

• 临床检验研究论著 •

血清 8-isoPGF2 α 、Cys C 及 CRP 检测在妊娠期 高血压综合征诊断中的意义*

向 明¹, 王莉平²

(1. 广东省深圳市龙岗区南湾人民医院检验科 518114; 2. 广东省深圳市福田区妇幼保健院检验科 518100)

摘 要:目的 研究妊娠期高血压综合征(妊高征)孕妇血清 8-isoPGF2 α 、Cys C 及 CRP 水平的变化与妊高征发生、发展的关系。**方法** 选择妊高征患者 56 例及健康晚孕妇女 56 例,检测其血清 8-isoPGF2 α 、Cys C 及 CRP 水平。**结果** 妊高征组血清 8-isoPGF2 α 、Cys C 及 CRP 水平明显升高,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);重度妊高征组则明显高于中度和轻度组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 动态监测血清 8-isoPGF2 α 、Cys C、CRP 水平有利于妊高征的预防及早期治疗,可以评价该病的病情发展及预后。

关键词: 高血压,妊娠性; 胱抑素 C; C 反应蛋白质; 8-异前列腺素 F2 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.14.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)14-1677-02

Significance of serum 8-iso-prostaglandin F2 α ,cystatin C and C-reactive protein detection for the diagnosis of pregnancy induced hypertension*

Xiang Ming¹, Wang Liping²

(1. Clinical Laboratory, Nanwan People's Hospital of Longgang, Shenzhen, Guangdong 518114, China;

2. Clinical Laboratory, Futian District Maternity and Child Care Center, Shenzhen, Guangdong 518100, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the changes of 8-iso-prostaglandin F2 α ,cystatin C(CysC)and C-reactive protein(CRP) and the pathogenesis of pregnancy induced hypertension(PIH). **Methods** 56 cases of patients with PIH and (observation group) and 56 cases of healthy late pregnant women at the same pregnancy period(control group) were enrolled and detected for the serum levels of 8-iso-prostaglandin F2 α ,CysC and CRP. **Results** Serum levels of 8-iso-prostaglandin F2 α ,CysC and CRP in observation group increased significantly,being compared with control group($P < 0.01$),and those in patients with severe PIH were obviously higher than in patients with moderate and mild PIH($P < 0.01$). **Conclusion** Dynamic monitoring of serum levels of 8-iso-prostaglandin F2 α ,CysC and CRP might be helpful to evaluate the development and prognosis of PIH and helpful for the early diagnosis and remedy of PIH.

Key words: hypertension, pregnancy-induced; cystatin C; C-reactive protein; 8-isoprostane F2 α

妊娠高血压综合征(妊高征)是中国孕产妇三大死亡原因之一,也是妊娠晚期严重威胁产妇及胎儿生命的一种常见并发症,重度妊娠高血压综合征多发生在妊娠 20 周至产后 24 h 内,临床表现多为高血压、水肿、蛋白尿、抽搐、昏迷、心肾功能受损及衰竭,甚至母婴死亡^[1]。作者对 56 例妊高征患者的血清 8-异前列腺素 F2 α (8-isoPGF2 α)、血清胱抑素 C(Cys C)、C 反应蛋白(CRP)水平进行回顾性分析,旨在探讨其变化在妊娠期高血压综合征发生、发展中的作用,为本病的预防及早期治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月在本院分娩的妊高征患者 56 例(观察组),其中轻度组 21 例,中度组 19 例,重度组 16 例;同时选取健康单胎晚孕妇女 56 例(对照组)。观察组孕妇年龄(26.7 ± 2.6)岁,孕周(38.8 ± 1.9)周;对照组孕妇年龄(26.8 ± 2.4)岁,孕周(38.2 ± 1.6)周,各组间年龄、孕龄、产次差异无统计学意义。妊高征的诊断及分类依据乐杰主编的《妇产科学》7 版的诊断标准^[2],所有受试对象排除糖尿病、高血压综合征、甲状腺疾病、免疫性疾病及其他慢性病,并

