

· 论 著 ·

子痫前期孕妇血清尿酸、NGAL 和 KIM-1 水平的 改变及分娩后的变化趋势*

李 聪, 陈茜松

河北省石家庄市妇幼保健院产科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨子痫前期(PE)及其严重程度对妊娠期和分娩后孕妇血清尿酸、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和肾损伤分子-1(KIM-1)水平的影响。方法 选取 2019 年 8 月至 2020 年 12 月该院收治的 81 例 PE 孕妇纳入研究,根据严重程度分为轻度 PE 组和重度 PE 组。另外,选取同期于该院进行孕检的 80 例血压正常的单胎妊娠女性作为对照组。在入组时及分娩后 42 d、3 个月、6 个月时测定各组孕妇血清尿酸、NGAL 和 KIM-1 水平。比较 3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平并分析变化趋势。结果 轻度 PE 组和重度 PE 组患者入组时血清尿酸、NGAL、KIM-1、BUN、肌酐水平均高于对照组($P<0.05$),且重度 PE 组患者尿酸、NGAL、KIM-1 水平高于轻度 PE 组($P<0.05$)。3 组组内各个时间点间血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分娩后 42 d、3 个月、6 个月时,重度 PE 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平均高于对照组($P<0.05$)。结论 对于重度 PE 患者而言,妊娠期间所造成的肾脏损害会持续到产后 6 个月。

关键词:子痫前期; 尿酸; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.007

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1567-05

文献标志码:A

Changes of serum uric acid, NGAL and KIM-1 levels in pregnant women with preeclampsia and their trends after delivery*

LI Cong, CHEN Qiansong

Department of Obstetrics, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital,
Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of preeclampsia (PE) and its severity on the levels of serum uric acid, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in pregnant women during and after delivery. **Methods** A total of 81 pregnant women with PE admitted to the hospital from August 2019 to December 2020 were enrolled in the study, and they were divided into mild PE group and severe PE group according to the severity. In addition, 80 women with singleton pregnancy and normal blood pressure who underwent pregnancy examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The serum uric acid, NGAL and KIM-1 levels of pregnant women in each group were measured at the time of enrollment and at 42 days, 3 months, and 6 months after delivery. The levels of serum uric acid, NGAL and KIM-1 in the three groups were compared and the change trend was analyzed. **Results** The levels of uric acid, NGAL, KIM-1, BUN and creatinine in mild PE group and severe PE group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the levels of uric acid, NGAL, KIM-1 in severe PE group were higher than those in mild PE group ($P<0.05$). The levels of serum uric acid, NGAL and KIM-1 in the three groups were compared among different time points, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). At 42 days, 3 months and 6 months after delivery, the levels of serum uric acid, NGAL and KIM-1 in the severe PE group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with severe PE, kidney damage during pregnancy persists until 6 months postpartum.

Key words: preeclampsia; uric acid; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney injury molecule-1

