

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.020

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191204.1702.026.html>(2019-12-06)

妊娠期高血压患者胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平对急性肾损伤预测价值的分析

刘瑀晗¹, 李川², 张艳宁^{2△}

(1. 锦州医科大学北部战区总医院和平分院研究生培养基地, 辽宁锦州 121001;

2. 北部战区总医院和平分院肾内科, 沈阳 110003)

[摘要] **目的** 探究妊娠期高血压患者胱抑素 C、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、内皮素-1(ET-1)水平对急性肾损伤(AKI)的预测价值。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 4 月收治的 120 例妊娠期高血压产妇作为观察组,按年龄、孕周匹配无妊娠期高血压的健康产妇 40 例作为对照组。根据疾病严重程度将观察组分为妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组 3 个亚组,各 40 例。根据是否存在 AKI 将产妇分为 AKI 组和非 AKI 组。检测并比较各组外周胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平。**结果** 观察组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 3 个亚组间胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度子痫前期组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平高于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组,轻度子痫前期组 NT-proBNP、ET-1 水平高于妊娠期高血压组($P < 0.05$)。AKI 组 24 例,非 AKI 组 96 例,AKI 组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 及肌酐水平均高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在妊娠期高血压合并 AKI 产妇中,血肌酐水平与胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 妊娠期高血压合并 AKI 产妇的胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平升高,其可用于诊断妊娠期高血压合并 AKI。

[关键词] 高血压,妊娠性;急性肾损伤;胱抑素 C;利钠肽,脑;内皮素-1**[中图分类号]** R714.25**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)02-0252-04

Predictive value of serum cystatin C, NT-proBNP and ET-1 levels in patients with gestational hypertension complicating acute kidney injury

LIU Yuhan¹, LI Chuan², ZHANG Yanning^{2△}

(1. Postgraduate Training Base, Peace Branch Hospital of North War Zone General Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Nephrology, Peace Branch Hospital of North War Zone General Hospital, Shenyang, Liaoning 110003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of cystatin C, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and endothelin-1 (ET-1) levels in patients with gestational hypertension complicating acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 120 pregnant women with gestational hypertension admitted from December 2017 to April 2019 were enrolled as the observation group. Forty normal pregnant women with no gestational hypertension were selected as the control group by age and gestational age. The observation group was divided into three subgroups of the gestational hypertension group, the mild preeclampsia group and the severe preeclampsia group with 40 cases in each group, and they were divided into the AKI group and the non-AKI group according to the presence or absence of AKI. The levels of cystatin C, NT-proBNP and ET-1 in the observation group and the control group were measured, which in the AKI group and the non-AKI group were compared. **Results** The levels of cystatin C, NT-proBNP and ET-1 in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in the levels of cystatin C, NT-proBNP and ET-1 among the three subgroups

of the observation group ($P < 0.05$). The levels of cystatin C, NT-proBNP and ET-1 in the severe preeclampsia group were higher than those in the mild preeclampsia group and the gestational hypertension group, and which in the mild preeclampsia group were higher than those in the gestational hypertension group ($P < 0.05$). There were 24 cases in the AKI group and 96 cases in the non-AKI group, the levels of cystatin C, NT-proBNP, ET-1 and creatinine in the AKI group were higher than those in the non-AKI group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In gestational hypertension complicated with AKI, creatinine level was positively correlated with cystatin C, NT-proBNP and ET-1 levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of cystatin C, NT-proBNP and ET-1 in women with gestational hypertension complicating AKI are elevated, and which could be used to diagnose gestational hypertension complicating AKI.

[Key words] hypertension, pregnancy-induced; acute kidney injury; cystatin C; natriuretic peptide, brain; endothelin-1

妊娠期高血压发生率达 4%~10%, 是产妇死亡和不良结局的主要影响因素^[1]。妊娠相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是妊娠严重并发症,也是孕产妇和胎儿死亡的重要原因^[2-3]。最近研究显示,妊娠相关的 AKI 发生率从 2003—2004 年的 1.66/10 000 增至 2009—2010 年的 2.68/10 000, 妊娠相关 AKI 发生率增加与妊娠期高血压疾病的发生率较高有关^[4]。寻找有效生物学标志物对早期诊断及预测妊娠期高血压合并 AKI 意义重大,但目前相关研究较少^[5]。本研究观察妊娠期高血压血清胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平对 AKI 的预测价值,为临床早期诊断和预测妊娠期高血压合并 AKI 提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取北部战区总医院和平分院 2017 年 12 月至 2019 年 4 月收治的 120 例妊娠期高血压产妇作为观察组。纳入标准:(1)符合妊娠期高血压相关诊断标准^[6];(2)单胎妊娠的初产妇;(3)生产时孕周 35~40 周;(4)检测相关生化指标时孕周 27~30 周;(5)病例资料完整;(6)年龄超过 18 岁;(7)获得本人知情同意。排除标准:(1)纳入研究前服用降压药、改善心功能药物;(2)合并其他妊娠相关疾病,如妊娠期糖尿病;(3)合并感染性疾病,如病毒性肝炎;(4)合并甲状腺疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、肿瘤、精神疾病、风湿免疫性疾病、心脏疾病者。按年龄、孕周匹配无妊娠期高血压的健康产妇 40 例作为对照组,既往均无高血压、肾脏、内分泌相关疾病。根据疾病严重程度将观察组分为妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组 3 个亚组,各组 40 例,分组标准参考《妊娠

