

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.021

NT-proBNP 与炎症因子在先兆子痫的诊疗价值及临床意义

苏妍

(河北省唐山市妇幼保健院内科 063000)

[摘要] **目的** 探讨 NT-proBNP 与炎症因子对先兆子痫的诊疗价值及临床意义。**方法** 选取该院 2015 年 2 月至 2016 年 2 月正常妊娠孕妇 81 例为 A 组,轻度先兆子痫患者 81 例为 B 组,重度先兆子痫患者 81 例为 C 组,行 NT-proBNP 与炎症因子检测。比较各组 NT-proBNP 与炎症因子差异,分析 NT-proBNP、炎症因子与先兆子痫的相关性。**结果** 治疗前 NT-proBNP、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)比较,从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$)。治疗后,B 组与 C 组 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 降低($P < 0.05$)。治疗后 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 比较,从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$)。NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 与先兆子痫呈正相关($r = 0.569, 0.602, 0.418, 0.427, P = 0.000$)。并发症发生率比较,从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$)。**结论** 先兆子痫患者 NT-proBNP 与炎症因子有升高趋势,可将其作为先兆子痫评价的有效指标。

[关键词] NT-proBNP;炎症因子;先兆子痫**[中图分类号]** R714.244**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)32-4537-03

Diagnostic value and clinical significance of NT-proBNP and inflammatory factors in pre-eclampsia

Su Yan

(Department of Internal Medicine, Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value and clinical significance of NT-proBNP and inflammatory factors in pre-eclampsia. **Methods** A total of 81 normal pregnant women was selected in the hospital from February 2015 to February 2016 as group A, 81 pregnant women with mild pre-eclampsia as group B and 81 pregnant women with severe pre-eclampsia as group C. NT-proBNP and inflammatory factors detection were performed. Differences of NT-proBNP and inflammatory factors in both groups were compared. Correlation between NT-proBNP, inflammatory factors and pre-eclampsia was analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP, C-reactive protein(CRP), interleukin-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured before and after treatment. Before treatment, with regard to those indicators, the three groups ranked in descending order were C, B, A group($P < 0.05$). After treatment, with regard to those indicators which were decreased in group B and group C($P < 0.05$), the three groups ranked in descending order were C, B, A group($P < 0.05$). Those indicators were positively correlated with pre-eclampsia($r = 0.569, 0.602, 0.418, 0.427, P = 0.000$). As for incidence of complications, the three groups ranked from high to low were C, B, A group($P < 0.05$). **Conclusion** NT-proBNP and inflammatory factors have a tendency to increase in patients with pre-eclampsia, which can be used as effective indexes for the evaluation of pre-eclampsia.

[Key words] NT-proBNP; inflammatory factors; pre-eclampsia

先兆子痫是临床常见病和多发病,其病因和发生机制一直是临床研究的热点^[1-2],并提出了内皮激活和损伤学说、免疫失调学说等理论,以及由此产生的血管内皮免疫、内分泌功能异常、凝血异常等问题。作为妊娠常见并发症,先兆子痫可造成脑、肾、肝、心血管等多脏器受损,并有可能诱发胎盘早剥、大出血、子痫抽搐等多种不良事件的发生,而危及母婴预后^[3-4]。在先兆子痫发生、发展过程中,诸多因子参与其中,血管内皮损伤是先兆子痫的病理改变基础,而炎症因子作为重要介质发挥着生物学作用^[5-6]。如何有效评价先兆子痫,对于临床治疗和改善预后,具有重要临床意义。NT-proBNP 是临床用于心力衰竭早期诊断及程度判断的常用指标,因而开展此次研究,以探讨 NT-proBNP 与炎症因子在先兆子痫的诊疗价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 2 月至 2016 年 2 月本院正常妊娠孕妇 81 例为 A 组,轻度先兆子痫患者 81 例为 B 组,重度先