空腹 12 h 后清晨抽取各组静脉血 4 mL,置于含有促凝剂的生化管中,室温 1 000 r/min 离心 10 min,取血清(所有标本均无溶血和脂血)1 mL 置于-70 ℃保存以测定 8-isoPGF2 α ,另外,取 1 mL 血清置于 2~6 ℃保存以检测 Cys C 和 CRP。

1.2 方法 8-isoPGF2 α 的检测采用酶联免疫法,试剂盒由美国 ADL 公司提供,定量检测在 Rayto-6000 酶标仪上进行,检测值范围 0~800 pg/mL;敏感度 1.0 pg/mL。血清 Cys C 及 CRP 均用免疫散射比浊度法在奥林巴斯 AU-400 全自动生化检测仪上检测,试剂由宁波瑞源科技公司提供,所有操作和参数设置均严格按试剂说明书进行且每日室内质控均在控。Cys C 测定范围 0~6 mg/L,正常参考值为 0.6 mg/L;CRP 的测定范围 0~200 mg/L,正常参考范围 0~10 mg/L。

1.3 统计学处理 所有数据用 SPSS19.0 统计软件进行处理,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

妊高征组血清 8-isoPGF2 α 、Cys C 及 CRP 水平明显升高,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);上述 3 项指标水

* 基金项目:广东省深圳市科技计划非资助项目(201003244);广东省深圳市福田区公益项目(FTW201047)。

平均有随病情的加重而上升的趋势,即重度妊高征组明显高于中度和轻度组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1~3。

表 1 各组血清 8-isoPGF2α、Cys C、CRP 水平(±s)				
组别	<i>n</i>	8-isoPGF2α(pg/mL)	Cys C(mg/L)	CRP(mg/L)
对照组	56	126±17	0.66±0.21	9.36±1.29
轻度妊高征组	21	212±22	1.28±0.22	13.45±1.28
中度妊高征组	19	236±26	1.52±0.40	15.68±2.46
重度妊高征组	16	283±32	1.94±0.31	19.26±3.18

表 2 对照组和观察组血清 8-isoPGF2α、Cys C、CRP 水平(±s)			
组别	8-isoPGF2α(pg/mL)	Cys C(mg/L)	CRP(mg/L)
对照组	126±17	0.66±0.21	9.36±1.29
妊高征组	244±27	1.58±0.31	16.13±2.31
<i>t</i>	27.699	18.400	19.150
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两妊高征组血清 8-isoPGF2α、Cys C、CRP 水平(±s)				
组别	<i>n</i>	8-isoPGF2α (pg/mL)	Cys C(mg/L)	CRP(mg/L)
重度妊高征组	16	283±32	1.94±0.31	19.26±3.18
轻、中度妊高征组	40	224±24	1.40±0.31	14.57±1.87
<i>t</i>		6.666	5.891	5.529
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

8-isoPGF2α 是自由基催化生物膜上的花生四烯酸发生脂质过氧化(非酶促反应)后的特异性产物,由于血 8-isoPGF2α 在体内生成且结构稳定,不受食物脂质含量的影响,特异性强,能灵敏地反映体内氧化应激水平且与疾病严重程度相关,是评价氧化应激和脂质过氧化反应理想的生物指标^[3]。氧化应激是指体内氧化/抗氧化失衡而倾向于氧化,正常妊娠期氧化和抗氧化作用保持相对平衡,以致不会产生氧化应激,但妊高征患者脂质蛋白过氧化物明显增高,造成血管内皮细胞激活或损伤而引起氧化与抗氧化的平衡失调,出现氧化应激^[4]。另外,由于免疫失衡,滋养细胞受累及浸润能力下降,胎盘浅着床,造成胎盘缺氧,出现氧化应激,引起脂质过氧化及释放自由基,同时释放大量炎症反应因子激活中性粒细胞,直接或间接导致血管内皮损伤,随着病情的发展最终导致重度妊娠期高血压综合征^[5]。本文结果显示,妊娠期高血压综合征血 8-isoPGF2α 较对照组明显增高,差异有统计学意义($P<0.01$),且妊高征组内随着病情严重程度的加重显著增加,证实妊娠期高血压综合征孕妇存在氧化、抗氧化失衡,胎盘供血不足,同时血 8-isoPGF2α 作为一种前列腺素的异构体,是脂质过氧化产物,也是造成氧化应激爆发的原因。

Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂之一,是较理想的反映肾小球滤过率的指标,妊娠期高血压综合征患者肾脏的典型病理特征为弥漫性肾小球毛细血管内皮细胞肿胀,有时系膜细胞肿

胀也较明显,严重病例可出现微血栓、纤维蛋白样物质沉积和泡沫细胞,偶见新月体形成,基底膜虽无明显肿胀,但微细结构紊乱,由于上述结构变化,妊娠期高血压综合征妇女与接近足月的健康孕妇相比,肾灌注压平均下降 20%,肾小球滤过率平均下降 32%^[6],由此可以引起相应的血清 Cys C 水平的增高。随着妊娠期高血压综合征的发生、病情的加重及时间的延长,其肾脏损害逐渐加重,当妊娠期高血压综合征发展到重度时,其肾脏的适应性改变已达到极限,血清 Cys C 水平明显变化,与其他各组相比显著增高($P<0.01$)。本文结果显示,妊高征各组血清 Cys C 水平较健康晚孕组增高,差异有统计学意义($P<0.01$),且随病情的加重而增加,此种变化与 Strevens 等^[7]的报道较一致,因此,Cys C 在监测妊娠期高血压综合征的早期肾损害中有较高的价值。

CRP 为环状五球体蛋白,属寡聚性钙结合蛋白,由 5 个相同的单体以共价键结合而成,其相对分子质量约 120×10^3 。CRP 由肝细胞合成,是一种急性时相蛋白,健康人血清 CRP 水平在 10 mg/L 以下,但在机体发生感染或组织损伤急性期可迅速升高达 1 000 倍,常用于评价活动性炎症反应^[8]。CRP 作为炎症反应标志物,与组织损伤密切相关,CRP 水平的高低反映了体内炎症反应的强弱,常为组织损伤的可靠依据^[9]。本文结果显示,在妊高征组 CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),并且在妊高征组内随着病情的加重显著增加。作者认为血清 CRP 水平与妊高征病情轻重程度有着紧密相关性,其可能机制是体内细胞毒性物质和炎症反应介质引起血管内皮细胞损伤,而血管内皮细胞损伤导致内皮源性血管舒张因子减少致使血压升高。CRP 水平可能与妊娠期高血压综合征互为因果关系,一方面,CRP 引起血管内皮细胞损伤促进了妊娠期高血压综合征的发生、发展;另一方面,持续高血压对肾脏内皮细胞的损害引发了较强的炎症反应及血液循环中 CRP 的升高^[10-11]。因此,CRP 水平可作为妊娠期高血压综合征病情发展程度监测指标,其水平越高病情越严重,对于临床上 CRP 水平高的患者应加强临床监测及必要的干预。

综上所述,妊娠期高血压综合征中血 8-isoPGF2α、Cys C、CRP 水平有随病情的加重而升高的趋势。因此,笔者认为监测以上 3 项指标的变化有利于妊娠期高血压综合征的早期诊断及严重程度的评估,从而为临床及时选择和调整治疗方案提供依据。

参考文献

[1] 薛峰,罗红权,叶成燕. 24 h 尿蛋白及 UA、Cr 水平测定对妊娠高血压综合征的价值及肾损害的评估[J]. 国际检验医学杂志, 2011,32(8):855-856.

[2] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:92-101.

[3] Milne GL, Musiek ES, Morrow JD. F2 isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo:anoverview[J]. Biomarkers,2005,10(1): 10-23.