期高血压疾病诊治指南(2015)》^[7]。根据是否存在 AKI 将产妇分为 AKI 组和非 AKI 组。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

抽取晨起空腹肘静脉血 5 mL,将血液标本放于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,2 000 r/min 离心 10 min,留取上清液。采用免疫比浊法检测胱抑素 C 水平,检测试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供。采用 ELISA 检测 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、人内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒由美国 R&D 公司提供。严格按操作要求对胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平进行检测,每个标本检测 3 次,取平均值。

1.2.2 观察指标

(1)观察组和对照组外周血中胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平;(2)比较妊娠高血压亚组间胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平;(3)比较 AKI 组和非 AKI 组产妇胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平,并分析妊娠高血压合并 AKI 产妇中胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平与肌酐相关性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 4 组一般资料比较

4 组盆腔手术史、流产史、生产时孕周、BMI 及年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 4 组一般资料比较($n=40$)

项目	对照组	妊娠期高血压组	轻度子痫前期组	重度子痫前期组	F	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	27.1 \pm 3.6	28.1 \pm 3.7	27.6 \pm 3.6	27.8 \pm 3.7	0.530	0.662
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.2 \pm 3.1	24.8 \pm 3.0	25.1 \pm 3.1	24.9 \pm 3.0	0.143	0.934
生产时孕周($\bar{x}\pm s$,周)	37.6 \pm 0.8	37.4 \pm 0.7	37.5 \pm 0.7	37.7 \pm 0.7	1.264	0.289
流产史[n(%)]	7(17.5)	6(15.0)	6(15.0)	5(12.5)	0.392	0.942
盆腔手术史[n(%)]	4(10.0)	4(10.0)	3(7.5)	5(12.5)	0.556	0.907

2.2 观察组和对照组胱抑素 C、NT-proBNP 及 ET-1 水平比较

观察组外周胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 妊娠期高血压亚组间胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平比较

妊娠期高血压产妇 3 个亚组间胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度子痫前期组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平高于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组($P<$

0.05),轻度子痫前期组 NT-proBNP、ET-1 水平高于妊娠期高血压组($P<0.05$),见表 3。

表 2 观察组和对照组胱抑素 C、NT-proBNP 及 ET-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组 ($n=120$)	对照组 ($n=40$)	t	P
胱抑素 C(mg/L)	1.38 \pm 0.29	1.16 \pm 0.18	4.511	0.000
NT-proBNP(ng/L)	102.40 \pm 17.50	71.20 \pm 8.40	10.850	0.000
ET-1(ng/L)	53.90 \pm 8.80	45.80 \pm 6.30	5.375	0.000

表 3 妊娠期高血压亚组间胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平比较($n=40, \bar{x}\pm s$)

项目	妊娠期高血压组	轻度子痫前期组	重度子痫前期组	t	P
胱抑素 C(mg/L)	1.25 \pm 0.20	1.28 \pm 0.27	1.54 \pm 0.29 ^{ab}	15.492	0.000
NT-proBNP(ng/L)	90.40 \pm 14.50	106.40 \pm 18.40 ^a	139.80 \pm 22.20 ^{ab}	73.190	0.000
ET-1(ng/L)	47.90 \pm 6.80	54.80 \pm 8.70 ^a	60.50 \pm 9.50 ^{ab}	22.515	0.000

^a: $P<0.05$,与妊娠期高血压组比较;^b: $P<0.05$,与轻度子痫前期组比较。

2.3 AKI 组和非 AKI 组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 及血肌酐水平比较

AKI 组 24 例,非 AKI 组 96 例。AKI 组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 及肌酐水平均高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 AKI 组和非 AKI 组胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 及血肌酐水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	AKI 组 ($n=24$)	非 AKI 组 ($n=96$)	t	P
胱抑素 C(mg/L)	1.54 \pm 0.38	1.19 \pm 0.18	6.586	0.000
NT-proBNP(ng/L)	195.40 \pm 34.50	89.60 \pm 15.40	22.542	0.000
ET-1(ng/L)	72.40 \pm 12.40	49.80 \pm 7.90	11.057	0.000
血肌酐(μ mol/L)	160.20 \pm 37.40	71.20 \pm 8.50	21.441	0.000

