

妊娠高血压患者 NT-proBNP、sRAGE 与心功能的关系

张 薇^{1,2}, 王建梅¹

(1.天津医科大学第二医院计划生育科,天津 300211;

2.天津市滨海新区妇女儿童保健和计划生育服务中心,天津 300451)

摘要:目的 探讨妊娠高血压患者血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)的变化及其意义。方法 选取 2015 年 4 月~2019 年 8 月我院确诊的妊娠高血压患者 95 例(病例组)及正常妊娠者 95 例(对照组),检测两组的血清 NT-proBNP、sRAGE 水平、左室舒张末期内径(LVDD)、左室射血分数(LVEF%)、心肌收缩峰值速度(Vs)、二尖瓣舒张早期运动速度/二尖瓣舒张晚期运动速度(E/A),分析血清 NT-proBNP、sRAGE 与 LVEF 及 E/A 的关系。结果 病例组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组 LVEF%、Vs、E/A 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组的 LVDD 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期孕妇血清 NT-proBNP、sRAGE 水平呈逐渐升高趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);妊娠高血压患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平与 LVEF%、E/A 值均呈负相关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠高血压患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平较正常妊娠妇女升高,并且与病情严重程度及发生心功能损害有关。

关键词:妊娠高血压;N 末端脑钠肽前体;可溶性晚期糖基化终末产物受体

中图分类号:R714.246

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.24.022

文章编号:1006-1959(2019)24-0069-03

Relationship Between NT-proBNP,sRAGE and Cardiac Function in Patients with Pregnancy-induced Hypertension

ZHANG Wei^{1,2},WANG Jian-mei¹

(1.Department of Family Planning,The Second Hospital of Tianjin Medical University,Tianjin 300211,China;

2.Tianjin Binhai New District Women and Children's Health and Family Planning Service Center, Tianjin 300451,China)

Abstract:Objective To investigate the changes of serum N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and soluble advanced glycation end product receptor (sRAGE) and their significance in pregnant hypertension. Methods A total of 95 patients with pregnancy-induced hypertension diagnosed in our hospital from April 2015 to August 2019 (case group) and 95 patients with normal pregnancy (control group) were selected. Serum NT-proBNP, sRAGE levels, and left ventricle were measured in both groups. End-diastolic diameter (LVDD), left ventricular ejection fraction (LVEF%), peak myocardial systolic velocity (Vs), early mitral valve diastolic motion rate / late mitral valve diastolic motion rate (E/A),The relationship between serum NT-proBNP and sRAGE and LVEF and E/A was analyzed. Results The serum NT-proBNP and sRAGE levels in the case group were higher than those in the control group,the differences were statistically significant ($P<0.05$). The LVEF%, Vs, and E/A in the case group were lower than those in the control group,the differences were statistically significant ($P<0.05$); The LVDD in the case group was higher than that in the control group,the difference was statistically significant ($P<0.05$); the serum levels of NT-proBNP and sRAGE in pregnant women with hypertension, mild preeclampsia and severe preeclampsia gradually increased,the difference was statistically significant ($P<0.05$); the levels of serum NT-proBNP and sRAGE in patients with pregnancy-induced hypertension were negatively correlated with LVEF% and E/A values,the differences were statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Serum NT-proBNP and sRAGE levels in patients with pregnancy-induced hypertension are higher than those in normal pregnant women, and are related to the severity of the disease and the occurrence of cardiac function impairment.

Key words:Pregnancy hypertension;N-terminal brain natriuretic peptide precursor;Soluble advanced glycation end product receptor

近年来妊娠高血压的发病率显著上升,报道显示目前妊娠高血压的发病率已超过 586/1 万人^[1],在高龄孕产妇中,妊娠高血压的发生风险可进一步的上升^[2],对妊娠高血压的病情评估能够为妊娠高血压诊疗策略的制定提供一定的参考价值,具有重要的临床意义。N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是心肌细胞损伤性标志物,其能够反映心肌细胞的凋亡水平及心肌细胞顺应性的改变程度,可用于评估心脏的损伤程度^[3]。可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)是趋化因子相关成员,其能够通过诱导冠状动脉血管内皮细胞的损伤,加剧心血管内皮细胞的凋亡程度,进而影响心血管疾病的发生发展^[4]。本