[4] 梁建艳,马泽. 孕妇血浆 8-异前列腺素 F2α 变化的研究[J]. 中国热带医学,2007,7(8):1370.

[5] 陈朝霞,王祥珍. 妊娠高血压疾病患者免疫功能和 C-反应蛋白水平变化及其临床意义[J]. 广东医学院学报,2011,29(3):263-265.

[6] 方颖,于景云,王亚男,等. 血清胱抑素 C 在妊娠期高血压早期肾损害中的意义[J]. 实用预防医学,2011,6(18):(下转第 1681 页)

耐药机制的复杂性,β-内酰胺类和氨基糖苷类抗菌剂联合用药往往是呼吸内科治疗 Pae 感染常用手段,但近年来耐药问题已越来越严重,引起人们对这两种药物耐药基因的关注。Pae 可以通过获得氨基糖苷修饰酶而逃避氨基糖苷类药物攻击。根据酶的功能,氨基糖苷修饰酶可分为乙酰转移酶(ACC)、核苷转移酶(ANT)和磷酸转移酶(APH)三大类^[6]。14 株多重耐药 Pae 中 aac(6′)-I b 检出 8 株阳性,阳性率 57.1%;ant2′-I 基因有 7 株阳性,阳性率 50%;有 1 株 aac(6′)-II 基因阳性;其余 ant2′-I、aac(3′)-II、aac(3′)-I 基因均无阳性检出。结果显示,对氨基糖苷类抗菌剂耐药的菌株至少表达 1 种修饰酶,同时表达两种以上氨基糖苷类修饰基因的菌株有 5 株,占 35.7%。只要产生一种氨基糖苷修饰酶即可修饰多种氨基糖苷类抗菌剂使之失活,从而导致 Pae 对所有氨基糖苷类药物均表现为耐药^[7],说明产生氨基糖苷类修饰酶是本院呼吸内科分离 Pae 耐氨基糖苷类的主要机制。

铜绿假单胞菌对 β-内酰胺耐药的主要原因是产生多种 β-内酰胺酶,如金属酶、超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)和 AmpC 酶。产金属酶是造成铜绿假单胞菌对碳青霉烯类等多种抗菌剂耐药的重要原因。到目前为止,共发现 IMP、VIM、SPM、GIM 和 SIM 5 个不同家族的金属酶^[8]。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药的另一重要机制是外膜通道蛋白 OprD2 缺失。OprD2 是以亚胺培南为代表的碳青霉烯类抗菌剂(美罗培南除外)进入 Pae 体内的特异性通道,其他 β-内酰胺类抗菌剂不能通过 OprD2 通道,因此,OprD2 缺失引起的碳青霉烯类耐药与其他 β-内酰胺类抗菌剂之间无交叉耐药性^[9-11]。检测结果显示,IMP-1 阳性菌株占全部菌株的 35.7%,占碳青霉烯类耐药(美罗培南或亚胺培南耐药)菌株的 62.5%;外膜通道蛋白 OprD2 缺失仅 2 株,占耐碳青霉烯类菌株的 25.0%,全部菌株的 14.3%,说明产生 IMP-1 型金属酶是本院呼吸内科住院患者分离 Pae 对碳青霉烯类抗菌剂耐药的主要原因之一。

ESBLs 是由细菌质粒介导的能水解氧氨基 β-内酰胺类抗菌剂,并可被 β-内酰胺酶抑制剂抑制的一类 β-内酰胺酶,目前已发现 200 余种,根据编码的不同分为:TEM、SHV、CTX-M、OXA 和其他共 5 大类^[12]。检测结果显示,TEM 阳性率最高,达 71.4%。TEM 型 ESBLs 是由广谱酶 TEM-1 和 TEM-2 的编码基因突变造成 1~4 个氨基酸改变而形成的一系列酶蛋白^[13]。TEM 基因阳性菌株的表达产物能水解青霉素、I~III 代头孢菌素等 β-内酰胺类药物,使铜绿假单胞菌常常对多种药

