

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.009

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191107.1609.022.html(2019-11-07)

B 淋巴细胞刺激因子在妊娠期高血压疾病中的动态变化*

陈秋晴¹,管平²,高鹰²,任为^{2△}

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院妇产科,武汉 430014;

2. 华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院产科,武汉 430070)

[摘要] **目的** 通过动态监测孕妇不同时期血清 B 淋巴细胞刺激因子(BAFF)的水平,了解其在妊娠期高血压疾病(HDCP)发生、发展中的作用。**方法** 于孕前、孕 10~12 周、孕 24~26 周及孕 34~36 周时检测孕妇血压并采集外周血保存,根据分娩时情况选择妊娠期高血压(GH)、子痫前期(PE)、正常妊娠组产妇各 30 例,以双抗体两步夹心酶联免疫吸附试验测定孕妇 4 个时间节点的血清 BAFF。**结果** PE 组发现高血压的时间及终止妊娠的时间均早于 GH 组($P<0.05$),且 PE 组孕妇的平均动脉压(MAP)大于 GH 组和正常妊娠组($P<0.05$)。GH 组和正常妊娠组相比,孕妇终止妊娠时间和分娩前 MAP 也差异有统计学意义($P<0.05$);3 组产妇在非孕期 BAFF 值比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在孕早期、孕中期及孕晚期,PE 组血清 BAFF 值均高于 GH 组($P<0.05$)和正常妊娠组($P<0.05$),而 GH 组血清 BAFF 值高于正常妊娠组($P<0.05$)。3 组产妇的血清 BAFF 值均随妊娠进展逐渐下降($P<0.05$);非孕期产妇血清 BAFF 值与分娩前 MAP 相关性差异无统计学意义($P>0.05$),但孕早期、孕中期及孕晚期血清 BAFF 值与分娩前 MAP 均有明显相关($r=0.589、0.571、0.684, P<0.01$)。**结论** BAFF 在正常妊娠的开始和维持及 HDCP 的发生、发展中都起着重要作用。

[关键词] B 淋巴细胞刺激因子;妊娠期高血压;子痫前期**[中图分类号]** R714.24**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3815-04

Dynamic changes of B-lymphocyte stimulator in hypertensive disorder complicating pregnancy*

CHEN Qiuqing¹, GUAN Ping², GAO Ying², REN Wei^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Wuhan Central Hospital,

Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China;

2. Department of Obstetrics, Affiliated Hubei Provincial Maternal and Child

Health Care Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of

Science and Technology, Wuhan, Hubei 430070, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of serum B lymphocyte stimulating factor (BAFF) in the occurrence and development of hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) by dynamically monitoring the serum BAFF level in different periods. **Methods** The blood pressure was measured and peripheral blood was collected for conservation before pregnancy, in 10–12 weeks, 24–26 weeks and 34–36 weeks of gestation. Each 30 cases of gestational hypertension(GH), preeclampsia(PE) and normal pregnancy were randomly selected according to the delivery situation. Serum BAFF levels at 4 time nodes of pregnant women were determined by using the double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The time of found hypertension and pregnancy termination in the PE group was earlier than that in the GH group ($P<0.05$), moreover the mean arterial pressure(MAP) in the PE group was greater than that in the GH group and normal group ($P<0.05$). The termination time and MAP before delivery had the statistical difference between the GH group and normal pregnancy group ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in BAFF value during the non-pregnancy period among the three groups ($P>0.05$), but the BAFF

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0147)。 作者简介:陈秋晴(1980—),主治医师,硕士,主要从事妊娠期高血压疾病的研究。△ 通信作者, E-mail:ren33107@163.com。

values during the early pregnancy, middle pregnancy and late pregnancy in the PE group were higher than those in the GH group ($P < 0.05$) and the normal pregnancy group ($P < 0.05$), while the serum BAFF value in the GH group was higher than that in the normal pregnancy group ($P < 0.05$). The serum BAFF values of the three groups were decreased gradually with the pregnancy development ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the correlation between the BAFF value of non-pregnant women and the pre-delivery MAP ($P > 0.05$); however, the serum BAFF values in early pregnancy, middle pregnancy and late pregnancy all had the significant correlation with MAP before delivery ($r = 0.589, 0.571, 0.684, P < 0.05$).

