

胱抑素C、乳酸脱氢酶、同型半胱氨酸与子痫前期相关性的研究现况

咎佳馨¹, 易媛媛^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区妇幼保健院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月26日; 录用日期: 2025年1月18日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

子痫前期是一种孕产妇特有的妊娠期多系统渐进性疾病, 可造成胎儿生长受限、母体器官功能障碍等不良结局, 且具有病因不明、进展迅速、预后差和难预测等特性。为寻找与子痫前期的发生发展及其不良结局发生有相关性的血清学指标, 本文根据既往研究选取血清胱抑素C(CystatinC, CysC)、乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)作为指标, 探讨三者与子痫前期发生发展及妊娠结局的相关性。

关键词

子痫前期, 胱抑素C, 乳酸脱氢酶, 同型半胱氨酸

Current Research Status on the Correlation between Cystatin C, Lactate Dehydrogenase, Homocysteine and Preeclampsia

Jiaxin Zan¹, Yuanyuan Yi^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 26th, 2024; accepted: Jan. 18th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

Preeclampsia is a multi system progressive disease unique to pregnant women, which can cause

*通讯作者。

文章引用: 咎佳馨, 易媛媛. 胱抑素 C、乳酸脱氢酶、同型半胱氨酸与子痫前期相关性的研究现况[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1891-1895. DOI: 10.12677/acm.2025.151252

adverse outcomes such as fetal growth restriction and maternal organ dysfunction. It has the characteristics of unknown etiology, rapid progression, poor prognosis, and difficult prediction. In order to identify serological indicators related to the occurrence, development, and adverse outcomes of preeclampsia, this study selected serum Cystatin C (CysC), Lactate Dehydrogenase (LDH), and Homocysteine (Hcy) as indicators based on previous research to explore their correlation with the occurrence, development, and pregnancy outcomes of preeclampsia.

Keywords

Preeclampsia, Cystatin C, Lactate Dehydrogenase, Homocysteine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子痫前期(preeclampsia, PE)是指妊娠 20 周后孕产妇新发高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg), 伴蛋白尿或血小板减少、转氨酶升高等多系统异常。PE 以妊娠 34 周为界可分为早发型子痫前期(发病孕周 < 34 周)与晚发型子痫前期(发病孕周 ≥ 34 周), 早发型子痫前期往往预示着高风险母婴不良结局以及更严重的远期并发症可能, 具有发病早、病情重、预后差等特点[1]; 2020 年中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组分布的中国妊娠期高血压疾病诊治指南为强调对 PE 孕产妇临床症状的重视, 提出: PE 不再区分轻度与重度, 而改为无严重特征的 PE 和有严重特征的 PE (指出现靶器官损害)。PE 不仅可以导致以肾脏为首的母体终末器官功能障碍、早产、胎盘早剥等母婴不良结局, 甚至可能增加远期母儿罹患心血管疾病、糖尿病、抑郁症等风险[2], 目前终止妊娠是唯一的有效治疗方式。近年来, 血清学指标在多种疾病的诊断及病情评估中应用广泛, 其不仅取材便捷、操作简单, 且出结果快、价格低廉, 能够满足早期诊疗需求。研究表明 PE 孕产妇部分血清学指标的变化先于临床症状出现[3], 本文拟就 CysC、LDH、Hcy 与 PE 的相关性进行阐述, 旨在为 PE 的临床诊治提供新的有效可参考指标。

