

引用本文:潘自华.妊娠高血压病人尿蛋白/肌酐比值、血浆D-二聚体水平与不良妊娠结局关系研究[J].安徽医药, 2021, 25(12):2487-2490.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.036.

◇临床医学◇



妊娠高血压病人尿蛋白/肌酐比值、血浆D-二聚体水平与不良妊娠结局关系研究

潘自华

作者单位:北京市通州区妇幼保健院内科,北京 101100

摘要: **目的** 探讨妊娠高血压妇女尿蛋白/肌酐比值(urine albumin creatinine ratio, ACR)、血浆D-二聚体水平与不良妊娠结局的关系。**方法** 选取2015年7月至2018年2月北京市通州区妇幼保健院确诊的妊娠高血压妇女97例进行回顾性研究,根据其妊娠结局分为不良组59例、未出现不良妊娠结局妇女38例(对照组);对比分析两组孕晚期的ACR值、血浆D-二聚体、血压、降压药物应用史、孕次、产次、孕前体重质量指数(BMI)等资料,采用logistic回归分析法探讨ACR值、D-二聚体值对妊娠高血压妇女不良妊娠结局的实际影响情况。**结果** 不良组的ACR值(34.81 ± 9.30)g/mol、D-二聚体值(3.61 ± 1.10)mg/L均高于对照组的(28.77 ± 6.95)g/mol、(2.24 ± 0.87)mg/L($P=0.01$, $P<0.01$);不良组的24 h平均收缩压(24 h SBP)(155.8 ± 8.4)mmHg、24 h平均舒张压(24 h DBP)(102.1 ± 5.1)mmHg、24 h收缩压变异性(24 h SBPV)(0.13 ± 0.05)、24 h舒张压变异性(24 h DBPV)(0.12 ± 0.04)测定值均高于对照组(150.3 ± 8.1)mmHg、(98.1 ± 5.7)mmHg、(0.10 ± 0.04)、(0.09 ± 0.05)($P=0.002$, $P=0.001$, $P=0.002$, $P=0.002$);不良组的降压药物应用史、孕前BMI、年龄与对照组差异无统计学意义($P>0.05$);不良组的尿蛋白定量、剖宫产率、发病孕周、终止孕周与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经logistic回归分析,ACR值、D-二聚体、24 h SBP、24 h DBP、24 h SBPV、24 h DBPV、24 h尿蛋白定量水平增高将增大妊娠高血压妇女不良妊娠结局的风险($P<0.05$)。**结论** 妊娠高血压妇女的妊娠结局受到多种因素的影响,ACR、血浆D-二聚体增高是其发生不良妊娠结局的危险因素。

关键词: 妊娠高血压; 尿蛋白; 肌酐; D-二聚体; 妊娠结局

The relationship between ACR, D-D values and adverse pregnancy outcomes in patients with hypertension during pregnancy

