

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.011

妊娠期高血压患者血清热休克蛋白 70 水平与心功能及免疫球蛋白的关系研究*

石紫云 李艳川[△] 袁晓华 折开娥 李 虹

(陕西省人民医院产科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探究妊娠期高血压患者血清热休克蛋白 70(HSP70)水平与心功能及免疫球蛋白的关系。**方法:**选择 2017 年 4 月至 2018 年 4 月在陕西省人民医院诊治的 200 例妊娠期高血压患者作为妊娠期高血压组,同时选择同期在我院进行孕检的 200 名健康孕妇作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 HSP70 水平,采用全自动生化分析仪检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 D(IgD)和免疫球蛋白 E(IgE)水平,采用多普勒超声心动图监测两组的左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和室间隔厚度(IVST)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)和每搏指数(SVI),计算左心室质量(LVM)、二尖瓣舒张早期血流速度峰值与二尖瓣环侧壁舒张早期运动峰速度的比值(E/Em)、舒张早期与舒张晚期血流速度峰值的比值(E/A)。采用 spearman 相关性分析血清 HSP70 水平与血清免疫球蛋白水平及心功能指标的相关性。**结果:**与对照组相比,妊娠期高血压组的血清 HSP70 水平明显升高,而 IgG 和 IgM 水平明显下降,并且 LVESD、LVEF、E/A 也明显下降($P<0.05$)。血清 HSP70 水平与 IgG、IgM、LVESD、LVEF、E/A 均呈负相关性($P<0.05$)。**结论:**妊娠期高血压患者的血清 HSP70 水平明显升高,并且血清 HSP70 水平与妊娠期高血压患者免疫功能和心功能下降存在相关性,在妊娠期高血压患者的诊断和治疗中具有一定临床价值。

关键词:妊娠期高血压;热休克蛋白 70;心功能;超声心动图;免疫球蛋白

中图分类号:R714.252 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)17-3252-04

Study on the Relationship between Serum Heat Shock Protein 70 Level and Heart Function and Immunoglobulin in Hypertensive Patients during Pregnancy*

SHI Zi-yun, LI Yan-chuan[△], YUAN Xiao-hua, SHE Kai-e, LI Hong

(Department of Obstetrics, Shaanxi People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum heat shock protein 70 (HSP70) level and cardiac function and immunoglobulin in hypertensive patients during pregnancy. **Methods:** 200 patients with gestational hypertension diagnosed and treated in shaanxi provincial people's hospital from April 2017 to April 2018 were selected as the gestational hypertension group, and 200 normal pregnant women who underwent pregnancy examination in our hospital during the same period were selected as the normal pregnancy group. Serum HSP70 level was detected by ELISA. Immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin D (IgD) and immunoglobulin E (IgE) levels were measured by automatic biochemical analyzer. The left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and stroke index (SVI) were measured by Doppler echocardiography. The left ventricular mass (LVM), the peak value of early diastolic velocity and the diastolic value of the annular wall of the mitral valve were calculated. The ratio of peak velocity of early exercise (E/Em), the ratio of peak velocity of early diastolic to late diastolic (E/A). Spearman correlation analysis was used to test the correlation between serum HSP70 level and IgG and IgM levels as well as LVESD and LVEF. **Results:** Compared with the control group, the level of serum HSP70 was significantly higher, the level of IgG and IgM was significantly lower, and the levels of LVESD, LVEF, E/A were also significantly lower ($P<0.05$). The level of serum HSP70 was negatively correlated with IgG, IgM, LVESD, LVEF and E/A ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum HSP70 level in patients with gestational hypertension was significantly increased, and serum HSP70 level was correlated with decreased immune function and cardiac function in patients with gestational hypertension, which had certain clinical value in the diagnosis and treatment of patients with gestational hypertension.