2.4 相关性分析

在妊娠期高血压合并 AKI 产妇中,血肌酐水平与胱抑素 C($r=0.29, P=0.42$)、NT-proBNP($r=0.32, P=0.40$)、ET-1($r=0.37, P=0.32$)呈正相关性。

3 讨论

妊娠相关的 AKI 仍然是孕产妇和胎儿死亡的重要原因。研究显示,妊娠期间 AKI 发生率增加,与妊娠时血液高凝状态、凝血因子水平增加、妊娠期间容易出现血流动力学紊乱等有关^[8]。妊娠相关的 AKI 病因复杂,临床表现不典型。妊娠期高血压合并 AKI 与先兆子痫、妊娠急性脂肪肝、HELLP 综合征和血栓性微血管病(血栓性血小板减少性紫癜、非典型溶血性尿毒综合征)表现出重叠的特征,临床诊断较为复杂^[9-10]。寻找有效生物学标志物对早期诊断和预防妊娠期高血压合并 AKI 意义重大。

NT-proBNP 是诊断心力衰竭的常见生物学标志物,其水平升高与心血管事件发生明显相关^[11-12]。NT-proBNP 也可作为多种心外疾病预后和诊断标志物,如肾功能不全、贫血及糖尿病等^[13]。肾小球滤过是 NT-proBNP 的唯一清除途径,因此肾功能也是影响外周血 NT-proBNP 水平的重要因素,当肾功能受损时,NT-proBNP 排出量减少,外周血 NT-proBNP 水平升高。已有多项研究证实,AKI 患者中血 NT-

proBNP 水平升高,NT-proBNP 水平可作为 AKI 预后和诊断的有效生物学标志物^[14]。本研究证实,妊娠期高血压产妇 NT-proBNP 水平升高,且 NT-proBNP 水平与妊娠期高血压严重程度相关。据晓敏等^[15]研究观察妊娠高血压 NT-proBNP 水平变化情况,证实妊娠高血压 NT-proBNP 水平升高,且与疾病严重程度呈正相关,与本研究结果相符。此外本研究还证实 NT-proBNP 水平与妊娠高血压合并 AKI 患者血肌酐水平呈正相关,提示 NT-proBNP 水平可用于预测妊娠期高血压产妇 AKI 的发生。

已有多项研究证实血肌酐是反映肾功能的良好指标。系统回顾和 Meta 分析显示,与血肌酐相比,胱抑素 C 在评估肾小球滤过方面具有更大的价值。胱抑素 C 是诊断 AKI 的合适的血液生物标志物,而尿液中胱抑素 C 水平也具有较高的诊断价值^[16]。NA-KHJAVEN-SHAHRAKI 等^[17]研究比较了胱抑素 C 和传统肾功能指标的价值,结果显示胱抑素 C 预测儿童 AKI 的价值较高,NAKHJAVEN-SHAHRAKI 等^[17]认为胱抑素 C 血清水平在 AKI 患者入院后 24 h 内升高,因此该生物标志物是传统肾功能指标的合适替代物。本研究也证实,胱抑素 C 在妊娠期高血压合并 AKI 外周血中升高,提示外周血中胱抑素 C 可有效诊断妊娠期高血压合并 AKI。

ET-1 属于内源性血管活性物质,可收缩血管,调节血流及血压。ET-1 是先兆子痫中血管功能的调节因子,在妊娠高血压的发生、发展中具有重要作用。研究证实,先兆子痫和存在蛋白尿的妊娠期高血压孕妇血浆 ET-1 水平明显升高^[18],与本研究结果相符。王莉等^[19]研究也发现妊娠期高血压合并 AKI 外周血中 ET-1 水平明显增加。

综上所述,妊娠期高血压合并 AKI 产妇胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平升高,且胱抑素 C、NT-proBNP、ET-1 水平与血肌酐水平相关,其可用于诊断妊娠期高血压合并 AKI。

参考文献

[1] ROBERTS C L,ALGERT C S,MORRIS J M, et al. Increased planned delivery contributes to declining rates of pregnancy hypertension in Australia: a population-based record linkage study[J]. *BMJ Open*,2015,5(10):e9313.

[2] 顾珣可,王永清. 妊娠相关急性肾损伤的研究现状[J]. *中华医学杂志*,2019,99(31):2475-2477.

[3] 高月,水华,胡洪涛,等. 妊娠相关急性肾损伤回顾性分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*,2018,39

(3):454-458.

