

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.21.021

文章编号: 1005-8982(2017)21-0109-04

## 产前监测血清脂氧素 A4 和热休克蛋白 70 水平 对诊断子痫前期的临床价值

王咏梅<sup>1</sup>, 崔月欣<sup>2</sup>, 范立加<sup>3</sup>, 尹洁<sup>1</sup>

(1. 河北医科大学第四医院 妇产科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050011; 3. 河北石家庄市长安区阜康社区卫生服务中心 中医科, 河北 石家庄 050000)

**摘要:目的** 探讨产前监测血清脂氧素 A4(LXA4)、热休克蛋白 70(HSP70)水平对诊断子痫前期的临床价值。

**方法** 选取 2014 年 6 月 -2016 年 7 月在该院产科行产前检查并住院分娩的单胎妊娠孕妇 128 例。其中,发生子痫前期的 60 例孕妇作为观察组,包括:轻度子痫前期组 27 例,早发型重度子痫前期组 20 例,晚发型重度子痫前期组 13 例。正常妊娠的 68 例孕妇作为对照组。分娩前抽取空腹血,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测各组孕妇血清中 LXA4、HSP70 表达水平,并进行对比分析。**结果** 轻度及重度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且轻度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平高于重度子痫前期组( $P < 0.05$ ),早发型重度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平与晚发型重度子痫前期组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );轻度及重度子痫前期组孕妇血清 HSP70 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),轻度子痫前期组孕妇血清 HSP70 水平低于重度子痫前期组( $P < 0.05$ )。**结论** 子痫前期患者产前血清 LXA4 水平降低、HSP70 水平升高,且疾病程度越重,血清 LXA4 水平越低、HSP70 水平越高,联合监测血清 LXA4、HSP70 水平对诊断子痫前期具有较高的应用价值。

**关键词:** 脂氧素 A4; 热休克蛋白 70; 子痫前期; 酶联免疫吸附试验

**中图分类号:** R714.245

**文献标识码:** A

### Clinical value of serum LXA4 and HSP70 levels in diagnosis of pre-eclampsia

Yong-mei Wang<sup>1</sup>, Yue-xin Cui<sup>2</sup>, Li-jia Fan<sup>3</sup>, Jie Yin<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050011, China; 3. Fukang Community Health Service Center of Chang'an District, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical value of serum lipoxin A4 (LXA4) and heat shock protein 70 (HSP70) levels in the diagnosis of pre-eclampsia. **Methods** A total of 128 cases of singleton pregnancy scheduled for prenatal check-ups and hospital deliveries in our hospital from June 2014 to July 2016 were included in the study for retrospective data analysis. Of 60 cases with pre-eclampsia selected as the observation group, 27 cases were defined as the mild pre-eclampsia group, 33 cases were defined as severe pre-eclampsia group which included 20 cases of early-onset severe pre-eclampsia and 13 cases of late-onset severe pre-eclampsia; while 68 cases of normal pregnancy were selected from the remaining patients as the control group. Fasting blood samples were collected before delivery, the expression levels of LXA4 and HSP70 in the groups of pregnant women were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression levels were compared and analyzed. **Results** The levels of serum LXA4 in the mild and the severe pre-eclampsia group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically

significant ( $P < 0.05$ ); and the level of serum LXA4 in the mild pre-eclampsia group was higher than that in the severe one ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference for the levels of serum LXA4 between the early and the late onset severe pre-eclampsia group ( $P > 0.05$ ). The levels of serum HSP70 in the mild and the severe pre-eclampsia group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), the serum HSP70 level of the mild pre-eclampsia group was lower than that of the severe pre-eclampsia group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The level of serum LXA4 is significantly decreased, while the level of HSP70 is significantly increased in pre-eclampsia patients. And the more severe the disease is, the lower the level of serum LXA4 is, and the higher the level of HSP70 is. Combined monitoring of serum LXA4 and HSP70 is of great value levels in the diagnosis of pre-eclampsia.

