

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 14. 006

妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清蛋白聚糖-1、肝细胞生长因子表达及其临床意义

管 琳

上海市闵行区妇幼保健院检验科,上海 201102

摘 要:目的 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者血清蛋白聚糖-1(syndecan-1)、肝细胞生长因子(HGF)水平及其临床意义。**方法** 选取2018年6月至2019年12月于该院产科分娩的单胎产妇102例为研究对象,其中ICP患者57例为ICP组,健康妊娠产妇45例为对照组,同期另选40例乙型肝炎女性为肝炎组,比较3组一般资料及血清学指标水平。根据血清总胆汁酸(TBA)水平高低将ICP患者分为轻度组($TBA < 40 \mu\text{mol/L}$)31例和重度组($TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$)26例;ICP患者根据新生儿结局将其分为妊娠结局不良组20例和未发生妊娠结局不良组37例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 syndecan-1、HGF水平;采用Pearson相关分析血清 syndecan-1、HGF水平与ICP患者肝功能指标水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 syndecan-1、HGF对ICP患者妊娠结局不良的预测价值。**结果** ICP组患者孕周明显低于对照组($P < 0.05$),肝炎组、ICP组、对照组血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)水平依次降低($P < 0.05$)。与对照组比较,轻度组、重度组和肝炎组患者血清 syndecan-1水平依次升高,HGF水平依次降低($P < 0.05$)。ICP患者血清 syndecan-1水平与AST、ALT、ALP水平均呈正相关($P < 0.05$),HGF水平与AST、ALT、ALP水平均呈负相关($P < 0.05$)。与未发生妊娠结局不良组比较,妊娠结局不良组血清 syndecan-1水平明显升高,HGF水平明显降低($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示,血清 syndecan-1、HGF水平预测ICP患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为0.864、0.885,二者联合预测ICP患者妊娠结局不良的AUC为0.946。**结论** ICP患者血清 syndecan-1水平升高,HGF水平降低,均与患者肝功能损伤程度有关,二者对患者妊娠结局有一定的预测价值,且联合检测价值更高。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症; 蛋白聚糖-1; 肝细胞生长因子; 表达

中图分类号:R714.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)14-2006-05

Expression of serum syndecan-1 and hepatocyte growth factor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its clinical significance

GUAN Lin

Department of Clinical Laboratory, Minhang District Maternal and Child Health Hospital, Shanghai 201102, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum syndecan-1 and hepatocyte growth factor (HGF) levels and their clinical significance in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 102 pregnant women with single-pregnancy who delivered in the hospital from June 2018 to December 2019 were selected as the research objects, including 57 ICP patients as ICP group and 45 healthy pregnant women as control group, and another 40 women with hepatitis B were selected as hepatitis group. The general information and serological indexes of the three groups were compared. According to the level of serum total bile acid (TBA), ICP patients were divided into 31 cases in mild group ($TBA < 40 \mu\text{mol/L}$) and 26 cases in severe group ($TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$); according to the neonatal outcome of ICP patients, they were divided into 20 cases in adverse pregnancy outcome group and 37 cases in non adverse pregnancy outcome group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum syndecan-1 and HGF. Pearson method was used to analyze the correlation between serum syndecan-1, HGF levels and liver function indexes of ICP patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum syndecan-1 and HGF for adverse pregnancy outcomes in ICP patients. **Results** The gestational weeks in ICP group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), and the levels of serum aspartate aminotransferase

作者简介:管琳,女,副主任技师,主要从事医学检验相关研究。
本文引用格式:管琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清蛋白聚糖-1、肝细胞生长因子表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2006-2010.

(AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) in hepatitis group, ICP group and control group decreased in turn ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the serum syndecan-1 level in mild group, severe group and hepatitis group increased in turn, and HGF level decreased in turn ($P < 0.05$). The serum syndecan-1 level was positively correlated with AST, ALT and ALP levels ($P < 0.05$), while HGF level was negatively correlated with AST, ALT and ALP levels ($P < 0.05$). The level of serum syndecan-1 in adverse pregnancy outcome group was significantly higher than that in non adverse pregnancy outcome group, and the level of HGF was significantly lower ($P < 0.05$). ROC results showed that the area under the curve (AUC) of serum syndecan-1 and HGF in predicting adverse pregnancy outcomes of ICP patients were 0.864 and 0.885, respectively, the AUC of the two methods combination in predicting adverse pregnancy outcomes of ICP patients was 0.946. **Conclusion** The level of serum syndecan-1 is increased and the level of HGF is decreased in ICP patients, they are related to the degree of liver function injury. Both of them have certain predictive value for pregnancy outcome, and the combined prediction value is better.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; syndecan-1; hepatocyte growth factor; expression

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期特发并发症,临床表现为妊娠期孕妇皮肤瘙痒,以血清转氨酶和(或)血清总胆汁酸(TBA)水平升高为突出表现的肝功能受损^[1-2]。一般情况下,ICP患者产后症状及血清生化指标可完全恢复,但易引发围生儿宫内窘迫、早产、胎粪感染,甚至新生儿死亡^[3-4]。ICP发病机制目前尚未阐明,多数学者认为ICP的发病原因可能与遗传变异、内分泌激素紊乱、免疫功能失调等有关。蛋白聚糖-1(syndecan-1)是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖成员之一,通过硫酸乙酰肝素侧链共价结合胞外配体,连接细胞微环境与细胞骨架,调控子宫细胞生长、分化、黏附及迁移等生理过程^[5]。关于syndecan-1与ICP的相关研究报道较少。研究发现,肝细胞生长因子(HGF)是一类具有肝素结合特性的酸性蛋白质,可通过旁分泌途径作用于胎盘滋养细胞,是迄今为止首个发现的表达于胎盘间质细胞的滋养细胞调节蛋白^[6-7]。因此,本研究通过检测ICP患者血清syndecan-1、HGF水平,分析其与ICP患者病情及妊娠结局的关系,初步探讨其表达意义,以为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2019年12月于本院产科分娩的单胎产妇102例为研究对象,其中ICP患者57例为ICP组,平均年龄(32.53 ± 4.17)岁,平均孕周(36.50 ± 7.41)周;健康妊娠产妇45例为对照组,平均年龄(31.76 ± 4.36)岁,平均孕周(39.19 ± 2.67)周。另选取同期在本院感染科住院治疗的40例乙型肝炎女性为肝炎组,平均年龄(34.19 ± 7.26)岁。ICP诊断标准及分类标准按照《妇产科学》中相关标准,以血清TBA水平高低分为轻度组($TBA < 40 \mu\text{mol/L}$)31例和重度组($TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$)26例。轻度组患者平均年龄(32.42 ± 4.28)岁,平均孕周(38.42 ± 5.63)周;重度组患者平均年龄(32.74 ± 4.29)岁,平均孕周(34.71 ± 6.12)周。对照组产妇均排除严重心、肝、肾功能不全者;排

除高血压、糖尿病、甲状腺功能异常、既往有肿瘤史者;排除急慢性感染性疾病者。肝炎组患者均为血清乙型肝炎病毒(HBV)-DNA阳性者,且排除甲、丙、丁、戊型病毒肝炎或由其他原因(如自身免疫、酒精等)引起的肝炎患者。ICP患者再根据新生儿结局分为妊娠结局不良组和未发生妊娠结局不良组。所有研究对象均自愿签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血样采集 采集所有研究对象清晨空腹静脉血5 mL,静置30 min后以3 000 r/min离心10 min,将上清液移至干净小型离心管中, -70°C 条件保存,待测。

1.2.2 检测方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清syndecan-1(货号E4354-100,购自武汉艾美捷科技有限公司)及HGF水平(货号CK-E10164,购自武汉益普生物科技有限公司),检测方法步骤均严格按照试剂盒说明书操作。采用罗氏c501全自动生化分析仪检测血糖、血脂水平,如总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),以及肝功能指标水平,如天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)水平。

