

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2004)17-1615-03

妊娠高血压综合征与一氧化氮代谢及氧化应激的关系

单伟颖¹, 谢延香², 王丽冬³, 刘亚莉¹, 封桂英¹(承德医学院: 护理系, ²附属医院护理部, ³附属医院中医妇科, 河北承德 067000)**Correlation between pregnancy-induced hypertension and metabolism of nitric oxide and oxidative stress**SHAN Wei-Ying¹, XIE Yan-Xiang², WANG Li-Dong³, LIU Ya-Li¹, FENG Gui-Ying¹¹School of Nursing, ²Department of Nursing, ³Department of Traditional Chinese Medicine For Gynecology, Affiliated Hospital, Chengde Medical College, Chengde 067000, China

【Abstract】 AIM: To study the correlation between pregnancy-induced hypertension and the metabolism of nitric oxide and the oxidative stress. METHODS: Sixty pregnant women with pregnancy-induced hypertension (PWPIH) and 60 pregnant women with normotension (PWN) were enrolled in a case-control study, in which the concentrations of plasma nitric oxide (NO) and the erythrocyte malondialdehyde (MDA) as well as the activities of erythrocyte superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) were determined by spectrophotometry. RESULTS: NO [(269 ± 78) nmol/L], SOD [(1812 ± 138) kat/g] and GPX [(19 ± 5) kkat/g] in the PWPIH group were lower than those [(348 ± 94) nmol/L, (2088 ± 152) kat/g and (27 ± 7) kkat/g] in the PWN group ($P < 0.01$), while MDA [(33 ± 3) nmol/g] in the PWPIH group was higher than that [(27 ± 3) nmol/g] in the PWN group ($P < 0.01$). The findings of bivariate analysis showed that with both decreased NO, SOD and GPX and increased MDA, the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of PWPIH gradually increased ($P < 0.01$). The findings of stepwise regression analysis suggested that the changes of NO and MDA were most closely correlated with SBP and DBP of PWPIH. The findings of reliability analysis for the above parameters showed that the reliability coefficient (α) was 0.6923 ($P < 0.001$) and that the standardized α was 0.9237 ($P < 0.001$). CONCLUSION: The findings in the present study suggest that significantly decreased NO and increased MDA were most probably the risk factors causing pregnancy-induced hypertension.

收稿日期 2004-03-10; 修回日期 2004-06-08

作者简介: 单伟颖(1972-), 女(汉族), 河北省承德市人, 硕士, 讲师, 主任。Tel. (0314) 2691558 Email. Weiying_shan@you.com

【Keywords】 pregnancy-induced hypertension syndrome; nitric oxide; superoxide dismutase; glutathione peroxidase; malondialdehyde

【摘要】目的: 探讨妊娠高血压综合征(PIH)与一氧化氮(NO)代谢及氧化应激的关系。方法: 采用病例对照研究, 使用分光光度分析法对60例PIH孕妇(PWPIH)与60例正常血压孕妇(PWN)的血浆NO浓度、红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性、红细胞谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性和红细胞丙二醛(MDA)浓度进行了检测。结果: 与PWN组的各实验参数平均值比较, PWPIH组的NO平均浓度、SOD和GPX平均活性显著降低($P < 0.01$), MDA平均浓度显著升高($P < 0.01$); 直线相关分析表明, 随着NO, SOD和GPX值的降低及MDA值的升高, PWPIH的收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均逐渐增高($P < 0.01$)。逐步回归分析提示, NO和MDA值的变化与SBP和DBP的关系最密切; 可靠性分析表明, 本实验的可靠性系数为0.6923($P < 0.001$), 标准化可靠性系数为0.9237($P < 0.001$)。结论: 血浆NO浓度显著降低和红细胞MDA浓度显著升高很可能是诱发PIH的危险因素。

【关键词】 妊娠高血压综合征; 一氧化氮; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶; 丙二醛

【中图分类号】R714.246

【文献标识码】A

0 引言

妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)简称妊高征, 是孕妇中常见的并发症, 迄今为止仍然是孕产妇及围产期新生儿死亡的重要原因。本病病因涉及诸多因素如免疫、子宫-胎盘缺血、血浆内皮素、一氧化氮(NO)、凝血系统和纤溶系统失调等, 至今尚未阐明^[1]。为探讨PIH与NO代谢和氧化应激的关系, 我们采用病例对照设计, 使用分光光度分析法对60例妊高征孕妇(pregnant women with PIH, PWPIH)与60例正常血压孕妇(pregnant women with normotension, PWN)的血浆NO浓度以及红细胞超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)活性和丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度进行了检测, 就PWPIH组和PWN组各参数均值之间的差异作了分析比较, 对60例PWPIH的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)与各实验参数进行了双变量直线相关分析和逐步回归分析, 并对本实验各参数的可靠性进行了分析。

