

本文引用格式:李胜霞,黄文胜,王菲.妊娠期高血压疾病患者ACR、NLR及HtrA4水平及意义[J].安徽医学,2023,44(5):552-555.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.013

妊娠期高血压疾病患者ACR、NLR及HtrA4水平及意义

李胜霞 黄文胜 王 菲

[摘要] 目的 探讨妊娠期高血压疾病(HDP)患者尿蛋白/肌酐比值(ACR)、中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)及高温需求蛋白4(HtrA4)水平及与妊娠不良结局的关系。方法 选取2020年6月至2021年6月在海军安庆医院就诊的HDP患者124例(HDP组),其中妊娠期高血压、轻度、重度子痫前期产妇分别为70例、32例和22例。同时选取健康产妇100例作为对照组,检测ACR、NLR及HtrA4水平,同时比较HDP组不同妊娠结局者ACR、NLR及HtrA4水平差异,分析ACR、NLR及HtrA4水平预测HDP妊娠不良结局的价值。结果 HDP组ACR、NLR及HtrA4明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HDP组重度子痫前期者ACR、NLR及HtrA4明显高于妊娠高血压和轻度子痫前期,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度子痫前期者ACR、NLR及HtrA4明显高于妊娠高血压组,差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠不良结局产妇年龄、轻度子痫前期比例、ACR、NLR和HtrA4明显高于非不良妊娠产妇,差异有统计学意义($P<0.05$);ACR、NLR及HtrA4水平预测HDP妊娠不良结局的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为0.761、0.657和0.711($P<0.05$)。结论 HDP患者ACR、NLR及HtrA4水平升高,在预测妊娠不良结局中有一定价值。

[关键词] 妊娠期高血压疾病;尿蛋白/肌酐比值;中性粒细胞和淋巴细胞比值;高温需求蛋白4;妊娠结局

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.013

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDP)的发病机制较为复杂,目前并不完全明确,是妊娠期特有的一种并发症,发生率较高,主要临床症状为水肿、蛋白尿及高血压等,影响心脏、脑、肾脏等多个器官功能异常,HDP的发生可对胎儿或新生儿造成严重影响,甚至造成死亡^[1]。有研究发现^[2],尿蛋白水平能够反映HDP孕妇疾病的严重程度,且在HDP孕妇预后评估中具有一定价值,但仅检测24 h尿蛋白水平会导致结果偏倚。相关研究^[3]表明,分子标志物尿蛋白/肌酐比值(albumin-creatinine ratio, ACR)的检测,能够反映尿蛋白排出情况,为HDP的病情预测提供理论依据;高温需求蛋白(high temperature requirement A, HtrA)通过重塑蛋白空间构象,通过氧化应激翻译损害肾小球滤过膜^[4]。而子痫前期(pre-eclampsia, PE)的发病机制是由于胎盘宫内障碍和胎盘缺氧,导致炎症因子的激活及NLR数目增加,进而引发机体炎症反应与内皮功能损害。研究^[5-6]表明,孕妇体内中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)水平显著升高。本研究探讨关于HDP患者ACR、NLR、HtrA4水平及与妊娠不良结局的关系,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海军安庆医院在2020年6月至2021年6月就诊的HDP患者124例为HDP组,其中妊娠期高血压(gestational hypertension, GH)、轻度及重度子痫前期分别70例、32例和22例。纳入标准:①诊断符合《妊娠期高血压疾病》中的标准^[7];②均为单胎妊娠;③孕龄 ≥ 20 周;④患者及家属知情同意。排除标准:①合并有恶性肿瘤、免疫系统疾病等其他严重疾病;②产检显示胎儿有畸形。同时选取健康产妇100例作为对照组,两组产妇一般资料比较见表1。本次研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 样本采集 ①血液。血液样本的采集均在患者入组后次日完成,取晨时空腹外周静脉血10 mL,室温状态下保存于EP管中,待其自然分层,抽取上层血清置于 -20°C 保存待测。②尿液。患者入组后先留取中段尿作为ACR的尿液样本;患者排空膀胱后开始计时,留取24 h尿液作为尿蛋白的尿液标本;将24 h尿液进行混合,记录尿量,并从中抽取10 mL,以 $2\ 500\ \text{r/min}$;离心半径 $R=30\ \text{cm}$ 离心,10 min后吸取上清液检验。

