

# 重度子痫前期患者孕中期血清人绒毛膜促性腺激素和甲胎蛋白的变化

钱 晨, 杨慧霞, 王雁玲, 李 辉

**【摘要】** 目的 探讨重度子痫前期患者孕中期血清人绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG) 和甲胎蛋白 (AFP) 的变化及其临床意义。方法 选取 66 例重度子痫前期患者为研究组, 其中 13 例早发型重度子痫前期患者为早发组, 53 例晚发型重度子痫前期患者为晚发组, 并选取同期 128 例正常妊娠者为对照组。测定研究组发病前孕中期的血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 的水平, 并与对照组进行比较。结果 重度子痫前期组、早发组、晚发组及对照组的血清  $\beta$ -hCG 水平间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中重度子痫前期组、早发组、晚发组与对照组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 早发组与晚发组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 重度子痫前期组、早发组、晚发组及对照组的 AFP 间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 重度子痫前期患者发病前血清  $\beta$ -hCG 水平升高, 对重度子痫前期有一定预测意义; AFP 水平无变化, 其在重度子痫前期的变化及其预测意义有待于进一步探讨。

**【关键词】** 重度子痫前期; 人绒毛膜促性腺激素; 甲胎蛋白

**【中图分类号】** R 714.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2008) 09-1531-02

**Serum Levels of  $\beta$ -hCG and AFP in Second Trimester in Severe Preeclampsia Patients** QIAN Chen, YANG Hui-xia, WANG Yan-ling, et al Department of Obstetrics and Gynecology, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034 China

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes and their clinical significance of serum levels of  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin ( $\beta$ -hCG) and  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) in the 2nd trimester in patients with severe preeclampsia. **Methods** A total of 66 severe preeclampsia patients in the 2nd trimester (13 early onset preeclampsia patients and 53 late onset preeclampsia patients) were enrolled as the trial group and 128 normal pregnant women in the same trimester were enrolled as the controls. The levels of serum  $\beta$ -hCG and AFP before onset were measured and compared with those in the control group. **Results**  $\beta$ -hCG levels in serum were significantly elevated in women in both early and late onset preeclampsia groups as compared with that in the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between early onset preeclampsia group and late onset preeclampsia group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in serum AFP level among all the groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion**  $\beta$ -hCG levels in serum of severe preeclampsia patients increases in the 2nd trimester and it has a certain predictive significance to severe preeclampsia. Serum AFP level has not obvious change in severe preeclampsia and its change and predictive significance remain to be studied.

**【Key word】** Severe preeclampsia; Human chorionic gonadotrophin; Alpha-fetoprotein

子痫前期是妊娠期的特有疾病, 是导致孕产妇死亡的重要原因之一, 严重危害着母婴健康。子痫前期的早期筛查、诊断和干预对改善母婴预后具有重大意义。本研究通过观察重度子痫前期患者发病前孕中期血清人绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG) 和甲胎蛋白 (AFP) 的变化, 探讨其对子痫前期的临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 1 月—2007 年 8 月在北京大学第一医院进行定期孕期保健并分娩的单胎妊娠妇女 194 例为研究对象。重度子痫前期患者 66 例为研究组, 其中发病孕周  $< 34$

周的 13 例患者为早发型重度子痫前期组 (早发组), 发病孕周  $\geq 34$  周的 53 例患者为晚发型重度子痫前期组 (晚发组); 128 例同期分娩并无妊娠并发症者为对照组。重度子痫前期的诊断参照重度子痫前期的诊断标准<sup>[1]</sup>。受检者的孕周采用末次月经和超声评估胎龄的方法确立, 均无慢性高血压、糖尿病、心脏病、慢性肾病、肝病及宫内感染等合并症。早发组、晚发组和对照组的一般情况间有均衡性 (见表 1)。

表 1 4 组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The comparison of general condition in four groups

组别	例数	年龄 (岁)	采血孕周 (周)
重度子痫前期组	66	29.5 $\pm$ 3.6	16.3 $\pm$ 1.2
早发组	13	29.3 $\pm$ 3.7	16.2 $\pm$ 1.1
晚发组	53	29.6 $\pm$ 3.6	16.3 $\pm$ 1.3
对照组	128	29.0 $\pm$ 3.2	16.3 $\pm$ 1.3