子痫前期(PE)是严重的妊娠期并发症,在世界范围内的发病率为 5%~7%,可造成母婴不良结局^[1]。

* 基金项目:河北省重点研发计划自筹项目课题(182777175)。

作者简介:李聪,女,主治医师,主要从事临床产科的相关研究。

尤其是对于医疗资源有限的发展中国家,PE 是孕妇死亡的最主要原因之一^[2]。虽然其病因仍然很大程度上是未知的,但是有一些关于 PE 病理生理机制和预测因子的假说^[3]。目前普遍认为 PE 与肾功能损伤有关^[4]。尿酸可引起轻度肾损伤,这是急性肾损伤的主要诱发因素;由肾小管上皮细胞分泌的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和肾损伤分子-1(KIM-1)等标志物也可用于预测或早期诊断急性肾功能不全^[5]。虽然 PE 对肾小管的影响是明确的,但还没有明确的信息表明这种影响在产后是可逆的还是永久性的。因此,本研究旨在评估 PE 及其严重程度对妊娠期和分娩后孕妇血清尿酸、NGAL 和 KIM-1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 8 月至 2020 年 12 月本院收治的 81 例 PE 孕妇纳入研究,通过医院数据系统确认纳入研究者的临床信息。纳入标准:单胎妊娠且妊娠前无高血压史。PE 的诊断标准为新发性高血压[收缩压≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg,2 次间隔至少 6 h]伴蛋白尿(≥300 mg/24 h 或尿蛋白与肌酐比值≥300 mg/mmol)。重度 PE 的诊断标准:在符合 PE 诊断标准的基础上存在以下一项或多项。(1)持续收缩压≥160 mm Hg 或舒张压≥110 mm Hg,(2)24 h 尿蛋白≥5 g 或随机尿样不低于十、十或少尿(<500 mL/d),(3)持续性头痛或视力障碍,(4)肺水肿、上腹或右上腹疼痛,(5)肝功能受损,(6)低血小板计数(<100 000 个/ μ L),(7)胎儿生长受限。另外,选取同期于本院进行孕检的血压正常的 80 例单胎妊娠女性作为对照组。对照组在纳入研究时应考虑年龄、采样时的胎龄和体质量指数(BMI)与纳入研究的 PE 孕妇相匹配。排除标准:先天性胎儿畸形;妊娠前、妊娠期间或随访期间合并其他内科或产科合并症(如慢性高血压、糖尿病、系统性红斑狼疮、急性全身炎症、发热或早产);服用影响肾功能的药物者。与研究者的孕周根据最后一次月经的起始日确定,并通过超声计算怀孕早期的冠臀长度进行验证。本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。所有纳入研究的孕妇均对本研究知情同意并签署知情

同意书。

1.2 血生化指标检测结果的收集及血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平检测 通过查阅病历,收集纳入研究者诊断时或入组时血生化指标的检测结果。采集 PE 孕妇入组时(即确诊为轻度 PE 或重度 PE 时)及对照组孕妇入组时的血液标本(首次)。于分娩后 42 d、3 个月、6 个月时再次采集血液标本。步骤:采集静脉血 4 mL 置于单独的生化管中,于 4 ℃以 2 000 r/min 离心 10 min,然后将每份标本的上清液转移到 1.5 mL 的透明 Eppendorf 管中,于-70 ℃储存。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 NGAL 和 KIM-1 水平,检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,检测时严格按照试剂盒说明书进行操作;采用尿酸酶法检测血清尿酸水平。

1.3 统计学处理 所有研究数据均采用 SPSS25.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析(事后检验:Tukey 检验);呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验(事后检验:Steel Dwass 检验),两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料及临床病理特征比较 3 组孕妇年龄、孕次、首次采血孕周、妊娠前 BMI 及新生儿性别构成比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但是,轻度 PE 组和重度 PE 组患者入组时收缩压、舒张压高于对照组,分娩孕周更早且新生儿出生体重更轻($P < 0.05$);此外重度 PE 组患者收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白排泄量及剖宫产率高于轻度 PE 组,分娩孕周早于 PE 组,新生儿体重低于轻度 PE 组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组血生化指标及尿酸、NGAL、KIM-1 水平比较 轻度 PE 组和重度 PE 组患者尿酸、NGAL、KIM-1、尿素氮(BUN)、肌酐水平均高于对照组($P < 0.05$),而且重度 PE 组患者尿酸、NGAL、KIM-1 水平均高于轻度 PE 组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组孕妇和新生儿临床特征比较

项目	对照组($n=80$)	轻度 PE 组($n=56$)	重度 PE 组($n=25$)	$F/Z/H/\chi^2$	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	30.16 $\pm$ 4.78	28.91 $\pm$ 4.01	29.96 $\pm$ 4.65	1.319	0.270
孕次[$M(P_{25}, P_{75})$,次]	1.00(1.00,2.00)	2.00(1.00,3.00)	1.00(1.00,2.50)	0.713	0.700
首次采血孕周[$M(P_{25}, P_{75})$,周]	32.14(31.54,32.43)	32.29(32.00,33.00)	32.43(32.00,33.29)	1.072	0.401
妊娠前 BMI($\bar{x} \pm s$,kg/ m^2)	27.09 $\pm$ 3.44	26.74 $\pm$ 3.94	26.58 $\pm$ 2.75	0.275	0.760
入组时收缩压[$M(P_{25}, P_{75})$,mm Hg]	120.00(111.50,129.00)	149.00(145.00,160.50) ^a	172.00(157.50,185.00) ^{ab}	119.155	<0.001
入组时舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	70.95 $\pm$ 10.77	100.61 $\pm$ 9.21 ^a	117.76 $\pm$ 11.03 ^{ab}	255.873	<0.001
24 h 尿蛋白排泄量[$M(P_{25}, P_{75})$,mg]	—	692.55(467.20,1 278.67)	832.29(576.28,1 765.30)	-2.065	0.039

