

timicrob Agents Ch, 2016, 60(6): 3309-3024.

[17] Solomkin JS, Ramesh MK, Cesnauskas G, et al. Phase 2, randomized, doubleblind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community acquired complicated intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Ch, 2014, 58(4): 1847-1854.

[18] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates [J]. J Antimicrob Ch, 2011, 66(1): 48-53.

[19] Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, et al. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-re-

sistant strain in an acute care setting: from theory to practice [J]. Am J Infect Control, 2011, 39(8): 671-677.

[20] Landman D, Babu E, Shah N, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(6): 1427-1431.

[21] Gagliotti C, Ciccurese V, Sarti M, et al. Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital setting [J]. J Hosp Infect, 2013, 83(4): 330-332.

(收稿日期: 2017-04-01 修回日期: 2017-06-18)

• 综 述 •

妊娠期高血压疾病的血清学研究进展^{*}

曹 丽, 唐 丹, 张 羽, 林焕弟, 张钗红 综述, 李红梅[△] 审校
(延安大学附属医院妇产科, 陕西延安 716000)

关键词: 妊娠期高血压; 血管活性因子; 单核细胞趋化因子-1; 白细胞介素; 中性粒细胞/淋巴细胞
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 21. 059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)21-3271-03

妊娠期高血压疾病(HDP)是妊娠期特发疾病, 该病及其并发症会严重影响母婴结局, 但其发病机制尚未研究清楚。众多国内外学者认为, 可能的发病机制包括遗传因素、免疫炎症反应机制、血管内皮损伤机制、胎盘因素等。其中血管内皮损伤是关键环节。全身小血管痉挛使胎盘缺血、缺氧, 释放一系列细胞因子, 引起血管内皮细胞受损和系统炎症反应, 最终导致该病的发生。与血管内皮损伤相关的血清细胞因子及炎症指标主要有血管内皮生长因子(VEGF), 单核细胞趋化因子-1(MCP-1), 白细胞介素(IL)及中性淋巴细胞/淋巴细胞(NLR)等。本研究将综述以上几项指标与 HDP 的密切联系及其相关性, 为 HDP 的病因研究、临床预测及病情评估提供依据。

1 血管活性因子与 HDP 的关系

妊娠是复杂但又极其协调的生理过程, 整个过程通过免疫平衡、血管生成因子及抗血管生成因子的平衡等共同维持妊娠。而 HDP 发生后, 由于各种因素会导致胎盘缺血、缺氧等功能障碍, 使可溶性因子如 VEGF、胎盘生长因子(PLGF)及可溶性内皮生长因子受体 1(sFlt-1)等的合成和释放失衡, 引起广泛内皮损伤, 导致病理妊娠的发生^[1]。

1.1 VEGF 与 HDP 的关系 VEGF 是学者于 1989 年从牛垂体滤泡星状细胞培养液中提取的 1 种糖蛋白二聚体, 具有较强的促血管内皮分裂增殖能力^[2]。近年, 有研究表明, VEGF 是 1 种多功能细胞因子, 参与了多种疾病的发生发展, 也通过不同机制作用于妊娠生理过程。一方面, 其具有促进内皮细胞增殖、趋化绒毛新生血管形成, 促使胎盘血管的形成; 另一方面, 其具有调节滋养细胞增殖与分化能力, 故 VEGF 表达减少会使胎盘血管形成不良, 导致胎盘血流灌注障碍, 从而损伤血管内皮功能。与此同时, VEGF 也会影响滋养细胞的侵入功能, 使子宫螺旋动脉重铸障碍, 加重胎盘血流灌注障碍, 最终共同