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30530760)

作者单位: 100034 北京市, 北京大学第一医院妇产科 (钱晨, 杨慧霞, 李辉); 中国科学院动物研究所 (王雁玲)

通讯作者: 杨慧霞, 100034 北京市, 北京大学第一医院妇产科;

E-mail: yanghuxi@bjnu.edu.cn

1.2 方法 采用前瞻性研究方法。受检者于孕中期（14~19孕周）进行产前检查时空腹抽取静脉血 2 ml 分离血清，于 -20℃保存待测，采用美国 BeckmanA coess 化学发光免疫测定仪及配套试剂进行测定，严格按照说明书操作。定期随访所有受检者，并追踪记录其妊娠结局。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析，计量资料以 ( $\bar{x} \pm S.E.M$ ) 表示，多组间比较采用 *F* 检验，组间两两比较采用 *q* 检验；血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 的关系采用相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重度子痫前期组与对照组孕妇血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 水平比较 4 组孕妇血清  $\beta$ -hCG 水平间差异有统计学意义 ( $F = 131.28, P < 0.05$ )；重度子痫前期组、早发组、晚发组与对照组比较， $\beta$ -hCG 水平间差异均有统计学意义 (*q* 值分别为 22.91、10.13、22.04,  $P < 0.05$ )，早发组与晚发组比较差异无统计学意义 ( $q = 2.10, P > 0.05$ )。4 组孕妇 AFP 间差异无统计学意义 ( $F = 1.34, P > 0.05$ ，见表 2)。

2.2 重度子痫前期组和对照组孕妇血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 的关系 相关性分析表明，重度子痫前期组孕妇血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 水平无相关性 ( $r = 0.08, P > 0.05$ )；对照组孕妇血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 水平亦无相关性 ( $r = 0.03, P > 0.05$ )。

表 2 4 组孕妇血清  $\beta$ -hCG 和 AFP 水平比较 ( $\bar{x} \pm S.E.M$ )

Table 2 The comparison of serum  $\beta$ -hCG and AFP in four groups

组别	例数	$\beta$ -hCG (U/L)	AFP ( $\mu$ g/L)
重度子痫前期组	66	42120.3±2611.2	44.1±3.3
早发组	13	41152.6±6955.0	52.4±12.7
晚发组	53	42357.8±2805.3	42.1±2.7
对照组	128	35679.6±1610.3	42.6±1.3

3 讨论

3.1 子痫前期的病理生理 子痫前期是妊娠期特有疾病，病因复杂，免疫异常、胎盘着床过浅、凋亡过度等都是其重要原因，滋养细胞在其发病过程中也起着重要的作用<sup>[2]</sup>。正常妊娠时胎盘滋养细胞侵入深度可达子宫肌层的 1/3，而许多子痫前期患者孕 20 周以前已发生胎盘绒毛浅着床。Kadyrov 等<sup>[3]</sup>观察胎盘着床部位子宫全层标本的形态，发现子痫前期患者的胎盘组织凋亡明显增加，滋养细胞侵入受限，胎盘着床较浅，螺旋小动脉狭窄。

3.2 重度子痫前期患者血清  $\beta$ -hCG 的变化及意义  $\beta$ -hCG 是胎盘滋养层产生的妊娠期激素，对维持妊娠有重要作用。滋养细胞对母体组织的浸润、绒毛间隙的血流、羊膜和绒毛膜的融合都可以影响  $\beta$ -hCG 水平。有研究表明，尿液中增高的 hCG 的  $\beta$  亚基核心片断与后来发展为子痫前期有关<sup>[4]</sup>；一项对 784 例妇女的前瞻性研究表明，孕中期母血清中  $\beta$ -hCG 水平对子痫前期有预测价值<sup>[5]</sup>；母血清  $\beta$ -hCG 在发展为子痫前期的患者中升高<sup>[6]</sup>。另外，高糖基化 hCG (hCG-H) 由滋养层细胞分泌，是滋养细胞具有侵袭力的主要原因，对滋养细胞的浸润和胎盘的植入有关键作用<sup>[7]</sup>。低水平的 hCG-H 与子痫