Conclusion BAFF plays the important role in the beginning and maintenance of normal pregnancy and the occurrence and development of HDCP.

[Key words] B lymphocyte stimulating factor; gestational hypertension; preeclampsia

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP)是妊娠与高血压并存的一组疾病,为妊娠期特有的疾病之一,包括妊娠期高血压(gestational hypertension, GH)、子痫前期(preeclampsia, PE)、子痫及慢性高血压合并妊娠,随妊娠的继续而加重,严重影响了母婴的健康,是孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。尽管针对 HDCP 的研究越来越多,但其机制仍未完全明确;有研究表明,炎症免疫过度激活是其可能的发病机制之一^[1]。相关研究发现, B 淋巴细胞刺激因子(B-cell activating factor, BAFF)参与介导固有免疫反应和适应性免疫反应,在自身免疫性疾病中具有重要作用^[2-4]。因此, BAFF 也可能参与了 HDCP 中机体的免疫激活过程。本研究拟通过动态监测孕妇不同时期的血清 BAFF 水平,了解其在 HDCP 发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 9 月 30 日,前瞻性收集华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院和华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院就诊孕妇信息并采集血清。入组标准:(1)孕前检查、定期产检及分娩一直在医院的产妇;(2)有完整的孕前体检、孕 10~12 周、孕 24~26 周及孕 34~36 周时血压数据;(3)孕前体检、孕 10~12 周、孕 24~26 周及孕 34~36 周时经孕妇同意采集并留存有外周血。排除标准:(1)孕前存在高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等内外科合并症等病史;(2)存在高血压家族史等情况;(3)分娩时无其他产科并发症及合并症;(4)无完整的孕前检查、定期产检及分娩时的血压数据;(5)无完整的孕前检查、定期产检及分娩时的血清标本。根据孕妇分娩时血压状态,参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[5];将所有符合入组标准和排除标准的孕妇(4 378 例)分为 GH(207 例)、PE(54 例)、健康组(4 117 例),各组随机选取 30 例产妇作为本研究最终研究对象。3 组产妇临床资料及各

阶段血液标本完整。本研究得到了华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院和华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院伦理委员会的批准。

1.2 方法 对纳入研究的产妇在孕前体检、孕 10~12 周、孕 24~26 周及孕 34~36 周时留置的血清进行测定。测定方法为双抗体两步夹心酶联免疫吸附试验(以色列 Prospec CYT-545 试剂盒),试验严格按照说明书进行。3 组产妇产检及分娩前均测量 3 次血压,取均值计算平均动脉压(MAP)[MAP=(收缩压+舒张压×2)/3]。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数表示。采用单因素方差分析比较 3 组间的差异及组内的 BAFF 值变化,3 组间两两比较采用 SNK 法,相关性分析采用多元相关分析。所有统计检验为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组产妇一般情况比较 3 组产妇未孕时的年龄、孕次、产次及体质指数(BMI)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组产妇的一般情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕次	产次	BMI(kg/m ²)
GH 组	30	27.80±2.98	2.17±1.02	1.30±0.47	29.76±2.39
PE 组	30	29.37±3.05	2.00±1.02	1.33±0.48	29.29±2.10
正常妊娠组	30	28.67±2.63	2.37±1.03	1.27±0.45	29.39±2.33

2.2 3 组产妇发现血压升高的时间、终止妊娠时间及分娩前 MAP 比较 PE 组发现高血压的时间及终止妊娠的时间均早于 GH 组($P = 0.000$),而 MAP 大于 GH 组和正常妊娠组($P = 0.000$),GH 组与正常妊娠组比较,终止妊娠时间和分娩前 MAP 比较,差异也有统计学意义($P = 0.038$)。见表 2。

表 2 3 组产妇发现血压升高的时间、终止妊娠时间及分娩前 MAP($\bar{x} \pm s$)

