

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.000363

孕妇血清中 Chemerin 水平变化与子痫前期发病的关系与临床意义

罗小东, 董晓静, 孙江川

(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨孕妇血清中脂肪因子 chemerin 水平变化与重度子痫前期(severe preeclampsia, SPE)及子痫发病的关系及临床意义。**方法:**2011 年至 2012 年在本院分娩的 SPE 孕妇 50 例及子痫 2 例为研究组;早发型 SPE32 例,晚发型 SPE18 例,其中并发胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)12 例;选择同期妊娠结局正常孕妇 30 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组血清 chemerin 蛋白表达,分析血清 chemerin 蛋白水平变化与发病的关系。**结果:**研究组孕妇血清 chemerin 水平为(422.30 ± 60.72) ng/L 明显高于正常妊娠组(316.2 ± 47.87) ng/L,2 组比较差异有统计学意义($P=0.000$);研究组中早发型 SPE 孕妇血清中 chemerin 水平为(420.94 ± 69.71) ng/L,晚发型 SPE 孕妇为(424.89 ± 40.22) ng/L,两者比较差异无统计学意义($P=0.812$)。新生儿出生体质量研究组明显低于同期正常妊娠组,差异有统计学意义($P=0.000$),研究组中并发 FGR 孕妇血清中 chemerin 水平为(482.17 ± 52.93) ng/L,无 FGR 孕妇为(404.35 ± 50.97) ng/L,两者比较差异有统计学意义($P=0.000$)。相关分析结果显示,血清 chemerin 与收缩压、舒张压、尿素氮、肌酐、甘油三酯、低密度脂蛋白呈正相关($r=0.698, 0.654, 0.277, 0.235, 0.288, 0.475, P=0.000, 0.000, 0.012, 0.034, 0.009, 0.000$),而与高密度脂蛋白呈负相关($r=-0.396, P=0.000$),与胆固醇无相关($r=0.178, P=0.110$)。**结论:**孕妇血清中 chemerin 水平升高,可能与 SPE 及子痫发病有关,并可能影响胎儿的生长发育。

【关键词】子痫前期;chemerin;胎儿生长受限**【中图分类号】**R714.25**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-31

Changes in serum chemerin level in pregnant women with severe pre-eclampsia and eclampsia

Luo Xiaodong, Dong Xiaojing, Sun Jiangchuan

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the serum chemerin level in pregnant women with severe pre-eclampsia and eclampsia and to explore their relationship. **Methods:** Fifty patients with severe pre-eclampsia and 2 with eclampsia in Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from 2011 to 2012 were enrolled. There were 32 cases of early onset pre-eclampsia and 18 cases of late onset pre-eclampsia including 12 cases of fetal growth restriction (FGR). Thirty normal pregnant women during the same period were taken as control group. Serum chemerin level was determined by ELISA in each group. **Results:** Serum chemerin level of severe pre-eclampsia and eclampsia group (422.30 ± 60.72) ng/L was higher than that in normal group (316.2 ± 47.87) ng/L ($P=0.000$). Serum chemerin level of early onset group (420.94 ± 69.71) ng/L did not differ from that in late onset group (424.89 ± 40.22) ng/L ($P=0.812$). Serum chemerin level of FGR sub group (482.17 ± 52.93) ng/L was higher than that in non-FGR sub group (404.35 ± 50.97) ng/L ($P=0.000$). Correlation analysis showed that serum chemerin level significantly and positively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood urea nitrogen, creatinine, triglycerides and low density lipoprotein ($r=0.698, 0.654, 0.277, 0.235, 0.288, 0.475; P=0.000, 0.000, 0.012, 0.034, 0.009, 0.000$), and negative correlated with high density lipoprotein ($r=-0.396, P=0.000$). There was no correlation between serum chemerin level and cholesterol ($r=0.178, P=0.110$). **Conclusion:** The elevated serum chemerin level may contribute to the pathogenesis of severe pre-eclampsia, eclampsia and FGR, and may influence the fetal growth.