2. 发病机制

PE 发病机制复杂, 是在多种因素的相互作用下引起的母体一系列多系统损伤。目前阐述其发病机制的学说众多, 其中主要有胎盘源性学说和血管内皮损伤学说。

胎盘源性学说又称两阶段学说, 即孕早期滋养细胞侵袭不足导致子宫螺旋动脉重铸障碍与胎盘灌注降低, 再进入胎盘缺血缺氧阶段。该学说认为 PE 的发生源于胎盘, 将其娩出是最有效的治疗方法, 这与临床上 PE 孕产妇胎盘病理表现一致。由于螺旋动脉重铸不足, 其可收缩部分得以保留, 导致持续存在缺血-再灌注损伤, 产生大量活性氧、激活单核细胞等, 进而产生促炎细胞因子等, 导致过度氧化应激损伤滋养细胞, 使合体滋养细胞进一步释放炎症因子损伤母体血管内皮, 引起全身炎症反应, 最终出现 PE 临床表现。炎症因子不仅损伤血管内皮还可以激活更多炎性细胞, 而炎症反应释放的大量炎症介质和细胞毒素加重这种损伤。血管内皮的损伤不仅直接影响其调节血管紧张度、维持血液正常流动、预防血栓形成等功能, 还激活了机体凝血系统, 而促凝血因子与血管收缩因子的增多再次加重这种损伤, 形成恶性循环。血管内皮细胞受损或功能失调多发生在 PE 出现症状前 2~4 周, 是造成母体器官损伤的病理基础。PE 的不良结局之一胎盘早剥, 在 PE 孕产妇中发生的概率为正常妊娠者的 3 倍, 这可能与底蜕膜螺旋小动脉的硬化痉挛进而变性坏死、破裂出血有关[4]。

炎症反应是高血压的始动因素, 并贯穿全程[5], 这也与张晨[6]的研究一致。血管内皮损伤后合成释放内皮素增多, 与血管平滑肌膜上受体结合后使平滑肌收缩, 引起全身小动脉痉挛, 降低母体肾脏血流量, 促进血管紧张素和醛固酮分泌, 血压升高, 水钠潴留, 并进一步损害内皮细胞, 加重缺血缺氧, 导致血管收缩痉挛, 进一步加重胎盘缺氧产生抗血管生成因子进入母血, 引起母体与胎盘内皮损伤。血压高至 160/110 mmHg 的 PE 孕产妇的血管内皮损伤、缺血情况更严重, 更容易产生不良妊娠结局, 使母婴存活率下降[6]。血管内皮细胞功能障碍和全身性炎症反应还可导致全身性血管痉挛和血液流变性改变, 增加血管的通透性, 导致高血压[7], 形成恶性循环。高血压不仅使胎盘血流异常, 还可通过增加血管壁的压力影响胎盘的结构和功能。

3. CysC、LDH、Hcy 与 PE 关系

3.1. CysC 与 PE 关系

PE 发病后最早累及的脏器往往是肾脏, 在长期高血压状态下导致周围血管阻力增加, 全身脏器血流量灌注减少, 肾脏作为承担排除体内代谢废物的重要脏器, 其血供不足, 对其生理功能将产生严重损害。肾脏因具有较强的代偿能力, 其实质结构、功能在肾损伤早期无明显变化, 处于一种可逆性的隐匿状态, 易被临床医护人员忽略。因此更需要我们重视肾损伤在 PE 中的重要性。CysC 能较好地反映孕妇肾功能的变化[8]。CysC 在早期急性肾损伤时可大量表达并释放到血液和尿液中, 因此被认为是早期且敏感地反映肾损伤的生物标记物[9]。相较于传统的肾功能指标, 如血尿素氮、肌酐、肌酐清除率, CysC 对肾功能变化的敏感性更高, 不受如年龄、性别、肌肉质量等影响, 从而提高了对肾损伤早期检测的敏感性和特异性, 有望成为评估肾小球滤过率的理想标志物[10]。传统肾功能指标对早期肾损伤的敏感性较低, 在肾功能明显下降后才会升高, 故其对急性肾损伤的诊断价值有限[9]。CysC 具有调节炎症反应、细胞生长与增殖、促进骨吸收等作用[11], 还与神经修复及神经退行性变密切相关, 在阿尔兹海默症、癫痫、脑缺血等疾病中表达水平显著升高[11], 可以促进细胞生长、炎症下调和抗病毒及细菌, 同时参与许多疾病过程, 如肾脏疾病、肿瘤、糖尿病[11]。CysC 通过与组织蛋白酶相互作用, 维持细胞外基质沉积与降解平衡, CysC 异常高表达时, 血管活性分子、炎症因子过多分泌, 诱发颅内血管及脑实质损伤[11]。CysC 是一种低分子量蛋白质, 由人体有核细胞产生, 生成速度与血清水平稳定, 受干扰因素少, 肾脏是清除循环中 CysC 唯一器官, 经肾小管自由滤过并在近端小管被完全重吸收, 其血清浓度与肾小球滤过功能密切相关[12], 故当肾功能减退时, 肾小管重吸收功能障碍导致血清 CysC 水平升高。细胞对分泌的 CysC 的再摄取可能发生在血管内皮, 并可能导致血管内皮特定的 CysC 积累[13]。即使 CysC 血清水平的小幅增加也可能对血管内皮的平衡产生重大影响。研究表明, 高水平 CysC 能够介导炎症反应, 降低细胞内活性氧的生成, 从而导致血管内皮细胞的损伤[13], 还可能进一步刺激氧化应激反应, 同时破坏毛细血管, 造成微循环障碍。综上所述, CysC 既可以用作急性肾损伤发展的预测指标, 也可以用作病程的参数[14], 对神经和血管具有双重作用。

