

原因包括巨大儿、臀位、瘢痕子宫、社会因素等,非计划性剖宫产包括胎儿窘迫、持续性枕横/后位等。研究发现,A2组剖宫产率最高,高达60%,其中计划性剖宫产率为50%,A1组剖宫产率为53%,计划性剖宫产率为41%,两组均显著高于正常组($P < 0.01$)。B1组剖宫产率为50%,计划性剖宫产率为41%;B2组剖宫产率为54%,计划性剖宫产率为44%;两组均高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

妊娠期间母体为了满足胎儿的生长发育会发生各种适应性的改变,其中消化系统的改变可以增加营养物质的吸收^[7]。随着脂类物质的吸收,孕妇的血脂水平会升高。而作为血脂重要组成成分的TG也会升高。本研究发现随着妊娠时间的延长,TG水平不断升高,这与李丽等^[8]的研究报道是一致的。本研究显示妊娠中期TG水平显著高于未孕健康育龄女性(5.12 mmol/L vs. 2.25 mmol/L)^[9],正常程度的TG水平升高有助于胎儿从母体内获取,从而促进神经系统的发育及肺泡表面物质的合成。孕妇体内TG水平升高有助于胎儿的生长发育,但是当TG水平过度升高时就会对母儿产生一系列的不利影响^[10]。TG水平过高会造成孕妇血液黏稠度增加,血流阻力增加,使孕妇动脉粥样硬化的风险增加。尤其是当子宫螺旋动脉发生粥样硬化时会造成其狭窄及血流动力学改变,增加妊娠期高血压发生的风险^[11]。孕妇血脂及脂代谢异常会导致胰岛素抵抗,增加妊娠期糖尿病发生的风险。而孕妇体内持续高血糖状态可影响胎儿体内胰岛素水平,从而加速胎儿体重的增加^[12]。本研究显示,妊娠期TG水平过高及持续时间长会增加妊娠期糖尿病及巨大儿的发病率。由于TG升高的孕妇妊娠合并症发生的风险更大,所以该人群剖宫产率也更高。

回顾既往研究,多是关注妊娠晚期TG水平与妊娠期并发症及妊娠结局之间的关系^[13]。而本研究则根据妊娠分期,分别研究不同时期TG升高及持续时间与妊娠期并发症及妊娠结局之间的关系,并发现妊娠期TG升高及异常持续时间与妊娠期糖尿病及巨大儿的发生风险相关。本研究有助于提

示临床医生应注重妊娠期TG指标的变化趋势,做好妊娠期并发症的防治工作。

总之,妊娠期适当的TG升高是妊娠所必需的,有利于胎儿的生长发育。但是当其过度升高或升高持续时间过长时可以增加孕妇合并妊娠期并发症发生的机率并增加新生儿出生体重及剖宫产率。

[参考文献]

- [1] SHI A, WEN J, LIU G, et al. Genetic variants in vitamin D signaling pathways and risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):67788-67795
- [2] 狄英波. 血清胆固醇、总胆红素、尿酸和尿微量蛋白在妊娠期糖尿病中的临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 29:1180-1181
- [3] 周玲,王莉,张妍,等. 孕妇血脂水平与巨儿的关系[J]. *中国妇幼保健研究*, 2018, 6(1):23-27
- [4] 金晶,芮璨,陈敏,等. 妊娠期糖尿病合并巨大儿100例临床分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(4):492-494
- [5] 周小钰. 妊娠期血脂水平与GDM及巨大儿分娩率的相关性分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2018, 2(1):38-41
- [6] 方玉萍,龚明霞. 妊娠早期甘油三酯与妊娠并发症及妊娠结局之间的关系[J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 12(2):179-181
- [7] 范玲,吴连方. 妊娠期各重要系统的生理变化[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(6):341-342
- [8] 李丽,黎曼依,张倩. 妊娠中晚期血脂检测及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(15):1613-1614
- [9] 张丽娜,吕时铭. 育龄妇女正常月经周期中部分脂代谢指标的变化研究[J]. *放射免疫学杂志*, 2006, 19(3):235-237
- [10] 刘文兵. 妊娠期高血压疾病临床特点分析[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(1):35-38
- [11] ARAUJO JUNIOR E, PEIXOTO A B, ZAMARIAN A C, et al. Macrosomia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 38(1):83-96
- [12] 庄晶,王慧艳,戴岭,等. 妊娠中期糖化血红蛋白对正常空腹血糖妊娠期糖尿病的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(4):559-562
- [13] 张丽,周新灵,田玉,等. 高胆固醇血症与妊娠期糖尿病关系的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(16):1888-1889

