

## 子痫前期患者血清 PCT, HSP90 及 hs-CRP 检测的临床意义\*

吕艳关, 王 丽, 赵玉杰

(扬州大学附属淮安市妇幼保健院医学检验科, 江苏淮安 223002)

**摘要:**目的 通过检测子痫前期(preeclampsia, PE)患者血清中降钙素原(procalcitonin, PCT)、热休克蛋白 90(heat shock protein, HSP90)和超敏 C 反应蛋白(highsensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 评价它们在子痫前期诊断中的临床价值。**方法** 将 65 例子痫前期孕妇分为轻度子痫前期组(轻度组)和重度子痫前期组(重度组), 另选择同期 34 例健康孕妇作为对照组。各组受试者均检测血清 PCT, HSP90 及 hs-CRP 水平, 分析其与子痫前期及其严重程度的相关性。**结果** ①轻度组、重度组、对照组血清 PCT 表达水平分别为  $0.22 \pm 0.05$ ,  $0.88 \pm 0.13$  和  $0.04 \pm 0.02$  ng/ml, 各组之间差异具有统计学意义( $F=9.73$ ,  $P<0.01$ ), 与对照组相比, 重度组( $q=7.36$ ,  $P<0.01$ )、轻度组( $q=5.27$ ,  $P<0.01$ ), 差异均具有统计学意义。②轻度组、重度组、对照组血清 HSP90 表达水平分别为  $1.10 \pm 0.16$ ,  $2.7 \pm 0.26$  和  $0.38 \pm 0.15$  ng/ml, 各组之间差异具有统计学意义( $F=8.52$ ,  $P<0.01$ ), 与对照组相比, 重度组( $q=6.34$ ,  $P<0.01$ )、轻度组( $q=4.48$ ,  $P<0.01$ ), 差异均具有统计学意义。③轻度组、重度组、对照组血清 hs-CRP 表达水平分别为  $17.50 \pm 2.90$ ,  $63.00 \pm 12.20$  和  $3.90 \pm 0.90$  mg/L, 各组之间差异具有统计学意义( $F=11.59$ ,  $P<0.01$ ), 与对照组相比, 重度组( $q=9.37$ ,  $P<0.01$ )、轻度组( $q=5.46$ ,  $P<0.01$ ), 差异均具有统计学意义。④子痫前期组血清中 PCT, HSP90 及 hs-CRP 表达水平与其疾病严重程度正相关( $r$  值分别为  $0.871$ ,  $0.874$ ,  $0.931$ , 均  $P<0.01$ )。**结论** 血清 PCT, HSP90 及 hs-CRP 与子痫前期的发生及疾病严重程度高度相关, 可用于子痫前期的预测、诊断及疾病严重程度的评估。

**关键词:**子痫前期;降钙素原;热休克蛋白 90;超敏 C 反应蛋白

**中图分类号:**R714.244;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)04-083-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.022

## Clinical Significance of Detecting Serum PTC, HSP90 and hs-CRP in Patients with Pre-Eclampsia

LÜ Yan-guan, WANG Li, ZHAO Yu-jie

(Department of Laboratory Medicine, Huai'an Women & Children Hospital,  
Affiliated to Yangzhou University, Jiangsu Huai'an 223002, China)