作者简介:张薇(1985.3-),女,天津人,本科,主治医师,主要从事高危孕产妇群体管理、无创基因筛查工作

通讯作者:王建梅(1972.7-),女,天津人,博士,主任医师,主要从事女性生育力研究

次研究选择 2015 年 4 月~2019 年 8 月我院收治妊娠高血压患者 95 例,观察 NT-proBNP、sRAGE 的表达及其与妊娠期高血压的病情关系,旨在为临床妊娠期高血压孕产妇的诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月~2019 年 8 月天津医科大学第二医院确诊的妊娠高血压患者 95 例作为病例组,另选择同期正常妊娠者 95 例作为对照组。病例组年龄 22~37 岁,平均年龄(27.24 ± 2.51)岁,孕周 28~38 周,平均孕周(32.65 ± 1.62)周,其中初产妇 57 例、经产妇 38 例;妊娠高血压 39 例、轻度子痫前期 38 例、重度子痫前期 18 例。对照组年龄 22~37 岁,平均年龄(27.55 ± 2.14)岁,孕周 28~38 周,平均孕周(33.03 ± 2.01)周,其中初产妇 53 例、经产妇 42 例。两组年龄、孕周、初产妇例数比较,差异无

统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①妊娠高血压的诊断标准参考《妊娠期高血压疾病诊治指南》制定的标准^[9]:妊娠高血压:血压 $\geq 140/90$ mmHg,妊娠期出现,并于产后 12 周内恢复正常;尿蛋白阴性;可有上腹部不适或血小板减少;轻度子痫前期:妊娠 20 周后出现 $\geq 140/90$ mmHg,且尿蛋白 ≥ 300 mg/24h 或(+),可伴有上腹部不适、头痛、视力模糊等症状;重度子痫前期:妊娠 20 周后出现 $\geq 160/110$ mmHg,且尿蛋白 ≥ 2000 mg/24h 或(++),血肌酐 >106 μ mol/L,血小板 $<100\times 10^9$ /L,血清乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高,持续性头痛、视觉及神经功能障碍、腹痛等;②孕周 28~38 周;③均为单胎妊娠。排除标准:①既往伴有心功能疾病;②伴有精神疾病、认知功能障碍;③肝肾功能疾病;④既往伴有高血压疾病;⑤甲状腺功能疾病;⑥伴有其他类型的妊娠合并症。

1.3 血清 NT-proBNP、sRAGE 检测方法 采集两组肘部静脉血 4 ml,1500 r/min 离心 15 min,收集上清液,在每个聚苯乙烯板中加入上述液体 0.1 ml,4℃过夜孵育,加入磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,3 min/次,在每个聚苯乙烯板孔中加入 NT-proBNP、sRAGE 抗体(1:800 购自南京伯斯金生物公司),37℃孵育 30 min,加入 PBS 洗涤 3 次,3 min/次,每孔中加入 TMB 溶液底物 0.1 ml,37℃20 min,加入 2 mol/L 硫酸 0.05 ml 终止反应,采用 DG5033A 酶标仪(南京华东电子科技公司)进行 OD 值检测。

1.4 超声心动图检测方法 检查仪器为美国飞利浦公司生产的 IE33,仪器探头设置为 3.5~5.0 MHz,检测左室舒张末期内径(LVDd)、左室射血分数(LVEF%)、心肌收缩峰值速度(Vs)、二尖瓣舒张早期运动速度/二尖瓣舒张晚期运动速度(E/A)。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 版本软件包进行分析,计量数据采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料采用(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平比较 病例组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组心功能比较 病例组 LVEF%、Vs、E/A 均低于对照组,LVDd 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	sRAGE
病例组	95	168.51 \pm 53.85	826.64 \pm 158.47
对照组	95	87.28 \pm 15.26	458.61 \pm 78.05
<i>t</i>		14.174	20.342
<i>P</i>		0.000	0.000