**Keywords:** lipoxin A4; heat shock protein 70; pre-eclampsia; enzyme linked immunosorbent assay

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是指怀孕前血压正常的孕妇在妊娠 >20 周出现高血压、蛋白尿、水肿以及其他终末器官损害为主要特征的一组妊娠期高血压疾病的总称<sup>[1]</sup>。PE 是引起孕产妇与胎儿死亡的主要原因之一,其发病机制尚未完全阐述清楚<sup>[2]</sup>。目前,临床上对 PE 的治疗以解痉降压,适时终止妊娠为主,缺乏有效的早期干预手段。如能加强产前监测,在早于症状出现之前筛查出高危患者,及时采取干预措施,对减少产后并发症、降低母婴死亡率具有积极意义。PE 的好发因素包括肥胖、脂代谢紊乱及胰岛素抵抗等,其病理特征包括炎症、内皮细胞损伤及氧化应激反应等<sup>[3]</sup>,心血管疾病的好发因素与病理特征与 PE 基本一致。有研究表明,心血管疾病患者体内热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)水平升高,且疾病越严重, HSP70 表达量越多<sup>[4]</sup>;脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)是一种炎症抑制因子, PE 的发生与机体存在过度激活的炎症反应相关<sup>[5]</sup>,关于 LXA4 在 PE 患者体内的表达情况研究相对较少。本研究回顾性分析 2014 年 6 月 -2016 年 7 月于河北医科大学第四医院产科接受产检并住院分娩的单胎妊娠孕妇的临床资料,探讨产前监测血清 LXA4、HSP70 水平对诊断子痫前期的临床价值,旨在为子痫前期的早期干预提供对策,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月 -2016 年 7 月于本院产科接受产前检查并住院分娩的孕妇 128 例为研究对象。年龄 21 ~ 42 岁,平均(28.37 ± 12.10)岁。子痫前期的诊断标准参照第 8 版《妇产科学》<sup>[6]</sup>,其中重度子痫前期的诊断标准依据:妊娠 >20 周出现血压 > 160/110 mmHg;尿蛋白定量 >2.0 g/24 h 或随机尿蛋白多于“++”;血清肌酐浓度 >106 μmol/L,血小板

计数 <100 × 10<sup>9</sup>/L;血乳酸脱氢酶升高;血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高;持续性头痛或其他脑神经或视觉障碍;持续性上腹不适。早发型重度子痫前期发病孕周 ≤ 34 周,早发型重度子痫前期发病孕周 > 34 周。病例纳入标准:①自然受孕且为单胎妊娠,无高血压、糖尿病或心脏病等家族史;②无肝炎和结核等传染病史;③血尿常规、凝血功能等检查结果正常;④排除风湿、类风湿及红斑狼疮等自身免疫性疾病,肿瘤史;⑤胎膜早破,孕期发生除高血压外的其他并发症及合并症。

### 1.2 方法

采用回顾性资料分析方法,对本研究中所有孕妇的病历资料进行统计分析。将本研究中发生子痫前期的 60 例孕妇作为观察组,其中,轻度子痫前期组 27 例,早发型重度子痫前期组 20 例,晚发型重度子痫前期组 13 例,余下正常妊娠的 68 例孕妇作为对照组。比较各组孕妇年龄、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、孕产次及孕周等资料。所有孕妇入院分娩前,抽取清晨空腹血 3 ml, 1 000 r/min 离心 5 min,分取上层血清,置入 -80℃ 冰箱冷冻保存待测。采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 3 组孕妇血清中 LXA4、HSP70 表达水平<sup>[7-9]</sup>,并进行对比分析。LXA4 检测试剂盒(购自美国 R&D 公司),HSP70 检测试剂盒(购自上海西唐生物科技有限公司),均严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对数据先行正态性检验和方差齐性检验后,多组均数比较用单因素方差分析,两两间比较用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 孕妇一般临床资料情况

各组孕妇的年龄、BMI、收缩压、舒张压及孕产次等一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。早发型重度子痫前期组孕妇孕周均小于正常妊娠组与晚发型重度子痫前期组,差异有统计学意义(早发型重度子痫前期组与正常妊娠组: $t=5.993, P=0.023$ ;早发型重度子痫前期组与晚发型重度子痫前期组: $t=7.602, P=0.006$ )。见表 1。

### 2.2 不同组孕妇血清 LXA4、HSP70 的表达水平

轻度及重度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平均低于正常妊娠组,差异有统计学意义(轻度子痫前期组与正常妊娠组: $t=4.672, P=0.030$ ;重度子痫前期组