[收稿日期] 2019-05-13

· 临床研究 ·

寻常型银屑病炎性标志物与动脉硬化的相关性分析

胡佳¹, 杨莉佳¹, 秦 娴², 董 赞³¹南京医科大学附属无锡第二人民医院皮肤科, ²心血管内科, 江苏 无锡 214002; ³南京中医药大学无锡附属医院病理科, 江苏 无锡 214071

[摘要] 目的:探讨寻常型银屑病患者的炎症状态与心血管动脉硬化发生的相关性。方法:选择57例住院寻常型银屑病患者为研究组,57例健康体检者为对照组,测定两组对象血清中炎性标志物超敏感C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的水平,并分别测算两组肱动脉血流介导的舒张(flow-mediated dilation, FMD)值,以及测量颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)。结果:研究组血清炎性标志物水平显著高于对照组($P < 0.01$);研究组FMD、IMT异常率显著高于对照组($P < 0.05$);研究组FMD值与炎性标志物水平负相关(均 $P < 0.05$),颈动脉IMT与炎性标志物浓度正相关(均 $P < 0.05$)。结论:寻常型银屑病住院患者的系统高炎症反应状态可能是心血管动脉硬化发生发展的促进因素。

[关键词] 寻常型银屑病;炎性标志物;动脉硬化**[中图分类号]** R329.26**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2020)02-272-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20200226

近年对银屑病这一临床难题的研究已不再只聚焦于皮肤局部,共患病研究中有学者发现银屑病患者心肌梗死、肺栓塞、脑血管病等发生率较其他皮肤病高1.2倍。流行病学调查显示银屑病患者心血管事件发生率偏高,是银屑病患者死亡的主要原因^[1]。参照动脉粥样硬化发病的“损伤-反应”假说^[2],银屑病的炎症状态应是引起患者发生心血管病理改变的核心环节。因此,本研究收集本院寻常型银屑病住院患者资料,选取了具有代表性的炎性标志物超敏感C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1),测定其血清浓度,与反映心血管动脉硬化早期状态的肱动脉血流介导的舒张(flow-mediated dilation, FMD)值以及颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)进行相关性分析,旨在探讨银屑病的炎症反应与心血管动脉硬化发生发展间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

入选标准:2018年6月—2019年2月在无锡市第二人民医院住院的寻常型银屑病患者57例为研

究组,男43例,女14例,年龄(49.90±8.10)岁(22~68岁);门诊健康体检者57例为对照组,男42例,女15例,年龄(48.97±7.41)岁(24~64岁)。两组年龄、性别具可比性。排除标准:已有明确心脑血管疾病病史者、代谢综合征、肝肾功能不全、吸烟酗酒、传染病活动期及癌症患者。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 炎性标志物测定

采受试者外周静脉血,离心后提取上清液存于-20℃冰箱。用ELISA法、上海恪敏生物提供的试剂盒测定血清hs-CRP、IL-6、sICAM-1浓度。

1.2.2 肱动脉FMD功能测试

嘱受试者提前1d避免摄入脂餐、烟酒、咖啡等刺激类饮食。血管内皮功能检测仪固定于受试者右臂(UNEXEF38G,日本),先测量安静血压,在右上臂肘关节上方3~5cm肱动脉内中膜测得基础内径值。固定检测探头再加压50mmHg,维持5min后放气,测出放气后2min以内最大内径值。计算并记录FMD值=(最大内径-基础内径)÷基础内径×100%。FMD<5%判为异常。

1.2.3 颈动脉IMT测定

选定同1名资深超声科医师用10MHz探头

(GE Vivid 7, 美国)纵切测量两侧颈动脉内中膜最大值,6次测量后计算平均值并记录。颈动脉IMT \geq 1.0 mm为内膜增厚(即内膜厚度异常)。

1.3 统计学方法

符合正态分布的定量指标以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验。计数资料用百分率表示,比较用 χ^2 检验。相关性分析用Spearman法。使用SPSS22.0统计软件, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 银屑病患者研究组与健康对照组炎症标志物、肱动脉FMD和颈动脉IMT测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	sICAM-1(μ g/L)	FMD(%)	IMT(mm)
研究组	57	7.37 \pm 4.31	25.37 \pm 11.91	634.36 \pm 139.32	3.03 \pm 0.83	0.92 \pm 0.33
对照组	57	3.35 \pm 0.97	7.85 \pm 0.50	352.13 \pm 37.01	5.54 \pm 0.78	0.68 \pm 0.11
t 值		5.289	9.121	9.448	16.811	4.428
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