表 2 两组心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LVDd(mm)	LVEF%	Vs(cm/s)	E/A
病例组	95	49.48 \pm 2.05	61.37 \pm 3.84	16.35 \pm 2.02	0.96 \pm 0.11
对照组	95	48.66 \pm 2.72	65.06 \pm 4.02	17.55 \pm 2.31	1.35 \pm 0.24
<i>t</i>		2.321	-6.536	-3.837	-14.398
<i>P</i>		0.021	0.000	0.000	0.000

2.3 不同病情程度的患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平比较 妊娠高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期孕妇血清 NT-proBNP、sRAGE 水平呈逐渐升高的趋势,两两比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同病情程度的患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

病情程度	<i>n</i>	NT-proBNP	sRAGE
妊娠高血压	39	112.01 \pm 38.52	518.64 \pm 132.88
轻度子痫前期	38	172.46 \pm 48.12	921.75 \pm 138.45
重度子痫前期	18	196.04 \pm 32.016	1208.95 \pm 115.26
<i>F</i>		22.647	31.774
<i>P</i>		0.000	0.000

2.4 病例组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平与 LVEF%、E/A 值的关系 妊娠高血压患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平与 LVEF%、E/A 值均呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 病例组血清 NT-proBNP、sRAGE 水平与 LVEF%、E/A 值的关系

项目	统计值	NT-proBNP	sRAGE
LVEF%	<i>r</i>	-0.648	-0.527
	<i>P</i>	0.000	0.000
E/A	<i>r</i>	-0.702	-0.558
	<i>P</i>	0.000	0.000

3 讨论

高血压导致的心血管氧化应激性损伤或长期的心脏前后负荷的增加,均能够促进妊娠期高血压的发生,在双胎妊娠、肥胖、年龄大于 35 岁的高龄产妇中,妊娠期高血压的发病率和致残率可进一步的上升^[6]。妊娠期高血压能够导致孕产妇围产期心力衰竭,增加围产期恶性心血管临床结局的发生风险^[7]。现阶段主要通过心脏超声进而评估妊娠期高血压的病情,虽然心脏超声能够评估妊娠期高血压的心功能变化,但影像学检查评估妊娠期高血压病情的灵敏度仍然较低,其检查耗时较长、短期内无法量化动

态监测^[8]。本研究通过对妊娠期高血压患者血清 NT-proBNP、sRAGE 水平的分析,探讨妊娠期高血压孕产妇病情进展的机制,以期为妊娠期高血压孕产妇的病情评估提供参考。

NT-proBNP 是脑钠肽家族成员,在心房细胞中可显著表达,异常病理状态下心肌细胞的氧化应激性损伤,能够促进心房细胞内 NT-proBNP 的释放,增加了血清中 NT-proBNP 的表达。研究显示^[9],NT-proBNP 的上升能够反映心肌细胞的顺应性改变程度,评估心脏的储备功能。sRAGE 是糖基化的终末产物,作为糖基化蛋白修饰的终末因子,其能够影响心肌细胞膜表面糖蛋白受体的激活,进而导致心肌细胞内线粒体损伤^[10]。研究表明,sRAGE 还能够提高氧化游离自由基对于心肌细胞的浸润,导致孕产妇心功能异常^[11,12]。

