

妊娠高血压综合征对血清炎性细胞因子和糖脂代谢的影响

Effects of pregnancy-induced hypertension syndrome on serum inflammatory cytokines and glycolipid metabolism

杨帆, 张春艳, 蔡本硕

(中国医科大学附属盛京医院产科, 沈阳 110004)

摘要 探讨妊娠高血压综合征(PIH)对血清炎性细胞因子和糖脂代谢相关指标表达水平的影响。检测并比较90例PIH患者和90例健康孕妇的血清炎性细胞因子和糖脂代谢相关指标的表达水平,其中血清炎性细胞因子包括白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-8、C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α ,糖脂代谢相关指标包括空腹血糖、空腹胰岛素、脂联素、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和总胆固醇。PIH患者出现明显的炎性细胞因子水平异常和糖脂代谢紊乱,为进一步阐明PIH的发病机制提供了重要线索,为制定更有效的诊断和治疗策略提供了有力支持。

关键词 妊娠高血压综合征;血清炎性细胞因子;糖脂代谢;胰岛素抵抗

中图分类号 R714.24 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)06-0565-04

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240529.1510.012>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.06.014

妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)主要表现为患者出现高血压症状,并且可能伴随其他系统的异常,对母婴健康造成严重危害^[1]。目前PIH的发病机制尚未完全阐明,但过去的研究已经提出多种可能的发病机制,包括氧化应激、免疫异常、遗传因素和胎盘缺血等多种学说^[2-3]。其中,氧化应激会导致体内产生过多的自由基和氧化物质,进而引发炎症反应,破坏血管内皮功能,导致血管收缩和高血压的发生^[4]。免疫系统的异常活动可能引发炎症反应,损伤血管内皮,导致血管紧张和高血压^[5]。近年来,越来越多的研究^[6]表明,炎性细胞因子在PIH的发病过程中发挥重要作用,其中包括白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。这些炎性细胞因子的异常分泌会导致全身炎症反应,进而引发血管内皮细胞功能异常、血管收缩和血流动力学异常,最终导致PIH或其他相关并发症的发生。糖脂代谢紊乱也被认为是导致PIH发病的重要因素之一^[7],主要包括脂联素(adiponectin,

ADP)和血脂相关指标等。PIH患者往往伴随着血糖和血脂水平异常,包括血糖升高、胰岛素抵抗、胰岛素敏感性下降以及甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平升高等,这些异常代谢状态可能直接影响血管功能和全身炎症反应,从而加重PIH的病情。

尽管PIH的机制研究已经取得一定进展,但是PIH与血清炎性细胞因子及糖脂代谢相关指标的关系目前仍无定论。因此,本研究旨在探讨PIH对血清炎性细胞因子及糖脂代谢的影响,通过检测和分析这些生化指标,更全面地了解它们在PIH的发生和发展过程中的作用机制,为PIH的临床诊断和治疗提供更深入的理论基础和实验依据。这将有助于改善对PIH患者的诊断、监测和治疗,并最终减少PIH对母婴健康的不良影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至12月间我院收治的90例PIH患者作为观察组,选取同期于我院进行产检的90例健康孕妇作为对照组。样本量的计算基于先前研究^[2]的结果,采用双侧 $\alpha=0.05$ 、置信度为95%的设定。使用PASS 2021软件计算,得到 $n_1 = n_2 = 70$ 例。考虑到受试者的失访率为20%,额外追加20%的样本量,最

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究经费项目(FWZR2020009)