续表 1 各组孕妇和新生儿特征比较

项目	对照组(<i>n</i> =80)	轻度 PE 组(<i>n</i> =56)	重度 PE 组(<i>n</i> =25)	<i>F</i> / <i>Z</i> / <i>H</i> / χ^2	<i>P</i>
分娩孕周[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),周]	37.71(36.50,38.00)	36.43(35.36,37.86) ^a	35.86(34.71,37.00) ^{ab}	21.901	<0.001
新生儿男性[<i>n</i> (%)]	43(53.8)	28(50.0)	16(64.0)	1.369	0.504
新生儿出生体重[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),g]	3 550.00(3 350.00,3 750.00)	2 610.00(2 160.00,3 100.00) ^a	2 400.00(1 970.00,2 970.00) ^{ab}	54.573	<0.001
剖宫产[<i>n</i> (%)]	20(25.0)	21(37.5)	15(60.0) ^{ab}	10.570	0.005

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与轻度 PE 组相比,^b*P*<0.05;—表示该项无数据。

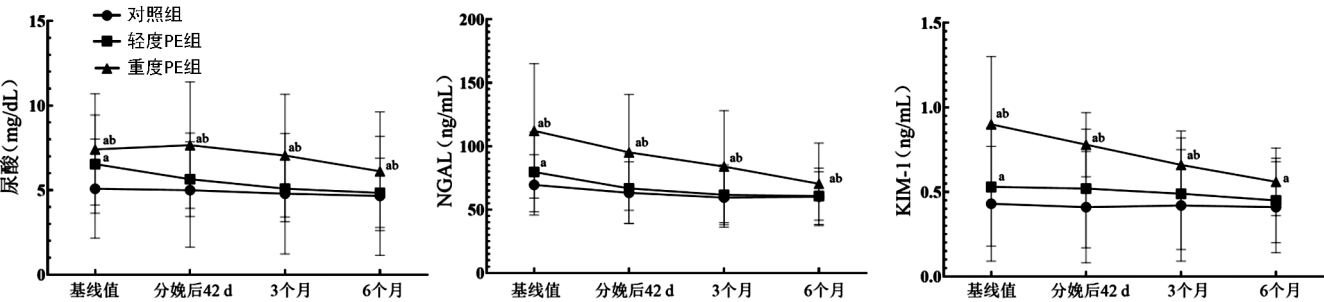
2.3 3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平变化趋势
对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组组内不同时间点血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平比较,差异均有统计学意义(*F*=47.961、76.821、18.976,*P*<0.001)。各时间点 3 组间血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平比较,差异有统

计学意义(*P*<0.05)。经事后检验分析,分娩后 42 d、3 个月、6 个月时重度 PE 组患者血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平均高于对照组(*P*<0.05),见表 3。3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平变化趋势见图 1。

