

血清胎儿血红蛋白/总血红蛋白比值作为预测子痫前期患病风险的价值

潘慧筠,袁小松,魏梓雯,蒋丽霞,张一鸣*

(南京医科大学附属常州市妇幼保健院检验科,江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:检测正常妊娠和子痫前期孕妇在早期妊娠时血清胎儿血红蛋白(HbF)、总血红蛋白(HbT)水平,探讨母血 HbF/HbT 比值是否可作为预测孕妇发生子痫前期的标志物。方法:ELISA 检测 38 例正常妊娠妇女、51 例子痫前期孕妇妊娠早期血清 HbF 和 HbT 水平,比较两组血清 HbF 和 HbT 的水平。结果:子痫前期组血清 HbF 浓度明显高于正常妊娠组[(1.41 ± 0.92) μg/L vs (0.53 ± 0.76) μg/L, $P < 0.01$];血清 HbF/HbT 明显高于正常妊娠组(0.008 1 ± 0.005 2 vs 0.002 5 ± 0.001 6, $P < 0.01$)。在妊娠早期,HbF/HbT 比值 > 0.003 0 时,预测子痫前期的敏感性为 82.4%,特异性为 78.9%。结论:妊娠早期血清 HbF/HbT 比值可以作为预测子痫前期的标志物。

[关键词] 胎儿血红蛋白;总血红蛋白;子痫前期

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)05-716-02

子痫前期(preeclampsia, PE)是导致孕产妇、胎儿及新生儿死亡的主要原因之一,其在西方国家的发病率为 2%~5%,在发展中国家可达到 10%^[1]。目前 PE 的发病机制不明,现有研究表明,血红蛋白诱导的氧化应激与 PE 的发生发展密切相关^[2]。本文观察部分正常妊娠孕妇和 PE 患者妊娠早期血清胎儿血红蛋白(HbF)和总血红蛋白(HbT)的浓度变化,探讨 HbF/HbT 比值对子痫前期患病风险的预测价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2008 年 3 月~2009 年 6 月在常州市妇幼保健院所建卡并在常州市妇幼保健院分娩的孕妇 1 863 例,其中 PE 57 例,发生率为 3.1%,确诊时平均孕周为(31.2 ± 6.9)周。其中 51 例 PE 患者孕 12~16 周血清标本无溶血。患者除外其他的妊娠合并症和并发症,PE 的诊断标准及分类参照全国高等医学院教材《妇产科学》(第 7 版)^[3]。随机选取 38 例正常妊娠的孕产妇作为对照。两组孕妇建卡时孕周均 ≤ 16 周,平均孕周(11.8 ± 2.7)周,年龄 22~30 岁,年龄、分娩时孕周无差异($P > 0.05$)。两组均为初产妇,既往无高血压、心脏病、贫血、糖尿病、自身免疫性疾病及肝肾病史。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、处理和保存

每位孕妇均在孕 12~16 周抽取外周血以检测血清 HbF 和 HbT。抽取肘静脉血 3 ml,待自凝,经离心(1 500 r/min)分离血清,置于-70℃冻存,待检。

1.2.2 血清 HbF 和 HbT 检测

采用 Olsson 等^[4]描述的酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测孕妇外周血 HbF 和 HbT 水平,每个样本均用双孔测试,HbF 和 HbT 的最小测定浓度分别是 5 ng/L 和 40 ng/L,批内和批间变异系数分别是 3.0%、8.0%和 2.5%、7.0%。

1.3 统计学方法

采用 Excel 软件和 SPSS11.0 进行统计分析,两组比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HbF 和 HbT 的水平

孕 12~16 周,PE 患者血清 HbF 的浓度明显高于对照组 ($P < 0.01$),HbT 的水平与对照组无明显差别($P > 0.05$),HbF/HbT 比值则高于对照组($P < 0.01$,表 1)。

2.2 HbF/HbT 预测子痫前期的临界值

孕 12~16 周时,HbF/HbT 比值 > 0.003 0 的 50 例孕妇中,随后发生 PE 42 例;HbF/HbT 比值 < 0.003 0 的 39 例孕妇中,未发生 PE 30 例。依据公式:敏感性即正确判断患者的率=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数)×100%;特异性即正确判断非患者的率=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%。计