PAN Zihua

Author Affiliation: Department of Internal Medicine, Maternal and Child Health Hospital, Tongzhou District, Beijing 101100, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between urinary albumin creatinine ratio (ACR), plasma D-dimer (D-D) levels and adverse pregnancy outcomes in women with hypertensive disorder complicating pregnancy. **Methods** A retrospective study was performed in 97 women with pregnancy-induced hypertension diagnosed in Maternal and Child Health Hospital in Tongzhou District of Beijing from July 2015 to February 2018. According to the pregnancy outcome, patients were assigned into adverse pregnancy outcome group ($n=59$) and non-adverse pregnancy outcome group (control group, $n=38$). A comparison was made of the third-trimester ACR value, plasma D-D, blood pressure, history of antihypertensive drug use, gravidity, parity, pre-pregnancy body mass index (BMI) between the two groups, and logistic regression analysis was made to explore the actual impact of ACR and DD values on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with hypertension. **Results** The ACR value and DD value [(34.81 ± 9.30) g/mol, (3.61 ± 1.10) mg/L] of the adverse pregnancy outcome group were higher than those [(28.77 ± 6.95) g/mol, (2.24 ± 0.87) mg/L] of the control group ($P=0.01$, $P<0.01$). The 24 h mean systolic blood pressure (SBP), 24 h mean diastolic blood pressure (DBP), 24 h systolic blood pressure variability and 24 h diastolic blood pressure variability [(155.8 ± 8.4) mmHg, (102.1 ± 5.1) mmHg, (0.13 ± 0.05) , and (0.12 ± 0.04) , respectively] were higher than those [(150.3 ± 8.1) mmHg, (98.1 ± 5.7) mmHg, (0.10 ± 0.04) and (0.09 ± 0.05) , respectively] of the control group ($P=0.002$, $P=0.001$, $P=0.002$, $P=0.002$, respectively). There were no significant differences in the history of antihypertensive drug use, pre-pregnancy BMI, and age between adverse pregnancy outcome group and control group ($P>0.05$); and no differences were significant in urine protein quantitation, cesarean section rate, gestational weeks at the onset of disease and the gestational weeks for termination of pregnancy between adverse pregnancy outcome group and control group ($P>0.05$). Logistic regression analysis results showed that the increased values of ACR, D-D, 24 h SBP, 24 h DBP, 24 h SBPV, 24 h DBPV, and 24 h urinary protein level increased the risk of adverse pregnancy outcomes in women with pregnancy-induced hypertension ($P<0.05$). **Conclusions** The pregnancy outcome of women with hypertension during pregnancy is affected by a variety of factors. Increased ACR and plasma D-D levels are risk factors for adverse pregnancy outcomes.

Key words: Hypertension during pregnancy; Urine protein; Creatinine; D-dimer; Pregnancy outcome

妊娠是复杂的生理过程,伴随机体各器官和系统的生理性变化,妊娠过程孕妇凝血系统表现为高凝状态,可反馈性激活纤溶系统,适当的高凝状态可减少产后出血发生率,适度纤溶可防止因高凝状态所致血栓形成^[1-2],故孕妇凝血和纤溶系统的平衡是保证良好妊娠结局的关键。若高凝状态和纤溶系统动态调节失衡则会增加不良妊娠结局的发生风险^[3]。血浆D-二聚体是临床上常用来反映凝血和纤溶活态和纤溶亢进的分子指标^[4]。有研究报道妊娠女性的D-二聚体值显著高于非妊娠女性,且随着孕周增加D-二聚体水平呈上升趋势^[5]。故不能将非妊娠女性D-二聚体值参考范围作为妊娠女性并发妊娠高血压早期诊断的标准。妊娠高血压常累及肾脏,临床表现为蛋白尿量的增多,但尿蛋白水平常受到尿液浓度、尿量、留尿及取样时间差异的影响,临床上现采用尿蛋白/肌酐(ACR)排除影响因素的干扰以准确反映24 h尿蛋白定量,间接评估病人的肾脏功能^[6-7]。采用较为简洁的方式,及时准确地评估妊娠高血压病人,对其防治和母儿结局具有重要意义。故本研究选取妊娠高血压病人97例进行回顾性研究,根据其妊娠结局分为不良组和未出现不良妊娠结局组(对照组),对比分析两组孕晚期的ACR值、血浆D-二聚体、血压、降压药物应用史、孕前体质量指数(BMI)等指标水平差异,并采用logistic回归分析法进一步确定妊娠高血压妇女不良妊娠结局的实际影响情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京市通州区妇幼保健院确诊的妊娠高血压妇女97例进行回顾性研究,根据其妊娠结局分为不良组59例、未出现不良妊娠结局妇女38例(对照组),研究对象的选择时间段为2015年7月至2018年2月。纳入标准:(1)妊娠高血压的诊断标准参考第7版《妇产科学》:妊娠20周以后,至少出现两次血压升高($\geq 140/90$ mmHg),其间隔时间大于6 h;(2)在该院首次产检时建立产前登记(孕周 <14 周);(3)在该院接受常规产前检查直至妊娠结束或终止妊娠;(4)不良妊娠结局主要定义为早产、胎儿生长受限、胎儿窘迫、产后出血、羊水过少、新生儿窒息、新生儿死亡等;(5)均为单胎妊娠。排除标准:(1)原发性肾脏疾病;(2)前置性胎盘;(3)精神疾病、认知功能障碍;(4)伴有病毒性肝炎;(5)合并妊娠糖尿病等妊娠合并症;(6)甲状腺功能障碍;(7)伴有其他系统的原发性疾病。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