3.2. LDH 与 PE 关系

LDH 是一种糖酵解酶, 在细胞损伤和炎症反应中释放, 对细胞代谢状态高度敏感, 当组织发生损伤、处于炎症阶段或缺氧坏死时, 其血清水平随之升高, 因此其水平升高预示着机体处于低氧或无氧状态[15]。在 PE 孕产妇中 LDH 水平的升高可能反映了更严重的组织损伤和炎症状态。因此, LDH 水平不仅可以评估疾病的严重程度和进展, 还可以作为指导治疗和预后判断的重要参考指标。LDH 正常含量少, 当心肾等脏器受损时会显著升高, 对于 PE 孕产妇, 高血压导致的血管内皮细胞与脏器损伤均会导致该指标水平异常升高[6], 因此加强对 PE 孕产妇 LDH 水平监测或可为病情变化提供参考, 有助于 PE 早期诊断和治

疗。PE 孕产妇发病时, 源于胎盘的炎症介质损伤血管内皮, 导致动脉痉挛, 加重局部组织缺血缺氧, 升高血压升高改变血流动力学, 增强细胞无氧酵解, 血管内皮细胞激活引发血管通透性增加, 进而引起血清 LDH 水平升高, 随着 PE 发生发展, 指标异常特征会持续增加, 并造成不良后果, 因而需早期进行血清学指标检测, 尽早明确诊断, 控制疾病进展, 避免疾病由轻度发展为重度, 有利于降低并发症发生风险, 提升 PE 的临床诊断率, 减少不良妊娠结局发生[6]。杨楷等[4]表明 PE 孕产妇中发生胎盘早剥的孕产妇血清 LDH 水平高于未发生胎盘早剥的孕产妇, 结果显示 LDH 为 PE 孕产妇发生胎盘早剥的独立影响因素。LDH 的活性与 PE 孕产妇的血管内皮损伤程度相关[4], LDH 升高表明血管内皮损伤严重, 更易发生胎盘早剥。