1 对象和方法

1.1 对象 PWPIH 按照诊断标准及纳入标准和排除标准^[1]及 SPSS 11.0 for Windows 中的 select cases-random sample of cases 程序从 98 例经承德医学院附属医院确诊的 PWPIH 中随机抽检了 60 例, 年龄 24 ~ 30(27.6 ± 1.9) 岁, SBP 18.8 ~ 25.0 (20.2 ± 0.7) kPa, DBP 12.1 ~ 12.9(12.6 ± 0.3) kPa。全部患者均被排除有与心、脑、肺、肝、肾和其他器官及高血压病、高脂血症、动脉硬化、周围血管病、支气管炎、自身免疫性疾病、糖尿病、白内障和肿瘤等有关的既往疾病史。经患者本人或(和)家属的知情同意, 全部 PWPIH 均为本实验的志愿参加者。PWN 按照诊断标准及纳入标准和排除标准^[1]及上述随机抽样程序从 90 例经承德医学院附属医院确诊的 PWN 中随机抽检了 60 例, 年龄 24 ~ 30(27.4 ± 1.9) 岁。全部 PWN 的常规化验, SBP 和 DBP, X 线和心电图检查等均为正常, 均被排除有上述疾病的既往史和现在史。

两组平均年龄间经 *t* 检验无显著性差异($t = 0.386$, $P = 0.701$)。全部受检者从未接触过辐射和有毒物品, 在受检前 1 mo 内, 均未服用过抗氧化剂补剂如 Vit. C, E, 银杏叶制剂和茶多酚等。

1.2 方法 全部受检者均在早晨空腹取静脉血, 肝素钠抗凝, 立即分离血浆和红细胞后置 -50℃ 保存待检^[2,3]。NO 采用 α -萘氨显色法, 结果以 nmol/L 表示, MDA 采用硫代巴比妥酸反应产物比色法, 结果以 nmol/g 表示, SOD 采用邻苯三酚自氧化抑制比色法, 结果以 kat/g 表示; GPX 采用改良 Hafeman 氏比色法, 结果以 kkat/g 表示^[2,3]。

统计学处理: 所有数据均在 Compaq IV/2.4 GHz 计算机上采用 SPSS 11.0 for Windows 统计软件包分析处理, 各实验参数经 Kolmogorov-Smirnov *Z* 检验均呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 和 95% 可信区间(95% CI)表示, 假设检验方法包括 *t* 检验(若方差不齐, 先经变量变换成方差齐后再行 *t* 检验), 双变量直线相关分析, 逐步回归分析, 可靠性分析等。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

与 PWN 组相应参数比较, PWPIH 组的 NO, SOD 和 GPX 均值显著降低($P < 0.01$), MDA 均值显著升高($P < 0.01$)。PWPIH 组 NO, SOD 和 GPX 均值的 95% CI 的上限均小于 PWN 组相应参数均值的 95% CI 下限, PWPIH 组 MDA 均值的 95% CI 下限大于 PWN 组相应参数均值的 95% CI 上限(Tab 1)。

表 1 PWPIH 组与 PWN 组各实验参数值之间的比较以及 95% CI

Tab 1 Comparison of the parameters between PWPIH group and PWN group and their 95% CI ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

Group	NO (nmol/L)	SOD (kat/g)	GPX (kkat/g)	MDA (nmol/g)
PWPIH	269 ± 78 (249 ~ 289)	1812 ± 138 (1776 ~ 1848)	19 ± 5 (18 ~ 21)	33 ± 3 (32 ~ 34)
PWN ^b	348 ± 94 (323 ~ 372)	2088 ± 152 (2049 ~ 2128)	27 ± 7 (26 ~ 29)	27 ± 3 (26 ~ 28)

^b $P < 0.01$ vs PWPIH. Figures in parentheses are 95% CI. PWPIH: pregnant women with PIH (pregnancy-induced hypertension syndrome); PWN: pregnant women with normotension; SOD: superoxide dismutase; GPX: glutathione peroxidase; MDA: malondialdehyde.