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81200418)

作者简介:石紫云(1974-),女,硕士,副主任医师,研究方向:围产医学与优生优育,E-mail: shiziyun1974@163.com

[△] 通讯作者:李艳川(1984-),硕士,主治医师,研究方向:围产医学,E-mail: liyanchuan2008@163.com

(收稿日期:2020-01-30 接受日期:2020-02-24)

Key words: Gestational hypertension; Heat shock protein 70; Cardiac function; Echocardiographic structure; Ultrasonic function; Immunoglobulin

Chinese Library Classification(CLC): R714.252 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3252-04

前言

妊娠期高血压是妊娠期妇女较为常见的疾病之一,以高血压、溶血、身体抽搐、肾功能异常和昏迷为主要临床特点,严重时可导致母子死亡^[1,2]。目前我国妊娠期高血压的发病率在6%-10%之间,对母婴生命健康造成严重威胁^[3]。目前对妊娠期高血压的发病机理仍然缺乏了解,已有的研究报道显示在妊娠期高血压发病过程中患者的免疫功能紊乱,并且免疫机能异常是导致妊娠期高血压发生的主要因素之一^[4-6]。同时在妊娠期高血压发生过程中能够观察到体内氧化应激水平的升高,并且氧化应激的产生与妊娠期高血压发生密切相关^[7,8]。热休克蛋白70(HSP70)是一种应激蛋白,在细胞内主要起到促进蛋白质折叠的作用,氧化应激条件下会引起HSP70的大量合成,并且与高血压、动脉粥样硬化和冠心病等应激相关疾病的发生发展密切相关^[9-11]。本研究通过检测血清HSP70水平,旨在探讨其在妊娠期高血压患者中的水平及其与心功能及免疫球蛋白的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年4月至2018年4月在陕西省人民医院诊治的200例妊娠期高血压患者作为研究对象,并将其纳入妊娠期高血压组。纳入标准:(1)患者均符合妊娠期高血压的临床诊断标准^[12];(2)为单胎妊娠患者,并且临床研究开展过程中为活胎;(3)首次妊娠;(4)无高血压、冠心病和糖尿病史;(5)接受多普勒超声心动图监测。排除标准:(1)肝肾功能异常者;(2)自身免疫性疾病和感染性疾病患者;(3)过敏性疾病患者;(4)原发性高血压患者;(5)心肌梗死及窦性心律不齐患者。妊娠期高血压组孕妇年龄21-38岁,平均年龄(28.83±5.19)岁。孕周32-40周,平均孕周(36.12±2.87)周。同时选择同期在我院进行孕检的200名健康孕妇作为对照组,对照组孕妇年龄23-39岁,平均年龄(29.68±5.43)岁。孕周30-40周,平均孕周(35.08±3.89)周。两组一般资料比较无差异($P>0.05$)。入组孕妇均与院方签署知情同意书,并且临床研究开展经过院伦理委员会同意。

1.2 血清HSP70和免疫球蛋白水平检测

清晨空腹时采集所有孕妇的静脉血5 mL,室温静置20 min后9000 r/min离心15 min,离心半径13.5 cm。离心结束后将上清液转移至冻存管中,-80℃保存,待所有血清样品采集结束后统一进行检测,血清样品保存时间不超过3个月。采用酶联免疫吸附法检测血清HSP70水平,使用HSP70检测试剂盒(美国默克生命科技有限公司,货号:RAB0216)进行检测。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特科技有限公司,型号:AU480)对血清免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白D(IgD)和免疫球蛋白E(IgE)水平进行检测,实验操作严格按照仪器使用说明书进行。

1.3 心功能检测

采用多普勒超声心动图对心功能进行监测,测量左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和室间隔厚度(IVST),通过公式计算左心室质量(LVM)= $1.04 \times [(左心室内径 + IVST + 血小板体积分布宽度)^3 - 左心室内径^3] \div 13.6$ 。同时,记录其左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)和每搏指数(SVI),并计算二尖瓣舒张早期血流速度峰值与二尖瓣侧壁舒张早期运动峰速度的比值(E/Em)、舒张早期与舒张晚期血流速度峰值的比值(E/A)。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0统计学软件对临床数据进行分析。血清HSP70水平与血清免疫球蛋白水平及心功能指标的相关性采用spearman相关性分析,平均年龄、血清HSP70水平和血清免疫球蛋白水平等计量资料采用平均值±标准差的方式来表示,采用t检验。计数资料以[n(%)]表示,实施 χ^2 检验。 $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的血清HSP70和免疫球蛋白水平比较