物同时耐药^[7]。由此推测,携带 TEM 基因可能是本院呼吸内科分离 Pae 对多种第三代头孢菌素耐药的重要原因。

细菌对抗菌剂耐药形势日趋严重,仅靠药敏结果分析其耐药表型已经远远不能满足临床抗感染治疗和耐药监测的需要。只有从基因分型出发,研究耐药菌株产生和播散的分子机制,才能为抗菌剂的合理使用、新药开发、医院感染监测等方面提供更好的帮助和指导。

参考文献

- [1] 叶惠芬,陈惠玲,刘平,等.广州地区多重耐药铜绿假单胞菌相关耐药基因的研究[J].检验医学,2010,25(4):288-291.
- [2] 曹晓慧,胡杰贵,王中新.多重耐药铜绿假单胞菌 β-内酰胺酶耐药基因分析[J].安徽医科大学学报,2010,45(4):529-531.
- [3] 史伟峰,王玉月,何伟珍,等.铜绿假单胞菌氨基糖苷类药物修饰酶基因研究[J].检验医学,2007,22(1):67-70.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth informational supplement[S]. Wayne, PA: CLSI.
- [5] Sambrook J, Russell D. 分子克隆实验指南[M]. 黄培堂,译. 3 版. 北京:科学出版社,2002:36-39.
- [6] 植志全,何志恒,江鹏,等.多重耐药绿脓假单胞菌 β-内酰胺类、氨基糖苷类耐药相关基因研究[J].中华检验医学杂志,2005,28(11):1211-1214.
- [7] 陈茶,黄彬,蓝锴,等.铜绿假单胞菌“泛耐株”相关基因研究[J].中国抗菌剂杂志,2009,34(2):111-113.
- [8] 蓝锴,陈茶,庞雪云,等.铜绿假单胞菌获得性金属 β-内酰胺酶及其相关基因研究[J].重庆医学,2010,39(23):3155-3157.
- [9] 陈瑞,唐英春,朱家馨,等.耐亚胺培南铜绿假单胞菌外膜蛋白 D 基因突变检测[J].中华传染病杂志,2006,24(2):80-83.
- [10] 衣美英,王鹏远,黄汉菊,等.外排泵高表达和外膜蛋白缺失在铜绿假单胞菌对碳青霉烯耐药中的作用[J].中华医学杂志,2006,86(7):457-462.
- [11] 马骥,黄彬,蓝锴.重症监护室多重耐药铜绿假单胞菌耐药基因分型研究[J].广东医学,2010,31(10):1268-1269.
- [12] Carmichael G. ESBLs: the next challenge in infection control[J]. Lancet Infect Dis, 2004,4(8):480.
- [13] 朱佑明,李文桂.细菌耐药机制研究现状[J].重庆医学,2006,35(13):1224-1226.

(收稿日期:2012-04-03)

(上接第 1678 页)

1108-1109.

- [7] Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2002, 62: 141-148.
- [8] 殷少华,马杰.血清 C 反应蛋白、白介素-6、白介素-8 与尿蛋白酶原活性肽联合检测在急性胰腺炎早期病情判断中的意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1476-1477.
- [9] Karinen, Liisa, Leinonen, et al. Maternal serum Chlamydia pneu-

moniae antibodies and CRP levels in women with preeclampsia and gestational hypertension[J]. Hypertension in Pregnancy, 2008, 27(2):143-158.

- [10] 沈方方.妊娠高血压综合征患者 C 反应蛋白与尿蛋白水平分析[J].现代中西医结合杂志,2008,17(23):3620-3621.
- [11] 廖小清,阮珍.妊娠期高血压疾病患者血清超敏 C-反应蛋白和微量清蛋白的检测意义[J].吉林医学,2011,32(21):4323-4324.

(收稿日期:2011-12-18)