不良组,年龄(27.8 ± 3.0)岁,范围为22~36岁,孕前体质量指数(BMI)(21.7 ± 2.2) kg/m^2 ;其中早产28例、胎儿生长受限9例、胎儿窘迫12例、产后出血5例、羊水过少2例、新生儿窒息2例、新生儿死亡1例。对照组,年龄(28.1 ± 3.2)岁,范围为22~38岁,孕前BMI(22.0 ± 2.6) kg/m^2 。两组的年龄($t=0.468$, $P=0.641$)、孕前BMI($t=0.610$, $P=0.534$)对比差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 ACR值、D-二聚体值检测方法 ACR值:留取中段尿标本进行尿蛋白定量与尿肌酐测定,分别采用考马斯亮蓝法和肌酐酶法。ACR值=尿蛋白/尿肌酐比值(尿蛋白与尿肌酐的计量单位均为 g/mol)。血浆D-二聚体:所有受检者均于入院次日清晨空腹抽取肘静脉血6 mL,并转移至经枸橼酸钠抗凝的EDTA管中,4 000 r/min离心10 min、分离血浆,应用法国STAGO全自动血凝仪及配套原装试剂检测血浆D-二聚体水平。

1.2.2 一般资料收集及检测 24 h动态血压监测由专业医师为每位病人佩戴。血压袖带缚于左上臂肘关节上方2~3 cm肱动脉搏动处,以放入2个手指松紧度为准,测量时袖带与心脏平齐。24 h动态血压的监测程序设定:由专业医师为病人配动态血压监测仪[捷通埃默高(北京)医药科技有限公司,型号MOBIL GRAPH NG]。每个病人监测时间超过24 h,08:00—23:00每间隔30 min测量一次血压,23:00—08:00每间隔1 h测量一次血压。收集并计算24 h平均舒张压(24 h DBP)、24 h平均收缩压(24 h SBP)、24 h收缩压变异性(24 h SBPV)及24 h舒张压变异性(24 h DBPV)。

24 h尿蛋白定量:晨起排空膀胱内的尿并弃去,开始用特定的尿液收集容器收集接下来24 h的尿液,从即刻记录开始留尿时间,尿蛋白定量测定采用考马斯亮蓝法。留取尿液标本期间正常饮食,不限制水分摄入。

1.3 统计学方法 统计分析采用SPSS 21.0软件,两组年龄、孕前BMI、ACR、D-二聚体值及血压值均满足正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;对比分析应用两样本独立 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用logistic回归分析法分析影响妊娠高血压病人不良妊娠结局的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良组与对照组的一般资料比较 两组年龄、孕前BMI、降压药物应用史比较差异无统计学意义

($P>0.05$), 24 h 尿蛋白定量、发病孕周、终止孕周、剖宫产例数比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表1。