1.3 临床资料采集 年龄、孕龄(周)、身体质量指数、疾病程度及既往人流史等。①HDP严重程度:GH、轻

表1 两组产妇一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕龄(周)	BMI(kg/m ²)	产次(次)	孕次(次)
HDP组	124	28.89±6.15	35.65±4.03	25.10±2.12	1.32±0.29	1.62±0.22
对照组	100	29.03±7.11	36.01±3.82	25.03±2.09	1.30±0.26	1.67±0.21
<i>t</i> 值		-0.158	-0.680	0.247	0.537	-1.725
<i>P</i> 值		0.875	0.497	0.805	0.592	0.086

注: BMI为身体质量指数。

度PE、重度PE和子痫,记录严重程度具体例数并分析与ACR、NLR、HtrA4的相关性。②HDP组围产儿不良结局进行记录并分析ACR、NLR、HtrA4的预测效能。

1.4 检查方法 ①采用免疫比浊法测定24h尿蛋白,采用自动分析仪检测ACR(日立,型号D7600)。②采用全自动血细胞分析仪检测血常规指标,采用血细胞分析仪分析NLR数目(普康PE-6100)。③HtrA4:采用UniCel DxI 800化学发光免疫分析仪,显色试剂盒购于武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0进行统计学分析,正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间采用单因素方差分析,多组间两两比较用LSD方法检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线分析预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDP组与对照组患者ACR、NLR及HtrA4水平比

表3 HDP组不同病情产妇ACR、NLR及HtrA4水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	妊娠高血压($n=70$)	轻度子痫前期($n=32$)	重度子痫前期($n=22$)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	28.32±6.70	28.14±5.43	29.02±6.15	0.139	0.870
孕龄(周)	35.15±4.76	36.03±4.43	35.52±4.65	0.396	0.674
BMI(kg/m ²)	25.65±2.09	25.03±2.22	24.93±2.10	1.487	0.230
ACR(mg/mmol)	34.46±7.03	41.15±8.21 ^①	56.80±8.03 ^{①②}	74.126	<0.0001
NLR	6.10±1.01	7.12±1.03 ^①	8.56±1.11 ^{①②}	49.527	<0.0001
HtrA4(ng/mL)	135.56±19.97	165.54±21.03 ^①	185.80±22.42 ^{①②}	58.316	<0.0001

注: ACR为尿蛋白与肌酐的比值, HtrA4为高温需求蛋白4, NLR为中性粒细胞和淋巴细胞比值, BMI为身体质量指数;与妊娠高血压比较, ^① $P<0.05$, 与轻度子痫前期比较, ^② $P<0.05$ 。

2.3 HDP不同妊娠结局者临床资料、ACR、NLR及HtrA4水平比较 HDP组中发生不良妊娠结局35例,其中产后出血7例,早产8例,胎儿窘迫10例,新生儿窒息6例,胎膜早破3例,死胎1例;不良妊娠产妇年龄、轻中度子痫前期比例、ACR、NLR和HtrA4明显高于非不良妊娠产妇,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 ACR、NLR及HtrA4水平预测妊娠不良结局的价值 经随访后发现不良妊娠35例,以是否发生不良妊娠为结局变量(1=发生, 0=未发生),采用统计软件

较 HDP组ACR、NLR及HtrA4明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者ACR、NLR及HtrA4水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ACR(mg/mmol)	NLR	HtrA4(ng/mL)
HDP组	124	40.15±9.22 ^①	6.80±1.03 ^①	152.21±21.06 ^①
对照组	100	1.26±0.30	3.54±0.98	73.35±13.36
<i>t</i> 值		46.940	24.062	34.060
<i>P</i> 值		<0.0001	<0.0001	<0.0001