前期的发生显著相关<sup>[8]</sup>，支持子痫前期是由于滋养细胞侵袭不当所致。

本研究结果显示，重度子痫前期患者发病前的血清  $\beta$ -hCG 水平较对照组高，分析其原因可能与下述因素有关：(1) 滋养细胞数量和细胞滋养层到合体滋养层的分化速率：子痫前期时胎盘浅着床、灌注不足、缺血缺氧，导致滋养细胞反应性增生，这些增生的细胞迅速变成合体滋养细胞，使得 HCG 产生增多<sup>[9]</sup>。(2) 滋养细胞氧合度：持续低氧状态下培养正常胎盘绒毛，HCG 的合成和释放增多<sup>[10]</sup>。

有研究表明，子宫动脉的内皮细胞和平滑肌细胞的细胞膜上均存在  $\beta$ -hCG 的功能性受体，二者结合后可产生生物学效应：(1) 降低子宫动脉的血流阻力指数；(2) 促进新血管形成；(3) 经过环加氧酶通路调节子宫血管壁上血管舒张类物质的合成，使子宫血管舒张。另外有研究报道，氧化应激在子痫前期中发挥作用，而  $\beta$ -hCG 是一种有效的抗氧化应激物质，母体循环中的  $\beta$ -hCG 是妊娠期氧化应激的监测指标<sup>[11]</sup>。本研究结果显示重度子痫前期发病前孕中期  $\beta$ -hCG 水平升高，可视为母体胎盘缺血缺氧的反应，对孕妇及胎儿起一定的保护作用，对重度子痫前期有一定预测意义。

3.3 重度子痫前期患者血清 AFP 的变化及意义 AFP 是一种胚胎特异球蛋白，在胚胎期由卵黄囊和肝细胞产生，孕 12 周后，肝脏成为产生 AFP 的主要场所。在正常妊娠时少量 AFP 经胎盘胎膜进入母体。妊娠期的 AFP 水平可用于筛查唐氏综合症、脊柱裂和神经管开放等疾病<sup>[12]</sup>；AFP 的升高与早产、低 Apgar 评分、小于胎龄儿、胎膜早破、羊水过少和较高的围生期死亡率有关<sup>[13]</sup>。

有研究显示，重度子痫前期患者妊娠晚期 AFP 水平升高<sup>[13]</sup>。子痫前期时由于螺旋动脉重建不足、缺血缺氧，使得胎盘和胎膜的通透性增加，进入母体循环中的 AFP 增加。本研究结果显示，重度子痫前期患者的血清 AFP 水平与对照组间无差异，这可能是由于晚发型重度子痫前期患者在孕中期时胎盘和胎膜的通透性损害不明显，进入母体循环中的 AFP 较少；早发型重度子痫前期组可能由于样本量偏小和检测误差等因素，也未检出差异，值得我们进一步大样本研究。

3.4 小结 综上所述，本研究发现重度子痫前期患者孕中期血清  $\beta$ -hCG 水平升高，对重度子痫前期可能具有一定的预测意义，而 AFP 在重度子痫前期的变化及其预测意义有待于进一步探讨。

参考文献

- 乐杰. 妇产科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- 吴文英, 徐春琳, 李海霞, 等. 硫酸镁对重度子痫前期患者血清尾加压素  $\text{C}^1$  水平的影响 [J]. 中国全科医学, 2008, 11 (2): 111.
- Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction [J]. Am J Obstet Gynecol 2006, 194 (13): 557-563.

(下转 1535 页)

分泌的乳酸、乙酸等短链脂肪酸也必须转化为酪酸才能被结肠所利用,治疗肠道疾病效果不理想。酪酸梭菌 CGMCC0313.1 菌株是国内首次分离获得的酪酸梭菌菌株,生长旺盛、酪酸产率高,该菌株与其他益生菌最大的优势是不但能有效恢复肠道菌群平衡,还能直接补充肠道产酪酸菌。同时具有芽孢产率高、能补充肠道产酪酸菌和有效恢复肠道菌群平衡三大特点<sup>[10]</sup>。

