

• 论 著 •

脂肪细胞因子 Chemerin 表达水平对妊娠期高血压的影响

伍立群, 李波[△], 肖凤仪, 徐丹, 方恋, 李东方
(湖北医药学院附属随州医院妇产科, 湖北随州 441300)

摘要:目的 探讨脂肪细胞因子 Chemerin 表达水平对妊娠期高血压(HDCP)的影响。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 7 月到该院进行产前检查并住院待产的 50 例 HDCP 孕妇作为研究对象,其中轻度子痫前期(PE)20 例,重度 PE 13 例,HDCP 17 例。随机选取同期血压正常的孕妇 50 例作为对照组。比较 4 组研究对象的脂肪细胞因子 Chemerin、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血小板(PLT)、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平的差异。采用 Pearson 相关性分析对 Chemerin 影响因素进行分析。结果 4 组研究对象的 PLT、FPG、LDL、HDL、FINS、HOMA-IR 差异无统计学意义($P>0.05$);HDCP 组及重度 PE 组 SBP、DBP、TG 及 Chemerin 水平均显著高于对照组,以重度 PE 组最高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经过 Pearson 相关性分析,Chemerin 水平与 SBP、DBP 呈正相关,是 HDCP 的影响因素。结论 Chemerin 水平高低可以作为识别 HDCP 的高危影响因素。

关键词:脂肪细胞因子; Chemerin; 妊娠期高血压; 子痫前期; 相关性分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.012 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1394-03

Effect of the expression of Chemerin on the hypertensive disorder complicating pregnancy

WU Liqun, LI Bo[△], XIAO Fengyi, XU Dan, FANG Lian, LI Dongfang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Suizhou Hospital Affiliated of Hubei Medical College, Suizhou, Huibei 441300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the expression of Chemerin in the hypertensive disorder complicating pregnancy. **Methods** From June 2015 to July 2016, 50 patients with HDCP who went to our hospital for prenatal examination and delivery were selected as the research objects, including 20 cases with mild preeclampsia(PE), 13 cases with severe PE and 17 cases with HDCP. And 50 pregnant women with normal blood pressure were randomly selected as control group. Chemerin, SBP, DBP, PLT, FPG, TG, LDL, HDL, FINS and HOMA-IR levels were compared between the four groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the influencing factors of Chemerin. **Results** PLT, FPG, LDL, HDL, FINS, HOMA-IR levels of four groups did not have statistical significance($P>0.05$); SBP, DBP, HDCP, TG and Chemerin levels of HDCP group were significantly higher than that of the control group, among them the severe PE group was the highest, the differences were statistically significant($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that Chemerin levels were positively correlated with DBP and SBP, which were the influencing factors of HDCP. **Conclusion** The level of Chemerin can be used as a high risk factor for the identification of HDCP.

Key words: adipocytokines; Chemerin; hypertensive disorder complicating pregnancy; preeclampsia; correlation analysis

妊娠期高血压(HDCP)的基本病理特征是全身小血管痉挛,是妊娠期特有的疾病。其临床表现为妊娠中、晚期血压持续性上升,同时还伴有蛋白尿、水肿、肝肾功能损害等^[1]。HDCP 造成孕产妇病死率占妊娠相关疾病死亡的 10%~16%,但其发病机制至今仍未研究清楚。HDCP 患者病理特征还包括葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗、血液高凝状态及脂肪代谢障碍,有研究表明,这些病理特征可能与脂肪细胞分泌的因子有关^[2]。其中 Chemerin 是近年来发现的一种新的脂肪细胞因子,有研究发现 Chemerin 水平在孕产妇肾脏组织中表达较高,且与体质量指数(BMI)、空腹血糖、血压、胰岛素及三酰甘油(TG)等有关^[3]。本文选取 2015 年 6 月至 2016 年 7 月到本院进行产前检查并住院待产的 50 例 HDCP 孕妇进行研究,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 7 月到本院进行产前检查并住院待产的 50 例 HDCP 孕妇,年龄 25~33 岁,平均(29.8±4.5)岁;孕周 36~41 周,平均(38.5±3.9)周;BMI 21~26 kg/m²,平均(23.6±2.7)kg/m²;其中轻度子痫前期