**Abstract:** **Objective** To detect PCT, HSP90 and hs-CRP in serum of patients with preeclampsia (PE) to evaluate their clinical value in the diagnosis of pre-eclampsia. **Methods** 65 pre-eclampsia pregnant women were divided into mild pre-eclampsia group (mild group) and severe pre-eclampsia group (severe group). Another 34 healthy pregnant women were selected as the control group. Serum PCT, HSP90 and hs-CRP levels were measured in each group, and their correlation with pre-eclampsia and severity was analyzed. **Results** ①The PCT expression levels of the mild, severe, and control groups were  $0.22 \pm 0.05$ ,  $0.88 \pm 0.13$  and  $0.04 \pm 0.02$  ng/ml, respectively. The difference between the groups was statistically significant ( $F=9.73$ ,  $P<0.01$ ), compared with the control group, the severe group ( $q=7.36$ ,  $P<0.01$ ) and the mild group ( $q=5.27$ ,  $P<0.01$ ), and the difference was statistically significant. ②The levels of serum HSP90 in the mild, severe and control groups were  $1.10 \pm 0.16$ ,  $2.7 \pm 0.26$  and  $0.38 \pm 0.15$  ng/ml, respectively. The difference between the groups was statistically significant ( $F=8.52$ ,  $P<0.01$ ) compared with the control group, the severe group ( $q=6.34$ ,  $P<0.01$ ) and the mild group ( $q=4.48$ ,  $P<0.01$ ), and the difference was statistically significant. ③The serum hs-CRP expression levels in the mild group, the severe group and the control group were  $17.50 \pm 2.90$ ,  $63.00 \pm 12.20$  and  $3.90 \pm 0.90$  mg/L, respectively. The difference between the groups was statistically significant ( $F=11.59$ ,  $P<0.01$ ) compared with the control group, the severe group ( $q=9.37$ ,  $P<0.01$ ) and the mild group ( $q=5.46$ ,  $P<0.01$ ), and the difference was statistically significant. ④The expression of PCT, HSP90 and hs-CRP in the serum of preeclampsia group was positively correlated with the severity of the disease ( $r=0.871$ ,  $0.874$ ,  $0.931$ ,  $P<0.01$ ) respectively. **Conclusion** Serum PCT, HSP90 and hs-CRP are highly correlated with the incidence of preeclampsia and disease severity, and they can be used for the prediction, diagnosis and severity assessment of preeclampsia.

\* 作者简介:吕艳关(1981—), 硕士, 副主任技师, 主要研究方向:临床免疫学诊断, E-mail: lvyanguan@163.com。

通讯作者:赵玉杰(1988—), 女, 检验师, 硕士, E-mail: 5919377@qq.com。

**Keywords:** preeclampsia; procalcitonin(PCT); heat shock protein(HSP90); highsensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

子痫前期(PE)是一种常见的孕妇多系统紊乱综合征,是孕妇和胎儿发病率和病死率最高的疾病之一<sup>[1]</sup>。其主要的病理基础是多病因导致血管内皮细胞的受损,继而多种血管活性因子、炎性因子调节异常,从而出现多脏器功能损害。子痫前期的发病与系统性炎症反应密切相关。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是由肝脏对促炎性反应而产生的一种急性时相反应蛋白,它是全身炎症反应的敏感指标,目前研究显示,孕早期CRP的升高与后期子痫前期的发病有关<sup>[2]</sup>。至今为止,近年来备受关注的炎症相关因子降钙素原(PCT)和热休克蛋白(HSP90)在子痫前期中的表达鲜有报道。本研究检测子痫前期患者和正常对照组孕妇血清中PCT, HSP90和hs-CRP的表达量,探讨血清PCT, HSP90和hs-CRP对子痫前期是否具有有一定的预测价值。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 本研究纳入了2017年1~12月在我院分娩的65例子痫前期患者和34例无明确妊娠相关疾病产妇。子痫前期的诊断标准依据第7版妇产科学<sup>[3]</sup>,排除器质性心肺疾病、高血压、糖尿病、肿瘤、肝肾及免疫系统等疾病。所有研究对象都是单胎妊娠,年龄、孕周及孕前体重指数(body mass index, BMI)在对照组和病例组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)依据以下公式计算,  $MAP = 2/3 \text{ 舒张压}(\text{diastolic blood pressure, DBP}) + 1/3 \text{ 收缩压}(\text{systolic blood pressure, SBP})$ ,用于判断子痫前期的严重程度。

**1.2 主要仪器和试剂** Snibe MAGLUMI4000 化学发光分析仪及其配套试剂;基蛋生物 Getein 1600 免疫比浊分析仪及其配套试剂;TECAN infiniteF50 酶联免疫分析仪,试剂盒购于上海博谷生物科技公司。