本研究结果表明,阿泰宁联合美沙拉嗪治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎患者的疗效及其安全性优于单纯应用美沙拉嗪,并且可降低复发。这可能与阿泰宁的有效成分酪酸梭菌 CGMCC0313-1 进入肠道能产生大量酪酸有关。王文杰等<sup>[4]</sup>在实验中用阿泰宁、阿泰宁与美沙拉嗪联合治疗大鼠免疫性溃疡性结肠炎后,致炎性细胞因子表达被明显抑制,而 T 细胞转化率却明显上升,结肠的病变明显减轻或消失,提示酪酸梭菌 CGMCC0313.1 能通过下调多种致炎细胞因子的表达,消除肠道炎症,促进肠上皮组织的再生和修复,治疗溃疡性结肠炎。由于益生菌制剂是一种安全有效无副作用的治疗方法,应用于临床治疗溃疡性结肠炎的前景充满希望。而且本研究还发现阿泰宁和美沙拉嗪有协同作用,联合应用效果更佳。

#### 参考文献

- 1 吴限. 结肠灵治疗溃疡性结肠炎的机制研究 [J]. 中国全科医学, 2007, 10 (12): 969
- 2 江学良. 溃疡性结肠炎现代诊疗手册 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006 71-84
- 3 Araki Y, Andoh A, Takizawa J et al. Clostridium butyricum, a probiotic derivative suppresses dextran sulfate sodium-induced experi-

- mental colitis in rats [J]. Int J Mol Med, 2004, 13 (4): 577-580.
- 4 王文杰, 王霖, 刘洋, 等. 阿泰宁对牛结肠黏膜蛋白诱发大鼠免疫性溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008 16 (1): 25-32
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27 (8): 545-550
- 6 万阜昌, 崔云龙, 闫述翠. 凝结芽孢杆菌 TBC 169 株对右旋葡聚糖硫酸钠引发大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (16): 1850-1854.
- 7 Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy [J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 37 (1): 42-47.
- 8 Knis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine [J]. Gut, 2004, 53 (11): 1617-1623.
- 9 Kab K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20 (9): 1133-1141.
- 10 李雄彪, 马庆英, 崔云龙. 丁酸和叶酸预防与治疗肠道疾病及其分子基础 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14 (32): 3071-3080.

(收稿日期: 2008-05-23)

(本文编辑: 刘莉)

(上接 1532页)

- 4 Anneli M, Pouta Anna-Liisa, Hartkainen et al. N-terminal Proatrial Natriuretic Peptide, Free Beta hCG, and Alpha-fetoprotein in Predicting Preeclampsia [J]. Obstetrics & Gynecology, 1998, 91 (11): 940-944.
- 5 Roiz-Hernandez Cabello-Martinez Fernandez-Meja. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia [J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2006, 92 (3): 101-105.
- 6 Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, et al. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia [J]. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2003, 110 (1): 46-52
- 7 Cole LA, Khanlian SA. Hyperglycosylated hCG: A variant with separate biological functions to regular hCG [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2007, 260 (3): 228-236
- 8 ROBS AU OZ, Kingston JM, et al. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent preeclampsia [J]. Prenat Diagn, 2002, 22 (6): 478-481.
- 9 Esteman A, Finley TH, Dancis J. The effect of hypoxia on term troph-

- blast hormone synthesis and release [J]. Placenta, 1996, 17 (2): 217-222.
- 10 Akat E, Wyplosz P, Malassin A, et al. Hypoxia impairs cell fusion and differentiation process in human cytotrophoblast in vitro [J]. J Cell Physiol, 1996, 168 (5): 346-353
- 11 Abdelkziz Kharfi Yves, Giguere Pierre, DeGrandpre, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) may be a marker of systemic oxidative stress in normotensive and preeclamptic term pregnancies [J]. Clinical Biochemistry, 2005, 38 (9): 717-721.
- 12 蒙晓玲, 刘文荣, 赵炳红, 等. 妊娠期高血压疾病患者血中  $\beta$ -HCG 与 AFP 关系的探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (15): 2029-2030
- 13 Geraldyn M, Helayne M, Felice P, et al. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy [J]. J Soc Gynecol Invest, 2000, 7 (2): 170-174

(收稿日期: 2008-03-23)

(本文编辑: 闫行敏)