【Key words】pre-eclampsia; chemerin; fetal growth restriction

子痫前期是妊娠期特有的疾病,重度子痫前期(severe preeclampsia, SPE)是孕产妇和围产儿发病

率和死亡率升高的主要原因之一。其发病机制尚不明确,临床表现多样,这给予子痫前期的预测、预防及治疗带来一定困难。目前认为其发病可能与胎盘滋养细胞缺血、血管内皮细胞损伤及功能失调有关,而血管内皮细胞功能紊乱与血管内皮细胞的炎症反应、脂肪细胞的脂解作用以及胰岛素抵抗有关,

作者介绍:罗小东, Email: luodongcq@163.com,

研究方向:高危妊娠。

基金项目:重庆市卫生局医学科研资助项目(编号:2012-2-075)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000363.html>

chemerin是新发现的与代谢综合征有关的脂肪因子,参与调节胰岛素抵抗,在子痫前期中的作用及机制尚不清楚^[1-3]。本研究通过酶联免疫吸附试验检测 SPE 及子痫孕妇和正常妊娠妇女外周血中 chemerin 的表达水平,探讨其变化与 SPE 及子痫发病的关系,预测疾病发生和发展的程度。

1 资料与方法

1.1 临床病例资料

选择 2011 年 1 月至 2012 年 12 月在重庆医科大学第二附属医院妇产科住院的 SPE 孕妇 50 例及子痫 2 例为研究组,其中早发型 SPE(孕周<34 周)32 例,晚发型 SPE18 例,并发胎儿生长受限(fetal growth restriction,FGR)12 例;选择同期妊娠结局正常孕妇 30 例作为对照组,对照组中无 1 例 FGR。子痫前期的诊断标准参照 2002 年的美国妇产科医师协会(ACOG)制定的重度子痫前期诊断标准。血压的测定:受试者卧位安静状态下,血压由专人、专血压器(采用水银柱台式血压计)在右侧肱动脉测量坐位血压,取 2 d 内间隔 6 h 以上 2 次测量血压的平均值。

1.2 测量指标

所有纳入对象均收集相关病史,包括姓名、年龄、末次月经、孕产史、孕前体质量、身高、血压、既往史,所有病例均排除原发性高血压、心脏病、肾病、肝炎、血液系统疾病、内分泌疾病等病史,无吸烟、饮酒、输血、免疫治疗病史等。记录终止妊娠孕周及新生儿出生体质量。

1.3 标本采集

于终止妊娠前 1 d 抽取研究对象空腹 8~10 h 肘静脉血至无菌干燥试管内,用于检测血脂水平的血液采用日立-7600 全自动分析仪检测。用于 chemerin 检测的血标本在室温下放置 30 min 后 4 ℃、2 500×g 离心 15 min,分离出血清,血清保存于-70 ℃冰箱中冻存以备检测。

1.4 血清 chemerin 的检测

Chemerin 试剂盒来源:美国 Millipore 公司的人 chemerin 免疫试剂盒。血清标本检测前稀释 5 倍。批内变异 5%,批间变异 4%~6%。应用酶联免疫吸附试验方法从蛋白质水平检测 chemerin 在 SPE 及子痫孕妇和正常孕妇血清中的表达水平。

1.5 统计学分析

本组数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数±四分位数间距($M \pm Q$)表示。正态分布资料两组均值比较采用 t 或 t' 检验;非正态分布资料用 Mann-Whitney U 检验;多组均数的多重比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;相关分析采用 Pearson 相关或 Spearman 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组孕妇的一般情况

孕妇平均年龄、孕次、孕周、体质指数(body mass index,

BMI)及肌酐、尿素氮、血脂等一般情况见表 1。SPE 及子痫组孕妇和正常对照组孕妇平均年龄、孕次、孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。SPE 及 BMI 子痫组明显高于正常对照组($P<0.05$)。正常妊娠组的平均血压为(110.0/70.0±8.9/6.3) mmHg,而 SPE 及子痫组的平均血压为(166.0/114.0±8.0/7.2) mmHg。反应疾病严重程度指标收缩压、舒张压、肌酐、尿素氮在研究组中明显增高,与正常组比较差异均有统计学意义,而血脂相关指标中甘油三酯、游离脂肪酸、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)与正常组比较差异均有统计学意义。

表 1 各组孕妇一般情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of baseline data between normal pregnancy group and study group($\bar{x} \pm s$)

