

子痫前期与妊娠合并慢性肾脏病孕妇 血清同型半胱氨酸、 β_2 微球蛋白和铁蛋白水平比较

袁媛, 吴曼莉, 赵敏

汉中市中心医院产科, 陕西 汉中 723000

【摘要】 目的 比较子痫前期(PE)与妊娠合并慢性肾脏病孕妇的血清同型半胱氨酸(Hcy)、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平的差异及其与分娩孕周的相关性。方法 收集2017年2月至2018年2月于汉中市中心医院产科住院的孕妇共136例,其中PE孕妇(PE组)53例,妊娠合并慢性肾脏病孕妇(肾脏病组)39例,正常孕妇(对照组)44例,分别检测并比较三组孕妇血清中Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白的水平,并分析PE与妊娠合并肾脏病孕妇血清Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平与分娩孕周的相关性。结果 (1)三组孕妇的血清Hcy、 β_2 微球蛋白、铁蛋白水平比较:肾脏病组孕妇的血清Hcy水平明显高于PE组及对照组[(8.85±1.98) $\mu\text{mol/L}$ vs (6.21±1.31) $\mu\text{mol/L}$, (4.21±0.98) $\mu\text{mol/L}$],血清 β_2 微球蛋白水平显著高于PE组及对照组[(4.2±2.3) mg/L vs (2.9±0.8) mg/L, (1.7±0.3) mg/L],血清铁蛋白水平显著低于PE组及对照组[(3.0±0.8) g/L vs (3.7±1.1) g/L, (3.6±0.6) g/L],差异均有显著统计学意义($P<0.01$);(2) PE组孕妇血清Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平与分娩孕周的相关性:PE组分娩孕周与Hcy水平无相关性($P>0.05$),与 β_2 微球蛋白水平呈负相关($r=-0.412$, $P=0.031$),与铁蛋白水平正相关($r=0.368$, $P=0.030$);(3)肾脏病组孕妇血清Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平与分娩孕周的相关性:肾脏病组孕妇分娩孕周与Hcy及 β_2 微球蛋白水平呈负相关(Hcy: $r=-0.575$, $P<0.01$; β_2 微球蛋白: $r=-0.602$, $P<0.01$),与铁蛋白水平呈明显正相关($r=0.287$, $P=0.098$)。结论 PE与妊娠合并慢性肾脏病孕妇血清Hcy、 β_2 微球蛋白、铁蛋白的水平存在明显差异,且与分娩孕周相关性不一致,可为PE与妊娠合并慢性肾脏病的诊断提供参考。

【关键词】 先兆子痫;慢性肾功能不全;同型半胱氨酸; β_2 微球蛋白;铁蛋白;相关性

【中图分类号】 R714.24*5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)07-0832-04

Comparison of serum homocysteine, β_2 -microglobulin, and ferritin in pre-eclampsia and pregnancies complicated with chronic kidney disease. YUAN Yuan, WU Man-li, ZHAO Min. Department of Obstetrics, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the difference of serum homocysteine (Hcy), β_2 -microglobulin, and ferritin in pre-eclampsia (PE) and pregnancies complicated with chronic kidney disease. **Methods** A total of 136 cases of pregnant woman delivered in Hanzhong Central Hospital from February 2017 to February 2018 were recruited in this study, including 53 cases of pregnancies with PE (PE group), 39 cases of pregnancies with chronic kidney disease (chronic kidney disease group), and 44 cases of normal pregnancies with normal blood pressure and proteinuria without any complication (control group). Serum homocysteine, β_2 -microglobulin, and ferritin levels were detected. Correlation tests were conducted between these indicators and delivery weeks. **Results** (1) Comparison of serum homocysteine, β_2 -microglobulin and ferritin levels in three groups: serum homocysteine level in chronic kidney disease group was (8.85±1.98) $\mu\text{mol/L}$, significantly higher than (6.21±1.31) $\mu\text{mol/L}$ in PE group and (4.21±0.98) $\mu\text{mol/L}$ in control group ($P<0.01$); serum β_2 -microglobulin in chronic kidney disease group was (4.2±2.3) mg/L, significantly higher than (2.9±0.8) mg/L in PE group and (1.7±0.3) mg/L in control group ($P<0.01$); serum ferritin in chronic kidney disease group was (3.0±0.8) g/L, significantly lower than (3.7±1.1) g/L in PE group and (3.6±0.6) g/L in control group ($P<0.01$). (2) The correlation between serum homocysteine, β_2 -microglobulin, ferritin and delivery weeks in PE group: delivery weeks were not correlated with serum homocysteine ($P>0.05$), but was negatively correlated with β_2 -microglobulin ($r=-0.412$, $P=0.031$) and positively correlated with ferritin ($r=0.368$, $P=0.030$). (3) The correlation between serum homocysteine, β_2 -microglobulin, ferritin and delivery weeks in chronic kidney disease group: delivery weeks were negatively correlated with serum homocysteine, β_2 -microglobulin (homocysteine: $r=-0.575$, β_2 -microglobulin: $r=-0.602$, both $P<0.01$), and positively correlated with ferritin ($r=0.287$, $P=0.098$). **Conclusion** The serum levels of homocysteine, β_2 -microglobulin, and ferritin in PE and pregnancies with chronic kidney disease are significantly different, which may provide clinical value for the diagnosis of PE and pregnancies with chronic kidney disease in future.