注: ACR为尿蛋白/肌酐比值, HtrA4为高温需求蛋白4, NLR为中性粒细胞和淋巴细胞比值;与对照组比较, ^① $P<0.05$ 。

2.2 HDP组不同病情产妇ACR、NLR及HtrA4水平比较 HDP组重度子痫前期者ACR、NLR及HtrA4明显高于妊娠高血压和轻度子痫前期,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度子痫前期者ACR、NLR及HtrA4明显高于妊娠高血压组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

SPSS 22.0软件绘制变量ACR、NLR及HtrA4水平预测HDP长妊娠不良结局的ROC曲线,曲线下面积及95%CI分别为0.761(0.659~0.862)、0.657(0.552~0.761)和0.711(0.611~0.810), P 均 <0.05 。见图1和表5。

3 讨论

HDP是孕妇妊娠中晚期常见的一种特殊疾病,不同病理性因素都能导致妊娠结局的变化,引起新生儿窒息、畸形儿等重大疾病的发生,严重影响新生儿正常

表 4 HDP 不同妊娠结局者指标比较($\bar{x}\pm s$)

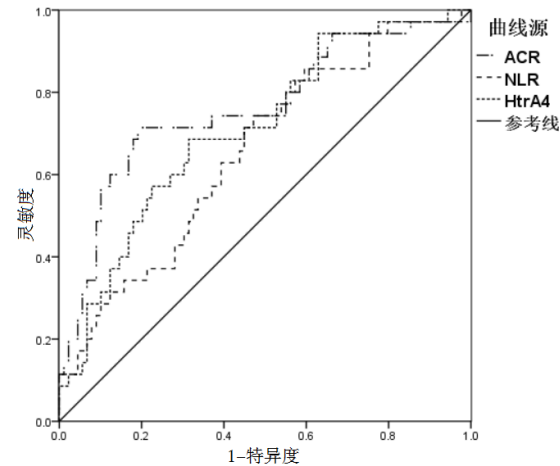
临床资料	不良妊娠组($n=35$)	非不良妊娠组($n=89$)	t/x^2 值	P 值
年龄(岁)	31.14 $\pm$ 5.03	28.01 $\pm$ 4.48	3.381	0.001
孕龄(周)	35.17 $\pm$ 3.34	35.84 $\pm$ 4.03	-0.872	0.385
BMI(kg/m ²)	25.51 $\pm$ 3.03	24.94 $\pm$ 2.65	1.035	0.303
疾病程度			32.458	<0.0001
妊娠高血压	6(17.14)	64(71.91)		
轻度子痫前期	15(42.86)	17(19.10)		
重度子痫前期	14(40.00)	8(8.99)		
ACR(mg/mmol)	44.36 $\pm$ 6.65	38.49 $\pm$ 5.12 ^①	5.264	<0.0001
NLR	7.15 $\pm$ 1.01	6.66 $\pm$ 0.97 ^①	2.503	0.014
HtrA4(ng/mL)	164.46 $\pm$ 19.65	147.39 $\pm$ 20.11 ^①	4.281	<0.0001
孕次 $\geq$ 1次[例(%)]	6(17.14)	19(21.35)	0.276	0.599
产次 $\geq$ 1次[例(%)]	4(11.43)	13(14.61)	0.030	0.863

注:ACR 为尿蛋白/肌酐比值, HtrA4 为高温需求蛋白 4, NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞比值, BMI 为身体质量指数。

表 5 ACR、NLR 及 HtrA4 水平预测妊娠不良结局的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC(95%CI)	P 值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
ACR(mg/mmol)	0.761 (0.659 ~ 0.862)	<0.0001	42.22	71.40	80.90
NLR	0.657 (0.552 ~ 0.761)	0.007	6.76	74.30	52.80
HtrA4(ng/mL)	0.711 (0.611 ~ 0.810)	<0.0001	156.33	68.60	68.50

注:ACR 为尿蛋白/肌酐比值, NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞比值, HtrA4 为高温需求蛋白 4。



注:ACR 为尿蛋白与肌酐的比值, HtrA4 为高温需求蛋白 4, NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞比值, AUC 为曲线下面积。