导致 HDP 的发生。因此, VEGF 与 HDP 相关性较强。范立叶等的^[3]研究显示, HDP 各组孕妇血清 VEGF 明显低于对照组, 且随病情加重而呈下降趋势。巨容等^[4]报道, VEGF 在胎盘母、子组织及新生儿脐血中的表达水平均低于健康孕妇, 故推测 VEGF 通过脐血影响胎儿在 HDP 母亲宫内生长发育。血清 VEGF 和彩色多普勒超声联合监测, 可间接推测胎儿宫内缺氧情况^[4]。循证医学证据显示, 以 31 pg/mL 为切点值预测 HDP, 敏感度为 94.4%, 特异度为 72.9%^[5]。

1.2 sFlt-1 与 HDP 的关系 sFlt-1 是 VEGF 受体之一, 以可溶形式与 VEGF 相结合, 但不能转录其信号, 从而拮抗了 VEGF 生物学功效, 影响滋养细胞的增殖及侵入。薛峰等^[6]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 64 例 HDP 和 60 例健康孕妇孕 30~36 周血清中 sFlt-1 及 PLGF 水平, 发现研究组血清 sFlt-1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 为临床 HDP 提供了实验室诊断及预测方法, 可降低 HDP 并发症发生率及病死率。有报道称, 子痫前期患者血清 sFlt-1 水平明显升高, 与病情呈正相关关系, 可在发病前 5 周于母亲血清中检测到。目前, 欧洲众多国家已经将 sFlt-1 作为子痫前期的诊断及临床筛查项目^[7]。

1.3 PLGF 与 HDP 的关系 PLGF 来源于 VEGF 家族, 主要由胎盘滋养细胞分泌, 通过与其特异性受体结合发挥生物学效应, 影响血管内皮细胞功能及滋养细胞的增殖和浸润。研究显示, HDP 组血清 PLGF 明显低于对照组, 且随病情加重而降低^[8]。已有研究证实, 其在孕早期和中期预测 HDP 有一定临床意义。韩瑾等^[9]对 590 例健康孕妇及 118 例 HDP 孕妇孕早期唐氏筛查时血清中 PLGF 水平进行检测, 发现 HDP 孕妇孕早期血清 PLGF 水平明显降低, 以血清 PLGF 水平小于或等于 31.40 pg/mL 作为诊断临界点时, 预测重度子痫前期敏感度为

^{*} 基金项目: 陕西省延安市科学技术研究发展计划资助项目(2015HM01-10)。

[△] 通信作者, E-mail: liudengke02@126.com。

82.20%, 特异度为 79.30%。

2 MCP-1 与 HDP 的关系

MCP-1 是 1 种特异度蛋白质, 通过与其受体 CCR2 结合可募集单核细胞、T 细胞及嗜碱性粒细胞到炎症反应部位, 并趋化和激活淋巴细胞及单核巨噬细胞参与炎症反应。研究发现, 健康妊娠时螺旋动脉及绒毛外滋养细胞基质周围分布着大量单核细胞, 而 HDP 患者单核巨噬细胞迁移至螺旋动脉与滋养细胞间, 在两者间形成屏障, 使螺旋动脉不能被滋养细胞充分浸润, 故 MCP-1 水平及分布的变化可间接影响滋养细胞的侵入功能^[10], 导致胎盘浅着床, 促使 HDP 发生。MCP-1 与 HDP 的相关性可能低于 VEGF, 而 VEGF 减少也会影响滋养细胞的侵入功能, 使子宫螺旋动脉重铸障碍, 推测两者存在拮抗关系。此外, 核转录因子(NF)- κ B 的结合位点上有 MCP-1 基因启动子, 而子痫前期患者循环血液中存在过多超氧化物及氧自由基可以激活 NF- κ B, NF- κ B 被激活后使 MCP-1 表达增加, 可趋化大量炎症细胞至血管内皮细胞, 从而引起血管内皮细胞损伤。同时, 病变部位内皮细胞及浸润的单核巨噬细胞又会释放大量 MCP-1, 引起更多的炎症细胞浸润血管, 使之病变不断扩大加深, 导致 HDP 的发生发展。有研究结果显示, 子痫前期孕妇血清中 MCP-1 水平高于对照组, 推测其表达的增加可能是由氧化应激所诱导, MCP-1 过多表达可能造成滋养细胞侵入障碍及全身血管内皮细胞功能障碍。与健康足月孕妇比较, 子痫前期孕妇胎盘组织中 MCP-1 mRNA 的表达无明显变化, 且子痫前期孕妇胎盘组织中 MCP-1 mRNA 表达水平与其血清 MCP-1 水平无相关性, 证明血清中 MCP-1 并不来源于胎盘组织。子痫前期组孕妇胎盘组织中 CCR2 mRNA 的表达明显高于对照组, 提示血清中的 MCP-1 可进入胎盘组织募集单核巨噬细胞, 引起胎盘的炎症反应, 进而损伤内皮细胞, 导致子痫前期的发生^[11]。此外, 王琴等^[10]通过测定 123 例妊娠 15~20 周孕妇血清 MCP-1 水平, 发现观察组患者血清 MCP-1 水平明显高于健康孕妇。通过受试者特征曲线(ROC 曲线)分析, 血清 MCP-1 对子痫前期有一定预测价值。总之, 孕妇血清 MCP-1 水平与 HDP 关系密切。