3.3. Hcy 与 PE 关系

Hcy 是反应性血管损伤氨基酸, 具有细胞毒性, 是心脑血管疾病的独立危险因素[16], 正常情况下血清水平低, 可以刺激平滑肌增殖, 抑制血管内皮细胞生长, 促进凝血酶形成。Wang 等[17]表明, 血清 Hcy 水平是早期诊断 HDP 的指标。Hcy 血清浓度升高导致氧自由基过度积累, 不仅能通过增加内皮素表达、减少 NO 合成引起血管舒缩失衡加速 PE 进展[18], 还能通过损伤血管内皮、刺激血管壁平滑肌细胞增殖致使内皮功能障碍[19]。Hcy 通过干扰内皮纤溶活性[20]、加强血小板聚集, 促使血管内血栓形成, 还可通过激活肾素-血管紧张素系统、促进一氧化氮生成, 使血管舒张功能受损升高血压[21]。Hcy 还通过削弱硫化氢的抗动脉粥样硬化和维持血管稳态的能力[22]、加速溶解血管壁弹性纤维降低血管弹性[23]参与 PE 发生。Hcy 通过加速脂质过氧化、促进动脉粥样硬化的形成[24]、增强低密度脂蛋白聚集氧化引起微循环障碍[25]等方式影响脂质代谢。Hcy 还可以通过促进滋养细胞凋亡并上调抗血管生成因子中断血管生成, 降低胎盘血流灌注, 导致胎儿生长发育迟缓[26]。血清 Hcy 水平具有预测晚发型子痫前期患者胎盘早剥的潜力[27]。

4. 总结

综上所述, PE 对母婴危害不容小觑, 需要我们早发现、早处理, 尽可能延缓病情进展、改善母婴预后。PE 孕产妇血清 CysC、LDH、Hcy 水平与 PE 的发生发展有一定相关性, 但研究结论不一致。肾功能损害越严重, 血清 Cys-C 的表达就越高, 动态监测血清 HMGB1、Cys-C、TGF- β 1 的表达, 能够更加及时、准确地了解 HDPC 患者肾功能损害程度, 便于临床早期干预, 保护孕妇和胎儿的生命健康, 改善妊娠结局。高 CysC 水平预示着 PE 加重和不良妊娠结局的可能。LDH 或可作为诊断 PE 的血清生物标志物之一[28]、反映 PE 的严重程度、预测子痫前期疾病进展的指标, 或可减少不良妊娠结局的发生。监测 CysC 水平变化可为早期预测心功能状况提供依据[29]。

参考文献

- [1] 华绍芳, 李月琴. 早发子痫前期患者血浆胎盘生长因子水平与围生结局的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 53-56.
- [2] Çintesun, E., Çintesun, F.N.I., Ezveci, H., Akyürek, F. and Çelik, Ç. (2018) Systemic Inflammatory Response Markers in Preeclampsia. *Journal of Laboratory Physicians*, 10, 316-319. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_144_17
- [3] 张梅山. 血清 PAPP-A、AFP 及 uE3 联合检测预测子痫前期的临床价值[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 262-264.
- [4] 王玉婷, 张夏兰, 黄若玲, 等. 重度子痫前期患者发生胎盘早剥的相关因素分析[J]. 汕头大学医学院学报, 2024, 37(3): 143-145.
- [5] 刘祎, 黄玉杰, 赵焱, 等. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗高血压合并慢性心力衰竭的疗效及对外周血 Hcy、CysC 和 NT-proBNP 的影响[J]. 吉林医学, 2024, 45(4): 881-885.
- [6] 张晨, 陈韵洁. 血清乳酸脱氢酶、B 型钠尿肽水平与子痫前期严重程度及不良妊娠结局的关系研究[J]. 现代医学