(PE)20 例,重度 PE 13 例,HDCP 17 例。诊断标准参考《妇产科学》第 7 版^[4]。随机选取同期血压正常的孕妇 50 例作为对照组,年龄 26~34 岁,平均(30.1±3.8)岁;孕周 35~40 周,平均(37.9±3.3)周;BMI 22~26 kg/m²,平均(24.1±3.1)kg/m²。排除其他妊娠合并症、糖尿病、心肝肾疾病史、急慢性感染及自身免疫性疾病。两组研究对象的年龄、孕周、BMI 及病理分类差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象基本资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)
HDCP 组	17	29.8±4.5	38.5±3.9	23.6±2.7
轻度 PE 组	20	27.4±3.1	39.1±4.2	24.8±3.4
重度 PE 组	13	28.3±4.2	38.9±3.5	25.7±3.1
对照组	50	30.1±3.8	37.9±3.3	24.1±3.1
F		0.832	1.074	0.815
P		0.114	0.101	0.135

1.2 方法 由同一名研究人员测定所有孕妇的体质量、腹围、坐位血压等指标。在所有产妇分娩前抽取外周静脉血 6 mL,置于室温凝固后,离心分离血清,分为 2 份,一份立即测定血糖、血脂等指标,另一份置于 -80 °C 保存待用。

1.3 观察指标 察指标包括:脂肪细胞因子 Chemerin、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血小板(PLT)、空腹血糖(FPG)、TG、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。Chemerin 采用酶联免疫法检测,试剂购自上海斯信生物科技有限公司;FINS 采用放射免疫法检测,试剂购自上海瑞齐生物科技有限公司;HOMA-IR 依据稳态模型评估法进行计算: $HOMA-IR = FBG(\text{mmol/L}) \times FINS(\mu\text{U/mL}) / 22.5$ 。其余指标采用酶化学法检测,检测设备为西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪。所有操作

均严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对研究结果进行分析并处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;采用 Pearson 对相关性进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组研究对象生化指标的比较 4 组研究对象 PLT、FPG、LDL、HDL、FINS 及 HOMA-IR 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HDCP 组及重度 PE 组 SBP、DBP、TG 及 Chemerin 水平均显著高于对照组,其中以重度 PE 组最高,差异均有统计学意义 ($P < 0.0125$) (4 组研究对象两两比较时,检验水准 $\alpha = 0.05/4 = 0.0125$)。结果见表 2。

表 2 4 组研究对象生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Chemerin(pg/L)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	PLT($\times 10^9$ /L)	FPG(mmol/L)
HDCP 组	17	17.2 ± 3.1	140.3 ± 13.8	92.6 ± 10.2	221.6 ± 27.5	4.7 ± 1.7
轻度 PE 组	20	24.7 ± 2.9	142.3 ± 15.1	94.9 ± 11.5	226.4 ± 31.2	4.5 ± 1.8
重度 PE 组	13	29.3 ± 3.2	155.6 ± 17.9	105.7 ± 16.3	226.3 ± 24.5	4.6 ± 1.5
对照组	50	9.2 ± 1.4	106.8 ± 9.5	71.2 ± 8.3	240.1 ± 41.3	4.6 ± 0.5
F		2.563	2.682	2.471	0.799	0.937
P		0.011	0.01	0.012	0.501	0.356

续表 2 4 组研究对象生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	FINS(U/mL)	HOMA-IR
HDCP 组	17	2.8 ± 0.6	3.6 ± 1.2	1.5 ± 0.6	6.3 ± 1.7	1.6 ± 0.8
轻度 PE 组	20	3.5 ± 0.9	3.5 ± 0.9	1.7 ± 0.4	5.2 ± 2.3	1.5 ± 0.7
重度 PE 组	13	2.5 ± 0.5	3.0 ± 0.7	1.7 ± 0.5	5.5 ± 2.8	1.4 ± 0.3
对照组	50	2.2 ± 0.5	3.8 ± 1.1	1.8 ± 0.6	6.8 ± 1.6	1.7 ± 0.4
F		3.004	1.752	1.631	0.874	1.125
P		0.008	0.073	0.066	0.392	0.294