3 IL 与 HDP 的关系

国外学者研究发现, 免疫失衡和血管内皮细胞功能异常是引起 HDP 的关键环节。HDP 患者滋养细胞侵入不足, 引起胎盘缺血缺氧, 使促炎因子释放增多、抗炎因子合成减少, 启动炎症反应, 导致血管内皮细胞损伤^[12], 而 VEGF 具有促进血管内皮细胞增殖、趋化绒毛新生血管形成等功能, 可促使胎盘血管的形成, 故促炎因子与 VEGF 呈负相关。抗炎因子有拮抗促炎因子损伤血管内皮作用, 故抗炎因子与 VEGF 具有协同作用。促炎细胞因子增加和抗炎因子缺乏会使免疫反应失衡, 因此, 调节免疫反应细胞因子平衡直接影响着 HDP 的发生发展。其中, 与 HDP 有关的 IL-2、IL-12 属于促炎因子, IL-4、IL-10 则属于抗炎因子。

3.1 IL-2 与 HDP 的关系 IL-2 由 T 淋巴细胞受特异性抗原刺激后合成和释放, 具有广泛的生物学活性。有研究表明, IL-2 与 HDP 密切相关, 其可能机制为: (1) 促进肿瘤坏死因子(TNF)- α 产生, 抑制蜕膜分泌血管生成物质, 从而使滋养细胞的侵入受阻, 导致胎盘浅着床; (2) 促进淋巴细胞增殖, 介导自然杀伤细胞(NK 细胞)活性, 致 NK 细胞转化成使滋养层细胞凋亡的表型, 从而影响封闭抗体的形成, 导致母胎间免疫失衡, 引起 HDP。田晓欣^[13]研究结果表明, HDP 组血清 IL-2 水平均高于对照组, 且血清 IL-2 水平与病情轻重有正相关关系。

3.2 IL-10 与 HDP 的关系 IL-10 主要由 Th2 细胞分泌, 而滋养细胞也可分泌。在妊娠生理方面, IL-10 可下调母胎界面的免疫应答, 促进母胎间免疫耐受, 维持妊娠正常进行。研究认为, 当给予子痫前期孕妇降压药物后, 孕妇血清中 TNF- α 和 IL-6 水平会下降, 而 IL-10 水平则升高, 通过调节促炎和抗炎因子平衡可改善子痫前期病情, 证实免疫平衡在 HDP 发生发展中起不容忽视的作用。另有研究表明, 通过临床干预, HDP 患者血清中 IL-10 水平明显升高, 表明 HDP 患者体内存在炎症细胞因子紊乱情况。