作者简介: 杨帆(1990-),女,主管护师,本科。

通信作者: 张春艳, E-mail: 857441059@qq.com

收稿日期: 2024-03-05

网络出版时间: 2024-05-31 11:22:38

终确定总样本量为 $n_1 = n_2 = 90$ 例。

观察组纳入标准:(1)符合PIH临床诊断标准^[8];(2)无肝炎等传染病史;(3)单胎妊娠,无胎位不正;(4)既往无高血压、糖尿病史;(5)孕周>20周。所有研究对象排除标准:(1)有高血压家族遗传史;(2)存在严重的血管疾病、糖尿病以及自身免疫性疾病等相关基础疾病;(3)患有严重的肝脏、肾脏等重大疾病;(4)多胎妊娠;(5)存在吸烟、饮酒等不良嗜好。本研究为单中心、双盲、随机对照研究,经我院医学伦理委员会审查批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 血样采集:所有受试者均于产检时,在空腹状态下采集外周静脉血样,采集量为5 mL。血样收集过程中,使用不含抗凝剂的真空采血管,以确保血液的原始状态。血样采集前,未对受试者进行任何治疗,以确保采集的血样不受外部因素的影响。采集血样后,将血样置于离心机中,以3 000 r/min的速度离心,离心时间为15 min,以确保血液被充分分离。将分离后的血清样本储存在-80 °C的冰箱中,用于后续实验,以分析血清中炎症细胞因子和糖脂代谢相关指标的表达水平。

1.2.2 血样分析:使用全自动酶免分析仪(BIOBASE 2000,济南博科控股集团)以及配套的试剂盒,检测分离血清中的ADP以及IL-10、IL-6等炎症细胞因子表达水平。采用全自动生化分析仪(ZY-1200,上海科华生物技术股份有限公司)检测血糖、胰岛素、C

反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的表达水平,比较2组受试者血清中各项指标的表达情况。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料:包括患者的年龄、体重指数(body mass index, BMI)、孕周、孕次以及孕期体重增加等信息。

1.3.2 炎症细胞因子相关指标:包括IL-10、CRP、IL-6、IL-8和TNF- α 。

1.3.3 糖脂代谢相关指标:包括空腹血糖、空腹胰岛素、ADP、TG、TC、LDL-C和HDL-C。

1.4 统计学分析

使用SPSS 23.0软件进行数据分析,使用Kolmogorov-Smirnov检验对连续变量的正态性进行检验。符合正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行比较;非正态分布的连续变量用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

2组比较,受试者在年龄、BMI、孕周、孕次以及孕期体重增加方面均无统计学差异($P > 0.05$),表明2组受试者具有可比性。见表1。

表1 2组一般资料的比较

项目	观察组($n = 90$)	对照组($n = 90$)	t/U	P
年龄(岁)	27.52 \pm 4.68	26.38 \pm 4.57	1.66	0.10
BMI(kg/m ²)	25.50 \pm 2.55	24.71 \pm 3.16	1.84	0.07
孕周(周)	32.56 \pm 1.65	32.72 \pm 1.52	0.70	0.48
孕次(次)	1(1~2)	1(1~1)	1.82	0.07
孕期体重增加(kg)	15.93 \pm 1.77	15.56 \pm 1.46	1.56	0.12

2.2 炎症细胞因子相关指标的比较

观察组患者的血清炎症细胞因子IL-10、CRP、IL-6、IL-8和TNF- α 的表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 糖脂代谢相关指标的比较

观察组患者的空腹血糖、空腹胰岛素、TG、TC

和LDL-C水平均明显高于对照组,而ADP和HDL-C水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

本研究结果表明,PIH患者的血清炎症细胞因

表2 2组炎性细胞因子相关指标的比较

项目	观察组 (n = 90)	对照组 (n = 90)	t	P
IL-10 (pg/mL)	31.18 ± 11.50	26.63 ± 8.71	2.99	0.003
CRP (mg/L)	14.49 ± 2.79	10.87 ± 1.72	10.49	<0.001
IL-6 (pg/mL)	17.89 ± 2.15	14.03 ± 1.24	14.74	<0.001
IL-8 (pg/mL)	43.16 ± 6.67	40.51 ± 7.45	2.51	0.010
TNF-α (pg/mL)	29.72 ± 4.77	28.37 ± 2.68	2.35	0.020

表3 2组糖脂代谢相关指标的比较

项目	观察组 (n = 90)	对照组 (n = 90)	t	P
空腹血糖 (mmol/L)	4.09 ± 0.56	3.92 ± 0.37	2.39	0.020
空腹胰岛素 (μU/mL)	12.46 ± 1.11	12.15 ± 0.85	2.09	0.040
ADP (μg/mL)	4.85 ± 1.15	8.45 ± 2.75	11.46	<0.001
TG (mmol/L)	2.20 ± 0.65	1.45 ± 0.51	8.19	<0.001
TC (mmol/L)	5.65 ± 2.35	4.77 ± 1.24	3.13	0.002
HDL-C (mmol/L)	1.81 ± 0.20	2.25 ± 0.49	7.89	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.67 ± 0.49	2.12 ± 0.19	10.00	<0.001