**1.3 方法** 抽取所有研究对象清晨空腹静脉血 3

ml, 4℃条件下 4 000 r/min 离心 15 min, 分离血清。血清 PCT, hs-CRP 分别采用 Snibe MAGLUMI4000 化学发光仪和 Getein 1600 免疫比浊分析仪检测;血清 HSP90 检测采用 TECAN infiniteF50 全自动定量酶联免疫分析仪;所有操作严格遵守仪器作业指导书(SOP)。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间数据均数采用单因素方差分析(F检验),组间两两比较采用  $q$  检验(SNK 法)进行统计分析,采用 Spearman 相关性分析评价各指标与子痫前期严重程度的相关性,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清中 PCT, HSP90 及 hs-CRP 表达水平比较** 见表2。血清 PCT 表达水平三组之间差异具有统计学意义( $F=9.78, P<0.01$ ),与对照组相比,重度组( $q=7.36, P<0.01$ )、轻度组( $q=5.27, P<0.01$ ),以及重度组与轻度组之间( $q=4.27, P<0.01$ )差异均具有统计学意义。血清 HSP90 表达水平三组之间差异具有统计学意义( $F=8.52, P<0.01$ ),与对照组相比,重度组( $q=6.34, P<0.01$ ),轻度组( $q=4.48, P<0.01$ ),以及重度组与轻度组之间( $q=3.20, P<0.05$ )差异均具有统计学意义。血清 hs-CRP 表达水平三组之间差异具有统计学意义( $F=11.59, P<0.01$ ),与对照组相比,重度组( $q=9.37, P<0.01$ )、轻度组( $q=5.46, P<0.01$ ),以及重度组与轻度组之间( $q=4.83, P<0.01$ )差异均具有统计学意义。

**2.2 血清 PCT, HSP90 及 hs-CRP 水平与子痫前期严重程度相关性分析** MAP 作为子痫前期严重程度的评价指标 Spearman 相关性分析结果显示,子痫前期组血清中 MAP-PCT, MAP-HSP90 及 MAP-hs-CRP 表达水平与其疾病严重程度正相关( $r=0.871, 0.874, 0.931$ , 均  $P<0.01$ )。

表 1

三组研究对象的临床特征( $\bar{x} \pm s$ )

| 项 目                     | 对照组( $n=34$ ) | 子痫前期组( $n=65$ ) | F     | P      |
|-------------------------|---------------|-----------------|-------|--------|
| 年龄(y)                   | 29.5±4.8      | 28.9±5.3        | 0.078 | 0.579  |
| 孕周(w)                   | 35.3±2.4      | 35.5±3.9        | 0.082 | 0.630  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 29.6±4.2      | 31.1±6.3        | 0.034 | 0.210  |
| SBP(mmHg)               | 111.7±13.8    | 156.1±27.3      | 26.36 | <0.001 |
| DBP(mmHg)               | 71.6±6.4      | 100.2±14.8      | 30.21 | <0.001 |
| MAP(mmHg)               | 89.5±9.4      | 132.9±20.7      | 36.74 | <0.001 |

表2 各组血清 PCT, HSP90 及 hs-CRP 检测水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项 目          | 轻度组 (n=31) | 重度组 (n=34)  | 对照组 (n=34) | F    | P     |
|--------------|------------|-------------|------------|------|-------|
| PCT(ng/ml)   | 0.22±0.05  | 0.88±0.13   | 0.04±0.02  | 9.78 | 0.000 |
| HSP90(ng/ml) | 1.10±0.16  | 2.7±0.26    | 0.38±0.15  | 8.52 | 0.001 |
| hs-CRP(mg/L) | 17.50±2.90 | 63.00±12.20 | 3.90±0.90  | 9.37 | 0.000 |