【Key words】 Pre-eclampsia; Chronic renal insufficiency; Homocysteine; β_2 -Microglobulin; Ferritin; Correlation

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是一种特发于妊娠期、容易导致孕产妇出现一系列并发症的疾病,也是目前孕产期较为高发的并发症^[1]。对于PE国内外已进行较多研究,根据流行病学统计资料表明国外PE发病率为3%~7%,国内发病率较国外更高,为9.0%左右,因此必须引起临床工作者的足够重视,才能更好的保障孕产妇及胎儿的健康发育,减少分娩时出现致命性的状况,避免妊娠后期产妇的慢性并发症的出现^[2-3]。蛋白尿是PE及慢性肾脏疾病共同的表现之一,大多数情况下PE孕妇蛋白尿会随妊娠结束而消失,也有研究报道少部分PE孕妇在妊娠结束后仍有持续蛋白尿,甚至因此被诊断为慢性肾脏疾病^[4-5]。目前蛋白尿在PE和慢性肾脏疾病合并妊娠这两类型疾病中是否存在不同目前尚无确切报道,给部分情况下该两种疾病鉴别诊断带来一定的困难。既往研究表明血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、 β_2 微球蛋白及铁蛋白也分别与PE和慢性肾脏病均有一定关系,但Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白在这两种类型疾病中有何差异,目前也未见确切报道,值得临床予以关注^[6-8]。本研究通过检测PE与妊娠合并慢性肾脏病孕妇24 h尿蛋白定量、血中Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平,比较其在PE和妊娠合并慢性肾脏病孕妇之间的差异,同时分析血中Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白与分娩孕周的相关性,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2017年2月至2018年2月于汉中市中心医院产科住院的孕妇136例,按照孕妇情况分为PE组、肾脏病组及对照组三组。其中PE组53例,符合中国《妊娠期高血压疾病诊治指南

(2015)》^[9]诊断标准。肾脏病组39例,于孕前明确诊断为原发性慢性肾小球病,排除继发性肾脏病孕妇(如高血压肾病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎等继发性肾病)。对照组44例,即在本院规范产前检查,无合并症和并发症的孕妇。所有入选者均签署知情同意书,该研究已通过汉中市中心医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标与检测方法

1.2.1 血标本的检测 所有纳入该研究的孕妇于住院次日采集空腹静脉血标本行血清Hcy、 β_2 微球蛋白、铁蛋白检测。所有检测均严格按照试剂盒说明书操作,严格进行质控。