图 1 各指标预测妊娠不良结局的 ROC 曲线

生长发育^[8]。妊娠期血压上升影响机体微循环,可引起肝肾、心脑血管疾病的发生^[9-10]。HDP 可以改变妊娠结局,其可能机制为:HDP 引起子痫前期,导致生产异常,提高新生儿器官功能障碍的发生率。

本研究发现 HDP 组 ACR、NLR 及 HtrA4 明显高于对照组,且都是 HDP 发生妊娠不良结局的影响因素。既往报道显示,ACR 值与妊娠结局存在较为明显的相关性,ACR 水平的高低与肾脏微血管病变程度相关,其

表达水平越高,肾脏微血管病变程度越重,全身性症状越明显,并发症发生率也相对低水平更高,妊娠结局也越差^[11-12]; HtrA4 水平与胎盘绒毛组织的重塑过程相关,高表达水平会对其重塑化产生抑制作用,从而抑制胎盘血管的新生,胎盘血供受到影响,胎儿宫内血流灌注不足,易产生不良妊娠结局^[13-14]。胎盘在缺氧时可以释放促炎细胞因子、嗜中性粒细胞等诱导炎症反应的发生^[15]。有报道发现^[16],NLR 指标对于肿瘤预后有一定的价值,而随着研究的不断深入,发现 NLR 指标也能够预测心脑血管事件的发生,其水平的高低与心脑血管疾病的严重程度、发展都有一定的相关性。当嗜中性粒细胞通过绒毛间隙时,会活化嗜中性粒细胞,浸润母体血管并诱导母体全身血管炎症,在炎症反应的发生发展中都有促进作用。在其他的相关研究^[17-18]中也发现,ACR 伴随妊娠结局的恶化而升高,阻碍新生儿的正常发育。

进一步研究发现 ACR、NLR 及 HtrA4 水平预测 HDP 长妊娠不良结局的 ROC 曲线下面积也有显著性差异,表明 ACR、HtrA4、NLR 水平增加会增加不良妊娠的出现,而 HDP 组中发生不良妊娠结局 35 例,不良妊娠产妇年龄、轻重度子痫前期比例、ACR、NLR 和 HtrA4 明显高于非不良妊娠产妇。ACR、HtrA4、NLR 水平升高,HDP 患者不良妊娠结局发生率随之升高,进一步体现对于妊娠结局的影响^[19-20],这也与既往研究^[21]结果

一致。故 HDP 孕产妇 ACR 值、HtrA4、NLR 水平明显上升,也可以作为不良妊娠结局的独立危险因素。

根据疾病严重程度和患病类型可分为 GH、PE、子痫和妊娠合并高血压等,其中 PE 是导致孕产妇和新生儿病死的主要因素,且 PE 的治疗预后极差。故对可能发展为 PE 的患者进行早期评估预防具有重要的意义。本研究发现 HDP 组重度子痫前期者 ACR、NLR 及 HtrA4 水平明显高于妊娠高血压和轻度子痫前期;轻度子痫前期者显著高于妊娠高血压组。其机制与滋养细胞分化的调节机制有关,ACR、NLR 及 HtrA4 水平升高可能与合体滋养细胞功能失调有关,在子痫前期中胎盘滋养细胞发生内质网应激,子痫前期及妊娠高血压发生时都存在合体滋养细胞功能失调,前者较后者严重,且与疾病严重程度密切相关,此外,上述指标的异常升高还可能与蛋白质修复折叠错误有关。

HDP 患者 ACR、NLR 及 HtrA4 水平显著升高,在预测妊娠不良结局中有一定价值。本研究对比既往实验对 NLR 进行创新性检测,有助于提升 HDP 患者疾病严重程度评估的准确性,且对于预后的判断有客观的参考价值。对于本实验存在的不足:本研究所纳入样本的孕龄都是大于 20 周,并未将妊娠期全部纳入,对于研究指标的发生发展情况未进行进一步探讨,可能会导致研究结果存在一定偏倚,故下一步应加大样本量检测,进行产后随访,更加突出实用价值。

