

## 45 例早发型子痫前期患者血清 chemerin、CRP 的变化及其意义\*

罗小东,董晓静,周瑾,孙江川<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

**摘要:**目的 探讨血清 chemerin 及 C 反应蛋白(CRP)在不同体质量指数(BMI)早发型子痫前期患者血清中的表达及意义。方法 选取该院早发型子痫前期(PE)患者 45 例作为研究组,其中轻度 PE(MPE)组 28 例,重度 PE(SPE)组 17 例;30 例妊娠结局正常孕妇作为对照组。检测不同 BMI PE 患者及健康孕妇血清 chemerin、CRP 蛋白及血脂水平。结果 MPE 组与 SPE 组的 chemerin 蛋白表达水平分别为(379.18±52.09)ng/L、(481.27±63.12)ng/L,明显高于对照组(316.08±51.90)ng/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而 CRP 的水平分别为(7.59±1.41)mg/L、(11.74±1.61)mg/L 明显高于对照组(3.47±1.27)mg/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组超质量/肥胖血清 chemerin 及 CRP 的水平分别为(424.64±46.61)ng/L、(8.32±3.82)mg/L,高于正常体质量组(331.66±51.77)ng/L、(5.93±2.95)mg/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),不同孕期 BMI 增长患者 chemerin、CRP 蛋白表达也存在差异。相关分析显示,血清 chemerin 与 BMI、收缩压、舒张压、三酰甘油呈正相关,CRP 与 BMI 呈正相关。结论 血清 chemerin 及 CRP 升高可能导致 PE 的发生、发展并与 BMI 密切相关。

**关键词:**C 反应蛋白质;早发型子痫前期;chemerin

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1857-03

## The express and research of chemerin and CRP in 45 patients with early-onset preeclampsia\*

Luo Xiaodong, Dong Xiaojing, Zhou Jin, Sun Jiangchuan<sup>△</sup>

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of ChongQing Medical University, ChongQing 400010, China)

**Abstract: Objective** The purpose of this study was to compare chemerin and CRP levels between women with and without early-onset preeclampsia based on maternal body mass index(BMI). **Methods** 45 patients with early onset preeclampsia (gestation week is less than 34 weeks), 30 normal pregnancy women were enrolled in the study. The serums levels of chemerin and CRP were measured in these pregnancy women. **Results** The chemerin [(379.18±52.09)ng/L, (481.27±63.12)ng/L] and CRP [(7.59±1.41)mg/L, (11.74±1.61)mg/L] levels in MPE and SPE were significantly higher than those [(316.08±51.90)ng/L, (3.47±1.27)mg/L] in normal pregnancy women ( $P<0.05$ ). While the chemerin (424.64±46.61)ng/L and CRP (8.32±3.82)mg/L levels increased with maternal BMI in patients overweight and obese women levels compared with normal weight women [(331.66±51.77)ng/L, (5.93±2.95)mg/L], the difference are significant ( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that the chemerin were positively correlated with BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, and CRP were positively correlated with BMI. **Conclusion** The expression of chemerin and CRP were associated with severity of preeclampsia and BMI.

**Key words:**C-reactive protein; early-onset preeclampsia; chemerin

子痫前期(preeclampsia, PE)是孕期常见的并发症,尤其是早发型 PE 由于其发病早、因而往往有并发症多、预后差等特征。chemerin 是新发现的与代谢综合征相关的脂肪因子,参与调节胰岛素抵抗及炎症反应<sup>[1-2]</sup>,而 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是敏感的炎症生化标志物<sup>[3]</sup>。由于 PE 的发生、发展与血管内皮的炎症反应密切相关,因此,本研究主要是通过检测 chemerin、CRP 在不同体质量指数(BMI)的早发型 PE 患者血清中的表达情况,探讨其在 PE 发生、发展中的可能机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在本科就诊的早发型 PE(孕周小于 34 周)患者 45 例作为研究组。PE 的诊断标准,参照《妇产科学》(第 7 版)标准。研究组至终止妊娠时共发生轻度 PE(mild preeclampsia, MPE)28 例(MPE 组),