妊娠期高血压组血清HSP70水平明显高于对照组($P<0.05$)。妊娠期高血压组IgG和IgM水平明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组的血清IgA、IgD和IgE水平比较差异没有统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表1。

表1 两组的血清HSP70和免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum HSP70 and immunoglobulin levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HSP70(ng/mL)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	IgD(g/L)	IgE(g/L)
Control group	200	0.27±0.09	12.89±4.16	6.49±2.09	2.85±0.92	2.33±0.75	1.98±0.64
Pregnancy hypertension group	200	6.94±1.93	5.41±1.50	1.38±0.38	2.74±0.76	2.21±0.61	1.91±0.53
t		48.881	23.926	33.954	1.303	1.749	1.192
P		0.000	0.000	0.000	0.193	0.081	0.234

2.2 两组左心室超声心动图结构指标比较

妊娠期高血压组的LVESD、LVEF均明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。而两组的IVST、

LVEDD、LVPWT和LVM组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表2。

表 2 两组左心室超声心动图结构指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of structural indexes of left ventricular echocardiography between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IVST(mm)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVPWT(mm)	LVM(g)	LVEF(%)
Control group	200	8.57± 2.76	82.16± 13.47	61.29± 10.05	8.54± 1.40	257.59± 42.23	50.79± 8.33
Pregnancy hyper-tension group	200	8.17± 2.27	79.89± 12.10	38.95± 5.90	8.29± 1.26	250.18± 37.91	45.02± 6.82
t		1.582	1.773	27.113	1.880	1.847	7.581
P		0.115	0.077	0.000	0.061	0.066	0.000

2.3 两组左心室超声功能指标比较

妊娠期高血压组的 E/A 均明显低于对照组,组间比较差异

具有统计学意义($P<0.05$)。而两组的 SVI 和 E/Em 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表 3。

表 3 两组左心室超声功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of left ventricular ultrasonic function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SVI(mL/m ²)	E/A	E/Em
Control group	200	69.08± 11.32	0.86± 0.28	6.55± 1.07
Pregnancy hypertension group	200	67.11± 10.17	0.67± 0.19	6.74± 1.02
t		1.831	8.043	1.813
P		0.068	0.000	0.071

2.4 血清 HSP70 水平与免疫球蛋白和心功能指标的相关性分析

spearman 相关性分析显示,血清 HSP70 水平与 IgG、IgM、LVESD、LVEF、E/A 均呈负相关性($P<0.05$)。具体数据见表 4。

表 4 血清 HSP70 水平与免疫球蛋白和心功能指标的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum HSP70 level with immunoglobulin and cardiac function index

Indexes	HSP70	
	r	P
IgG	-0.432	0.000
IgM	-0.313	0.000
LVESD	-0.538	0.000
LVEF	-0.389	0.000
E/A	-0.361	0.000

3 讨论

妊娠期高血压是一种较为严重的妊娠并发症,对孕妇的脏器会造成严重负担,严重时会导致孕妇脏器衰竭而死亡,对孕妇的妊娠结局影响较大^[13-15]。目前妊娠期高血压的病因主要包括滋养层细胞供血不足、血管内皮破损和免疫功能异常等^[16,17]。其中 HSP70 是机体内广泛分布的应激蛋白,在免疫应答、氧化应激和细胞增殖等过程中均起到一定调节作用,例如 Xu 等人^[18]的研究发现 HSP70 蛋白能够对细胞周期、凋亡和氧化应激水平进行调节,并且 HSP70 蛋白的表达受到信号转导与转录激活因子 3 信号通路的调节。而 Somensi 等人^[19]的研究结果表明 HSP70 蛋白的表达能够活化机体对肺癌细胞的免疫监测功能,并且游离 HSP70 蛋白能够激活细胞内的细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal Regulated Kinase, ERK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等免疫相关信号通路。生理条件下 HSP70 的表达水平较低,而当机体产生应激反应时会诱导 HSP70 蛋白大量表达,减少应激反应对细胞造成的损伤。妊娠