与正常妊娠组: $t=13.672, P=0.001$ ),且轻度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平高于重度子痫前期组,差异有统计学意义(轻度子痫前期组与重度子痫前期组: $t=7.093, P=0.008$ ),但早发型重度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平与晚发型重度子痫前期组比较,差异无统计学意义(早发型重度子痫前期组与晚发型重度子痫前期组: $t=0.995, P=0.092$ );轻度及重度子痫前期组孕妇血清 HSP70 水平均高于正常妊娠组,差异有统计学意义(轻度子痫前期组与正常妊娠组: $t=7.321, P=0.007$ ;重度子痫前期组与正常妊娠组: $t=14.521, P=0.001$ ),且轻度子痫前期组孕妇血清 HSP70 水平低于重度子痫前期组,差异有统计学意义(轻度子痫前期组与重度子痫前期组: $t=6.002, P=0.028$ )。见表 2。

表 1 孕妇一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 / mmHg	舒张压 / mmHg	孕次 / 次	产次 / 次	孕周 / 周
轻度子痫前期组(n=27)	28.95 ± 13.14	22.27 ± 3.09	106.57 ± 12.80	67.87 ± 5.92	2.13 ± 0.34	0.97 ± 0.04	37.82 ± 1.30
早发型重度子痫前期组(n=20)	27.23 ± 9.32	23.21 ± 2.28	107.24 ± 13.23	66.59 ± 4.85	2.02 ± 0.27	1.03 ± 0.05	28.45 ± 1.39
晚发型重度子痫前期组(n=13)	26.90 ± 10.42	22.75 ± 1.97	110.41 ± 14.81	67.03 ± 3.37	2.13 ± 0.34	1.10 ± 0.02	36.72 ± 1.42
正常妊娠组(n=68)	27.62 ± 12.84	23.58 ± 3.17	106.93 ± 10.56	66.97 ± 3.36	2.25 ± 0.46	1.02 ± 0.02	37.49 ± 1.26
F 值	2.876	2.971	1.873	2.081	2.136	2.258	14.174
P 值	0.074	0.072	0.122	0.102	0.099	0.093	0.001

表 2 孕妇血清 LXA4 和 HSP70 的表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LXA4/(pg/ml)	HSP70/(ng/ml)
轻度子痫前期组	27	407.24 ± 32.76	2.974 ± 0.863
重度子痫前期组	33	310.49 ± 26.81	7.231 ± 1.052
正常妊娠组	68	603.34 ± 65.89	0.482 ± 0.071
F 值		24.852	36.921
P 值		0.014	0.006

## 3 讨论

近年来,产科学者在 PE 发病机制的深入探讨中,发现在遗传背景下,PE 的发生是母胎界面免疫适应不良,引起局部与全身过度激活的炎症反应,最终导致高血压和肾脏病变的一组综合征<sup>[9]</sup>,其主要病理机制是子宫螺旋动脉重铸受限、胎盘滋养细胞分化异常或胎盘浅着床等使胎盘缺血缺氧,导致大量炎症介质进入母体血液循环,造成抗炎与致炎症反应系统失衡,直接或间接导致母体血管内皮功能损伤,血管通透性增高,从而出现水肿、血压升高和蛋白尿<sup>[10-11]</sup>。妊娠过程中,适度的炎症反应是正常的生理变化,是母胎机体相互适应的表现。但是过度的炎症反应伴

随着大量炎症介质的释放,使母体血管内皮损伤加重,进而引发病理性妊娠。LXA4 是一种炎症抑制因子,能有效调节细胞炎性氧化损伤,被誉为炎症反应的“刹车信号”,LXA4 对血管内皮细胞损伤的修复发挥重要作用。动物实验证实<sup>[12]</sup>,高血压疾病小鼠静脉注射 LXA4 后,局部与全身血压下降,对正常小鼠血压则无影响;THOMSON 等<sup>[13]</sup>研究发现,PE 孕妇滋养层细胞分泌的 15-羟二十碳四烯酸与正常孕妇相比增加,而 15-羟二十碳四烯酸是合成 LXA4 的必需前体;吴敏等<sup>[14]</sup>研究表明,LXA4 能促进 SPE 患者外周血中性粒细胞凋亡,从而减少血管内皮损伤;WANG 等<sup>[15]</sup>研究发现,LXA4 通过减少 PE 患者单核细胞释放白介素 1,达到对抗过度炎症反应的作用。上述结果表明,LXA4 作为一种促进炎症/免疫反应消退因子,参与 PE 的发生、发展。正常妊娠时,胎盘组织的发育过程中伴随着炎症和低氧信号的刺激,HSP 家族在胎盘组织中适度表达,对于维持细胞的正常生长发育发挥着重要作用。但当母体发生过度炎症反应时,HSP 大量释放,其携带具有免疫原性的多肽,可通过相关机制产生免疫应答。在 PE 的缺血再灌注氧化应激