一般情况	正常妊娠组 (30 例)	SPE及子痫组 (52 例)	t 值	P 值
年龄(岁)	27.9±4.2	28.6±3.9	-0.836	0.406
孕周(周)	35.2±1.8	34.6±1.3	1.888	0.063
孕次	2.1±1.0	1.9±1.0	1.041	0.301
BMI(kg/cm ²)	21.9±2.2	23.2±2.1	-2.600	0.011
收缩压(mmHg)	110.0±8.9	166.0±8.0	-29.593	0.000
舒张压(mmHg)	70.0±6.3	114.0±7.2	-28.438	0.000
尿素氮	3.7±0.7	4.9±2.7	-3.090	0.002
肌酐	51.8±10.9	67.9±18.9	-4.908	0.000
甘油三酯	3.6±0.8	4.6±0.9	-4.272	0.000
胆固醇	5.2±0.9	5.3±1.1	-0.587	0.559
HDL	1.9±0.3	1.6±0.4	4.210	0.000
LDL	2.4±0.4	3.2±0.6	-6.233	0.000
游离脂肪酸	272.5±69.0	355.1±58.6	-5.300	0.000

2.2 各组孕妇血清 chemerin 水平的差异

研究组孕妇血清 chemerin 水平为(422.30±60.72) ng/L 明显高于正常妊娠组(316.2±47.87) ng/L,2 组比较差异有统计学意义($t=8.20, P=0.000$);早发型 SPE 及晚发型 SPE 与正常妊娠组比较,孕妇血清 chemerin 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);进一步研究发现早发型 SPE 孕妇血清中 chemerin 水平为(420.94±69.71) ng/L,晚发型 SPE 孕妇为(424.89±40.22) ng/L,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 各组孕妇血清 chemerin 的表达($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Chemerin level in normal pregnancy group and SPE groups($\bar{x} \pm s$)

组别	chemerin 蛋白质 (ng/L)
正常妊娠组(30 例)	316.20±47.87
早发型 SPEa(34 例)	420.94±69.71
晚发型 SPEb(18 例)	424.89±40.22
F 值	33.300
P 值	0.000

注:(1)正常对照组与 a 比较, $P=0.000$;(2)正常组与 b 比较 $P=0.000$;(3)a 与 b 比较 $P=0.812$

表 3 子痫前期及子痫孕妇临床资料及 chemerin 水平 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Chemerin level and clinical data in preeclampsia group and eclampsia group ($\bar{x} \pm s$)

组别	chemerin 蛋白质 (ng/L)	胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	游离脂肪酸 (mmol/L)
正常妊娠组	316.20 ± 47.87	5.15 ± 0.97	3.64 ± 0.83	279.70 ± 41.28
研究组不合并 FGR ^a	404.35 ± 50.97 ⁽¹⁾⁽³⁾	5.22 ± 1.09	4.33 ± 0.89 ⁽⁴⁾⁽⁶⁾	342.38 ± 49.98 ⁽⁷⁾⁽⁹⁾
研究组合并 FGR ^b	482.17 ± 52.93 ⁽²⁾	5.50 ± 1.05	5.31 ± 0.94 ⁽⁵⁾	397.50 ± 67.16 ⁽⁸⁾
F 值	53.73	0.50	16.19	27.38
P 值	0.000	0.607	0.000	0.000

注: (1) 正常对照组与 a 比较, $P=0.000$; (2) 正常组与 b 比较 $P=0.000$; (3) a 与 b 比较 $P=0.000$; (4) 正常对照组与 a 比较, $P=0.002$; (5) 正常组与 b 比较 $P=0.000$; (6) a 与 b 比较 $P=0.001$; (7) 正常对照组与 a 比较, $P=0.000$; (8) 正常组与 b 比较 $P=0.000$; (9) a 与 b 比较 $P=0.001$

2.3 各组临床资料比较

研究组新生儿出生体质量 ($2\,451 \pm 347$) g 明显低于正常妊娠组 ($2\,972 \pm 274$) g, 差异具有统计学意义 ($t=-7.048$, $P=0.000$); 进一步研究发现研究组中并发 FGR 孕妇血清中 chemerin 水平为 (482.17 ± 52.93) ng/L, 研究组无 FGR 孕妇血清中 chemerin 水平为 (404.35 ± 50.97) ng/L, 两者比较差异有统计学意义 ($t=4.599$, $P=0.000$)。研究组甘油三酯及游离脂肪酸的表达明显高于正常对照组 ($P<0.05$)。而各组间胆固醇比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.4 chemerin 与临床资料相关性研究