[4] JIM B,GAROVIC V D. Acute kidney injury in pregnancy[J]. *Semin Nephrol*,2017,37(4):378-385.

[5] 李平华,宋倩,黄连铭. 血清肌酐、胱抑素 C、NGAL 检测对妊娠相关急性肾损伤诊断及预后评估的价值[J]. *中国计划生育学杂志*,2017,25(5):308-313.

[6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 高龄妇女妊娠前、妊娠期及分娩期管理专家共识(2019)[J]. *中华妇产科杂志*,2019,54(1):24-26.

[7] 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]. *中华围产医学杂志*,2016,19(3):161-169.

[8] AWOWOLE I O,OMITINDE O S,AROGUNDADE F A, et al. Pregnancy-related acute kidney injury requiring dialysis as an indicator of severe adverse maternal morbidity at a tertiary center in Southwest Nigeria[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2018,225:205-209.

[9] DE CASTRO I,EASTERLING T R,BANSAL N, et al. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications[J]. *Kidney Int*,2017,91(6):1464-1472.

[10] 冯清洲,杜娟,刘湘园. 危重症产妇发生妊娠相关性急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. *中国医师进修杂志*,2018,41(5):452-455.

[11] DIETL A,STARK K,ZIMMERMANN M E, et al. NT-proBNP predicts cardiovascular death in the general population independent of left ventricular mass and function: insights from a large population-based study with long-term follow-up [J]. *PLoS One*,2016,11(10):e164060.

[12] 金怀双,薛礼,陈鸿武. 心率变异性和 NT-proBNP 对慢性心力衰竭患者病情评估及预后的临床应用价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2019,13(1):17-21.

[13] UNTERSTELLER K,GIRERD N,DUARTE K, et al. NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2-G4[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2016,11(11):1978-1988.

[14] WANG K,LI H L,CHEN L L, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with contrast-induced acute kidney(下转第 259 页)

- link with cardio/cerebro-vascular diseases[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(5):471-481.
- [9] 袁楚婷,葛长江,赵康,等. 血清钙离子信号蛋白 STIM1、Orail、TRPC1 在急性冠状动脉综合征的作用[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(16):2394-2398.
- [10] LI J, WU W, ZHAO M, et al. Involvement of TRPC1 in Nampt-induced cardiomyocyte hypertrophy through the activation of ER stress[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(4):33-37.
- [11] ZOU G, HONG H, LIN X, et al. TRPC1, CaN and NFATC3 signaling pathway in the pathogenesis and progression of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(3):223-234.
- [12] CHEN M S, XIAO J H, WANG Y, et al. Up-regulation of TRPC1 contributes to contractile function in isoproterenol-induced hypertrophic myocardium of rat[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(4):951-959.
- [13] CAMACHO LONDONO J E, TIAN Q, HAMMER K, et al. A background Ca²⁺ entry pathway mediated by TRPC1/TRPC4 is critical for development of pathological cardiac remodelling[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(33):2257-2266.
- [14] MAISEL A S, DURAN J M, WETTERSTEN N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1):13-25.
- [15] ZHOU S L, ZHANG J, SONG T T, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for acute heart failure: a review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8):2415-2420.
- [16] MCMURRAY J J V, PONIKOWSKI P, BOLLI G B, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(1):8-17.
- [17] CLELAND J G F, BUNTING K V, FLATHER M D, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1):26-35.
- [18] LI D, LIU W, MA D, et al. An effective treatment for heart failure caused by valvular heart diseases: thoracic sympathetic block[J]. *J Invest Surg*, 2018, 31(3):236-240.
- [19] KAJIMOTO K, MINAMI Y, OTSUBO S, et al. Sex differences in left ventricular cavity dilation and outcomes in acute heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(4):477-484.

(收稿日期:2019-06-18 修回日期:2019-10-16)

(上接第 255 页)

- injury and long-term mortality in patients with heart failure and mid-range ejection fraction: an observation study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10):e6259.
- [15] 琚晓敏,郭金凤. 妊娠高血压病孕妇孕产期 NT-pro BNP 变化及相关性分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(11):1091-1093.
- [16] ZHANG Z, LU B, SHENG X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3):356-365.
- [17] NAKHJAVEN-SHAHRAKI B, YOUSEFIFARD M, ATAIEI N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels; which one works better? A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):120.
- [18] LU Y P, HASAN A A, ZENG S, et al. Plasma ET-1 concentrations are elevated in pregnant women with hypertension Meta-analysis of clinical studies[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(4):654-663.
- [19] 王莉,陈小菊,郑林媚. 妊娠期高血压患者血清 ET-1、NT-proBNP 和 NGAL 的水平变化及对早期急性肾损伤的预测价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(33):69-71.

(收稿日期:2019-06-04 修回日期:2019-08-26)