期应激反应的产生与妊娠高血压的发生发展密切相关,并且与孕妇的不良妊娠结局存在相关性。如 Aouache 等人^[20]的研究结果表明氧化应激的产生与子痫和胎盘疾病的发生发展密切相关。而刘嗣超等人^[21]的研究发现氧化应激会导致孕妇的不良妊娠结局,并且氧化应激会对胎盘组织的脂质和蛋白代谢以及 DNA 合成造成损伤,从而加速胎盘衰老。

免疫球蛋白 IgG 和 IgM 水平是体内分布最为广泛的两种免疫球蛋白分子,两者之和可以达到免疫球蛋白总量的 80%以上^[22,23]。IgG 主要由 B 淋巴细胞产生,参与体液免疫反应过程,通过抗原-抗体结合作用发挥免疫作用^[24]。IgM 是 B 淋巴细胞抗原受体的重要组成部分,通过激活机体内的补体蛋白发挥免疫应答作用^[25]。本研究结果显示在妊娠期高血压患者中血清 HSP70 水平明显升高,由于 HSP70 蛋白是氧化应激的重要标志物分子,因此该结果提示在妊娠期高血压患者中可能普遍存在氧化应激的产生。本研究结果显示在妊娠期高血压患者中免疫球蛋白 IgG 和 IgM 水平明显下降,而免疫球蛋白 IgA、IgD 和 IgE 水平与对照组相比无明显差异,并且血清 HSP70 水平

与 IgG、IgM 水平呈负相关。推测其原因可能是由于在妊娠期高血压患者中 HSP70 蛋白表达量下降会导致游离 HSP70 减少,从而抑制 ERK 和 NF- κ B 等免疫相关信号通路的活化,淋巴细胞分泌免疫球蛋白的过程可能受到 ERK 和 NF- κ B 信号通路的调节,ERK 和 NF- κ B 信号通路的抑制会对淋巴细胞的分泌功能造成影响,从而减少免疫球蛋白的产生^[26-28]。而免疫球蛋白 IgA、IgD 和 IgE 水平与对照组相比无明显差异则可能是由于三种免疫球蛋白的血清水平本身较低,免疫功能的减弱无法造成三种免疫球蛋白更进一步的下降。

此外,妊娠期高血压患者的心功能指标 LVESD、LVEF、E/A 均明显下降,并且与 HSP70 水平呈负相关。实验结果表明妊娠期高血压患者的心功能出现一定程度的下降,并且血清 HSP70 水平与心功能下降存在一定相关性。推测其原因可能是因为妊娠期高血压的发生伴随一定程度的氧化应激的产生,氧化应激的产生一方面会引起血清 HSP70 水平的明显上升,另一方面则会对患者的心肌细胞造成严重损伤,导致患者的心功能下降^[29,30]。

综上所述,妊娠期高血压患者的血清 HSP70 水平明显升高,并且血清 HSP70 水平与妊娠期高血压患者免疫功能和心功能下降存在相关性,在妊娠期高血压患者的诊断和治疗中具有一定临床价值。

参考文献(References)