3 讨论 子痫前期是一种血管痉挛性疾病,主要特征是高血压和蛋白尿及各种脏器缺血缺氧引起的综合征<sup>[4]</sup>。这些妊娠综合征可能与母体炎症反应和内皮细胞激活有关<sup>[5,6]</sup>。总之,早产、子痫前期、胎儿生长受限、胎盘早剥和围生期死亡等都与系统性炎症反应密切相关<sup>[6]</sup>。PCT 是降钙素的前体,一种无激素活性的蛋白质,在健康人血液中含量极低,也是目前公认的细菌感染特异性标志物<sup>[7]</sup>。尽管 PCT 在现代医学中的使用越来越广泛,目前为止它在妊娠子痫前期中的研究鲜有报道。本研究结果显示,子痫前期组孕妇血 PCT 的水平明显高于正常孕妇;子痫前期亚组间随着疾病严重程度的增加 PCT 水平亦呈明显增高趋势,差异均有统计学意义,提示 PCT 可能参与子痫前期的发生、发展过程。PCT 升高的幅度与炎症的严重程度呈正相关。这与 Artunc-Ulkumen 等<sup>[8]</sup>报道的结果相符。这亦与子痫前期发病和机体急慢性炎症反应密切相关相符。HSP 是应激原刺激下细胞合成或合成增加的一类蛋白。HSP90 是细胞内最活跃的分子伴侣蛋白之一,可参与免疫反应、促进细胞增殖、提高细胞应激耐受性。组织细胞在缺血、缺氧、感染等情况下可引起 HSP 的过量表达。本研究显示,子痫前期组血清 HSP90 的水平明显高于正常孕妇。可能与子痫前期时胎盘缺血、氧化应激、系统性炎症反应、母体肝细胞损伤等相关<sup>[6,9]</sup>。本研究结果表明,子痫前期组血清 HSP90 水平显著高于对照组,重度者明显高于轻度者。可能与重度子痫前期累及多脏器时机体的应激反应、胎盘组织和其他脏器同时释放 HSP90 有关。

hs-CRP 是一种炎症急性时相反应蛋白,是机体炎症的最敏感指标之一。hs-CRP 用于子痫前期的预测及早期诊断之前已有报道,但是结论仍存在争议。Thilaganathan 等<sup>[10]</sup>报道孕妇血清 hs-CRP 可以作为子痫前期的独立预测因子。而 Gam mill 等<sup>[11]</sup>研究指出 hs-CRP 不能预测复发性子痫前期。hs-CRP 的表达可能受年龄、孕周、BMI 等多种因素的影响,hs-CRP 在孕妇血液的表达水平存在争议。本研究显示子痫前期组血清 hs-CRP 水平显著高于对照组,重度者明显高于轻度者,与之前的报道<sup>[10]</sup>相符。目前子痫前期的发病机制尚不完全明确,有研究认为<sup>[12]</sup>,该病的发病机制包括:在高

血压边缘的妇女由于怀孕及胎盘产生肾素过多引起母体循环中血管紧张素 II 升高而致该病发生;胎盘病理性病变而致。任何一种机制均与机体急慢性炎症反应密切相关。MAP 作为子痫前期严重程度的评价指标,本文 Spearman 相关性分析显示,MAP-PCT,MAP-HSP90 及 MAP-hs-CRP 均与子痫前期的严重程度有较好的相关性。

综上,PCT,HSP-90 和 hs-CRP 均参与了子痫前期的发生、发展,且可作为预测子痫前期及其病情严重程度评估的重要指标。

#### 参考文献:

- [1] Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015,24(2):131-138.
- [2] 周忠义,施蕾,谢晓红. 子痫前期孕妇血清胆碱酯酶、炎症因子的变化及意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(23):3946-3949.  
Zhou ZY, Shi L, Xie XH. Changes and significance of serum cholinesterase and inflammatory cytokines in pregnant women with preeclampsia[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2015,30(23):3946-3949.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2009:92-105.  
Le J. Obstetrics and gynecology[M]. 7th Ed. Beijing: People's Health Press, 2009:92-105.
- [4] Phipps E, Prasanna D, Brima W, et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions and Guidelines[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016,11(6):1102-1113.
- [5] Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress[J]. Front Physiol, 2014,5:372.
- [6] Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia[J]. Clin Sci (Lond), 2016,130(6):409-419.
- [7] Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdharmrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance[J]. World J Hepatol, 2016,8(6):307-321.
- [8] Artunc-Ulkumen B, Guvenc Y, Goker A, et al. Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015,28(16):1895-1900.
- [9] Yin Y, Feng Y, Zhao H, et al. SIRT1 inhibits releases

of HMGB1 and HSP70 from human umbilical vein-endothelial cells caused by IL-6 and the serum from a preeclampsia patient and protects the cells from death[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 449-458.

- [10] Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, et al. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery doppler in predicting pre-eclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(6): 1233-1238.