表1 两组妊娠高血压病人的一般资料比较

一般资料	对照组 ($n=38$)	不良组 ($n=59$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.1 $\pm$ 3.2	27.8 $\pm$ 3.0	-0.468	0.641
孕前BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.0 $\pm$ 2.6	21.7 $\pm$ 2.2	-0.610	0.543
降压药物应用史/例	11	24	(1.379)	0.240
24 h 尿蛋白定量/(g, $\bar{x} \pm s$)	1.63 $\pm$ 0.33	2.74 $\pm$ 0.66	9.610	<0.001
发病孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	33.7 $\pm$ 1.8	32.5 $\pm$ 2.1	-2.901	0.005
终止孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	37.3 $\pm$ 1.5	35.6 $\pm$ 1.9	-4.657	<0.001
剖宫产/例	15	36	(4.302)	0.038

注: BMI为体质质量指数。

2.2 不良组与对照组的ACR、D-二聚体值比较
不良组的ACR值、D-二聚体值均高于对照组($P<0.05$), 见表2。

表2 两组妊娠高血压病人的ACR、D-二聚体值比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ACR值/(g/mol)	D-二聚体/(mg/L)
对照组	38	28.77 $\pm$ 6.95	2.24 $\pm$ 0.87
不良组	59	34.81 $\pm$ 9.30	3.61 $\pm$ 1.10
t 值		3.431	6.479
P 值		0.001	<0.001

注: ACR为尿蛋白/肌酐比值。

2.3 不良组与对照组的血压及变异性指标比较
不良组的24 h SBP、24 h DBP、24 h SBPV、24 h DBPV测定值均高于对照组($P<0.05$), 见表3。

表3 两组妊娠高血压病人的血压及变异性指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	24 h SBP/ mmHg	24 h DBP/ mmHg	24 h SBPV	24 h DBPV
对照组	38	150.3 $\pm$ 8.1	98.1 $\pm$ 5.7	0.10 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.05
不良组	59	155.8 $\pm$ 8.4	102.1 $\pm$ 5.1	0.13 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.04
t 值		3.192	3.600	3.111	3.266
P 值		0.002	0.001	0.002	0.002

注: 24 h SBP为24 h平均收缩压, 24 h DBP为24 h平均舒张压, 24 h SBPV为24 h收缩压变异性, 24 h DBPV为24 h舒张压变异性。

2.4 影响妊娠高血压病人不良妊娠结局的多因素分析
经logistic回归分析, ACR值、D-二聚体、24 h SBP、24 h DBP、24 h SBPV、24 h DBPV、24 h 尿蛋白定量水平增高将增大妊娠高血压妇女不良妊娠结局的风险($P<0.05$), 见表4。

3 讨论

3.1 不良妊娠结局的妊娠高血压病人血压变化
妊娠高血压是妊娠期特有且常见的并发症, 以高血压和蛋白尿为典型临床表现的子痫前期是妊娠期

表4 影响97例妊娠高血压病人不良妊娠结局的多因素分析

参数	β 值	标准 误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
ACR值	0.741	0.330	5.042	0.036	2.098	1.099~4.006
D-二聚体	0.498	0.198	6.326	0.014	1.645	1.116~2.426
24 h SBP	0.661	0.286	5.342	0.032	1.937	1.106~3.392
24 h DBP	0.483	0.231	4.372	0.047	1.621	1.031~2.549
24 h SBPV	0.339	0.113	9.000	<0.001	1.404	1.125~1.752
24 h DBPV	0.528	0.223	5.606	0.029	1.696	1.095~2.625
24 h 尿蛋白定量	0.804	0.334	5.795	0.028	2.234	1.161~4.300
发病孕周	-0.773	0.402	3.697	0.094	0.462	0.210~1.015
终止孕周	0.386	0.223	2.996	0.133	1.471	0.950~2.278
剖宫产	1.558	0.923	2.849	0.138	4.749	0.778~28.994

注: ACR为尿蛋白/肌酐比值, 24 h SBP为24 h平均收缩压, 24 h DBP为24 h平均舒张压, 24 h SBPV为24 h收缩压变异性, 24 h DBPV为24 h舒张压变异性。

