

妊娠高血压综合征孕妇围产期血浆 D-二聚体、T 淋巴细胞亚群与 C-反应蛋白的动态变化及其关系研究

钟晓红

中国人民解放军第一六三医院检验科 湖南长沙 410003

摘要:目的 探讨妊娠高血压综合征孕妇围产期血浆D-二聚体(D-D)、T淋巴细胞亚群与C-反应蛋白(CRP)的动态变化及其相关性。**方法** 选取妊高征孕妇120例, 设为妊高征组; 另选取健康孕妇60例, 设为对照组。检测两组孕妇分娩前、分娩后第3d血浆D-D, CD_3^+ 及 CD_4^+ 、 CD_8^+ T淋巴细胞亚群的百分率及CRP水平, 并对妊高征孕妇血浆学指标进行相关性分析。**结果** 对照组分娩前、分娩后第3d血浆D-D、T淋巴细胞亚群与CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。分娩前, 妊高征组血浆D-D、CRP、 CD_4^+/CD_8^+ 均高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。分娩后第3d, 妊高征组中D-dimer、CRP则显著降低($P<0.05$), CD_4^+/CD_8^+ 显著增加($P<0.05$); 但均高于对照组 ($P<0.05$)。对妊高征组孕妇血浆学指标进行Pearson相关分析, 显示血浆D-D、CRP、 CD_4^+/CD_8^+ 指标间两两呈正相关($r_{D-D-CRP}=0.62$, $r_{D-D-CD_4^+/CD_8^+}=0.47$, $r_{CRP-CD_4^+/CD_8^+}=0.52$, $P<0.01$)。**结论** 妊娠高血压综合征孕妇围产期血浆D-二聚体、T淋巴细胞亚群与C-反应蛋白水平较高, 分娩前后均高于健康妊娠孕妇水平, 且三指标间两两呈正相关, 这提示妊娠高血压综合征的发生发展是多因素参与的复杂过程, 其中免疫、炎症反应、血管内皮细胞损伤、凝血 / 纤溶系统活性失衡等病理过程可能是同步发生且相互影响的。

关键词:妊娠高血压综合征; 围产期; 凝血 / 纤溶系统; 免疫炎症反应

Dynamic changes and relationship study on plasma D-dimer, T lymphocyte subsets and C-reactive protein in pregnant women with pregnancy-induced hypertension during perinatal period

Zhong Xiaohong

Clinical laboratory of PLA's 163 hospital, Changsha Hunan 410003

Abstract:Objective: To explore the dynamic changes and correlation on plasma D-dimer(D-D), T lymphocyte subsets and C- reactive protein(CRP) in pregnant women with pregnancy-induced hypertension (PIH) during perinatal period. **Methods:** 120 pregnant women with PIH were selected as PIH group, and 60 healthy pregnant women were selected as control group. Plasma D-D, CD_3^+ , CD_4^+ and CD_8^+ T cell lymphocyte subsets and CRP level were detected before and 3d after delivery, and correlation was analyzed between above indicators. **Results:** There was no statistical difference on plasma D-D, T lymphocyte subsets and CRP before and 3d after delivery in control group ($P>0.05$). Before delivery, PIH group's plasma D-D, CRP and CD_4^+/CD_8^+ were all higher than those in control group($P<0.01$ or $P<0.05$). 3d after delivery, PIH group's plasma D-D and CRP were both decreased($P<0.05$), and CD_4^+/CD_8^+ were increased($P<0.05$), yet they were all higher than those in control group($P<0.05$). Above indicators in PIH group were analyzed by *Pearson* correlation, and showed that they were both positive correlation with each other($r_{D-D-CRP}=0.62$, $r_{D-D-CD_4^+/CD_8^+}=0.47$, $r_{CRP-CD_4^+/CD_8^+}=0.52$, $P<0.01$). **Conclusion:** Plasma D-D, T lymphocyte subsets and CRP in pregnant women with PIH during perinatal period is high, and is higher than healthy pregnant women before and after delivery, and there is positive correlation with each other among the indicators, so it suggests PIH's occurrence and development is complex process involving multiple factors, including the pathological process of immune, inflammatory reaction, vascular endothelial cells' injury, coagulation / fibrinolytic system imbalance and so on, and it maybe synchronized and is interactional process.