- [11] Gammill HS, Powers RW, Clifton RG, et al. Dose C-reactive protein predict recurrent preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2010, 29(4): 399-409.

- [12] 高洪娟, 王永红. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(6): 685-688.

Gao HJ, Wang YH. Progress on the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. J Int Obstet Gynecol, 2015, 42(6): 685-688.

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2018-07-06

(上接 82 页)指出,近平滑念珠菌所致的血流感染与静脉置管、胃肠外营养和前期棘白菌素类药物应用有关。我院发生真菌感染的患者也主要分布在普外科、心血管外科、胸外科等手术和导管插管较多的科室。高龄患者是医院真菌感染的主体人群,占 58.8%。因为老年人常伴有多种基础疾病和并发症,住院时间长,使用抗生素、激素等机率高,生理防御功能低下,易引发真菌感染。因此对普外科、心血管外科、胸外科等科室的患者,特别是老年人,应注意保护其免疫功能,积极治疗基础疾病,尽量减少或避免导致真菌感染的医源性因素,及时拔除各种导管,防止机会感染。严格控制抗生素的应用,合理选择抗生素,以预防或减少真菌感染。氟康唑是目前治疗和预防医院深部真菌感染的首选药物。伏立康唑是一个临床潜能药物,对耐氟康唑的菌株也有很大的杀伤力,同时对肝、肾等脏器的副作用较少。本研究结果显示,三种念珠菌对氟康唑和伏立康唑的总体敏感率分别为 98.99% 和 99.49%。其中,近平滑念珠菌和白念珠菌对两种抗真菌药物的敏感率均为 100%。白念珠菌和近平滑念珠菌对伊曲康唑的敏感率均大于 99%,而角膜假丝酵母对伊曲康唑的敏感率只有 19.4%。三种念珠菌对三唑类抗真菌药物的敏感率存在差异,角膜假丝酵母的表现更为耐药,特别是对伊曲康唑。三种念珠菌对两性霉素 B 的敏感度较好,达 95.0%~99.3%,这可能与该药较强的毒副作用限制了其临床应用有关。白念珠菌对 5-氟胞嘧啶无耐药现象,而近平滑念珠菌和角膜假丝酵母的耐药率较高,其中角膜假丝酵母耐药率高达 75.0%。因此,对于念珠菌血症,菌株鉴定到种有较大的临床意义,因为不同念珠菌对药物的敏感度不同,且有些菌株对某些药物还存在天然耐药。总体而言,我院临床真菌血流感染中检出的念珠菌对两性霉素 B 及三唑类药物表现出较高的敏感度,但角膜假丝酵母较高的分离率和耐药率不容忽视,应引起微生物工作者和临床医生的重视。

参考文献:

- [1] Escribano P, Rodriguez-creixems M, Sanchez-camill C, et al. Endemic genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7): 2118-2123.
- [2] 文 艳, 刘爱胜, 张 勇, 等. ICU 危重病患者深部真菌感染血清中降钙素原和(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖联合检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 120-122.
- Wen Y, Liu AS, Zhang Y, et al. Diagnosis value of joint detection of critical patients procalcitonin and (1,3)- $\beta$ -D glucan with deep fungus infection in ICU[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 120-122.
- [3] Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida spp.* bloodstream infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(1): 206-213.
- [4] Goncalves SS, Souza AC, Chowdhary A, et al. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*[J]. Mycoses 2016, 59(4): 198-219.
- [5] 尚 红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- Shang H, Wang YS, Shen ZY. National Guide to Clinical Laboratory Procedures[M]. 4th Ed. Beijing: People's Publishing House, 2014.
- [6] Li D, Zhang WF, Zheng S, et al. Surveillance study of candidemia in cancer patients in North China[J]. Med Mycol, 2013, 51(4): 378-384.
- [7] Arias S, Denis O, Montesinos I, et al. Epidemiology and mortality of candidemia both related and unrelated to the central venous catheter: a retrospective cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(3): 501-507.
- [8] Liu Y, Kang M, Ye H, et al. Analysis on clinical characteristics and drug resistance of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in West China Hospital, China, from 2012 to 2015[J]. J Mycol Med, 2018, 28(1): 222-226.

收稿日期: 2018-02-09

修回日期: 2018-06-04