1.2.3 观察指标 观察ICP组和对照组新生儿结局,以出现羊水污染、早产儿、胎儿宫内窘迫等为妊娠结局不良,比较不同妊娠结局ICP患者血清syndecan-1、HGF水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析血清syndecan-1、HGF水平与肝功能指标水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清syndecan-1、HGF对ICP患者妊娠结局不良

的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组研究对象一般资料比较 肝炎组、ICP 组和对照组在年龄、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平上差异无统计学意义 ($P>0.05$)；ICP 组孕周明显低于对照组 ($P<0.05$)，肝炎组、ICP 组、对照组血清

AST、ALT、ALP 水平依次降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 各组研究对象血清 syndecan-1、HGF 水平比较 与对照组比较，轻度组、重度组和肝炎组患者血清 syndecan-1 水平依次升高，HGF 水平依次降低，两两比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

表 1 各组研究对象一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
肝炎组	40	34.19±7.26	—	23.12±1.26	4.98±0.89	1.82±0.67
ICP 组	57	32.53±4.17	36.50±7.41	23.57±1.34	4.72±0.81	1.65±0.62
对照组	45	31.76±4.36	39.19±2.67	23.41±1.29	4.61±0.74	1.52±0.61
<i>F/t</i>		2.334	2.317	1.409	1.358	2.396
<i>P</i>		0.101	0.023	0.248	0.261	0.095

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)
肝炎组	40	1.16±0.23	3.16±0.52	129.58±94.29	118.41±80.63	189.97±91.86
ICP 组	57	1.23±0.35	3.27±0.57	84.75±62.47	78.62±48.69	139.42±62.01
对照组	45	1.30±0.38	3.21±0.55	16.43±3.67	10.34±2.44	49.12±10.43
<i>F/t</i>		1.891	0.481	34.093	46.328	55.654
<i>P</i>		0.155	0.619	<0.001	<0.001	<0.001

注：—为该项无数据。

表 2 各组研究对象血清 syndecan-1、HGF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	syndecan-1(ng/mL)	HGF(ng/L)
肝炎组	40	97.43±60.28 ^{abc}	1.02±0.43 ^{abc}
ICP 组	57	54.02±26.15 ^a	2.61±0.72 ^a
重度组	26	69.62±30.41 ^{ab}	2.16±0.54 ^{ab}
轻度组	31	42.79±17.26 ^a	2.97±0.87 ^a
对照组	45	22.36±10.21	3.86±1.16
<i>F</i>		29.110	69.749
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与轻度组比较，^b $P<0.05$ ；与重度组比较，^c $P<0.05$ 。

2.3 ICP 患者血清 syndecan-1、HGF 水平与肝功能指标的关系 ICP 患者血清 syndecan-1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈正相关 ($P<0.05$)，HGF 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈负相关 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 ICP 患者和健康妊娠产妇妊娠结局比较 ICP 重度患者妊娠结局不良率为 53.85%(14/26)，其中早产儿 10 例，羊水胎粪污染 4 例；ICP 轻度患者妊娠结局不良率为 19.35%(6/31)，其中早产儿 4 例，羊水胎粪污染 2 例；健康妊娠产妇妊娠结局不良率为 4.44%(2/45)，其中早产儿 2 例，各组妊娠结局不良率比较，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.5 不同妊娠结局 ICP 患者血清 syndecan-1、HGF 水平比较 与未发生妊娠结局不良 ICP 患者相比，妊

娠结局不良 ICP 患者血清 syndecan-1 水平明显升高 ($P<0.05$)，HGF 水平明显降低 ($P<0.05$)，见表 4。

表 3 ICP 患者血清 syndecan-1、HGF 水平与肝功能指标的相关性

指标	AST		ALT		ALP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
syndecan-1	0.423	<0.001	0.371	<0.001	0.511	<0.001
HGF	-0.518	<0.001	-0.339	<0.001	-0.472	<0.001