作者简介:钟晓红 女 本科 毕业于第三军医大学, 主管技师, 研究方向临检, 现为长沙解放军第 163 医院检验科临检组组长

Keyword: pregnancy-induced hypertension syndrome, perinatal period, coagulation / fibrinolytic system, immune and inflammatory reaction

妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)简称妊高征, 是妊娠期孕妇的特异性并发症, 严重威胁孕产妇及围产儿的生命安全。孕妇产后 20 周后出现以高血压、蛋白尿及水肿为特征的多脏器功能损害^[1]。目前, 妊高征的发病机制尚不清楚, 病理生理变化在于包括脐动脉在内的全身小血管痉挛, 脏器血液灌流减少^[2]。文献^[3]研究及临床实践均发现, 妊高征孕妇不仅存在血流动力学障碍, 复杂的免疫、炎症过程亦参与了病变的发生发展过程, 包括多种免疫活性细胞、趋化因子、炎症因子、凝血因子等。目前文献研究多集中于血流动力学方面, 关于免疫、炎症因子的研究较少, 缺乏围产期的动态研究。基于此, 本文通过监测妊高征孕妇围产期血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)、T 淋巴细胞亚群与 C-反应蛋白(CRP)水平, 分析了三者的动态变化, 探讨了相互之间的关系, 现报道如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料 于 2012 年 1 月~2013 年 12 月间在本院产科选取妊高征孕妇 120 例, 设为妊高征组。纳入标准: ①临床表现及辅助检查结果均符合《妇产科学》^[4]第 7 版关于妊高征的诊断; ②围产期孕妇, 并在本院产科行择期剖宫产或经阴分娩; ③孕 36~42 周; ④近 2 周未采取药物治疗。排除标准: ①近期感染孕妇; ②免疫性疾病、血液系统疾病; ③其他妊娠合并疾病; ④严重的心肝肾等脏器功能不全、肿瘤及其他合并症患者。120 例孕妇年龄 21~37 岁, 平均(26.0±3.1)岁; 孕 32~41 周, 平均(35.5±3.0)周。参照妊高征组孕妇分娩方式、孕周等, 另于同期在本院产科控制性选取健康围产期孕妇 60 例, 设为对照组。年龄 20~39 岁, 平均(25.3±3.3)岁; 孕 35~42 周, 平均(37.2±2.7)周。本研究经医院伦理委员会批准, 所有孕妇均自愿参加本研究, 并签署知情同意书。两组孕妇的年龄、孕周等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 两组孕妇分别于入院次日(分娩前)和分娩后第 3d 清晨空腹状态下抽取肘静脉血 6ml, 分别注入 3 个含枸橼酸钠的抗凝管中, 静置 30min 后、3000r/min 离心 10 min, 分离血浆待检。

1.2.2 检测方法 应用 SF-8100 全自动血凝仪及配套原装试剂以免疫比浊法检测血浆 D-二聚体; 应用 EPICS-XL 型流式细胞仪以间接免疫荧光法检测血浆 T 淋巴细胞亚群(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺) 的百分率; 应用 BS-800M 全自动生化仪以乳胶增强免疫比浊法定量法检测 CRP 水平; 严格按规程进行操作, 试剂均在有效期内使用。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用非配对 t 检验, 对两个正态分布的连续变量间相关关系检验采用 *Pearson* 直线相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆学指标比较 对照组分娩前、分娩后第 3d 血浆 D-dimer、T 淋巴细胞亚群与 CRP 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。分娩前, 妊高征组血浆 D-dimer、CRP、CD₄⁺/CD₈⁺均高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。分娩后第 3d, 妊高征组血浆 D-dimer、CRP 则显著降低($P<0.05$), CD₄⁺/CD₈⁺显著增加($P<0.05$); 但均高于对照组 ($P<0.05$)。

表 1 两组分娩前、分娩后第 3d 血浆 D-D、T 淋巴细胞亚群与 CRP 水平比较(n, $\bar{x} \pm s$)