- [1] Liu FM, Zhao M, Wang M, et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 5013-5016
- [2] 张超,韩洁,苏妍,等.妊娠期高血压疾病发病危险因素及对妊娠结局的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(25): 4951-4953, 5000
- [3] 王梅玉,孔祥永,封志纯,等.母亲妊娠期高血压疾病对早产儿病死率及主要并发症的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(14): 1065-1070
- [4] Hirashima C, Ohkuchi A, Nagayama S, et al. Galectin-1 as a novel risk factor for both gestational hypertension and preeclampsia, specifically its expression at a low level in the second trimester and a high level after onset[J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(1): 45-52
- [5] Lei N, Tian Z. Effect of maternal pregnancy-induced hypertension on neonatal immunity [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2017, 44 (3): 448-452
- [6] Li X, Tan H, Huang X, et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2016, 6(1): 66-71
- [7] Draganovic D, Lucic N, Jovic D. Oxidative Stress Marker and Pregnancy Induced Hypertension[J]. *Med Arch*, 2016, 70(6): 437-440
- [8] Bizerea TO, Dezsi SG, Marginean O, et al. The Link Between Selenium, Oxidative Stress and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(10): 1593-1610
- [9] Mayer MP, Gierasch LM. Recent advances in the structural and mechanistic aspects of Hsp70 molecular chaperones[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6): 2085-2097
- [10] Fernández-Fernández MR, Gragera M, Ochoa-Ibarrola L, et al. Hsp70 - a master regulator in protein degradation [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(17): 2648-2660
- [11] Genest O, Wickner S, Doyle SM. Hsp90 and Hsp70 chaperones: Collaborators in protein remodeling [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294 (6): 2109-2120
- [12] 吴琳琳,周欣,牛建民.《妊娠期高血压疾病:国际妊娠期高血压研究学会分类、诊断和管理指南(2018)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(07): 758-763
- [13] Ishimitsu T. Starting the new review series: Pregnancy-Induced Hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(1): 3-4
- [14] De Ocampo MPG, Araneta MRG, Macera CA, et al. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia [J]. *Women Birth*, 2018, 31(2): e77-e83
- [15] Kovo M, Granot Y, Schreiber L, et al. Pregnancy outcome and placental pathology differences in term gestational diabetes with and without hypertensive disorders [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(9): 1462-1467
- [16] Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(2): 333-347
- [17] Magee LA, von Dadelszen P. State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(11): 1664-1677
- [18] Xu NW, Chen Y, Liu W, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 Signaling Pathway Suppresses Proliferation of Burkitt's Lymphoma Raji Cells via Cell Cycle Progression, Apoptosis, and Oxidative Stress by Modulating HSP70[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(8): 6255-6263
- [19] Somensi N, Brum PO, de Miranda Ramos V, et al. Extracellular HSP70 Activates ERK1/2, NF- κ B and Pro-Inflammatory Gene Transcription Through Binding with RAGE in A549 Human Lung Cancer Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2507-2522
- [20] Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1496
- [21] 刘嗣超,颜红丽.子痫前期患者血管生成调节因子和氧化应激标志物水平与不良妊娠结局的相关性 [J]. *检验医学*, 2018, 33(8): 686-691
- [22] Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3S): S1-S46
- [23] Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, et al. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(8): 1530-1548
- [24] Bourmazos S, Ravetch JV. Diversification of IgG effector functions [J]. *Int Immunol*, 2017, 29(7): 303-310
- [25] de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(6): 1023-1036
- [26] Kumar S, Stokes J, Singh UP, et al. Targeting Hsp70: A possible therapy for cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 156-166
- [27] Sheikh A, Razdar S, Rahmanpour H, et al. Higher expression of HSP70 and LOX-1 in the placental tissues of pre-eclampsia pregnancies[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(2): 128-35
- [28] 陈鲲,胡洪波.妊娠期高血压患者血清 HSP70、GATA-3、sFlt-1 表达及意义[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(9): 1205-1207, 1211
- [29] Pulido P, Llamas E, Rodriguez-Concepcion M. Both Hsp70 chaperone and Clp protease plastidial systems are required for protection against oxidative stress[J]. *Plant Signal Behav*, 2017, 12(3): e1290039
- [30] 杨建享,梁碧荣,陈仙秋,等.超声监测在妊娠期高血压患者心功能评价中的应用[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(7): 877-880