参考文献

- [1] 吴畏,陈林雅.妊娠期高血压疾病孕妇尿白蛋白/肌酐比值与疾病严重程度及妊娠结局的关系[J].中国生育健康杂志,2019,30(6):560-562.
- [2] 郭露花,孙会芹,王菊霞,等.妊娠期糖尿病患者血糖水平妊娠结局及危险因素分析[J].安徽医学,2021,42(5):477-481.
- [3] 侯书宁,程文国,刘艳,等.子痫前期孕妇实验室指标水平及其对妊娠结局的影响[J].安徽医学,2020,41(4):439-442.
- [4] 孔红芳,王芳,王凤暖,等.子痫前期患者母血及胎盘组织中 HtrA4、Syncytin-1 的表达及意义[J].现代妇产科进展,2017,26(1):5-10.
- [5] 尹学敬,杨占辉.外周血中炎症指标及血小板分布宽度与子痫前期的相关性研究[J].河北医药,2019,41(19):2918-2921.
- [6] 杨芳,李臻.子痫前期孕妇外周血中性粒细胞计数和 LFA-1 表达水平研究[J].西南国防医药,2017,27(11):1229-1230.
- [7] 杨孜,张为远.《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》解读[J].中华妇产科杂志,2020,55(6):425-432.
- [8] 刘超,蔡伟,陈少伯.妊娠期糖、脂代谢特点及与妊娠期高血压疾病和远期心血管疾病关系的研究进展[J].中国生育健康杂志,2022,33(5):491-494.
- [9] 陈芮,李淑云,陈玉娇.妊娠期高血压产后遗留高血压患者血清胰岛素样生长因子-1 水平变化及与血压的关系[J].吉林医学,2022,43(8):2096-2098.
- [10] 王冬梅,孙君侠,毕姝洁,等.妊娠期高血压疾病患者血清 IGF-1、HSP70、25-(OH)D 水平变化及其与病情的相关性[J].山东医药,2022,62(23):82-84.
- [11] 罗小琴,骆晓芳,杨玉,等.随机尿微量白蛋白与尿肌酐比值在妊娠高血压疾病早期肾损伤的临床应用[J].现代妇产科进展,2015,24(4):279-282.
- [12] 张展,岳宁,杜尚珂,等.Wnt 信号通路阻滞剂 DKK-1 通过 GCM-1/HtrA4 影响滋养细胞侵袭力的研究[J].中国妇幼保健,2015,30(36):6606-6608.
- [13] 刘华,王娜娜,杨敏.子痫前期孕妇白蛋白-肌酐比值与疾病严重程度及妊娠结局的关系[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(6):67-71.
- [14] 高莹,梁佩丽,胡少娜.随机尿白蛋白/肌酐比值与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(12):60-63.
- [15] 谭毅,周正银,农乐关,等.NLR、sFlt-1/PLGF 对妊娠高血压疾病严重程度及妊娠不良结局的影响研究[J].广西医科大学学报,2021,38(2):332-337.
- [16] 吴桐,张华.中性粒细胞与淋巴细胞比值和鼻咽癌预后的相关性研究进展[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2020,20(2):140-142.
- [17] 叶夏斌,吴星梅.Kyn/Trp、PIGF、sFlt-1 及 ACR 值与妊娠期高血压疾病的关系[J].中国妇幼健康研究,2019,30(6):687-690.
- [18] 段彼得.血清标志物 β -痕迹蛋白(BTP)在预测妊娠高血压疾病的应用研究[D].济南:山东大学,2017.
- [19] 李园.血清标志物 TNF- α 及 IL-6 水平与妊娠期高血压的相关性研究[D].济南:山东大学,2017.
- [20] 贺娟,王久兰.硫酸镁对妊娠高血压症患者血清和红细胞内钙镁离子水平的影响及其机制研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(3):230-232.
- [21] 李虹.联合检测 miR-518b、miR-15b 和 ACR 对妊娠期高血压疾病肾功能损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2020,17(22):3308-3311.

(2022-01-18 收稿)

(本文编校:彭松,刘菲)