3.3 IL-12、IL-4 与 HDP 的影响 IL-12 是 1 种前炎症细胞因子, 其可诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞分化, 促进 IL-2 的合成释放, 参与炎症反应。IL-4 是由 Th2 细胞产生的 1 种抗炎因子, 能直接抑制促炎因子的分泌, 诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞分化, 因此, 妊娠的顺利进行离不开 IL-4 的抗炎作用。郝殿晋等^[14]通过 ELISA 检测发现, HDP 组血清 IL-12 水平高于对照组, 且随病情加重呈增加趋势; HDP 组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 IL-12 与 IL-4 水平呈明显负相关, 而健康晚孕组中两者无相关关系; 在 TNF- α 、IL-12、IL-4 等 3 种细胞因子的检测中, 子痫前期组与健康晚孕组间仅 IL-12 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 因此推测 IL-12 水平检测在 HDP 的发生中更敏感。李春香等^[15]研究证实, 重度子痫前期患者血清 IL-4 水平与其他组比较明显降低, 且与 Th1/Th2 比例呈明显负相关关系。结果表明, IL-12、IL-4 在引起 HDP 发生的 Th1/Th2 失衡机制中起重要作用。

4 NLR 与 HDP 的关系

中性粒细胞是炎症反应中重要的炎症细胞, 被认为是防御感染的第 1 道防线; 淋巴细胞是机体免疫反应重要的免疫细胞, 是自身免疫系统克服疾病产生抗体的细胞; NLR 作为 1 项新的炎症指标反映了机体的炎症反应状态。有研究证实, NLR 与原发高血压疾病、肺癌、结肠癌及 2 型糖尿病大血管病变等密切相关^[16-19]。近年来, 国外学者对 NLR 与 HDP 关系进行研究, 发现子痫前期组 NLR 水平明显高于对照组, 且 NLR 水平与病情严重程度呈正相关。同时, NLR、尿蛋白水平和血压水平呈正相关^[20]。其原因可能为: 中性粒细胞通过胎盘绒毛间隙时被胎盘释放的氧化脂质激活(氧化脂质是中性粒细胞强有力的催化剂), 导致环氧合酶(COX)-2 表达, 而 COX-2 能调节凝血因子、TNF、超氧化物的释放, 导致内皮细胞功能异常, 继而发生子痫前期。另有研究显示, 中性粒细胞浸润子痫前期孕妇血管组织, 从而导致血管炎症反应, 同时其他类型白细胞也可能浸润子痫前期孕妇血管组织导致内皮损伤。研究表明, 尽管子痫前期孕妇循环中各类白细胞都有激活, 但是只有中性粒细胞浸润血管系统效果最明显。对中性粒细胞及淋巴细胞染色, 子痫前期孕妇中性粒细胞浸润 70% 血管, 而淋巴细胞仅浸润 33%。不过, NLR 是 HDP 发生的原因还是结果, 目前尚未被完全阐明。在国内, 有学者对 HDP 患者白细胞分类进行研究, 发现健康妊娠孕妇白细胞水平有升高趋势, HDP 孕妇白细胞水平明显高于健康孕妇^[21]。临床工作中也会发现子痫前期孕妇血清 NLR 高于健康孕妇, 由此可推断 NLR 与 HDP 密切相关。此后可对其进行大样本、多中心研究, 使 NLR 能应用于临床 HDP 的预测和病情评估。可通过抗炎治疗改善 HDP 预后。IL 中的促炎因子激活单核巨噬细胞, 启动炎症反应, 损伤血管内皮细胞, 而中性粒细胞是防御炎症反应的第 1 道防线; 中性粒细胞在吞噬过程中, 释放一系列溶酶体酶, 会造成血管损伤, 故促炎因子与中性粒细胞呈正相关。

5 展 望

综上所述,多种细胞因子或血清指标不仅与 HDP 有紧密关联,同时可以预测 HDP 的发生。因此,可以通过检测孕妇血清中相关细胞因子或者血清指标,预测病情的发展及预后,这为早期发现、早期诊断、早期干预及积极治疗提供了依据和新思路。尤其是 NLR,其作为 1 项新的炎性指标可能与 HDP 有着密切联系,临床可进行进一步研究。

参考文献

[1] 范立叶,代秀云,张兰芹,等.血清 VEGF、sFlt-1、NO 在妊娠期高血压疾病患者中的表达水平及意义[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(7):85-87.