表 2 3 组血生化指标及 NGAL、KIM-1 水平比较

项目	对照组(<i>n</i> =80)	轻度 PE 组(<i>n</i> =56)	重度 PE 组(<i>n</i> =25)	<i>F</i> / <i>H</i>	<i>P</i>
尿酸[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/dL]	3.70(2.80,5.18)	5.90(4.15,8.65) ^a	6.90(4.20,9.90) ^{ab}	19.577	<0.001
NGAL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),ng/mL]	66.10(48.48,88.25)	86.12(57.16,112.24) ^a	107.41(71.18,140.25) ^{ab}	16.475	<0.001
KIM-1[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),ng/mL]	0.31(0.27,0.53)	0.48(0.35,0.63) ^a	0.77(0.59,1.13) ^{ab}	41.979	<0.001
Na[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	130.29(79.19,160.51)	134.00(104.36,178.64)	130.50(95.58,167.56)	0.884	0.643
K($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.98±0.54	3.90±0.53	3.96±0.62	0.354	0.702
BUN($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	6.55±3.45	9.10±3.48 ^a	10.57±4.58 ^a	14.992	<0.001
肌酐[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/dL]	0.56(0.46,0.68)	0.63(0.46,0.85) ^a	0.70(0.51,0.98) ^a	15.382	<0.001
AST[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	12.40(9.70,16.09)	11.36(8.41,18.86)	11.86(6.41,21.91)	1.997	0.368
ALT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	23.00(20.50,35.00)	19.00(15.00,27.00)	28.00(17.50,34.00)	3.018	0.221
LDH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	173.20(84.15,230.35)	138.30(68.20,232.90)	146.90(96.30,336.90)	2.129	0.345

注:AST 为天门冬氨酸氨基转移酶;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;LDH 为乳酸脱氢酶;与对照组相比,^a*P*<0.05;与轻度 PE 组相比,^b*P*<0.05。



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

图 1 3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平变化

表 3 3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平变化趋势[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]

组别	时间点	<i>n</i>	尿酸(mg/dL)	NGAL(ng/mL)	KIM-1(ng/mL)
对照组	入组时	80	3.70(2.80,5.18)	66.10(48.48,88.25)	0.31(0.27,0.53)
	分娩后 42 d	80	4.03(2.95,6.30)	59.91(44.75,75.83)	0.31(0.20,0.48)
	分娩后 3 个月	80	3.75(2.40,6.75)	61.56(47.79,75.28)	0.36(0.27,0.49)
	分娩后 6 个月	80	3.50(2.35,5.85)	59.61(42.55,81.26)	0.34(0.23,0.50)
轻度 PE 组	入组时	56	5.90(4.15,8.65) ^a	86.12(57.16,112.24) ^a	0.48(0.35,0.63) ^a
	分娩后 42 d	56	5.31(3.81,7.74)	77.32(54.81,99.56)	0.45(0.32,0.58) ^a
	分娩后 3 个月	56	3.50(2.38,5.75)	59.21(45.03,80.90)	0.37(0.30,0.57)
	分娩后 6 个月	56	4.07(3.20,6.70)	58.46(46.73,79.44)	0.36(0.28,0.56)

续表 3 3 组血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平变化趋势[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	时间点	n	尿酸(mg/dL)	NGAL(ng/mL)	KIM-1(ng/mL)
重度 PE 组	入组时	25	6.90(4.20,9.90) ^a	107.41(71.18,140.25) ^{ab}	0.77(0.59,1.13) ^{ab}
	分娩后 42 d	25	7.20(5.17,9.13) ^{ab}	80.71(60.16,120.91) ^{ab}	0.76(0.67,0.88) ^{ab}
	分娩后 3 个月	25	6.88(4.32,8.42) ^{ab}	72.54(51.38,107.24) ^{ab}	0.62(0.54,0.80) ^{ab}
	分娩后 6 个月	25	5.75(3.33,7.76) ^{ab}	60.53(42.33,79.85) ^{ab}	0.49(0.38,0.67) ^a