表 4 不同妊娠结局 ICP 患者血清 syndecan-1、HGF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	syndecan-1(ng/mL)	HGF(ng/L)
妊娠结局不良组	20	68.76±17.19	1.78±0.82
未发生妊娠结局不良组	37	45.93±11.21	3.12±0.94
<i>t</i>		6.059	5.363
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 血清 syndecan-1、HGF 水平对 ICP 患者妊娠结局不良的预测价值 ROC 曲线结果显示，血清 syndecan-1、HGF 水平预测 ICP 患者妊娠结局不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.864 (95%CI 0.747~0.940)、0.885 (95%CI 0.786~0.941)，最佳临界值分别为 63.61 ng/mL、2.28 ng/L，对应的灵敏度分别为 65.00%、85.00%，特异度分别为 92.59%、83.78%；二者联合预测 ICP 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.946，灵敏度为 85.00%，特异度为 94.00%，见图 1。

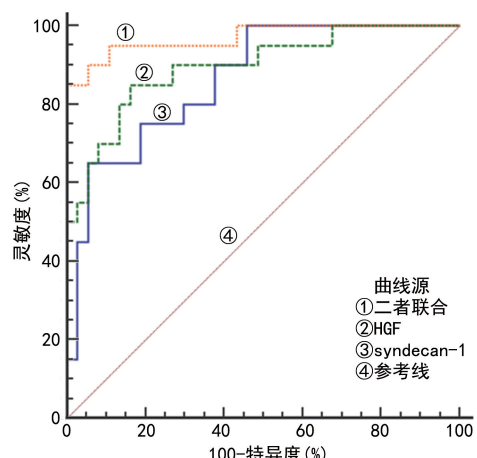


图 1 血清 syndecan-1、HGF 水平预测 ICP 患者妊娠结局不良的 ROC 曲线

3 讨 论

ICP 是妊娠期特发肝病的常见类型,其病因可能与女性激素、免疫因素、环境、遗传和基因等有关,但尚无统一论,可能由多个基因引起肝脏细胞对雌激素代谢反应异常或应答过激,并在多种环境因素诱导下引起患者不同程度损伤^[8-9]。ICP 患者 TBA 相关胎盘形态学发生改变,如胎盘血管收缩、细胞异常凋亡和顶端微绒毛丢失,引起胎盘屏障功能异常,最终导致胎儿不良反应的发生^[10]。血清标志物在疾病中的表达成为近年来的研究热点,若能寻找到快速、准确指示 ICP 患者病情发展及预后的生物学指标,将对 ICP 的临床诊疗具有重要意义。

syndecan-1 作为跨膜细胞表面分子,能够启动细胞外和细胞内环境的串联,是组织间信号传递的重要参与者,也是细胞表面胸苷激酶受体的共受体。既往研究发现,syndecan-1 在胎盘微绒毛中高表达,在细胞黏附、增殖、细胞内信号传导、血管生成、脂质代谢和创面愈合中发挥作用^[11-12]。syndecan-1 表达增加是人类肝硬化的一个典型特征,REGÓ S 等^[13]进一步研究证实其作用机制可能为直接与转化生长因子-β1 (TGF-β1)结合,抑制其发挥作用或通过下调结合血小板反应蛋白-1(TGF-β1 的活化剂)干扰 TGF-β1 的激活,从而阻断 TGF-β1 对细胞有丝分裂、血管再生等的促进作用,加重组织损伤。本研究结果显示,与对照组比较,肝炎组、ICP 组患者血清 syndecan-1 水平明显升高,且 ICP 重度组患者血清 syndecan-1 水平明显高于轻度组,Pearson 相关分析结果显示,syndecan-1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈正相关,表明 syndecan-1 参与 ICP 患者肝损伤过程,其水平变化可反映 ICP 肝损伤严重程度。研究发现,ICP 患者血清 syndecan-1 水平明显高于健康对照组,且在感染后的肝细胞中过表达,并指出 syndecan-1 可能通过调控肝细胞增殖、凋亡参与肝损伤^[14]。然而 syndecan-1 在 ICP 患者肝损伤中的具体作用机制不明确,值得进一步研究。