本研究显示,病例组 NT-proBNP、sRAGE 的表达浓度高于对照组,提示 NT-proBNP、sRAGE 的高表达可能影响到妊娠期高血压的进展。分析原因:①NT-proBNP 的上升主要与心房壁组织的顺应性下降有关,而上升的 NT-proBNP 能够导致孕产妇心肌细胞收缩代偿能力下降^[13];②sRAGE 表达上升能够提高下游肿瘤坏死因子 α 的激活,从而破坏心肌细胞膜的完整性,导致孕产妇心脏储备功能不足^[14]。左坤等^[15]发现,在妊娠期高血压孕产妇中,sRAGE 的表达浓度平均可上升 40% 以上,在具有明显的心脏泵血功能下降或者心脏射血量下降的孕产妇中,sRAGE 的表达浓度可进一步上升。LVDd、LVEF%、Vs、E/A 是评估心功能的重要指标,本研究显示病例组孕产妇 LVEF%、Vs、E/A 较对照组下降,而 LVDd 上升,提示妊娠期高血压孕产妇的心功能较正常孕产妇下降,且心脏的重塑性也发生改变。本研究还发现,随着孕产妇病情的加重,NT-proBNP、sRAGE 的浓度逐渐上升,表明相关细胞因子的表达与孕产妇的病情严重程度密切相关,这主要是由于孕产妇的病情越严重,其体内氧化应激改变越明显,NT-proBNP、sRAGE 的合成和释放水平越高。此外,妊娠期高血压孕产妇 NT-proBNP、sRAGE 水平与 LVEF%、E/A 存在负相关,进一步揭示了 NT-proBNP、sRAGE 的表达与孕产妇的病情关系。

综上所述,妊娠期高血压孕产妇血清 NT-proBNP、sRAGE 水平较正常孕产妇高,同时 NT-proBNP、sRAGE 的表达与孕产妇的病情严重程度及心功能指标密切相关。

参考文献:

- [1]Beukers F,Aarnoudse-Moens CSH,van Weissenbruch MM,et al.Maternal psychological distress after severe pregnancy hypertension was associated with increased child behavioural problems at the age of 12[J].Acta Paediatrica,2018,34(6):90-93.
- [2]Chang W,Lin L,Hsu L,et al.Maternal pregnancy-induced hypertension increases the subsequent risk of transient tachypnea of the newborn:A nationwide population-based cohort study [J].Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology,2018,57 (4): 546-550.
- [3]田辉,吴铁军,张鲁军,等.床旁快速检测血液 N 端脑钠肽前体对妊娠期高血压疾病患者心脏功能的评价作用[J].山东医药,2015,55(41):7-9.
- [4]田海荣,季业,黄忠华,等.上海朱泾地区孕妇不同孕期空腹血糖及晚孕期糖化血红蛋白特点分析[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2018,14(3):311-316.
- [5]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.
- [6]Lu C,Lin J,Yuan L,et al.Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants [J].Pregnancy Hypertension,2018,14(6):68-71.
- [7]Chahine K,Sibai B.Chronic Hypertension in Pregnancy: New Concepts for Classification and Management[J].American Journal of Perinatology,2018,28(8):56-58.
- [8]刘小燕,杨蕾.超声心动图评估妊娠期高血压疾病患者妊娠晚期心脏形态及心功能变化 [J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(3):314-316.
- [9]潘立敏,刘怀昌,肖磊.脑利钠肽水平与妊娠期高血压疾病严重程度分析[J].中国现代药物应用,2018,12(14):69-70.
- [10]刘诗羽,付佳鑫,孟宜波,等.晚期糖基化终末产物在妊娠期糖尿病中的研究进展 [J].中华内分泌外科杂志,2018,12(4): 345-347,352.
- [11]肖磊,刘怀昌,曾萌,等.妊娠期高血压疾病患者晚期糖基化终产物与血管内皮功能的相关性研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(19):2279-2280.
- [12]王海霞,李克乐,张保红.妊高征患者血浆 N 端脑钠肽前体水平与左心室舒张功能及血压变化的关系 [J].山东医药,2017,57(1):59-60.
- [13]黑国真.妊娠期高血压患者血浆 BNP 水平与心脏功能关系的分析[J].中国妇幼保健,2015,30(5):702-703.
- [14]徐珩,陈力.子痫前期患者妊娠晚期心脏形态和功能变化及其与血清脑钠肽水平的相关性[J].中国计划生育和妇产科,2018,28(8):50-53.
- [15]左坤,陈德,王梅,等.血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体在妊娠期高血压性心脏病的表达及其临床意义[J].中国循环杂志,2017,32(9):913-916.

收稿日期:2019-12-5;修回日期:2019-12-15

编辑/成森