[基金项目] 常州市卫生局资助项目(WZ201028)

*通讯作者,E-mail: zhangym88108181@163.com

表 1 正常妊娠及子痫前期患者孕 12~16 周 HbF、HbT 的水平

Table 1 Comparison of HbF、HbT levels between normal pregnancy and preeclampsia women

组别	n	HbF($\mu\text{g/L}$)	HbT($\mu\text{g/L}$)	HbF/HbT
正常妊娠组	38	0.53 \pm 0.76	189.70 \pm 178.80	0.002 5 \pm 0.001 6
子痫前期组	51	1.41 \pm 0.92*	174.10 \pm 70.80	0.008 1 \pm 0.005 2*

与正常妊娠组相比, * $P < 0.01$ 。

算得出, HbF/HbT 比值 $> 0.003 0$ 作为预测 PE 的临界值时, PE 的敏感性为 82.4%, 特异性为 78.9%。

3 讨论

目前, 关于 PE 的发病机制被广泛接受的是 PE 分为两个阶段: 首先是无症状阶段, 母亲-胎儿在子宫壁局部发生免疫作用, 导致组织破损和滋养层细胞侵害小动脉; 子宫螺旋动脉塑形失败从而加重胎盘灌注; 慢性缺氧或是缺氧与再氧化在绒毛间隙交替发生引发了组织氧化应激, 增加了胎盘凋亡和坏死^[5]; 其次是临床表现阶段, 当母亲的血管和免疫系统不能够处理逐渐增加的胎盘脱落碎片, 而异常表达炎症诱导因子、抗血管和血管生成因子, 致使内皮细胞机能障碍, 引发了炎症反应^[6]。然而, 两阶段之间的过渡机制仍不清楚。Olsson 等^[4]研究发现, 胎盘的缺血缺氧导致 HbF 基因表达上调, 从而引起了胎盘组织 HbF 分泌增加; 游离的 HbF 又参与了胎盘组织的氧化损伤, 导致 HbF 通过胎盘屏障进入母体外周血。外周血中游离 HbF 浓度增加引起母体全身性的氧化应激损伤, 参与了第二阶段临床症状的发生。上述研究解释了 PE 发病两阶段的衔接机制。本研究发现, PE 患者在妊娠早期阶段, 外周血中 HbF 浓度已经增加。

多标记物的联合使用大大提高了 PE 的预测价值^[7]。鉴于子痫前期的发病机制与内皮细胞机能障碍以及胎盘异常密切相关, 近年来, 从孕妇血液中寻找胎盘来源的与血管生成有关的生物标记物成为一种趋势。包括可溶性血管内皮生长因子受体 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、可溶性内皮因子 (soluble endoglin, sEng) 和胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 在内的血管生成因子之间的配对使用, 在妊娠的中晚期显示出了良好的 PE 预测效果^[8]。然而, 妊娠早期上述因子的预测效果无临床应用价值。本研究结果显示 PE 组妊娠中早期 HbF 水平升高且 HbF/HbT 的比值高于对照

组, HbF/HbT 比值 $> 0.003 0$ 时, 增加了子痫前期的患病风险。由于在血液抽样过程中, 可能发生低水平的溶血, 为了纠正来自裂解的母体红细胞的 HbF, 本研究剔除了外观有轻微溶血的 6 例 PE 患者的血清标本, 而且引入了 HbF/HbT 的比值, 最大程度上减少了由于溶血导致的假阳性的发生。然而 HbF/HbT 的预测 PE 的有效性还需要大规模前瞻性调查研究来确定。

[参考文献]

- [1] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2005, 365(9461): 785-799
- [2] Centlow M, Carninci P, Nemeth K, et al. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes [J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): 1834-1843
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 92-101
- [4] Olsson MG, Centlow M, Rutardóttir S, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidant heme scavenger alpha (1)-microglobulin in preeclampsia [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(2): 284-291
- [5] Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 4299-4308
- [6] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia [J]. Science, 2005, 308(5728): 1592-1594
- [7] Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction [J]. Prenat Diagn, 2010, 30(4): 293-308
- [8] Bersinger NA, Baumann MU, Sarberk DV. Serum markers for pre-eclampsia [J]. Mol Aspects Med, 2007, 28(2): 227-244

[收稿日期] 2011-09-15