采用 pearson 或 spearman 相关分析, 探讨 chemerin 与病情严重程度及血脂水平的关系, 结果显示, 血清 chemerin 与收缩压、舒张压、尿素氮、肌酐、甘油三酯、LDL 呈正相关, 而与 HDL 呈负相关, 与胆固醇无相关。见表 4。

表 4 血清 chemerin 水平与一般资料及实验室资料的相关分析

Tab.4 Correlation between chemerin level and general and laboratory data

指标	r 值	P 值
收缩压	0.698	0.000
舒张压	0.654	0.000
尿素氮	0.277	0.012
尿肌酐	0.235	0.034
HDL	-0.396	0.000
LDL	0.475	0.000
胆固醇	0.178	0.110
甘油三酯	0.288	0.009
游离脂肪酸	0.405	0.000

3 讨论

Chemerin 是新近发现的脂肪因子, 不仅与肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征密切相关^[4-6]。Yamawaki 等^[7]还发现 chemerin 与血压、炎症等相关, 这提示 chemerin 可能是一种新的血压调节因子, 血清 chemerin 的表达是否参与子痫前期的发生发展, 目前在国内外的报道不多。本研究通过检测 SPE 与子痫患者的血清 chemerin 水平发现, 与正常妊娠妇女相

比, SPE 与子痫患者血清 chemerin 水平明显升高, 这与 Duan 等^[8]研究结果相似, Duan 等发现与正常妊娠相比, 血清 chemerin 水平在子痫前期患者中明显增加, 且重度子痫前期组血清 chemerin 水平明显高于轻度子痫前期组, 逐步回归分析表明, 血清 chemerin 水平与收缩压呈正相关, 而 Stepan 等^[9]同样发现孕产妇血清 chemerin 浓度在子痫前期孕妇怀孕期间和分娩后均明显增加。本研究同时观察到在 SPE 及子痫患者中反应疾病严重程度指标包括收缩压、舒张压、肌酐、尿素氮明显高于正常组, 同时血清 chemerin 与收缩压、舒张压、尿素氮、肌酐、甘油三酯、LDL 呈正相关, 反应病情指标的水平越高, 病情越重, 且血清 chemerin 也越高, 因此 chemerin 可能参与子痫前期的发生、发展, 并与疾病的严重程度相关。研究^[10-11]已经表明 chemerin 高表达时, 能够通过与其受体相结合, 诱导细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化, 激活 3T3L-1 细胞中 ERK1/2 而促进阻力血管纤维化从而促进高血压的形成, 同时 chemerin 可能通过参与机体的炎症反应, 释放大量炎症因子, 加重血管内皮损伤, 引起血管收缩, 血压升高, 因此推测 chemerin 的高表达可引起孕妇血管内皮细胞损伤, 导致 PE 的发生及一系列的临床表现, 并与疾病严重程度密切相关。

本研究进一步发现在 SPE 及子痫患者中其新生儿出生体质量为 ($2\,451 \pm 347$) g, 明显低于同孕周正常妊娠组 ($2\,972 \pm 275$) g, 差异具有统计学意义, 而且 SPE 及子痫合并 FGR 孕妇血清中 chemerin 水平为 (482.17 ± 52.93) ng/L, 明显高于未合并 FGR 孕妇血清中 chemerin 的水平 (404.35 ± 50.97) ng/L, 既往研究表明胎盘血管病变导致其血流灌注不足, 从而使与内皮细胞活化相关的物质水平升高是 FGR 发生的原因之一, 推测 chemerin 可能影响滋养细胞的侵袭性, 降低其侵入子宫蜕膜组织和螺旋小动脉能力, 造成胎盘浅着床, 进而导致胎盘缺血缺氧, 促进子痫前期的发生并导致胎儿体质量增长的

减缓,因此血清中 chemerin 水平升高越明显,越容易发生子痫前期或并发 FGR。但 Mazaki-Tovi 等的研究^[12]却表明,脐血中 chemerin 的表达与新生儿的出生体质量正相关,推测原因在于胎盘屏障可能导致母儿血中 chemerin 的水平不一致,本研究组目前正对单独的 FGR 患者与 SPE 合并 FGR 的患者血清 chemerin 进行检测,以期深入研究母血中 chemerin 水平对胎盘胎儿的影响及机制。