较严重的并发症, 有研究报道随着孕周增加, 血压和蛋白尿量呈上升趋势, 且正常妊娠孕妇与合并妊娠高血压女性随孕周增长, 其血压变化特点及合并高血压疾病的发生情况有显著差异, 故动态观察血压变化有利于预测合并高血压孕妇的妊娠结局, 及时评估母婴的安全性, 对提高妊娠质量, 降低不良妊娠结局发生率具有重要意义^[8]。正常妊娠妇女血压在孕早期较未妊娠女性降低, 而随着孕周增加, 血压在孕中晚期直至分娩呈升高趋势且以晚孕期最为明显。而对合并妊娠高血压的孕妇血压值显著高于正常妊娠女性且晚孕期血压升高更为显著。国外有学者通过随访观察73例合并妊娠高血压孕妇的血压情况发现, 随着孕周增加病人24 h SBPV/DBPV逐渐增大^[9]。国内研究还发现, 妊娠高血压病人舒张压变化程度显著高于收缩压变异程度^[10]。Ohkuchi等^[11]通过logistic回归分析, 确定舒张压升高是重度子痫前期病人并发严重不良反应的独立危险因素。本研究结果显示, 具有不良妊娠结局的妊娠高血压病人较未出现不良妊娠结局的妊娠高血压病人, 24 h DBP、24 h SBP、24 h SBPV及24 h DBPV显著升高。且进一步二元logistic回归分析显示, 排除其他因素影响得出, 24 h SBP、24 h SBPV升高可增加妊娠高血压病人不良妊娠结局的发生风险。故血压值变化水平可成为评估妊娠高血压病人妊娠结局的有效指标。

3.2 不良妊娠结局的妊娠高血压病人的肾功能变化
随着孕周增加, 孕妇全身血容量不断增加, 孕期高雌激素、孕激素促进肾盂、肾盏扩张、尿路平滑肌松弛, 右旋增大的子宫压迫输尿管使肾脏积水, 肾脏球囊腔内压力增高, 同时, 孕晚期孕妇血液呈高凝状态, 血流速度减缓, 黏滞度增加, 此时孕妇肾

脏表现为高滤过、高滤压、高灌注状态,蛋白滤过的危险增加。此外,由于妊娠高血压病人血管动脉粥样硬化,肾动脉血管痉挛而致肾血流量减少,肾脏灌注压下降,肾小球梗死,基底膜受损,通透性增强,导致大量蛋白尿的生成^[12];胎盘动脉粥样硬化痉挛增加胎盘血流阻力,胎盘灌注不足,形成胎盘微血管血栓,导致胎盘绒毛广泛性坏死、栓塞,致使母胎养分及氧交换障碍,最终导致胎儿宫内生长受限,导致流产或娩出低出生体质量儿^[13]。故及早关注病人肾功能变化尤其是尿蛋白水平对降低妊娠高血压病人不良妊娠结局发生率具有积极的指导作用。临床上常检测 24 h 尿蛋白定量来测定尿蛋白水平,但易受尿液浓度、尿量和留尿时间差异的影响,由于人体内生肌酐的排泄率是相对恒定的,为排除以上干扰因素,准确反映尿蛋白水平,近年来有学者选用 ACR 用来评估各疾病并发肾损害程度^[14-15]。本研究结果显示,排除其他因素影响得出,不良妊娠结局组 ACR 值显著升高,且 ACR 升高、24 h 尿蛋白定量成为不良妊娠结局的独立危险因素。提示临床医师应密切关注妊娠高血压病人的尿蛋白水平和 ACR 比值,为不良妊娠结局的防治提供依据。