研究发现,HGF 是一种多功能抗纤维化因子,具有广泛的生物学作用,可参与肝、肾等器官发育、急性损伤及再生过程^[15-16]。HGF 广泛存在于人体肝脏等器官的间质细胞中,当这些器官发生损伤时,HGF 通过蛋白水解酶裂解激活,产生具有生物活性的 HGF 蛋白,由间质细胞释放进入外循环,发挥保护作用。CHENG 等^[17]研究发现慢性肾衰竭小鼠血浆中 HGF 水平明显降低,利用 HGF 治疗可下调核因子-κB(NF-κB)、目标 C-C 基序趋化因子配体(CCL)2、CCL5、细胞间黏附因子 1 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达,表明 HGF 可通过抑制炎症、调控 NF-κB 信号通路来缓解慢性肾衰竭。有研究表明,间充质干细胞(MSCs)经过氧化氢(H₂O₂)处理后,过表达 HGF 可提高细胞存活率,降低凋亡细胞数,而抑制 HGF 则细胞存活率明显降低,凋亡细胞数目急剧增加,表明 HGF 对 H₂O₂ 诱导的骨髓 MSCs 凋亡具有保护作用^[18]。本研究结果显示,肝炎组、ICP 组患者血清 HGF 水平明显低于对照组,ICP 重度组患者血清 HGF 水平明显低于轻度组,且 ICP 患者血清 HGF 水平与肝功能指标 AST、ALT、ALP 水平呈负相关,表明 HGF 水平与 ICP 患者病情严重程度有关,可能低水平的 HGF 对 ICP 患者肝组织炎症及肝细胞凋亡的抑制作用较弱,其水平越低,患者的肝功能损伤越严重,然而具体机制仍有待进一步研究。对 ICP 患者妊娠结局观察发现,发生妊娠结局不良患者血清 syndecan-1 呈高表达,HGF 呈低表达,ROC 曲线结果显示,血清 syndecan-1、HGF 水平预测 ICP 患者妊娠结局不良的 AUC 分别为 0.864、0.885,二者联合预测妊娠结局不良的 AUC 为 0.946,当 syndecan-1 水平高于 63.61 ng/mL、HGF 水平低于 2.28 ng/L 时,ICP 患者发生妊娠结局不良的风险增加,提示血清 syndecan-1、HGF 对 ICP 患者妊娠结局不良有一定的预测价值,且联合检测效能更高。

综上所述,ICP 患者血清 syndecan-1 水平升高,HGF 水平降低,其水平差异表达与 ICP 患者肝功能损伤程度有关,监测其水平变化可对 ICP 患者妊娠结局有一定的预测价值,且联合预测价值更高。ICP 的发生发展受多方面因素共同作用,今后仍需扩大样本量,开展多中心研究对本结果进行验证。

参考文献

[1] WOOD A M,LIVINGSTON E G,HUGHES B L,et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:a review of diagnosis and management[J]. Obstet Gynecol Surv,2018,73 (2):103-109.

[2] DIXON P H,WILLIAMSON C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2016,40(2):141-153.