1.2.2 尿标本的收集及检测 所有纳入该研究的孕妇按要求留取24 h尿,测每毫升尿液中尿蛋白定量并计算24 h尿蛋白定量。

1.2.3 血压的测量 按照标准化血压测量法对孕妇完成血压测量并记录,对首次发现血压升高的孕妇,间隔4 h或以上重复测量最终确认血压值。

1.3 统计学方法 应用SPSS20.0软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;多组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[M(P25~P75)]表示,组间比较采用非参数检验;采用Pearson法行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇的一般情况比较 PE组、肾脏病组及对照组孕妇在分娩年龄、孕次及产次方面比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。三组孕妇的收缩压、舒张压及分娩孕周比较差异均有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 三组孕妇的一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	分娩年龄(岁)	孕次	产次	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	分娩孕周(周)
PE组	53	32.2 \pm 5.1	2.1 \pm 1.1	0.3 \pm 0.4	166.4 \pm 13.5	103.6 \pm 11.9	32.8 \pm 4.3
肾脏病组	39	8.85 \pm 1.98	2.2 \pm 1.2	0.3 \pm 0.5	140.7 \pm 14.9 ^a	87.4 \pm 12.9 ^a	35.1 \pm 6.1 ^a
对照组	44	30.8 \pm 5.6	2.2 \pm 1.4	0.4 \pm 0.4	119.3 \pm 3.9 ^{ab}	72.3 \pm 4.4 ^{ab}	39.6 \pm 1.6 ^{ab}
F 值		0.950	0.553	0.678	9.568	7.322	20.236
P 值		0.382	0.598	0.731	<0.01	<0.01	<0.01

注:与PE组比较,^a $P<0.05$;与肾脏病组比较,^b $P<0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 PE组和肾脏病组孕妇的中位24 h尿蛋白比较 PE组孕妇24 h尿蛋白定量中位数为2 632 mg(319~6 421 mg),肾脏病组孕妇24 h尿蛋白定量的中位数为2 589 mg(880~4 689 mg),两组比较差异无统计学意义($Z=-0.198, P=0.734>0.05$)。

2.3 三组孕妇血清同型半胱氨酸、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平比较 PE组、肾脏病组和对照组孕妇的血清Hcy水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。肾脏病组孕妇血清Hcy水平显著高于PE组及对照组孕

妇($P<0.01$)。PE组、肾脏病组和对照组孕妇的血清 β_2 微球蛋白水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。其中肾脏病组孕妇的血清 β_2 微球蛋白水平显著高于PE组及对照组($P<0.01$)。PE组、肾脏病组和对照组孕妇的血清铁蛋白水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。肾脏病组孕妇的血清铁蛋白水平明显低于PE组及对照组($P<0.05$),而PE组和对照组孕妇的血清铁蛋白水平比较差异无统计学意义($P=0.227>0.05$),见表2。

表 2 三组孕妇血清同型半胱氨酸、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	β_2 微球蛋白(mg/L)	铁蛋白(g/L)
PE 组	53	6.21 \pm 1.31	2.9 \pm 0.8	3.7 \pm 1.1
肾脏病组	39	8.85 \pm 1.98 ^a	4.2 \pm 2.3 ^a	3.0 \pm 0.8 ^a
对照组	44	4.21 \pm 0.98 ^{ab}	1.7 \pm 0.3 ^{ab}	3.6 \pm 0.6 ^b
F 值		6.236	6.032	4.124
P 值		<0.01	<0.01	<0.05

注:与 PE 组比较,^a $P<0.05$;与肾脏病组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 PE 组和肾脏病组孕妇血清 Hcy、 β_2 微球蛋白及铁蛋白水平与分娩孕周的相关性 PE 组孕妇分娩孕周与 β_2 微球蛋白水平呈明显负相关($r=-0.412, P=0.031$),与铁蛋白水平呈明显正相关($r=0.368, P=0.030$),与 Hcy 无相关性($P>0.05$)。肾脏病组孕妇分娩孕周与血清 Hcy 及 β_2 微球蛋白水平呈明显负相关(Hcy: $r=-0.575, P<0.01$; β_2 微球蛋白: $r=-0.602, P<0.01$),与铁蛋白水平呈明显正相关($r=0.287, P=0.098$)。

3 讨论

PE 发病率高,若不予以足够重视,将会在孕期及妊娠结束后相当长一段时间内给孕妇及胎儿造成严重后果,PE 也是孕产妇和围产儿发病和死亡的主要原因之一^[10]。推进“健康中国”的发展是当前民生工作中的重要任务,其中孕产妇及新生儿的安全尤其重要,因此加强 PE 孕妇的管理,做到早识别、早干预是我国公共卫生工作的重要组成部分之一。迄今为止,PE 的发病因素及具体机制尚未完全明确,目前研究认为 PE 的危险因素涉及遗传、免疫及环境等因素^[11-12]。PE 的发病机制可能与免疫失衡、低氧、炎症、血栓、应激及内皮细胞功能紊乱等众多原因密切相关,这些原因相互作用、相互影响,形成复杂的网络机制来共同触发并促进 PE 的发生发展^[13]。