注:与对照组相比,^aP<0.05;与轻度 PE 组相比,^bP<0.05。

3 讨 论

PE 会导致肾损伤和蛋白尿,然而其对肾单位特定区域的损害仍不清楚。临床研究证实,重度 PE 可导致肾小球屏障功能丧失,肾小球内皮增生和足细胞减少,这可以通过明显的蛋白尿来确定^[6]。此外,近端小管的炎症和损伤也是几种肾脏疾病的发病机制之一^[7]。PE 确诊时尿蛋白的评估必须参考肾小球和非肾小球损伤模型,因为肾小管间质(>90%的肾体积)可以不受肾小球疾病影响^[8]。结果显示,重度 PE 孕妇血清尿酸、NGAL、KIM-1、BUN、肌酐水平均高于轻度 PE 或非高血压孕妇。本研究的结果与其他几项研究结果一致,这些研究表明,PE 孕妇血清尿酸、NGAL 和 KIM-1 水平升高^[9-10]。PE 会引起肾功能障碍,然而对孕妇分娩后肾脏功能的影响尚不清楚。PE 对肾脏功能的潜在影响包括急性肾功能不全(发生在妊娠期间,在产后可能持续)、产后肾损伤导致急性肾功能紊乱的触发点降低及对慢性肾功能紊乱的敏感性增加。

本研究发现,重度 PE 孕妇血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平升高,直到产后 6 个月仍处于较高水平;而对于轻度 PE 患者,虽然在入组时血清尿酸、NGAL、KIM-1 水平高于对照组,但是在产后逐渐恢复正常。尿酸是嘌呤代谢的最终产物,通过黄嘌呤氧化酶的作用产生,并在自由基清除中起核心作用,具有促氧化和抗氧化的特性^[11]。有研究表明,尿酸是胎盘缺血、氧化应激和肾损伤的生物标志物,值得注意的是,这些都是 PE 的特征^[12]。尿酸可引起轻度肾损伤,其水平升高与 PE 进展密切相关。有几个原因可以解释 PE 中尿酸水平的升高:首先,PE 时发生肾损伤,肾小球内皮增生,导致肾小球滤过率降低,肾血流减少,从而降低尿酸清除率^[13];其次,PE 的特征是滋养层侵袭能力差,从而加重缺氧、活性氧和氧化应激,缺氧刺激乳酸的产生,从而阻碍尿酸的分泌;此外,尿酸滞留的增加会增强交感神经活动,从而降低血管紧张素系统的作用,加剧 PE 中现有的高血压^[14]。PE 高尿酸与胎盘缺血和母体肾小球滤过率降低导致的氧化应激和肾损害密切相关。

KIM-1 对近端肾小管具有特异性,近端肾小管发生急性毒性和缺血性肾损伤,KIM-1 释放增加^[15];而 NGAL 在其他人体组织中也有表达,如肝脏、肾脏、乳腺和结肠组织,并且在发生严重上皮损伤的炎症或肿

瘤形成期间,其水平显著增加^[16]。重度 PE 孕妇的 NGAL 水平升高,在妊娠后期由于胎盘缺氧和缺血而保持较高水平,导致全身过度氧化应激。妊娠期高血压与后期慢性肾脏疾病之间存在很强的相关性^[17-18]。KHASHAN 等^[19]发现,有两次妊娠 PE 病史的女性患终末期肾病的风险增加 3~6 倍,这与女性在第一次妊娠和(或)第二次妊娠是否有 PE 有关。WANG 等^[20]研究表明,妊娠期间有高血压史的女性患慢性肾脏疾病的风险是无高血压史的女性的 9 倍,患终末期肾脏疾病的风险是无高血压史女性的 12 倍。TURBEVILLE 等^[21]发现,妊娠期高血压史与终末期肾病风险增加 10 倍有关。PE 尤其是妊娠早期的 PE,可导致老年慢性肾脏疾病风险增加至少 2 倍^[18]。

综上所述,本研究表明随着 PE 严重程度的增加,妊娠期间所造成的肾脏损伤会持续到妊娠后期。但本研究亦有一定的局限性,如研究中使用的样本量较小,缺少尿生化指标评估。后续研究会将产后随访时间延长,以确定肾损伤的恢复时间。

参考文献

[1] TAYYAR A T,KARAKUS R,ERASLAN SAHIN M, et al. Wnt signaling pathway in earlyand late-onset pre-eclampsia: evaluation with Dickkopf-1 and R-Spondin-3 glycoproteins[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299 (6): 1551-1556.

[2] POON L C,SHENNAN A,HYETT J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145 Suppl 1(Suppl 1): S1-S33.

[3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(1): e1-e25.