兆子痫患者 81 例为 C 组,纳入标准:年龄大于 18 岁,单胎,孕周大于或等于 28 周,研究取得孕妇同意,签订知情同意书,经医院伦理委员会通过。先兆子痫符合高等医学院校教材《妇产科学》第 6 版的标准^[7],经临床表现、实验室检测确诊。排除标准:患有器质性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、感染性疾病、精神性疾病者,胎膜早破、阴道见红、宫缩发动的临产先兆者,胎盘早剥、异位妊娠者。各组年龄、孕龄、产次、体质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 各组基础资料比较($\bar{x} \pm s, n = 81$)

组别	年龄(岁)	孕龄(周)	产次(次)	体质量(kg)
A 组	27.2 ± 3.4	38.3 ± 1.2	0.8 ± 0.2	68.2 ± 5.3
B 组	26.9 ± 3.1	38.1 ± 1.3	0.7 ± 0.1	68.4 ± 8.0
C 组	26.8 ± 2.6	37.9 ± 1.0	0.8 ± 0.2	68.1 ± 6.9
F	1.149	1.052	1.423	0.440
P	0.257	0.298	0.201	0.517

1.2 方法 轻度先兆子痫患者给予解痉和镇静治疗,硫酸镁用量为 10 g/d。重度先兆子痫患者采用解痉+镇静+降压治疗,硫酸镁用量为 10~20 g/d。部分早发型重度先兆子痫患者可给予抗凝治疗,根据病情输注人血清蛋白支持治疗。治疗时间为 2 周。记录患者的并发症情况,时间截点为妊娠分娩时。各组孕妇于治疗前后检测 NT-proBN 和炎症因子: C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。NT-proBNP 采用广州万孚免疫荧光飞特多通道检测仪测定,检测方法如下:抽取被检人员空腹静脉全血 2 mL,加入到 EDTA 抗凝管,4℃下离心 15 min,转速 3 000 r/min,抽取 75 μ L 血浆,采用荧光免疫分析法行快速测定。炎症因子(CRP、IL-6、TNF- α)采用德国西门子公司(Immune 1000 型)和北京生物技术研究所提供的试剂盒测定,严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 F 检验和 t 检验,计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NT-proBNP 与炎症因子比较 (1)治疗前,B组与 A 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=9.071, 17.168, 23.952, 21.097, P=0.000$);C组与 A 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=18.171, 75.174, 92.047, 71.028, P=0.000$);C组与 B 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=8.732, 26.158, 25.042, 20.857, P=0.000$)。治疗前 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 比较,从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$)。(2)治疗后,B、C 组 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 降低($P <$

0.05)。B组与 A 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=4.658, 8.652, 9.190, 10.134, P=0.000$);C组与 A 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=9.683, 22.565, 21.095, 22.179, P=0.000$);C组与 B 组比较,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 差异有统计学意义($t=7.309, 11.889, 10.352, 10.058, P=0.000$)。治疗后 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 比较,从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 NT-proBNP、炎症因子与先兆子痫的相关性分析 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 与先兆子痫呈正相关($r=0.569, 0.602, 0.418, 0.427, P=0.000$),见表 3。

表 2 各组 NT-proBNP 与炎症因子比较($\bar{x} \pm s, n=81$)

组别	时间	NT-proBNP (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
A 组		205.7 \pm 43.9	2.3 \pm 0.5	2.1 \pm 0.4	1.0 \pm 0.2
B 组	治疗前	328.6 \pm 57.4	5.7 \pm 0.6	6.5 \pm 0.6	2.8 \pm 0.4
	治疗后	239.4 \pm 31.7	3.6 \pm 0.4	3.4 \pm 0.3	1.7 \pm 0.3
t		6.723	8.833	12.117	9.470
P		0.000	0.000	0.000	0.000
C 组	治疗前	516.8 \pm 103.2	18.9 \pm 1.0	20.8 \pm 0.7	7.8 \pm 0.7
	治疗后	342.5 \pm 66.8	6.8 \pm 0.3	5.9 \pm 0.5	2.9 \pm 0.4
t		8.025	20.794	28.253	19.896
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 NT-proBNP、炎症因子与先兆子痫的相关性分析(r, P)