Hcy 是一种具有内皮细胞毒性、促进凝血功能、活化炎症因子等特性的氨基酸,Hcy 的这些特性与 PE 发病机制存在高度的一致性,目前有基础及临床研究均表明妊娠期 Hcy 的升高程度与 PE 孕妇及胎儿的结局有一定的关系,通过干预促进和改善 Hcy 代谢可以减轻母体内皮损伤、改善胎盘血流灌注,改善 PE 孕妇及胎儿的结局^[14-15]。Hcy 在慢性肾脏疾病的发生发展过程中同样占据重要地位,慢性肾病患者中血清 Hcy 升高是普遍存在的现象,Hcy 升高可通过氧化应激、内质网应激、低甲基化等复杂的机制对肾脏造成损害,而促进 Hcy 代谢,降低机体 Hcy 水平则对慢性肾脏病患者具有肾脏保护效应。Hcy 在 PE 及妊娠合并慢性肾脏疾病孕妇之间的表达有何差异,与孕妇分娩孕周是否有关目前尚未见确切的报道,值得临床探讨。本研究表明 PE 组、肾脏病组孕妇 Hcy 水平显著高于对照组孕妇,差异有显著统计学意义($P<0.01$),而肾脏病组孕妇 Hcy 则显著高于 PE 组,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。结果提示 Hcy 在慢性肾脏病孕妇及 PE 孕妇

中均有表达上升,慢性肾脏病孕妇因为肾脏疾患时间较长,Hcy 表达更高,提示 Hcy 可能参与了妊娠合并慢性肾脏疾病孕妇肾脏损害;PE 孕妇由于是妊娠后出现的疾病,总体发病时间较短,既往并无肾脏的慢性损害,故其 Hcy 水平较慢性肾脏病组为低,但由于 PE 孕妇仍然存在蛋白尿、高血压等情况,对肾脏亦会有短期的损害,故该组孕妇中 Hcy 水平仍然较正常孕妇高,提示 PE 孕妇仍然可能存在一定程度的肾损害,只是这种损害程度比慢性肾脏疾病孕妇轻,提示 Hcy 水平高低可能与肾脏受损的时间及受损的程度相关。进一步行相关性分析发现肾脏病组孕妇分娩孕周与 Hcy 水平呈明显负相关,而在 PE 组中 Hcy 与之无明显相关性,提示 Hcy 与慢性肾脏病孕妇尿蛋白的多少密切相关、与分娩时间密切相关,可能导致该组孕妇发生早产;该结果提示临床产科医生对于慢性肾脏病妊娠孕妇需关注血清 Hcy 水平,加强监测,同时做好孕妇及家属的宣教工作,及早发现并及时处理可能存在的早产现象,防止由此造成的不良后果。

PE 的另外一个发病机制为免疫功能紊乱,势必会造成体内一系列免疫相关的蛋白表达异常。 β_2 微球蛋白是体内重要的免疫球蛋白,与肾脏损害的程度具有较好的相关性, β_2 微球蛋白在肾损害的早期就会出现升高,因此它也是肾脏损害的较为敏感的生物标志物之一。本研究发现,PE 组 β_2 微球蛋白明显低于肾脏病组,但高于对照组,提示 PE 组孕妇已经存在一定程度的肾脏损害,而慢性肾脏疾病孕妇因为起病时间更久,肾脏损害程度更重。相关性分析发现 PE 组孕妇分娩孕周与 β_2 微球蛋白水平呈明显负相关, β_2 微球蛋白水平可能在一定程度上预测分娩孕周。

铁蛋白是判断机体是否贫血的重要指标之一,铁蛋白与免疫功能也有一定关系,在机体最重要的三羧酸循环中,超过 50% 的各种酶类都需要含铁物质参与才能保持正常的功能,铁的缺乏将影响各种酶类活性,最终影响蛋白质和 DNA 合成,机体细胞免疫功能出现紊乱,对机体造成一系列的破坏,成为部分疾病的始发原因^[16]。PE 孕妇在高血压状态时将会造成机体血管内皮细胞损伤和肾脏损害,铁蛋白在这个过程中起到重要的作用,因此 PE 患者血清铁蛋白的异常与妊娠结局有关^[17]。铁蛋白在慢性肾脏疾病中同样占据重要的作用,铁蛋白水平可以一定程度上反映慢性肾脏病患者肾损害程度,它也是终末期肾病患者死亡的独立危险因素之一,铁蛋白监测在慢性肾脏病患者的长期管理中尤其重要^[18]。本研究发现,肾脏病组孕妇的血清铁蛋白水平明显低于 PE 组及对照组,而 PE 组和对照组孕妇的血清铁蛋白水平比较,差异无统计学意义,提示慢性肾脏病由于患病时间较长,铁蛋白与肾脏损害的关系更明显,而 PE 由于是相对短期的