子水平发生明显变化。与对照组相比,观察组PIH患者的血清炎性细胞因子IL-10、CRP、IL-6、TNF-α和IL-8的表达水平均明显升高,表明PIH可能加重妊娠期间炎症反应。IL-10是一种抗炎细胞因子,在妊娠期间通过调节免疫系统平衡,减轻炎症反应,有助于维持免疫稳态^[9]。此外,IL-10可能通过调节血管内皮功能、减轻血管收缩和抑制血小板聚集等途径,影响PIH的发病机制^[10]。与此相反,IL-6、IL-8和TNF-α是促炎性细胞因子,在PIH患者中明显升高,与PIH的发生和发展密切相关^[11]。炎性细胞因子过度表达可能引发内皮细胞的炎症反应,导致内皮功能障碍,血管壁通透性增加、血管舒缩功能紊乱,进而导致血管张力失调和血压升高^[12],这可能是PIH发病的重要机制之一。此外,炎性细胞因子还可能影响免疫系统的调节,导致母体免疫耐受性降低,使孕期免疫系统处于亢进状态,容易诱发自身免疫性疾病,进一步加重PIH的病情^[13]。

此外,观察组PIH患者的糖脂代谢水平也发生明显变化。空腹胰岛素和空腹血糖水平显著高于对照组,这可能与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗被认为是妊娠高血压发生和预后不良的独立危险因素,与炎症反应和氧化应激密切相关^[14],而且会导致胰岛素在调节血糖和脂质代谢方面的功能受损^[15]。胰岛素抵抗可以导致血糖升高,进而影响血管内皮

功能,促使血管紧张素等因子的释放,从而导致PIH的发生^[16]。同时,TG、TC和LDL-C均明显升高,而ADP和HDL-C降低,表明PIH可能与糖脂代谢紊乱密切相关。ADP作为一种内源性激素多肽,在调节脂肪酸氧化、糖代谢和内皮功能方面起重要作用^[17]。ADP能够通过多种机制发挥抗炎作用,保护血管内皮,并增强舒张血管的功能,有助于维持血压的稳定^[18]。本研究结果证实,ADP与PIH密切相关。研究^[19]发现,高水平的ADP是PIH的独立危险因素,并且可以预测PIH的预后情况。因此,糖脂代谢紊乱在PIH的发病机制中也起到重要作用,PIH患者往往伴有血糖和血脂异常等特点^[20]。糖脂代谢紊乱可能导致血脂异常,血管壁脂质沉积增加,从而增加血管阻力,进而导致血压升高,也可能通过其他途径影响PIH的发生和发展。

PIH的发病机制十分复杂,涉及多种因素间的相互作用。目前尽管尚未完全了解其机制,但炎性细胞因子和糖脂代谢在发病机制中的潜在作用受到广泛关注^[13]。既往研究和本研究结果证实了PIH患者血清炎性细胞因子和糖脂代谢异常的特点,为早期诊断和临床监测PIH提供了新的生物标志物,有助于及时干预和管理患者。随着对PIH发病机制中炎性细胞因子和糖脂代谢异常的理解不断深入,可以优化治疗策略,并通过干预这些异常的生物标

志物,改善患者的预后和减轻并发症。定期监测PIH患者的炎性细胞因子和糖脂代谢变化,可评估孕妇的健康状况和妊娠结局,通过采取相应的管理措施以减少母婴并发症的发生。未来研究应关注PIH发病机制中炎性细胞因子和糖脂代谢异常的具体作用,开展临床前研究,探索新的治疗策略,并进行大规模队列研究验证研究结果的稳定性和可靠性。同时,建立相关动物模型,深入了解治疗靶点和药物有效性,为个体化管理和精准治疗提供支持。