模型研究中, HUNG 等<sup>[16]</sup>发现, 胎盘组织中 HSP70 水平升高, 说明 HSP70 参与 PE 的发生、发展。

本研究结果表明, 轻度与重度子痫前期组血清 LXA4 水平低于正常妊娠组, 说明 PE 发生时母体过度的系统性炎症反应导致 LXA4 合成受阻, 抗炎与致炎症反应系统失衡失调, 引起 PE 症状的发生、发展及持续; 本研究中, 轻度及重度子痫前期组血清 HSP70 水平均高于正常妊娠组, 与正常妊娠过程比较, PE 发生时母体血流动力学变化、氧化应激反应、胎盘缺血缺氧及母体全身免疫反应程度加剧, 该因素均能使 HSP70 表达水平增加<sup>[17]</sup>, 加之 PE 系统性炎症与肝细胞损伤等因素也可能造成 HSP70 水平增高。此外, 本研究发现, 轻度子痫前期组孕妇血清 LXA4 水平高于重度子痫前期组, 且 HSP70 水平低于重度子痫前期组, 提示外周血液循环中 LXA4 水平降低、HSP70 水平升高可能与 PE 疾病严重程度相关, 这有待于进一步深入研究。

综上所述, 子痫前期患者产前血清 LXA4 水平降低、HSP70 水平升高, 且疾病程度越重, 血清 LXA4 水平越低、HSP70 水平越高, 联合监测血清 LXA4、HSP70 水平对诊断子痫前期具有较高的应用价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] XIA Y, KELLEMS R E. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 78-87.
- [2] KIMURA C, WATANAHE K M, WASAKI A, et al. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early onset preeclamptic women and fetal growth restriction[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(5): 491-496.
- [3] 王玉萍, 韩凌霄, 陈亚琼, 等. 血清 HSP70 抗体诊断子痫前期及评价疾病严重程度的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(8): 621-623.
- [4] MOLVAREC A, PROHÁSZKA Z, NAGY B, et al. Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2006, 20(10): 780-786.
- [5] CANNY G O, LESSEY B A. The role of lipoxin A4 in endometrial biology and endometriosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(3): 439-450.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-71.
- [7] 王素梅, 唐卉, 苏莎, 等. LXA4 及其受体在子痫前期中的表达及其意义[J]. *广西医科大学学报*, 2013, 30(3): 378-381.
- [8] 王永静, 靳卫国, 席作明, 等. 子痫前期患者血清 HSP-70 和 hs-CRP 检测及意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(15): 64-65.
- [9] 李书平, 蒋学莲. 炎症反应与子痫前期进展的临床相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(7): 147-148.
- [10] 李映桃, 陈敦金. 产科多器官功能障碍综合征的诊治进展[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(7): 543-548.
- [11] OUYANG Y Q, LI S J, ZHANG Q. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2009, 28(1): 56-62.
- [12] PIERRE Y, MORLEY D, STDANO F, et al. Aspirin-triggered, cyclooxygenase-2 dependent Lipoxin synthesis modulates vascular tone[J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1320-1325.
- [13] THOMSON N F, THORNTON S, CLARK J F, et al. The effects of placental extracts from normotensive and preeclampsia women on vasoconstriction and oxidative metabolism[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 83(1): 206-210.
- [14] 吴敏, 倪鏖, 刘小利, 等. 脂氧素对重度子痫前期患者外周血中性粒细胞凋亡的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(2): 146-148.
- [15] WANG J, HUANG Y, HUANG Y. Effect of lipoxin A4 on IL-1 $\beta$  production of monocytes and its possible mechanism in severe preeclampsia [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(6): 767-770.
- [16] HUNG T H, SKEPPER J N, BURTON G J. In vitro, ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies[J]. *American Journal of Pathology*, 2001, 159(3): 1031-1043.
- [17] SHEIKHI A, RAZDAR S, RAHMANPOUR H, et al. Higher expression of HSP70 and LOX-1 in the placental tissues of pre-eclampsia pregnancies [J]. *Clinical & Experimental Hypertension*, 2014, 37(2): 128-135.