3.3 不良妊娠结局的妊娠高血压病人的血凝和纤溶系统变化 高血压作为妊娠高血压病人的典型临床特征,以孕晚期高凝和纤溶系统失衡,异常高凝诱发 DIC 为主要病理性改变。D-二聚体作为高凝和纤溶状态的反映指标可评估病人纤溶亢进水平,研究报道妊娠高血压病人的高凝状态诱发 DIC 激活纤溶系统亢进,消除血栓从而使 D-二聚体含量显著升高^[16]。本研究发现不良妊娠结局的妊娠高血压病人血浆 D-二聚体水平显著升高并作为增加不良妊娠结局发生风险的独立危险因素,成为临床妊娠高血压疗效检测和预后判定的良好指标。

综上所述,妊娠高血压妇女的妊娠结局受到多种因素的影响,ACR、血浆 D-二聚体水平增高是其发生不良妊娠结局的独立危险因素之一。本研究创新处,确定 ACR、血浆 D-二聚体水平、24 h 尿蛋白定量、血压值变化在评估妊娠高血压病人妊娠结局中的临床价值,为不良妊娠结局的防治提供科学依据,具有重要的临床指导意义。

参考文献

- [1] 秦秀云,贾晶.妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血栓前状态指标水平变化及意义[J].山东医药,2018,58(21):72-74.
- [2] 王楠,王妍,赵扬玉.蛋白 S 缺乏症与产科并发症研究现状[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(3):280-281.
- [3] 杨帆,余宝萍,曾欣灵,等.妊娠高血压增加双胎妊娠不良妊娠结局的风险分析[J].实用预防医学,2017,24(11):1354-1356.
- [4] 张艳,何佩,钱海芬,等.D-二聚体和脂联素水平变化评估妊娠期高血压疾病患者血压水平及病情严重程度的价值[J].中国妇幼保健,2017,32(11):2313-2315.
- [5] 史慧敏.妊娠期高血压患者血浆 D-二聚体及凝血指标临床检验分析[J].白求恩医学杂志,2018,16(5):493-494.
- [6] 房建秀,薛梦华,康春松,等.应用剪切波弹性成像技术研究糖尿病肾病患者肾组织弹性[J].中华超声影像学杂志,2018,27(10):869-874.
- [7] 高莹,梁佩丽,胡少娜.随机尿白蛋白/肌酐比值与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(12):60-63.
- [8] 刘强,张登洪,杨小梅,等.尿微量白蛋白/肌酐比值及 β_2 -微球蛋白联合检测对妊娠期高血压疾病早期肾损伤的临床价值[J].四川医学,2017,38(1):69-71.
- [9] BOUCHARIOTOU S, LIAKOPOULOS V, DOVAS S, et al. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in preeclampsia[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(3): 424-430.
- [10] 虞荷莲,杨祖菁,王磊,等.妊高征孕妇压力反射功能的改变[J].上海第二医科大学学报,2005,25(9):941-943.
- [11] OHKUCHI A, HIRASHIMA C, MATSUBARA S, et al. Serum sFlt1:PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria[J]. Hypertens Pregnancy, 2009, 28(1): 95-108.
- [12] 李笑天.子痫前期的定义、分类及其循证依据[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):471-474.
- [13] 杨宁,李玉明.从指南变迁看妊娠期高血压疾病的诊治[J].中国实用内科杂志,2019,39(1):23-26.
- [14] DOUALLA M, HALLE MP, MOUTCHIA J, et al. Determinants of hyperuricemia in non-dialysed chronic kidney disease patients in three hospitals in Cameroon [J]. BMC Nephrology, 2018, 19(1):169.
- [15] TRIMARCHI H, CANZONIERI R, SCHIEL A, et al. In IgA nephropathy, glomerulosclerosis is associated with increased urinary CD80 excretion and urokinase-type plasminogen activator receptor-positive podocyturia [J]. Nephron Extra, 2017, 7(2): 52-61.
- [16] KIM SJ, AHN HJ, PARK JY, et al. The clinical significance of D-dimer concentrations in patients with gestational hypertensive disorders according to the severity[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(6):542-548.

(收稿日期:2020-02-04,修回日期:2020-03-16)