组别	D-dimer (mg/L)	CRP (mg/L)	T 细胞亚群		
			CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
对照组 分娩前	1.22±0.13	2.95±1.43	43.28±4.03	29.24±4.86	1.48±0.26

(n=60)	分娩后第 3d	1.16±0.10	2.10±0.81	40.25±2.81	26.73±3.89	1.51±0.29
观察组	分娩前	3.96±0.40 ^a	4.37±1.62 ^a	42.87±3.96	25.17±3.24	1.70±0.28a
(n=120)	分娩后第 3d	2.10±0.28 ^{ac}	3.11±1.23 ^{ac}	44.58±4.02	24.82±3.23	1.79±0.25ac

注：妊高征组与对照组相应时点比较，^a $P<0.05$ ；各组内分娩后第 3 天与分娩前比较，^c $P<0.05$

2.2 相关分析 对妊高征组孕妇血浆 D-D、CRP、CD₄⁺/CD₈⁺ 指标间两两进行 *Pearson* 相关分析，结果显示血浆 D-D、CRP、CD₄⁺/CD₈⁺ 指标间两两呈正相关($r_{D-D-CRP}=0.62$, $r_{D-D-CD_4^+/CD_8^+}=0.47$, $r_{CRP-CD_4^+/CD_8^+}=0.52$, $P<0.01$)。

3 讨论

妊高征是在多种因素共同作用下所致严重多脏器功能受损的妊娠并发症，其病理过程包括全身小血管痉挛、血管内皮细胞损伤、凝血 / 纤溶系统活性失衡、血小板激活、微血管内血小板聚集和血栓形成^[5-6]。生理状态下，机体凝血系统和纤溶系统处于一种动态平衡，妊娠时则处于高凝状态和高纤溶的动态平衡，这就为产后快速、有效止血提供了物质基础。妊高征时由于血管内皮细胞损伤、炎症介质的释放等因素的影响，机体原有的动态平衡难以维系，凝血占据优势导致机体容易诱发 DIC，进而启动继发性纤溶活动以清除血栓，在血流动力学指标方面表现为血浆中 D-D 含量增多^[7]，因而更具有血栓形成倾向或出血倾向。在机体免疫防御方面，T 淋巴细胞亚群是主要的构成体系，其中 CD₃⁺T 淋巴细胞为总 T 淋巴细胞，包括辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞 2 个主要亚群，其中 CD₄⁺T 淋巴细胞表征辅助性 T 细胞亚群，其主要功能为调节免疫反应的活性；CD₈⁺T 淋巴细胞表征抑制性 T 细胞亚群，能抑制 B 淋巴细胞产生抗体，抑制细胞毒性 T 细胞的杀伤功能。生理状态下，CD₄⁺T 淋巴细胞、CD₈⁺T 淋巴细胞亚群之间亦处于动态平衡；生殖免疫学认为妊娠是一种成功的自然同种异体移植，妊娠妇女 CD₈⁺T 淋巴细胞亚群占据优势，机体多处于轻微的免疫抑制状态^[8]；妊高征则进一步加剧了免疫抑制状态，在化验指标上则表现为 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平的升高。妊高征孕妇因高血压、小血管痉挛、血管内皮细胞损伤，以及血小板激活、微血管内血小板聚集和血栓形成等因素的影响，机体始终处于损伤-修复的炎症反应过程中，因而通过一系列级联反应刺激肝细胞产生 CRP，CRP 是最敏感的炎症反应的标志物之一^[9]，其水平反应了妊高征孕妇的炎症反应状态。