很多学者认为,子痫前期常伴有血脂水平的异常升高和脂质组成的改变。本研究结果提示 SPE 及子痫患者血清中甘油三酯、游离脂肪酸及 LDL 较正常妊娠孕妇增高, HDL 较正常组降低;且血清 chemerin 与甘油三酯、LDL 呈正相关,而与 HDL 呈负相关,与胆固醇无相关,说明血脂代谢失衡程度越重,血清 chemerin 水平越高, SPE 及子痫患者血脂水平发生的这种改变,可使氧化应激及炎症反应增强,造成血管内皮细胞损伤及功能障碍。进一步研究发现 SPE 患者中合并 FGR 的患者其甘油三酯及游离脂肪酸明显升高,与正常对照组及 SPE 未合并 FGR 组比较,差异均具有统计学意义,既往研究^[13]发现 chemerin 在脂肪细胞形成中起重要作用,是调节脂肪生成早期的关键步骤,同时通过影响胰岛素的合成、代谢,从而影响 NO、前列腺素 E2 的合成及脂质代谢紊乱,增加外周血管的阻力,致使血压升高。因此我们推测 SPE 及子痫孕妇血清中 chemerin 水平高于正常孕妇,可能与脂代谢紊乱有关,当 LDL 及游离脂肪酸增高, HDL 降低时可增加组织和血管内脂质的沉积,其氧化应激及炎症反应对血管起破坏作用,造成胎盘血管的损害,从而影响胎儿从母体的营养摄取,导致 FGR 的发生。在围产保健过程中,有效预测母儿不良围生结局的发生,对于指导临床决策,降低母儿子痫前期相关并发症的发生有重要意义,因此,对合并脂代谢紊乱及 chemerin 升高的患者要警惕子痫前期及 FGR 的发生,及时采取有效的预防及干预措施。本研究同时分析了 chemerin 在不同发病时间的 SPE 及子痫孕妇中的表达,早发型 SPE 孕妇血清中 chemerin 水平为 (420.94 ± 69.71) ng/L,而晚发型 SPE 孕妇为 (424.89 ± 40.22) ng/L,其血清中 chemerin 水平差异没有显著性意义,推测 chemerin 与子痫前期的发病时间无相关性,但不排除与本研究的例数较少、孕周分布不均有关,因此,孕妇血清中 chemerin 水平检测对早发型和晚发型 SPE 孕妇的发病预测是否有临床意义,还有待于进一步探讨。

综上所述,子痫前期的病因复杂,本研究证明 chemerin 与 SPE 及子痫,以及合并 FGR 关系密切,提示 chemerin 水平变化对预测 SPE 及子痫,尤其合并 FGR 可能有一定的预测价值,但是 Chemerin 及其受体的生物学功能在子痫前期中的作用机制及与发病时间是否相关,尚需要大量的临床研究去证实。

参 考 文 献

- [1] Barker G, Lim R, Rice GE, et al. Increased chemerin concentrations in fetuses of obese mothers and correlation with maternal insulin sensitivity[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(11): 2274–2280.
- [2] Lee MK, Chu SH, Lee DC, et al. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421(6): 109–115.
- [3] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells[J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2731–2740.
- [4] Ernst MC, Issa M, Goralski KB, et al. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(5): 1998–2007.
- [5] Barker G, Lim R, Rice GE, et al. Increased chemerin concentrations in fetuses of obese mothers and correlation with maternal insulin sensitivity[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(11): 2274–2280.
- [6] Röss C, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(3): 277–280.
- [7] Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 307–310.
- [8] Duan DM, Niu JM, Lei Q, et al. Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia[J]. *J Perinat Med*, 2011, 40(2): 121–127.
- [9] Stepan H, Philipp A, Roth I, et al. Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy[J]. *Regul Pept*, 2011, 168(1–3): 69–72.
- [10] Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(1): 152–157.
- [11] Lobato NS, Neves KB, Filgueira FP, et al. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway[J]. *Life Sci*, 2012, 91(13–14): 600–606.
- [12] Mazaki-Tovi S, Kasher-Meron M, Hemi R, et al. Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(5): 412.e1–10.
- [13] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 1013–1018.

(责任编辑:冉明会)