综上所述,本研究揭示了PIH对孕妇血清炎性细胞因子和糖脂代谢的不良影响,为PIH的早期诊断、治疗提供了新的生物标志物,为制定更有效的治疗策略提供了依据,同时为深入理解PIH和寻找干预手段提供了重要线索。

参考文献:

- [1] FOLK DM. Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations [J]. *J Midwifery Womens Health*, 2018, 63 (3): 289-300. DOI: 10.1111/jmwh.12725.
- [2] SHIHAB AS, HAMDI MA, JUMAA AM, et al. Dyslipidemia and other parameters in women with pregnancy induced hypertension [J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2022, 29 (1): e116-e121. DOI: 10.47750/jptcp.2022.900.
- [3] BAŞARAN A, BAŞARAN M, TOPATAN B, et al. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17 (2): 65-72. DOI: 10.5152/jtgga.2016.16026.
- [4] 张婕, 张方林. 硝苯地平结合硫酸镁对妊娠高血压的降压效果及氧化应激的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31 (16): 174-176. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.16.075.
- [5] 余亮, 冯翰, 俞颖慧. 妊娠期高血压疾病发生的免疫学机制 [J]. *中国当代医药*, 2016, 23 (24): 11-14.
- [6] BLACK KD, HOROWITZ JA. Inflammatory markers and preeclampsia: a systematic review [J]. *Nurs Res*, 2018, 67 (3): 242-251. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000285.
- [7] 李娜. 胎盘组织中抵抗素、脂联素及白介素-6的表达水平与妊娠期高血压疾病的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32 (9): 1876-1878. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.09.18.
- [8] 林建华, 吕鑫. 妊娠期高血压疾病的处理难点和困惑——妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)解读 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53 (6): 1007-1011. DOI: 10.12182/20221160204.
- [9] LEWIS DF, CANZONERI BJ, WANG Y. Maternal circulating TNF-alpha levels are highly correlated with IL-10 levels, but not IL-6 and IL-8 levels, in women with pre-eclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 62 (5): 269-274. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00735.x.
- [10] GUAN X, FU Y, LIU Y, et al. The role of inflammatory biomarkers in the development and progression of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1156039. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1156039.
- [11] SZARKA A, RIGÓ J, LÁZÁR L, et al. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array [J]. *BMC Immunol*, 2010, 11: 59. DOI: 10.1186/1471-2172-11-59.
- [12] 吴建凤. 不同病情程度妊娠期高血压疾病患者血清整合素β1、γ干扰素诱导蛋白16水平变化及临床意义 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35 (10): 1750-1751. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.10.057.
- [13] JUNG E, ROMERO R, YEO L, et al. The etiology of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226 (2S): S844-S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
- [14] ABHARI FR, CHANBARI ANDARIEH M, FAROKHFAR A, et al. Estimating rate of insulin resistance in patients with preeclampsia using HOMA-IR index and comparison with nonpreeclampsia pregnant women [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 140851. DOI: 10.1155/2014/140851.
- [15] SEELY EW, SOLOMON CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (6): 2393-2398. DOI: 10.1210/jc.2003-030241.
- [16] GUO J, LIU GH, GUO G. Association of insulin resistance and autonomic tone in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40 (5): 476-480. DOI: 10.1080/10641963.2017.1403619.
- [17] MACHADO JSR, PALEI ACT, AMARAL LM, et al. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28 (2): 128-132. DOI: 10.1038/jhh.2013.53.
- [18] ZHOU Y, CHEN ZH, ZHAO XL, et al. Effect of serum high molecular weight adiponectin level on the occurrence of eclampsia during subsequent pregnancy in patients with primary pregnancy induced hypertension [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (2): 213-218.
- [19] COSTACOU T, BOSNYAK Z, HARGER GF, et al. Postpartum adiponectin concentration, insulin resistance and metabolic abnormalities among women with pregnancy-induced disturbances [J]. *Prev Cardiol*, 2008, 11 (2): 106-115. DOI: 10.1111/j.1751-7141.2008.07512.x.
- [20] 龚黎明, 王沁, 郑惠. 妊娠高血压疾病不同孕期血清脂溶性维生素和糖脂代谢水平及临床意义 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33 (6): 826-828. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2021.06.062.

(编辑 陈 姜)