0.523, P 值分别 < 0.05 和 < 0.01)。

2.3 研究组与对照组间肱动脉FMD、颈动脉IMT异常率分析

研究组中14例(24.56%)FMD值异常,对照组中5例(8.77%)FMD值异常,研究组异常率也显著高于对照组($\chi^2=5.12, P < 0.05$)。研究组中有11例(19.30%)被判为颈动脉IMT异常,对照组有3例(5.26%)达到IMT异常,研究组异常率显著高于对照组($\chi^2=5.21, P < 0.05$)。

2.4 研究组中炎症标志物与肱动脉FMD值、颈动脉IMT的关联性分析

经Spearman法进行相关性分析,研究组FMD值与hs-CRP、IL-6、sICAM-1水平呈负相关(r 值分别为-0.297、-0.463、-0.312, P 值分别 < 0.05 、 < 0.01 、 < 0.05)。研究组颈动脉IMT与hs-CRP、IL-6、sICAM-1水平呈正相关(r 值分别为0.451、0.433、0.306, P 值分别 < 0.01 、 < 0.01 、 < 0.05)。

3 讨论

学界仍有部分观点认为银屑病与心脑血管疾病存在某些共同易感基因,从而导致了银屑病患者动脉硬化的高发病率^[3]。但在其他免疫性疾病研究中,如强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮患者中同样出现相较健康人群更高的动脉粥样硬化罹患率。甚至在一些慢性感染性疾病如慢性牙周炎、幽门螺杆菌感染中也看到更显著的动脉粥样硬化发生率,上述现象都不能用基因的观点解释,而炎症贯穿了动脉硬化发生、发展的始终。

银屑病皮损的组织切片中可见表皮Munro小脓

2 结果

2.1 两组间血清炎症标志物比较

研究组患者血清hs-CRP、IL-6、sICAM-1含量均高于对照组,差异均具有统计学意义(表1)。

2.2 研究组中炎症标志物之间的关联性分析

经Spearman相关性分析,研究组血清hs-CRP与IL-6、sICAM-1均呈正相关(r 值分别为0.338和

肿(实质为大量中性粒细胞聚集),真皮毛细血管周边单一核细胞浸润,均提示局部炎症反应活化。银屑病皮损真皮内部分树突状细胞激活迁移,至哨位淋巴结抗原呈递至T细胞^[4],后者随血迁移并释放出多种炎症细胞因子。这些炎症细胞因子在循环内浓度逐渐提升,血管的损伤开始于界面位置的内皮细胞。我们推测银屑病患者因存在持续炎症反应状态,故心血管系统出现明显疾病症状以前,微观上已存在血管顺应性降低乃至血管内膜增厚的病理生理状态。

CRP被认作是全身急性炎症反应的非特异指标,而在中度、重度寻常型银屑病中,CRP的升高与疾病严重程度显著相关,治疗有效则可见CRP水平下降^[5]。通过改进检测手段,hs-CRP比普通CRP更灵敏稳定,临床上多使用其评估患者发生心血管事件的危险程度,并协助判断急性心肌梗死患者的预后等。CRP主要产生激活补体途径、诱导黏附分子等作用,造成细胞毒效应损伤内皮细胞,损伤的结果致使内皮细胞对扩血管物质反应减弱、动脉内膜厚度增厚^[6]等。

IL-6为前炎症细胞因子,升高较CRP早,又可刺激CRP生成。IL-6通过触发Ras/Raf/MEK/ERK、PI3K/Akt及JAK/STAT途径促进炎症反应。在此基础上,IL-6还可改变淋巴细胞流变学特征,使之易于附着在血管内壁,增强血管腔内的阻力^[7],并引起血管内皮损伤。

ICAM-1隶属于黏附分子超家族,也是一种促炎因子,sICAM-1是从血管内皮细胞脱落后的ICAM-1可溶解形式,故在已有损伤的血管内皮细胞上丰富

表达。ICAM浓度升高,一方面使得淋巴细胞与内皮细胞间黏附加深,另一方面有助于淋巴细胞渗入血管内皮下。淋巴细胞在内皮组织下增聚后,微血管管内空间缩小,局部微循环发生障碍。活化淋巴细胞释出氧自由基等加剧血管内皮损伤,致血管壁微观结构改变^[8]。