2.2 Chemerin 水平与 SBP、DBP 和 TG 的相关性分析 经过 Pearson 相关性分析,Chemerin 水平与 SBP、DBP 呈正相关,说明 SBP 与 DBP 是 HDCP 的影响因素。见表 3。

表 3 Chemerin 与相关指标的相关性分析

影响因素	Chemerin 水平	
	r	P
SBP	0.352	0.000
DBP	0.301	0.000
TG	0.125	0.218

3 讨 论

Chemerin 是近几年发现的一种新的脂肪细胞因子,由白色脂肪组织分泌,也叫作他扎罗汀诱导基因 2(TIG2)或视磺酸受体反应蛋白 2(RARRES2)。Chemerin 以前体的形式分泌,经过不同蛋白酶水解作用会具有不同的活性。Chemerin 主要分布于脂肪组织中,在巨噬细胞、树突状细胞等中均能检测到^[5-6]。

HDCP 患者病理特征除了血压异常外,还包括有葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗、血液高凝状态及脂肪代谢障碍。本文研究指标中,SBP、DBP 指示患者的血压水平,PLT 指示血液高凝状态,TG、LDL、HDL 指示患者血脂的代谢情况,PG 指示血糖水平,FINS、HOMA-IR 评价患者对胰岛素抵抗水平。有研究表明,血浆 Chemerin 水平与高血压有密切关系^[7]。本文研究结果中,4 组研究对象 PLT、FPG、LDL、HDL、FINS 及 HOMA-IR 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HDCP 组 SBP、DBP、TG 及 Chemerin 水平均显著高于对照组,其中以重度 PE 组最高 ($P < 0.05$),说明 Chemerin 水平与 SBP、DBP、TG 水平变化相关,与相关报道一致^[8]。Chemerin 与高血压相关发病机制胰岛素抵抗、免疫、炎症反应激活及氧化应激等均有明显相关性^[9-10]。Chemerin 与膜上的受体 CMKLR1 结合,从而激活 G 蛋白,抑制腺苷酸环化酶的活性,导致环磷酸腺苷(cAMP)的减少,同时还诱导细胞内 Ca^{2+} 释放,最终引起血压的上升。羧肽酶 B(CPB)属于一种纤维蛋白溶解抑制剂,能够抑制产生纤溶酶,CPB 能够上调 Chemerin 的活性,而纤溶酶则减弱循环 Chemerin 的活性,内皮细胞上的凝血酶可以激活 CPB,从而增强 Chemerin 的趋化性,说明 Chemerin 可能作为

内皮细胞损伤的标志物^[11-12]。血压的调节发生在肾脏器官,而在肾脏中 Chemerin 有高表达,说明 Chemerin 是一种新的血压调节剂,但还需进一步研究^[13]。

Chemerin 还可能通过其受体 CMKLR1 对巨噬细胞产生趋化作用,使巨噬细胞富集于血管内皮,并分泌肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 等炎性细胞因子,这些炎性因子会对血管内皮细胞造成伤害,引起血管痉挛性收缩,从而导致发生高血压^[14]。Chemerin 会促进糖耐量的异常,从而加剧胰岛素抵抗。有动物试验结果表明,对敲除 CMKLR1 的小鼠进行长期高脂喂养后,其 FPG 和胰岛素水平显著低于正常野生型小鼠^[15]。因此可以推断出 chemerin 是通过其受体 CMKLR1 来加重胰岛素抵抗的。

Chemerin 参与胰岛素抵抗进而影响 HDPC 的机制学说有两种^[16-17]:一种是 Chemerin 的过表达会造成脂肪细胞的大量堆积,进而超过机体的负荷能力,因此转移到非脂肪组织,比如肝脏、胰腺、骨骼肌等,在异位大量沉积就会引发胰岛素抵抗;另一种是 Chemerin ChemR 系统会激活,并释放肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 等炎性因子,使得成熟脂肪细胞的分解不断加速,产生大量游离的脂肪酸,并溢出到细胞外,从而引发胰岛素抵抗。