项目	先兆子痫	NT-proBNP	CRP	IL-6	TNF- α
先兆子痫	—	0.569, 0.000	0.602, 0.000	0.418, 0.000	0.427, 0.000
NT-proBNP	0.569, 0.000	—	0.396, 0.000	0.465, 0.000	0.473, 0.000
CRP	0.602, 0.000	0.396, 0.000	—	0.385, 0.000	0.531, 0.000
IL-6	0.418, 0.000	0.465, 0.000	0.385, 0.000	—	0.628, 0.000
TNF- α	0.427, 0.000	0.473, 0.000	0.531, 0.000	0.628, 0.000	—

2.3 各组并发症比较 并发症发生率比较,B组与 A 组、C 组与 A 组、C 组与 B 组比较差异有统计学意义($\chi^2=21.524, 95.294, 41.531, P=0.000$),从高到低为 C、B、A 组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组并发症比较[$n(\%)$, $n=81$]

组别	心功能不全	肝肾损害	眼底改变	胎盘早剥	并发症
A 组	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B 组	13(16.0)	6(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	19(23.5)
C 组	31(38.3)	17(21.0)	4(4.9)	8(9.9)	60(74.1)

3 讨论

先兆子痫是妊娠期妇女特有疾病,也是造成围生儿死亡的常见病因^[8-9]。诸多研究显示,血管内皮损伤、血管痉挛、氧化还原反应失衡可能在先兆子痫发病中起着重要作用。炎症细胞因子是细胞间沟通的主要信号,细胞因子间彼此诱导、相互

协调,亦存在拮抗作用,维持着细胞间平衡^[10-11]。本次研究显示,先兆子痫患者体内诸多炎症因子升高,包括 CRP、IL-6、TNF- α ,可能与血管内皮功能异常有关,促进了凝血作用。

本次研究显示,治疗前 NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 比较,C组高于 B 组高于 A 组,说明除了炎症因子外,先兆子痫患者 NT-proBNP 也出现了明显升高趋势^[12-13]。分析如下:NT-proBNP 是心房钠尿肽类激素之一,包含有 76 个氨基酸,无生物活性,同含有 32 个氨基酸、具有生物活性的脑利钠肽均为 BNP 基因表达的最终产物。NT-proBNP 受交感神经兴奋、激素系统激活以及血流动力学的改变影响较小,体内、外的血液浓度下降缓慢,并且通过肾脏完全代谢,因此不受抑制肽链内切酶的影响,具有良好的稳定性。目前临床上常用于心功能衰竭早期的诊断和心力衰竭程度的判断。先兆子痫患者 NT-proBNP 升高可能与其血压升高有关,左心室后负荷增加,使得左心室受牵拉刺激后分泌增加,并影响到机体心血管系统。

CRP、IL-6、TNF- α 均是机体炎症反应和一系列病理生理过程的生物学介质^[14-15]。相关指标意义,分析如下:CRP是机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质(急性蛋白),可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调节作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。IL-6是一种细胞因子,属于IL的一种,是由成纤维细胞、单核/巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、上皮细胞、角质细胞及多种瘤细胞所产生,能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能。IL是指白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,和血细胞生长因子同属细胞因子,两者相互协调,相互作用,共同完成造血和免疫调节功能。在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导T、B淋巴细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。TNF- α 是由活化的单核/巨噬细胞产生,能杀伤和抑制肿瘤细胞,促进中性粒细胞吞噬,抗感染,引起发热,诱导肝细胞急性期蛋白合成,促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化,促进细胞增殖和分化,是重要的炎症因子,并参与某些自身免疫病的病理损伤。