本文观察到研究组银屑病患者血清中炎症标志物 hs-CRP、IL-6 以及 sICAM-1 三者浓度均有不同程度的升高,与对照组差异有统计学意义,表明银屑病患者处于系统性炎症反应中。研究组患者3个炎症标志物间都呈正相关性,证明三者在炎症级联放大中的作用。

现有的无创检测手段并不能直观检查出心脑血管系统的早期变化,但冠脉造影、血管成像技术不适合对无临床表现的患者做筛查。本研究中,选择FMD、颈部IMT临床操作相对便捷,仍不失参考价值。FMD因准确、可再现性的特点成为最常用的血管内皮功能替代检测策略。肱动脉与冠状动脉内皮功能的变化情况接近,因此肱动脉可作为观察心脏冠状动脉情况的窗口^[9]。颈动脉IMT不仅能观察到颈部血管内壁的形态改变,而且能反映全身动脉硬化程度。研究显示,无冠脉病变者颈部IMT值更低,颈动脉斑块与颈动脉IMT结合考察具有较高的心血管事件预测能力。在本研究中,银屑病患者组肱动脉FMD降低、颈动脉IMT增厚,从侧面反映这些患者心脑血管系统存在血管内皮功能障碍、血管顺应性降低以及血管内膜增厚的早期病理状态,该类异常发生率与对照组相比具有显著性差异。在进一步相关性分析中,研究组FMD值、颈动脉IMT值分别与血清炎症标志物均呈负相关与正相关。由于本研究在对象选择时,已经除外了明确心脑血管疾病病史,同时也剔除了代谢综合征、烟酒等动脉硬化独立危险因素,因此能显示银屑病患者炎症反应状态与病理性改变的发生发展相关。

本研究以寻常型银屑病住院患者作为观察对象,因此不能除外部分银屑病患者急性进展期中皮损发生细菌感染引起一过性的炎症标志物升高。对此,参考国外学者的大样本队列研究^[10]发现,重度寻常型银屑病患者心血管事件发生率较健康者增加约40%,同比关节病型银屑病患者发生率则增加20%,说明无论是否存在皮肤细菌感染,均不影响炎症与心血管事件发生的关联性。本文未能阐

明一过性感染性炎症或持续存在的非感染性炎症二者之中孰为引发心血管事件的更关键因素,也未引入性别因素、银屑病病程、银屑病皮损面积和严重程度等变量分层分析,这些都有待在今后的研究中继续扩大样本深入分析。

综上所述,本研究提示需进一步关注银屑病患者伴发心脑血管疾病的可能,即使未出现显著临床症状,也要争取早期发现预兆,必要时跨学科诊治,以期最大程度改善银屑病患者生活质量、降低病死率。

[参考文献]

- [1] EGEBERG A. Psoriasis and comorbidities. Epidemiological studies[J]. Dan Med J, 2016, 63(2): 1-11
- [2] ROSS R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126
- [3] GELFAND J M, MEHTA N N. Aortic valve stenosis: a new cardiovascular comorbidity of psoriasis? [J]. Eur Heart J, 2015, 36(32): 2134-2135
- [4] 陈云刘, 何焱玲. 树突状细胞在银屑病发病中的作用 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018(2), 223-226
- [5] BEYGLI S, LAJEVARDI V, ABEDINI R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(6): 700-711
- [6] 李琳, 朱慧娟, 杨彬, 等. 长链非编码RNA ASO3973 调控内皮细胞IL-6和ICAM-1的基因表达 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018(2), 2433-2437
- [7] HARTMAN J, FRISHMAN W H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy [J]. Cardiol Rev, 2014, 22(3): 147-151
- [8] YANG J X, PAN Y Y, GE J H, et al. Tanshinone II A attenuates TNF- α -induced expression of VCAM-1 and ICAM-1 in endothelial progenitor cells by blocking activation of NF- κ B [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(1-2): 195-206
- [9] 孙金孝, 王小娟, 陆继强, 等. 原发性高血压合并脂肪肝患者肝前脂肪层厚度与颈动脉内-中膜厚度的相关性研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(3): 343-347
- [10] OGDIE A, YU Y, HAYNES K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 326-332

[收稿日期] 2019-06-17