组别	n	发现血压升高的时间(周)	终止妊娠时间(周)	分娩前 MAP (mm Hg)
GH 组	30	35.48±2.10	38.04±1.41	110.79±4.31
PE 组	30	33.19±2.61	36.08±1.96	118.23±6.21
正常妊娠组	30	—	38.87±1.09	94.37±6.71

—:无数据

2.3 3 组产妇妊娠不同时期的血 BAFF 值 3 组产妇在非孕期 BAFF 值比较,差异无统计学意义($P = 0.429$),但在孕早期、孕中期及孕晚期,PE 组血 BAFF 值均高于 GH 组($P < 0.05$)和正常妊娠组($P < 0.01$),而 GH 组血 BAFF 值高于正常妊娠组($P < 0.05$)。3 组产妇的血 BAFF 值均随妊娠继续而逐渐下降($F = 163.845, 91.078, 255.759, P < 0.01$)。见图 1。

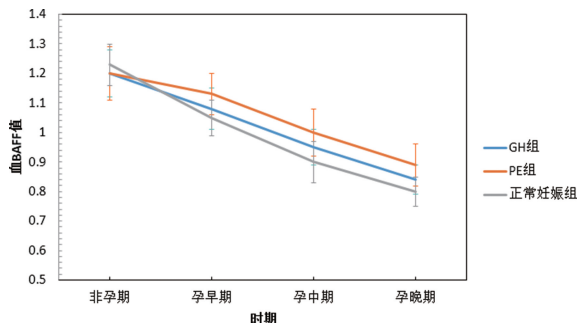


图 1 3 组产妇妊娠不同时期的血 BAFF 值

2.4 妊娠不同时期的血 BAFF 值与 MAP 的相关性 非孕期产妇血 BAFF 值与分娩前 MAP 相关性差异无统计学意义($P = 0.353$),但孕早期、孕中期及孕晚期血 BAFF 值与分娩前 MAP 均有明显相关($r = 0.589, 0.571, 0.684, P < 0.01$)。

3 讨论

妊娠被认为是“同种移植”的一种特殊情况,妊娠过程中母体与胎儿间保持着一种“免疫动态平衡”的特殊状态^[6]。在正常妊娠中,滋养细胞侵入和重塑螺旋动脉的过程在很大程度上依赖于母体免疫系统的下调,而由雌激素诱导的 B 淋巴细胞生成的下调就是这样一种适应的表现^[7]。BAFF 主要由单核细胞和中性粒细胞产生,对 B 细胞的活化、分化和存活至关重要,其水平下降可导致成熟 B 细胞的减少,而过量的 BAFF 水平则促进 B 细胞的扩增。B 细胞可通过产生自身抗体,引起产科并发症,例如流产、子痫前期、胎儿生长受限、死产和早产等^[8]。在小鼠模型中,其血清 BAFF 水平及血液和脾脏中 B 细胞的数量随着妊娠的进展而降低^[9]。JORGE 等^[10]研究提示,妊

娠晚期血清 BAFF 的中位数水平显著低于产后。本研究结果也表明,无论是正常妊娠组还是 GH 和 PE 孕妇,其 BAFF 水平都从妊娠早期开始就出现明显下降,且随着妊娠的继续而逐渐下降,提示在妊娠的开始及维持中,BAFF 下调起着重要的作用,以确保自身反应性/同种异体反应性 B 细胞的静止以维持妊娠。