治疗后,B组与C组NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 降低。且治疗后NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 比较,C组高于B组高于A组。说明有针对性的临床治疗,可显著改善患者病情,调整NT-proBNP与炎症因子水平复常。经相关性分析,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 与先兆子痫呈正相关。说明先兆子痫患者病情越严重,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 等指标升高幅度越明显^[16-17]。并发症发生率比较,C组高于B组高于A组,说明随着先兆子痫病情加重,其风险性也会明显增加。

由于细胞因子在细胞信号传导过程中发挥着重要作用,调节着机体生理功能,发挥着生物学效应,具有一定特殊性,其产生也会存在自限性,当机体发生变化后,细胞因子的自限作用会遭到破坏,通过自我放大效应而引发级联反应,使得炎症因子大量生成,细胞因子失衡,对机体造成病理损伤。而开展针对性治疗后,炎症因子降低,会促进内皮活性恢复,从而改善内皮功能紊乱的状况。治疗后,患者平均动脉压降低,水肿及蛋白尿病症改善,也会加速血流动力学指标改变,从而降低NT-proBNP水平。

综上所述,NT-proBNP、CRP、IL-6、TNF- α 等指标直接或间接参与了先兆子痫的发生、发展过程,并与病情严重程度密切相关,因而认为,先兆子痫患者NT-proBNP与炎症因子有升高趋势,可将其作为先兆子痫评价的有效指标。但此次研究也存在一定的弊端,样本量较小,仍需要进一步扩大样本再研究。

参考文献

[1] Beth P, Laura AM, Peter D. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(4): 449-462.

[2] Sarah DM, Olha L, Nancy D, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use[J]. Int J Gynecol Obstetr, 2012, 118(2): 90-96.

[3] 李爱金, 章伟丽, 陈再玲, 等. 子痫前期胎盘组织氧化应激和炎症反应状态及与新生儿预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(20): 3365-3367.

[4] 钮慧远, 孙丽洲, 戚婷婷, 等. 早发型、晚发型重度子痫前期孕妇产后短期预后比较[J]. 山东医药, 2014, 54(45): 10-12.

[5] 周忠义, 施蕾, 谢晓红, 等. 子痫前期孕妇血清胆碱酯酶、炎症因子的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(23): 3946-3949.

[6] 宋亦军, 刘俊涛. 炎症与子痫前期[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(6): 22-26.

[7] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 97-104.

[8] 周鑫. 早期子痫前期应用期待治疗的预后探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(8): 54-55.

[9] 刘云波, 李淑娟, 常子强, 等. 早发型和晚发型重度子痫前期对母婴预后的影响[J]. 中华全科医学, 2012, 10(10): 1570-1571.

[10] 朱钰力. 子痫前期病因及病理生理学若干研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(4): 87-90.

[11] 冯亚玲, 许倩, 项静英, 等. 早发型子痫前期病因及其预测的研究进展[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9(1): 113-116.

[12] 苏妍, 崔颖, 张超, 等. NT-proBNP对子痫前期孕妇肾功能的评价[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1166-1169.

[13] 陈大立, 许咏梅, 彭兰, 等. 子痫前期治疗前后血浆NT-proBNP和炎性细胞因子水平的变化[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 73-75, 79.

[14] 谢晓芳, 詹瑛, 叶元华, 等. MIF和子痫前期炎症反应机制的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(3): 179-182.

[15] 周平, 漆洪波. 子痫前期与炎症关系的研究进展[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2012, 8(4): 428-430.

[16] Speksnijder L, Rutten JH, van den Meiracker AH, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a biomarker of cardiac filling pressures in pre-eclampsia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 153(1): 12-15.

[17] Szabó G, Molvarec A, Stenczer B, et al. Natriuretic peptide precursor B gene(TTTC)(n) microsatellite polymorphism in pre-eclampsia[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15/16): 1371-1375.