本文研究结果显示，对照组分娩前、分娩后第 3d 血浆 D-D、T 淋巴细胞亚群与 CRP 水平改变无统计学差异。尽管剖宫产或经阴分娩对产妇而言是一个具有较大影响的过程，在短时过程中，产妇的血压、心率以及其他血流动力学指标，与激素水平可能发生较大水平的波动，但这种波动可能是一过性或短时限的。本研究结果显示，分娩后第 3d 血浆 D-D、T 淋巴细胞亚群与 CRP 水平基本恢复至分娩前水平，表明健康妊娠孕产妇在围产期间血流动力学、免疫学及炎症指标方面可能出现短时剧烈波动，但在短期内即恢复至分娩前水平，基本可以认为比较稳定。分娩前，妊高征组血浆 D-D、CRP、CD₄⁺/CD₈⁺ 均高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)，表明妊高征组孕妇存在高凝状态、免疫抑制和炎症损伤修复，血流动力学改变可以从妊高症的病理生理机制给予解释，由于妊高征孕妇全身小血管痉挛，导致患者血管内皮损伤、血细胞也受到不同程度的损伤和破坏，血小板激活，血液呈高凝状态。全身小血管痉挛不仅导致组织器官内血管内皮细胞和血细胞损伤，亦可导致组织器官的微小损伤，进而引发炎症反应；至于 CD₄⁺/CD₈⁺ 的变化可能亦与妊高征孕妇全身小血管痉挛、高凝状态、组织细胞损伤具有相关性。分娩后第 3d，妊高征组血浆 D-dimer、CRP 则显著降低($P<0.05$)，CD₄⁺/CD₈⁺ 显著增加($P<0.05$)，但均高于对照组相应时点各指标水平($P<0.05$)，这表明妊高征组孕妇分娩后其高凝状态、免疫抑制和炎症损伤修复得到一定的缓解，但仍高于健康妊娠孕妇产后水平，其恢复可能需要一定的时间。进一步的相关分析表明，妊高征组孕妇血浆 D-D、CRP、CD₄⁺/CD₈⁺ 指标间两两呈正相关，这表明高凝状

态、免疫抑制和炎症损伤均可能参与了妊高征孕妇病理损伤的过程。本文结果与类似文献^[3,9,10]研究是基本一致的。本文对围产期妊高征孕妇的血凝、免疫与炎症指标进行了动态监测比较,但由于术后产妇住院时间所限,本文未对术后多个时间点进行相关指标的检测;另外,因妊高征孕妇经阴分娩的例数较少,本文未探讨不同分娩方式对研究指标的影响。

妊娠高血压综合征孕妇围产期血浆D-二聚体、T淋巴细胞亚群与C-反应蛋白水平较高,分娩前后均高于健康妊娠孕妇水平,且三指标间两两呈正相关,这提示妊娠高血压综合征的发生发展是多因素参与的复杂过程,其中免疫、炎症反应、血管内皮细胞损伤、凝血/纤溶系统活性失衡等病理过程可能是同步发生且相互影响的。

参考文献:

- [1]付玉芬.妊娠高血压综合征防治方法对母婴预后的影响[J].国际医药卫生导报,2011,17(18):2263-2265.
- [2]马晓红,王立敏,栾韶勇,等.妊娠高血压综合征孕妇小于胎龄儿内分泌因子水平的变化[J].中国小儿急救医学,2012,19(6):615-616.
- [3]冯志敏,许文,何一川,等.妊娠高血压综合征患者凝血四项和D-二聚体检测分析[J].中国实用医刊,2011,38(12):41-43.
- [4]乐杰. 妇产科学[M].(第7版).北京:人民卫生出版社,2008:236-237.
- [5]Yamada T, Ishikawa S, Kataoka S, et al. Coagulation/fibrinolysis and laboratory characteristics of pregnant women with severely depressed antithrombin activity[J].Hypertens Pregnancy,2013,32(3):235-244.
- [6]Wang L, Liu ZQ, Huo YQ, et al. Change of hs-CRP, sVCAM-1, NT-proBNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifedipine[J].Asian Pac J Trop Med, 2013,6(11):897-901.
- [7]罗颀, 陈慧芳, 师妍.孕妇血浆D-D 浓度与妊娠高血压综合征的相关分析[J].放射免疫学杂志, 2013,26(2):246-247.
- [8]孙君重,肖文华,于力. CD4⁺T 淋巴细胞功能研究新进展[J].中国实验血液学杂志, 2010,18(2): 544-548.
- [9]罗俭权,杨家城,李竞春,等.妊娠高血压综合征患者的同型半胱氨酸与超敏C反应蛋白检测水平的相关性探讨[J].国际医药卫生导报,2013,19(12):1835-1837.
- [10]李三中.妊娠高血压疾病妇女D-二聚体及凝血指标检测的意义[J].国际检验医学杂志, 2010,31(4): 386-387.