重度 PE(severe preeclampsia, SPE)17 例(SPE 组);另选取同期正常妊娠结局孕妇 30 例作为对照组。研究组中除外慢性高血压史、糖尿病史、感染、肾炎和红斑狼疮等病史,无吸烟、饮酒、输血、免疫治疗病史等。早发型 MPE 组、SPE 组和对照组孕妇平均年龄、孕次比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );终止妊娠孕周 SPE 组早于 MPE 组及对照组,见表 1。研究组与对照组孕妇并发症发生情况比较:研究组孕产妇剖宫产 40 例,经阴道分娩 5 例,剖宫产率 88.9%,发生并发症如肝、肾功能损害、低蛋白血症、产后出血等共 32 例(71%),正常对照组经阴道分娩 18 例,剖宫产 12 例,剖宫产率 40%( $P=0.000$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 数据及标本采集** 计算孕前体质量指数(BMI),以首次发现妊娠时间计算,  $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$  及孕期 BMI 增长情况。根据 BMI 将孕妇分为超质量/肥胖组( $BMI >$

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科研基金资助项目(2012-2-075)。研究。<sup>△</sup> 通讯作者: Tel:13752917666; E-mail:ald735@163.com。

作者简介:罗小东(1978—),主治医师,博士研究生,主要从事高危妊娠

25 kg/m<sup>2</sup>)及正常体质量组(BMI 为 18~25 kg/m<sup>2</sup>)。并根据孕期 BMI 增长情况分为: BMI<4, 4≤BMI≤6 及 BMI>6 3 组。于终止妊娠前抽取 2 组孕妇外周静脉血,所有研究对象均空腹 8~10 h 于检测的血标本在室温下放置 30 min 后 4℃、2 500 r/min 离心 15 min,分离出血清,加入蛋白酶抑制、血清保存于-70℃冰箱中冻存以备检测。

**1.2.2 孕妇血清中相关指标的检测** 应用 ELISA 法从蛋白质水平检测 chemerin 的表达水平。检测严格按照试剂盒(购自美国 Millipore 公司)说明书操作。采用免疫比浊法检测血清 CRP 水平。所有标本均由同一人在同一次实验中完成。用于检测血脂水平的血液采用日立-7600 全自动分析仪。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 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,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清 chemerin、CRP 的表达比较** 与对照组比较,MPE 组和 SPE 组血清 chemerin 及 CRP 的表达水平显著增高( $P<0.05$ )。BMI 早发型研究组明显高于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 各组孕妇临床资料及 chemerin 水平( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=30$ )	MPE 组( $n=28$ )	SPE 组( $n=17$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
chemerin(ng/L)	316.08±51.90	379.18±52.09 <sup>ac</sup>	481.27±63.12 <sup>b</sup>	32.10	0.000
CRP(mg/L)	3.47±1.27	7.59±1.41 <sup>df</sup>	11.74±1.61 <sup>e</sup>	194.202	0.000
孕前体质量指数	21.50±1.98	22.40±1.78 <sup>gi</sup>	23.90±1.74 <sup>h</sup>	10.24	0.000
孕期体质量指数增长	5.23±1.13	5.68±0.89 <sup>jl</sup>	6.56±1.29 <sup>k</sup>	11.35	0.000

<sup>a</sup>: $P=0.002$ ,<sup>b</sup>: $P=0.000$ ,<sup>d</sup>: $P=0.000$ ,<sup>e</sup>: $P=0.000$ ,<sup>g</sup>: $P=0.038$ ,<sup>h</sup>: $P=0.000$ ,<sup>i</sup>: $P=0.094$ ,<sup>k</sup>: $P=0.000$ ,与对照组比较;<sup>c</sup>: $P=0.000$ ,<sup>f</sup>: $P=0.000$ ,<sup>j</sup>: $P=0.000$ ,<sup>l</sup>: $P=0.008$ ,与 SPE 组比较。

**2.2 研究组不同 BMI 组及孕期 BMI 增长孕妇血清 chemerin、CRP 水平及临床特征比较** 早发型 PE 组 BMI>25 的孕妇血清 chemerin 及 CRP 水平高于 BMI 介于 18~25 ( $P<0.005$ ),且 BMI>25 的孕妇血清胆固醇及三酰甘油水平明显高于 BMI 介于 18~25 的孕妇血清水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。研究组中孕期 BMI 增长小于 4 与大于 6 的孕妇中其 chemerin 及 CRP 的表达也不同,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 不同 BMI 早发型 PE 孕妇血清 chemerin、CRP 的表达( $\bar{x} \pm s$ )

