血 Tang 呈正相关(*r*=0.421,*P*=0.029),孕妇外周血 EPC 与脐血 EPC 呈

正相关($r=0.369, P=0.033$)。

3 讨 论

子痫前期是妊娠期常见的代谢性并发症,诱发因素较多,以炎性反应、内皮细胞及血管损伤最为常见^[7-10]。本研究检测了子痫前期孕妇外周血、脐血 AGE、RAGE、Tang、EPC 水平,旨在探讨各指标与子痫前期的关系。

RAGE 是一种多配体受体,属于细胞表面免疫球蛋白超家族,与 AGE 结合后,可激活相关信号通路,引起炎症因子的异常表达,最终引发炎症反应。AGE、RAGE 水平异常与糖尿病、肥胖等代谢性疾病的发病相关。本研究结果显示,子痫前期患者外周血 AGE 水平明显高于健康产妇,且随着子痫前期患者病情的加重,外周血 AGE 水平呈上升趋势,且 RAGE 呈类似表现,说明 AGE、RAGE 在子痫前期的发病中起重要作用。脐血检测结果显示,子痫前期患者分娩的新生儿脐血 AGE、RAGE 水平高于健康产妇分娩的新生儿,且随着子痫前期患者病情的加重,新生儿脐血 AGE、RAGE 水平呈上升趋势。孕妇外周血中的 AGE、RAGE 可通过胎盘进入脐血,因此孕妇外周血 AGE、RAGE 水平升高有可能导致胎儿发育异常型。本研究相关性分析结果显示,子痫前期患者外周血和新生儿脐血 AGE、RAGE 水平呈正相关,表明 AGE、RAGE 在子痫前期病程中可能具有协同作用。此亦为相关国外报道所证实^[10-11]。

Tang、EPC 与血管内皮细胞损伤后修复及血管重生有关。有研究显示,Tang、EPC 水平上调与血管性疾病的发病相关^[12-16]。本研究结果显示,子痫前期患者外周血 Tang、EPC 的变化与 AGE、RAGE 完全相反,子痫前期患者外周血 Tang、EPC 水平明显低于健康产妇,且随着子痫前期患者病情的加重,Tang、EPC 水平呈下降趋势,说明 Tang、EPC 可能也与子痫前期发病具有一定的相关性。脐血检测结果显示,脐血 Tang、EPC 水平变化特征与孕妇外周血一致,即子痫前期孕妇分娩的新生儿脐血 Tang、EPC 水平明显低于健康产妇分娩的新生儿,且与子痫前期病情有关。Tang、EPC 水平下降对子痫前期炎症反应可能具有促进作用,且孕妇外周血 Tang、EPC 水平的变化影响脐血 Tang、EPC 水平,并进一步影响胎儿的生长发育,本研究中的相关性分析结果亦证实了上述观点。

本研究不足之处在于样本量相对较少,未对 AGE、RAGE、Tang、EPC 在子痫前期发病中的具体信号通路及其在患者胎盘组织中的表达水平进行深入探讨,因此尚不能完全阐明各指标在子痫前期发病中的具体作用机制。

综上所述,AGE、RAGE、Tang、EPC 在子痫前期产妇外周血及新生儿脐血中呈异常表达,各指标水平与子痫前期发病密切相关。联合检测 AGE、RAGE、Tang、EPC,可能有助于子痫前期的预防和诊治,以避免子痫前期导致的不良妊娠结局。

参考文献

- [1] 蒋玲玲. 晚期糖基化终产物与子痫前期的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(3): 211-214.
- [2] 张坚贞, 贺晶. 再发子痫前期相关因素及母子转归的单中心临床研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2015, 15(3): 258-263.
- [3] 刘晓莉, 阮炎, 刘亚君, 等. 14 省、市、自治区妇女妊娠年龄

与妊娠期高血压疾病关系的探讨[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(1): 19-22.

- [4] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 476-480.
- [5] Omur D, Hacivelioglu SO, Oguzalp H, et al. The effect of anaesthesia technique on maternal and cord blood ischaemia-modified albumin levels during caesarean section: a randomized controlled study[J]. J Int Med Res, 2013, 41(4): 1111-1119.
- [6] 仙娜, 陈维萍, 张妍, 等. 孕妇血清及胎盘组织中晚期糖基化终末产物及其受体的表达水平变化与子痫前期发病的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 27(7): 493-499.
- [7] 方姗, 孙建琦, 葛加美, 等. 晚期糖基化代谢产物受体在子痫前期孕妇胎盘组织的表达及其意义[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(10): 1753-1754.
- [8] 顾玮, 林婧, 侯燕燕, 等. 妊娠早中期孕妇血清中 β -hCG、PAPP-A、AFP 及 uE3 水平检测在联合预测子痫前期中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 27(2): 101-107.
- [9] 谢莹莹, 赵海宁, 杨娟, 等. 青海地区子痫前期与可溶性人类白细胞相关抗原 G 和脐动脉血流动力学相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 30(26): 3181-3184.
- [10] Huang QT, Zhang M, Zhong M, et al. Advanced glycation end products as an upstream molecule triggers ROS-induced sFlt-1 production in extravillous trophoblasts: a novel bridge between oxidative stress and preeclampsia[J]. Placenta, 2013, 34(12): 1177-1182.
- [11] Guedes-Martins L, Matos L, Soares A, et al. AGEs, contributors to placental bed vascular changes leading to preeclampsia[J]. Free Radic Res, 2013, 47(Suppl1): S70-80.
- [12] Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2014, 62(4): 353-356.
- [13] Szpera-Gozdziewicz A, Breborowicz GH. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2014, 19(5): 734-746.
- [14] Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, et al. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women[J]. Indian J Med Res, 2013, 138(1): 60-67.
- [15] Xiao J, Niu J, Ye X, et al. Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2013, 32(4): 439-449.
- [16] Scazzocchio E, Munmany M, Garcia L, et al. Prognostic role of maternal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in women with severe early-onset preeclampsia[J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(2): 127-132.