HDPC 是严重影响孕产妇及围产儿健康的一组妊娠期特有疾病,一直以来被认为与母体免疫系统的失调有关。研究发现,BAFF 和 B 细胞活化对于未孕小鼠模型中血管紧张素诱导的高血压的发展是必需的,BAFF 表达的增加导致 B 细胞存活率增加,包括产生与之相关的有害的自身抗体的自身反应性 B 细胞^[11]。在小鼠中也已证实,BAFF 可促进 CD19⁺CD5⁺ B 细胞的存活^[12],并且发现外周血中这种 B 细胞亚型的水平增加^[13];而 CD19⁺CD5⁺ B 细胞产生血管紧张素 1 型受体(angiotensin type-1 receptor, AT1-AA),AT1-AA 与子痫前期和妊娠期以外的高血压病均有关,其母体激动性自身抗体与疾病严重程度相关^[14-15]。本研究结果也发现,GH 和 PE 产妇在未孕期与正常妊娠组的 BAFF 水平没有差异,但从妊娠早期开始,BAFF 水平虽然低于未孕状态,但却高于正常妊娠组,且随着妊娠的继续,差异也越来越明显,提示在 HDPC 产妇中存在其介导的免疫反应的过度激活;PE 的临床症状及对母儿的影响均较 GH 严重,血 BAFF 值 PE 组亦高于 GH 组,提示 BAFF 介导的免疫反应过度激活的程度在病情发展中也起着重要作用。

目前认为,HDPC 涉及机体多方面,存在多因素发病和多机制及多通路致病^[16];年龄大于 35 岁,孕前 BMI ≥ 24 kg/m²、HbA1c 在 6.0%~6.5%、24 h 尿蛋白和血肌酐水平较高的孕妇,容易发生妊娠期高血压疾病^[17],且具有明显的家族遗传倾向,许多基因的多态性与妊娠期高血压疾病遗传易感性密切相关^[18],也提示 HDPC 发病的多因素、多机制。但本研究在选择研究对象时排除了孕前存在高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等内外科合并症等病史及相关家族史等,以及在分娩时存在其他产科并发症及合并症的产妇,加上研究例数有限,同时也提示在无明确高危因素的情况下,不同时期 BAFF 值与分娩前 MAP 也存在明显相关。对于存在高危因素或已有慢性高血压的产妇,BAFF 的变化还需要扩大研究范围及样本量来进一步证实。

参考文献

[1] 孙毅. CD105 在妊娠期高血压发病机制的研究进展[J].

中国计划生育学杂志,2016,24(3):199-200.

- [2] STERI M, ORRÙ V, IDDA M L, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17):1615-1626.
- [3] STOH W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6):623-633.
- [4] 李林, 胡军, 谭潇. B 细胞刺激因子及其特异性受体在 ITP 发病机制中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(27):3565-3567.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):721-728.
- [6] QASIM A, BASHIR A, SAJID S et al. Women with pregnancy induced hypertension have a higher risk of developing essential hypertension—a case control study from a tertiary care center in Pakistan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66(2):179-183.
- [7] LARESGOITI-SERVITJE E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(2):247-257.
- [8] SACCONI G, BERGHELLA V, MARUOTTI G M, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(525):1-12.
- [9] LESLEY R, XU Y, KALLED S L, et al. Reduced competitiveness of autoantigen-engaged B cells due to increased dependence on BAFF[J]. *Immunity*, 2004, 20(4):441-453.
- [10] JORGE L, GERALDINE C, ANDREIA V, et al. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the postpartum period[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(3):13090.
- [11] CHAN C T, SOBEY C G, LIEU M, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5):1023-1033.
- [12] JACOB C O, PRICOP L, PUTTERMAN C, et al. Paucity of clinical disease despite serological autoimmunity and kidney pathology in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice deficient in BAFF[J]. *J Immunol*, 2006, 177(4):2671-2680.
- [13] CHAPPELL M C. Angiotensin-converting enzyme 2 autoantibodies; further evidence for a role of the renin-angiotensin system in inflammation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3):128.
- [14] STAFF A C, BENTON S J, VON DADELSZEN P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers[J]. *Hypertension*, 2013, 61(5):932-942.
- [15] JENSEN F, WALLUKAT G, HERSE F, et al. CD19⁺ CD5⁺ cells as indicators of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2012, 59(4):861-868.
- [16] 杨孜. 子痫前期多因素发病及多机制发病通路之综合征再认识[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(1):7-9.
- [17] 林彤, 陈丽红, 胡继芬, 等. 妊娠期高血压的危险因素[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(1):83-85.
- [18] 王益群. 妊娠期高血压疾病相关影响因素及对妊娠结局影响的研究[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(4):602-604.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-07-02)