[4] CONTI-RAMSDEN F I, NATHAN H L, DE GREEFF A, et al. Pregnancy-related acute kidney injury in pre-eclampsia: risk factors and renal outcomes[J]. Hypertension, 2019, 74(5): 1144-1151.

[5] SEIBERT F S, SITZ M, PASSFALL J, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(4): 1255-1262.

[6] KWIATKOWSKA E, STEFANSKA K, ZIELINSKI M,

- et al. Podocytes-the most vulnerable renal cells in pre-eclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):5051.
 - [7] CHANG J, YAN J, LI X, et al. Update on the mechanisms of tubular cell injury in diabetic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:661076.
 - [8] KELLY C B, HOOKHAM M B, YU J Y, et al. Subclinical first trimester renal abnormalities are associated with preeclampsia in normoalbuminuric women with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1):120-127.
 - [9] YUKSEL S, OZYUREK S E, ACAR D K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with preeclampsia in a cohort of Turkish women[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2019, 38(3):157-162.
 - [10] ELTOUNALI S A, MOODLEY J, NAICKER T. Role of kidney biomarkers [kidney injury molecule-1, calbindin, interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1] in HIV associated pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(4):288-294.
 - [11] BELLOS I, PERGIALIOTIS V, LOUTRADIS D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in pre-eclampsia: a meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(5):826-834.
 - [12] UGWUANYI R U, CHIEGE I M, AGWU F E, et al. Association between serum uric acid levels and perinatal outcome in women with preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2021, 2021:6611828.
 - [13] BELLOS I, PERGIALIOTIS V, LOUTRADIS D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in pre-eclampsia: a meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(5):826-834.
 - [14] KHALIQ O P, KONOSHITA T, MOODLEY J, et al. The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(9):80.
 - [15] KARMAKOVA T A, SERGEEVA N S, KANUKOEV KY, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review) [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(3):64-78.
 - [16] WEI C T, TSAI I T, WU C C, et al. Elevated plasma level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with breast cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(12):2689-2696.
 - [17] PAAUW N D, VAN DER GRAAF A M, BOZOGLAN R, et al. Kidney function after a hypertensive disorder of pregnancy: a longitudinal study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(5):619-626.
 - [18] KHASHAN A S, EVANS M, KUBLICKAS M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: a Swedish nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7):e1002875.
 - [19] KHASHAN A S, EVANS M, KUBLICKAS M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: a Swedish nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7):e1002875.
 - [20] WANG I K, MUO C H, CHANG Y C, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study [J]. *CMAJ*, 2013, 185(3):207-213.
 - [21] TURBEVILLE H R, SASSER J M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(6):F1315-F1326.
-
- (收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-18)
-
- (上接第 1566 页)
- [14] DEMARS F, KEBIR O, MARZO A, et al. Dysregulation of peripheral expression of the YWHA genes during conversion to psychosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9863.
 - [15] EISA A A, DE S, DETWILER A, et al. YWHA (14-3-3) protein isoforms and their interactions with CDC25B phosphatase in mouse oogenesis and oocyte maturation [J]. *BMC Dev Biol*, 2019, 19(1):20.
 - [16] YUN J, JEONG B H, KIM H J, et al. A polymorphism in the YWHAH gene encoding 14-3-3 eta that is not associated with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4):3619-3625.
 - [17] GONG X, XU S Q, WU Y, et al. Elevated serum 14-3-3 η protein may be helpful for diagnosis of early rheumatoid arthritis associated with secondary osteoporosis in Chinese population[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(11):2581-2587.
 - [18] LIN J P, FAN Y K, LIU H M. The 14-3-3 η chaperone protein promotes antiviral innate immunity via facilitating MDA5 oligomerization and intracellular redistribution[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(2):e1007582.
 - [19] LINDNER L, CALLHOFF J, ALTEN R, et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007 – 2017 [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(12):2005-2012.
 - [20] WEAVER C M, ALEXANDER D D, BOUSHEY C J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1):367-376.
-
- (收稿日期:2021-11-13 修回日期:2022-03-21)