[2] 代秀云,范立叶,张树英,等.VEGF、NO 与妊娠期高血压疾病的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2015,22(12):7-8.

[3] 巨容,胡旭红,徐若梅,等.妊娠期高血压疾病患者母、胎转化生长因子- β 1、血管紧张素 II 及血管内皮生长因子表达水平分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2014,10(6):774-778.

[4] 赵辉,周英杰,石彬.妊娠高血压综合征血清血管内皮生长因子与子宫螺旋动脉血流动力学参数的相关性[J].疑难病杂志,2014,13(7):749-751.

[5] Kleinrouweler E, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2012, 119(7): 778-787.

[6] 薛峰,丁显平. sFlt-1 和 PLGF 在妊娠期高血压中的诊断及预测价值[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(4): 512-513.

[7] 赵晨阳. 妊娠期高血压疾病预测方法的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 521-524.

[8] 高阳,周红辉,魏永琴,等. 胎盘生长因子水平与妊娠高血压疾病严重程度的关系[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(7): 710-712.

[9] 韩瑾,张蒙,许遵鹏,等. 孕早期血清胎盘生长因子在妊娠期高血压疾病筛查中的应用[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(6): 698-701.

[10] 王琴,何晓宇,许波,等. 孕中期血清单核细胞趋化因子-1

对妊娠期高血压疾病的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(2): 130-133.

[11] Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and pre-eclampsia[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(1): 1-9.

[12] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia[J]. Cell Immunol, 2013, 283(1/2): 70-74.

[13] 田晓欣. 妊娠期高血压疾病患者血清 IL-2 和 IL-8 水平及临床意义[J]. 内蒙古医学杂志, 2012, 44(6): 660-661.

[14] 郝殿晋,李洪臣,李亚卓,等. 妊娠期高血压疾病与炎性细胞因子相关性的临床初步研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(25): 4061-4064.

[15] 李春香,冯灵芝,陈凤玲,等. 妊娠期高血压病患者外周血 Th1/Th2 失衡与细胞因子 IL-4 的相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(1): 97-99.

[16] 刘建峰,华琦,罗鸿宇,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与原发高血压及血压分级的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(6): 519-522.

[17] Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2651-2654.

[18] Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2403-2413.

[19] 张晓会,赵伟,郑晓,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9): 752-754.

[20] Serin S, Avci F, Ercan O, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2016, 6(1): 22-25.

[21] 柳爱英. 白细胞参数对妊娠期高血压疾病预测效率的研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(23): 3549-3550.

(收稿日期:2017-04-11 修回日期:2017-06-21)

• 综 述 •

游离血红蛋白检测的临床应用及现状*

严念道^{1,2}, 朱海波^{1,2}, 王 新¹综述, 邓建平^{1△}审核

(1. 湖北省黄石市爱康医院检验科 435000; 2. 武汉科技大学医学院, 湖北武汉 430081)

关键词: 尿液游离血红蛋白; 临床应用; 现状

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 21. 060 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)21-3273-04

血红蛋白是人体红细胞膜的主要成分。红细胞被破坏溶血后, 血红蛋白呈游离状态释放到血浆中, 称为游离血红蛋白。

医学实验室采用隐血试验(或潜血试验)对临床标本中微量的游离血红蛋白进行检测以用于出血性或溶血性疾病的诊断与

* 基金项目: 湖北省黄石市市级科研项目(黄卫生计生通[2014]72)。

△ 通信作者, E-mail: 1319368921@qq. com。