项目	BMI(kg/m <sup>2</sup> )		<i>t</i>	<i>P</i>
	18~25	>25		
chemerin(ng/L)	331.66±51.77	424.64±46.61	-3.671	0.001
CRP(mg/L)	5.93±2.95	8.32±3.82	-3.051	0.003
胆固醇(mmol/L)	5.26±0.87	5.65±0.63	-2.264	0.030
三酰甘油(mmol/L)	3.64±0.83	4.85±0.98	-5.84	0.000

**2.3 血清 chemerin、CRP 与临床资料的相关性分析** 相关性分析显示,血清 chemerin 与 BMI( $r=0.411$ , $P=0.000$ ),SBP( $r=0.620$ , $P=0.000$ ),DBP( $r=0.615$ , $P=0.000$ ),三酰甘油( $r=0.436$ , $P=0.000$ )呈正相关,CRP 与 BMI 相关( $r=0.501$ , $P=0.000$ )。

SPE 组孕期 BMI 增长明显高于对照组及 MPE 组( $P<0.05$ ),但 MPE 组与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 各组孕妇一般情况

项目	对照组 ( $n=30$ )	MPE 组 ( $n=28$ )	SPE 组 ( $n=17$ )
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	27.4±3.4	28.9±4.2	29.0±4.3
孕次( $\bar{x} \pm s$ )	2.2±0.8	2.1±0.8	1.9±0.9
孕周( $\bar{x} \pm s$ ,周)	37.5±3.8	36.8±2.0	35.6±3.2
收缩压(SBP, $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)	116.0±8.2	145.0±11.4	162.0±9.1
舒张压(DBP, $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)	72.0±7.6	91.0±8.9	105.0±11.3
羊水过少( <i>n</i> )	0	1	1
胎儿生长受限( <i>n</i> )	0	1	5
胎儿宫内窘迫( <i>n</i> )	0	2	3
胎死宫内( <i>n</i> )	0	0	1
低蛋白血症( <i>n</i> )	0	12	17
肾功能损害( <i>n</i> )	0	0	2
心功能衰竭( <i>n</i> )	0	0	1
子痫( <i>n</i> )	0	0	1

表 4 早发型 PE 不同 BMI 增长孕妇血清 chemerin、CRP 的表达( $\bar{x} \pm s$ )

项目	BMI<4	4≤BMI≤6	BMI>6	<i>F</i>	<i>P</i>
chemerin (ng/L)	293.27±49.18	384.74±71.37 <sup>ac</sup>	423.07±75.20 <sup>b</sup>	11.834	0.000
CRP(mg/L)	5.11±2.53	6.00±2.90 <sup>df</sup>	9.51±3.56 <sup>e</sup>	12.78	0.000

<sup>a</sup>: $P=0.001$ ,<sup>d</sup>: $P=0.339$ ,<4 与 4~6 比较;<sup>b</sup>: $P=0.000$ ,<sup>c</sup>: $P=0.000$ ,<4 与 >6 比较;<sup>e</sup>: $P=0.111$ ,<sup>f</sup>: $P=0.000$ ,4~6 与 >6 比较。

## 3 讨论

早发型 PE 患者,病情出现的早,常常伴有更多的并发症,严重威胁母婴安危。本研究对早发型 PE 的妊娠结局进行了分析,发现早发型 PE 患者发生胎儿生长受限、低蛋白血症等并发症明显增多,且剖宫产率高达 88.9%,证实早发型 PE 孕妇较易出现并发症,并极大地增加了剖宫产率,因此,寻找可靠的指标有效预测 PE 的发生、发展,以期及时采取积极有效的预防及治疗措施,对降低母儿 PE 相关并发症的发生降低剖宫产率有重要意义。

chemerin 是新近发现的与肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征及炎症反应等密切相关的脂肪因子<sup>[4-5]</sup>。越来越多的证据表明,PE 是一种全身性炎症疾病,Lehrke 等<sup>[6]</sup>研究发现,chemerin 血清浓度与炎症介质高敏 CRP、IL-6、TNF 呈正相关,炎症介质可损伤血管内皮细胞,导致血管出现痉挛性收缩等病理