本研究显示,经过 Pearson 相关性分析,Chemerin 水平与 SBP、DBP 呈正相关,是妊娠期高血压的影响因素,说明血浆 Chemerin 水平对高血压有明显的影晌作用。Chemerin 参与肥胖、胰岛素抵抗、免疫、炎性反应激活等多种生理活动,对妊娠高血压的影响并不是单一生理活动的结果,而是多种介质的相互作用。因此,还需加深对 Chemerin 的研究,从而为 HDPC 等代谢类疾病的治疗提供重要的参考依据。

综上所述,Chemerin 水平与 HDPC 的严重程度呈正比,提示 Chemerin 可以作为识别 HDPC 的高危影响因素。

参考文献

- [1] 肖玲,尚丽新.多种脂肪细胞因子与妊娠期高血压病的研究进展[J].医学综述,2012,11(24):242.
- [2] 肖玲,王心,尚丽新,等.脂肪细胞因子 Chemerin 在妊娠期高血压疾病中的水平变化[J].中国妇幼保健,2012,27(32):5165-5168.
- [3] 周艳兰,迟毓婧,管又飞,等.脂肪细胞因子对脂肪细胞增殖分化的反馈调节作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2011,23(20):597.
- [4] 乔宗旭.胎盘中 Apelin/Chemerin 的表达与妊娠期高血压疾病关系的研究[D].石家庄:河北医科大学,2015.
- [5] 黄珍,初晓丽,韩静.脂肪细胞因子 Chemerin 含量在妊娠期高血压疾病中的变化[J].中国妇幼保健,2013,28

(16):2655-2657.

- [6] 卢建刚,彭清,范忠才.脂肪细胞因子 Chemerin 研究进展[J].山东医药,2012,52(11):96-98.
- [7] 谢霆,刘成珪,陈新忠,等.脂肪因子 chemerin 促进巨噬泡沫细胞形成[J].华中科技大学学报(医学版),2012,41(1):27-31.
- [8] 李晓波,翁春艳,王建刚.脂肪因子 chemerin 与高血压的关系[J].基础医学与临床,2015,35(12):1691-1694.
- [9] Alfadda AA, Sallam RM, Chishti MA, et al. Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism[J]. Mol Cells, 2012, 33(6): 591-596.
- [10] 王东,袁国跃,王兴洲,等.代谢综合征患者血浆 chemerin 水平变化及其相关因素[J].中国糖尿病杂志,2012,4(6):370-372.
- [11] 李雪梅,翟丽东,王鹏华,等.脂肪因子 chemerin 对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖的影响[J].中华医学杂志,2015,95(26):167-169.
- [12] Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, et al. Long-term Changes in Leptin, Chemerin and Ghrelin Levels Following Different Bariatric Surgery Procedures: Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy[J]. Obes Surg, 2013,23(11):1790-1798.
- [13] 庞祥中,李俭强,李为民.脂肪细胞因子 chemerin 与心血管疾病关系的研究进展[J].国际心血管杂志,2016,43(4):183-185.
- [14] Ernst MC, Haidl ID, Zuniga LA, et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance[J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 672-682.
- [15] 李会琴,任利容.脂肪细胞因子 chemerin 与胰岛素抵抗关系的研究[J].中国医药科学,2015,5(3):38-40.
- [16] 陈红,王延蛟,焦谊,等.脂肪细胞因子 chemerin 与代谢综合征的关系[J].西安交通大学学报(医学版),2011,32(6):701-704.
- [17] Chakaroun R, Raschpichler M, Kloting N, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity[J]. Metabolism, 2012, 61(5): 706-714.

(收稿日期:2016-11-20 修回日期:2017-01-02)

本刊开辟“学术前沿”栏目

为进一步提高刊物学术水平,深度介绍、探讨国内外检验、输血及临床医学的最新成果、技术及其融合、发展趋势,本刊现开辟“学术前沿”栏目。

“学术前沿”包含“专家述评”、“专题报道”两个子栏目。“专家述评”根据学科领域中的热点、焦点、难点问题,对其发展现状、进展,进行高水平的分析和评论。“专题报道”则遴选多篇稿件,多角度、多方面地围绕系列主题进行报道。

“学术前沿”栏目将为国家或省部级专利、国家或省部级基金资助的科研论文、有重大学术价值或创新性的科研成果开辟“绿色通道”,优先刊发,择优刊发,欢迎各专业的有关专家投稿。