疾病,铁蛋白降低的程度尚未表现出来。但进行相关性分析发现PE组及肾脏病组孕妇分娩孕周与铁蛋白水平均呈明显正相关,表明临床中需注意监测铁蛋白水平,对于铁蛋白较低的PE孕妇及慢性肾脏疾病的孕妇,可能导致分娩时间提前,产科医护人员同样需做好宣教,及时发现并处理可能出现的分娩时间提前,防止由此造成的不良后果。

综上所述,本研究发现孕妇血清Hcy升高、 β_2 微球蛋白水平升高及铁蛋白水平降低在妊娠合并慢性肾脏病孕妇中更容易出现;而PE孕妇同样存在血清Hcy和 β_2 微球蛋白水平升高、铁蛋白水平降低的现象,只是相对于妊娠合并慢性肾脏疾病孕妇来幅度更小。Hcy、铁蛋白水平还与孕妇分娩孕周有关,对于Hcy升高、铁蛋白降低的孕妇需特别注意监测孕期情况,可能会出现孕周缩短、提前分娩的情况,在临床中需及时监测并予以及时处理。而上述指标的不同组合,对于PE及慢性肾脏疾病合并妊娠的临床诊断也具有一定的临床参考,为早期识别、早期干预妊娠期孕妇不良事件的发生提供一定的理论依据,为改善母婴的最终结局发挥一定的积极作用。

参考文献

- [1] CHAU K, HENNESSY A, MAKRISS A. Placental growth factor and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 782-786.
- [2] ABALOS E, CUESTA C, GROSSO AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 1-7.
- [3] 李笑天. 子痫前期临床诊断和处理的循证思维[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(4): 228-232.
- [4] 张丽洁, 张爱华. 子痫前期患者的肾脏远期预后随访调查[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(6): 397-402.
- [5] CABIDDU G, CASTELLINO S, GERNONE G. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(3): 277-303.
- [6] SERRANO NC, QUINTERO-LESMESS DC, BECERRA-BAYONA S, et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208137.
- [7] TUMANYAN SS, TUMANYAN SV, RYMASHEVSKI AN. Predictors of renal dysfunction and its correction in women with preeclampsia and alimentary obesity [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2015, 60(1): 42-44.
- [8] GUTIERREZ-AGUIRRE CH, GARCIA-LOZANO JA, TREVIÑO-MONTEMAYOR OR, et al. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia [J]. *Hematology*, 2017, 22(1): 36-40.
- [9] 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(2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10): 721-728.
- [10] VOGEL JP, SOUZA JP, GVLMEZOGLU AM, et al. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health [J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1869-1877.
- [11] KIENAST C, MOYA W, RODRIGUEZ O, et al. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4): 537-543.
- [12] TAN MY, POON LC, ROLNIK DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(1): 52-59.
- [13] 郭晗, 张云聪, 杨硕, 等. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(6): 439-443.
- [14] KHARB S, NANDA S. Patterns of biomarkers in cord blood during pregnancy and preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(1): 57-64.
- [15] 孙黎, 俞菁, 俞琼琰, 等. 同型半胱氨酸和胱抑素C对先兆子痫的预测价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(4): 392-394.
- [16] 余敏, 陈道平, 文静. 老年缺铁性贫血患者体液免疫和细胞免疫功能的变化[J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(6): 698-702.
- [17] 索海燕, 刘增佑, 马春艺. 高龄孕产妇血清铁蛋白和LDH水平与子痫前期和妊娠结局的关系[J]. *河北医药*, 2017, 39(9): 1327-1330.
- [18] SHOJI T, NIIHATA K, FUKUMA S, et al. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(4): 685-693.

(收稿日期:2018-12-24)