- 与健康研究, 2024, 8(19): 114-116.
- [7] 马叶烨. 子痫前期并发胎儿生长受限的独立危险因素及妊娠结局分析[J]. 大医生, 2024, 9(12): 93-95.
 - [8] 黄国帅, 刘昊鹏, 吴泽明. 基于 CT 值、胱抑素 C 和尿酸碱度的尿酸结石预测模型的构建与验证[J]. 现代泌尿外科杂志, 2024, 29(10): 890-891.
 - [9] 杨世诚, 马玉凤, 张鹏, 等. 达格列净对高血压合并 2 型糖尿病患者经皮冠脉介入术后造影剂肾病的影响[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(12): 1134-1140.
 - [10] 戴成才, 程振兴, 涂倩倩. 血清胱抑素 C 联合床旁肾脏超声对脓毒症急性肾损伤患者预后情况的评估价值[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(22): 3226-3231.
 - [11] 徐继红, 张瑜, 祖木热提, 等. 神经梅毒患者血清 Cys-C、IL-12 表达水平与伴发认知功能损害的相关性[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(10): 1417-1418.
 - [12] 陈德育, 王新刚, 李新健, 等. 血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(10): 1502-1503.
 - [13] 白正强, 汪梦棋, 杨晶, 等. 不同严重程度及预后糖尿病足感染患者外周血 IFN- γ 、CYS-C 及 FIB 检测的临床价值[J]. 安徽医学, 2024, 45(10): 1240-1242.
 - [14] 敬梅, 刘玉清, 李嵩, 等. P16INK4a、IL-37 和 Cys-C 联合检测在脓毒症急性肾损伤中的早期诊断价值[J]. 临床急诊杂志, 2024, 25(10): 528-529.
 - [15] 孔垂秀, 朱鹏晋, 李艳丽, 等. LAR 与晚期食管鳞癌病人新辅助放化疗预后的关系[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(5): 733-737.
 - [16] 栾迪, 张连军. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐诊断早期糖尿病肾病的价值分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(18): 75-78.
 - [17] 翟连臣. 血清胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸检测在妊娠高血压早期肾损伤的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(1): 101-102, 126.
 - [18] Ji, X.W., Lyu, H.J., Zhou, G.H., Wu, B., Zhu, Y.Y., Wu, T.H., *et al.* (2021) Physcion, a Tetra-Substituted 9,10-Anthraquinone, Prevents Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction by Activating Ca²⁺- and Akt-eNOS-NO Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **81**, Article 153410. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153410>
 - [19] Wu, X., Zhang, L., Miao, Y., Yang, J., Wang, X., Wang, C., *et al.* (2019) Homocysteine Causes Vascular Endothelial Dysfunction by Disrupting Endoplasmic Reticulum Redox Homeostasis. *Redox Biology*, **20**, 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.021>
 - [20] 毛海鹰, 张铁军, 温淑君. 血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平与妊高症高血压相关性[J]. 中国保健营养, 2019, 29(20): 7-8.
 - [21] 李丽民, 曹锐军, 王晓艳. 血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 在高血压分级中的相关性研究[J]. 智慧健康, 2024, 10(1): 78-80.
 - [22] Pushpakumar, S., Kundu, S. and Sen, U. (2014) Endothelial Dysfunction: The Link between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Current Medicinal Chemistry*, **21**, 3662-3672. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140706142335>
 - [23] 纪怡璠, 滕振杰, 李向雨, 等. 脑小血管病患者核磁总负荷与同型半胱氨酸的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(3): 233-238.
 - [24] 朱俊, 王静, 任红玲, 等. 血清 Hcy、hs-CRP 水平变化评估冠心病颈动脉内中膜厚度临床意义[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(12): 59-61.
 - [25] 黎灵萍, 李浩, 赵庆珠, 等. 子痫前期孕妇血浆 ADP、HCY 水平与胎儿宫内生长发育关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(7): 1689-1692.
 - [26] Gaiday, A., Balash, L. and Tussupkaliyev, A. (2022) The Role of High Concentrations of Homocysteine for the Development of Fetal Growth Restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, **44**, 352-359. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743093>
 - [27] 赵晓霖, 晚发型子痫前期患者血清基质金属蛋白酶 9 和同型半胱氨酸水平对胎盘早剥的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(24): 4843-4847.
 - [28] 陈大立, 柴利强, 彭兰, 等. 血清乳酸脱氢酶与子痫前期及妊娠不良结局的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 393-398, 481.
 - [29] 朱静, 张译心, 王吕, 等. 血清脑钠肽、胱抑素 C 水平与妊娠期高血压疾病孕妇心功能的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(5): 599-601.