生理改变。Yamawaki 等<sup>[7-8]</sup>亦发现血浆 chemerin 与血压、炎症等相关,因此,血清 chemerin 是否在参与血管内皮细胞炎症并影响 PE 的发生、发展,目前国内外报道不多。本研究通过检测早发型 PE 患者的血清 chemerin、CRP 水平发现,早发型 PE 患者 chemerin、CRP 水平与正常妊娠妇女相比显著升高,且早发型 SPE 组血清 chemerin、CRP 水平显著高于早发型 MPE 组,提示血清 chemerin、CRP 参与 PE 的发生、发展,并与病情严重程度密切相关,与以往研究一致<sup>[9]</sup>。CRP 是反应机体炎性反应的敏感指标,与血管内皮功能障碍密切相关<sup>[10-14]</sup>,因此,作者推测高水平 chemerin 介导局部炎性反应,血清 chemerin 及 CRP 水平越高,孕妇发生早发型 PE 的可能性就越大,程度越重。

研究进一步证实,早发型 SPE 患者其孕前 BMI 及孕期 BMI 增长明显高于正常妊娠患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且轻中度早发型 PE 的孕期 BMI 增长差异有统计学意义,说明孕前 BMI 及孕期体质量增长在 PE 的发病中占有重要的临床意义。本文结果显示,BMI 大于  $25 \text{ kg/m}^2$  的肥胖或超体质量患者血清 chemerin、CRP 的水平明显高于正常 BMI 患者,且二者均与 BMI 呈正相关,说明超体质量或肥胖的 PE 患者体内存在严重的炎性反应且表达高水平的 chemerin。很多学者认为,PE 常伴有血脂水平的异常升高和脂质组成的改变<sup>[15]</sup>。本研究同样发现,体质量超重和肥胖患者其三酰甘油及胆固醇水平明显高于正常体质量者,说明 BMI 越高的患者脂代谢紊乱的程度越重,对于早发型 PE 患者来说,其 BMI 影响了血脂代谢及炎症程度,可能引起 chemerin 的高表达,导致孕妇血压升高,发生 PE 的风险增加。

本研究还发现,PE 组中不同 BMI 增长的孕妇中其 chemerin 的表达不同,BMI 增长大于 6 的患者其血清 chemerin 水平为  $(423.07 \pm 75.20) \text{ ng/L}$ ,明显高于 BMI 增长小于 4 的患者  $(293.27 \pm 49.18) \text{ ng/L}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时研究也发现,在孕期 BMI 增加越多的患者中,其 CRP 的表达明显增加,在 BMI 增长小于 4 和大于 6 的患者中差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但本研究发现 BMI 增长大于 6 及 4~6 的 chemerin 的表达及 BMI 增长小于 4 及 4~6 的 CRP 的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),推测原因在于病例数较少,因此,血清 chemerin 及 CRP 的表达是否与孕期体质量增长有关,尚需大样本的研究。但本研究说明,血清 chemerin、CRP 的增高是早发型 PE 发生的危险因素,并与孕前 BMI 相关,肥胖及脂代谢的紊乱和炎性反应可能是血浆 chemerin 水平升高并导致 PE 发生的因素,联合检测血清 chemerin、CRP 对早发型 PE 的早期诊断,采取控制体质量等有效措施预防其病情的发生、发展有一定的临床意义。

#### 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] Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients[J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(1): 611-616.
- [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] 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.
- [6] Lehrken M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(2): 339-344.
- [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] 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.
- [9] Farzadnia M, Ayatollahi H, Hasan-Zade M, et al. A comparative study of serum level of vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in normal and Pre-eclamptic pregnancies [J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(5): 689-693.
- [10] Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases; a review [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(5): 349-361.
- [11] Best LG, Saxena R, Anderson CM, et al. Two variants of the C-reactive protein gene are associated with risk of pre-eclampsia in an American Indian population [J]. PLoS One, 2013, 8(8): 712-721.
- [12] 肖玲, 王心, 尚丽新. 脂肪细胞因子 Chemerin 在妊娠期高血压疾病中的水平变化[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5165-5168.
- [13] Duan DM, Niu JM, Lei Q, et al. Serum levels of the adipokine chemerin in pre-eclampsia[J]. J Perinat Med, 2011, 40(2): 121-127.
- [14] Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia [J]. Biochem Soc Trans, 2011, 39(6): 1619-1627.
- [15] Schultz S, Beck-Sickinger AG. Chemerin and vaspin: possible targets to treat obesity[J]. Chem Med Chem, 2013, 8(4): 549-559.