[3] GARDINER F W,MCCUAIG R,ARTHUR C,et al. The

- prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective clinical audit review [J]. *Obstet Med*, 2019, 12(3):123-128.
- [4] HERRERA C A, MANUCK T A, STODDARD G J, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(14):1913-1920.
- [5] SZATMÁRI T, DOBRA K. The role of syndecan-1 in cellular signaling and its effects on heparan sulfate biosynthesis in mesenchymal tumors[J]. *Front Oncol*, 2013, 3(1):1-11.
- [6] KUPSAMY K, MOODLEY J, NAICKER T. Hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in HIV infected women with preeclampsia[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240(1):9-14.
- [7] ROUT M, LULU S S. Molecular and disease association of gestational diabetes mellitus affected mother and placental datasets reveal a strong link between insulin growth factor (IGF) genes in amino acid transport pathway: a network biology approach[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):1577-1587.
- [8] MENZYK T, BATOR M, DERRA A, et al. The role of metabolic disorders in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4(4):217-223.
- [9] 王海臻, 蔡丹纯, 廖丹丹, 等. 内质网应激介导滋养细胞凋亡在妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用及机制[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(5):572-577.
- [10] OVADIA C, SEED P T, SKLAVOUNOS A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174):899-909.
- [11] MIFTODE R S, SERBAN I L, TIMPAU A S, et al. Syndecan-1: a review on its role in heart failure and chronic liver disease patients' assessment[J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019:4750580.
- [12] METWALY H A, EL-GAYAR A M, EL-SHISHTAWY M M. Inhibition of the signaling pathway of syndecan-1 by synstatin: a promising anti-integrin inhibitor of angiogenesis and proliferation in HCC in rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 652(1):50-58.
- [13] REGÓS E, ABDEL FATTAH H H, RESZEGI A, et al. Syndecan-1 inhibits early stages of liver fibrogenesis by interfering with TGF β 1 action and upregulating MMP14[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68(1):474-489.
- [14] GÜMÜS G B, ÖZLER S. Increased syndecan-1 and glypican-3 predict poor perinatal outcome and treatment resistance in intrahepatic cholestasis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(3):271-276.
- [15] 姜燕, 郑峰, 夏燕平, 等. Toll 样受体 4 及肝细胞生长因子水平与急性肾损伤病变程度的关系[J]. *安徽医学*, 2019, 40(3):237-240.
- [16] REGÓS E, KARÁSZI K, RESZEGI A, et al. Syndecan-1 in Liver Diseases[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2):813-819.
- [17] CHENG G, TANG X, ZHANG J. Hepatocyte growth factor exerts beneficial effects on mice with type II diabetes-induced chronic renal failure via the NF- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3389-3396.
- [18] CHOI Y J, LEE C M, LEE J H, et al. Protective effects of hepatocyte growth factor gene overexpression against hydrogen peroxide-induced apoptosis in mesenchymal stem cells[J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(11):1236-1245.

(收稿日期:2020-12-05 修回日期:2021-04-09)

(上接第 2005 页)

- [9] 罗威. NT-proBNP 的水平检测及其在临床诊治中的应用价值探究[J]. *医学信息*, 2018, 31(1):29-30.
- [10] 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, 67(1):65-66.
- [11] 丁岚, 刘影, 白传明, 等. 妊娠期高血压疾病不同分期患者左心室功能水平变化研究[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(1):74-78.
- [12] 阚长利, 侯敬, 景向阳, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清尿酸和血浆 NT-proBNP 变化及临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(4):136-137.
- [13] 吴铁军, 田辉, 张鲁军, 等. 床旁快速检测妊娠期高血压疾病患者 N 端脑钠肽前体的临床意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(4):349-353.
- [14] 王双连, 高慧. 血清 NT-proBNP 的检测对于妊娠期高血压疾病患者眼底病变的临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(20):3364-3365.
- [15] 王莉, 陈小菊, 郑林媚. 妊娠期高血压患者血清 ET-1、NT-proBNP 和 NGAL 的水平变化及对早期急性肾损伤的预测价值[J]. *山东医药*, 2018, 68(33):69-71.
- [16] 阚长利, 侯敬, 景向阳, 等. NT-proBNP 在妊娠期高血压疾病中诊断与病情预测的意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(S4):161.
- [17] 侯超, 李明星. 肾血流参数结合 CysC 评价子痫前期患者肾损伤的临床意义[J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(1):44-46.
- [18] 盛艳. 妊娠期高血压疾病并发胎盘早剥产妇临床特点与其对母婴结局的影响[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(15):2430-2431.
- [19] 杨丽娟, 关鑫. 血 NT-proBNP、炎症因子与早发型子痫前期发生和不良妊娠结局的关系[J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 23(20):3179-3182.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2021-03-12)