60 例 PWPIH 的 SBP 和 DBP 值与各实验参数的双变量直线相关分析: 随着 PWPIH 的 NO, SOD 和 GPX 值的降低及 MDA 值的升高, PWPIH 的 SBP 和 DBP 值逐渐升高($P < 0.01$, Tab 2)。

表 2 60 例 PWPIH 的 SBP 和 DBP 值与各实验参数的双变量直线相关分析

Tab 2 Bivariate analysis between both SBP and DBP and each experimental parameter for 60 PWPIH

Item	<i>r</i>	<i>P</i>	Item	<i>r</i>	<i>P</i>
SBP & NO	-0.5120	<0.001	DBP & NO	-0.6299	<0.001
SBP & SOD	-0.3698	0.004	DBP & SOD	-0.4587	<0.001
SBP & GPX	-0.4805	<0.001	DBP & GPX	-0.5840	<0.001
SBP & MDA	0.4574	<0.001	DBP & MDA	0.5413	<0.001

SOD: superoxide dismutase; GPX: glutathione peroxidase; MDA: malondialdehyde; PWPIH: pregnant women with PIH (pregnancy-induced hypertension syndrome).

60 例 PWPIH 的 SBP 值和 DBP 值与各实验参数的逐步回归分析: 设 PWPIH 的 SBP 值为应变量, NO, SOD, GPX 和 MDA 值为自变量, 经逐步回归(取 *F* 的概率值为 0.050)分析后, 其逐步回归模型分别见 Tab 3 A。

表 3 60 例 PWPIH 的 SBP 值与实验参数的逐步回归分析

Tab 3 Stepwise regression of SBP and experimental parameters for 60 PWPIH

Model	Unstandardized coefficients B	Standardized coefficients Beta	<i>t</i>	<i>P</i>	ANOVA	
Constant	143.1866		15.4717	<0.0001	<i>F</i>	<i>P</i>
NO	-0.0268	-0.3762	2.9357	0.0048	12.9884	<0.0001
MDA	0.4840	0.2633	2.0551	0.0445		

MDA: malondialdehyde; ANOVA: analysis of variance; PWPIH: pregnant women with PIH (pregnancy-induced hypertension syndrome).

表4 60例PWPIH的DBP值与实验参数的逐步回归分析

Tab 4 Stepwise regression of DBP and experimental parameters for 60 PWPIH

Model	Unstandardized coefficients B	Standardized Beta	t	P	ANOVA	
Constant	91.6434		32.9225	<0.0001	F	P
NO	-0.0116	-0.4779	4.2086	<0.0001	24.3394	<0.0001
MDA	0.1839	0.2948	2.5966	0.0120		

MDA: malondialdehyde; ANOVA: analysis of variance; PWPIH: pregnant women with PIH (pregnancy-induced hypertension syndrome).

本研究中各实验参数与SBP、DBP关系的可靠性分析说明,可靠性系数为0.6923($P < 0.0001$),标准化后的可靠性系数为0.9237($P < 0.0001$).

3 讨论

NO是人体内最重要的神经传递因子和重要的内皮细胞释放因子之一,在人体各系统的新陈代谢,特别是在涉及血压的心、脑血管疾病的病理生理学中,在扩张血管和维持血压的动态平衡中,NO和NO合酶(NOS)均起着及其重要的作用^[2,4];MDA是脂质和氧发生过氧化反应的产物,脂质过氧化反应过程是产生和释放大量自由基的来源之一^[2,3,5,6],也是影响血压异常变化的重要因素之一^[5-8];SOD和GPX是人体最重要的抗氧化酶和最重要的自由基清除剂,在清除体内过量的自由基(FRs)和活性氧(ROS),保护生物膜免受氧化损伤中起着极其重要的作用^[2,3,5-7].人体内NO,MDA和抗氧化酶的代谢紊乱会导致诱发各种疾病^[2-7].

本结果提示,妊娠期间孕妇体内异常的NO代谢及氧化应激很可能是诱发PIH的危险因素.我们认为其原因可能如下:孕妇自怀孕第3个月起,体内的新陈代谢开始发生显著变化,雌、孕激素的分泌出现紊乱,进而出现相应反应如妊娠反应及生殖器官的炎症等,促使超氧阴离子自由基、羟自由基和其他FRs及单线态氧、过氧化氢等ROS的过量产生,不仅使孕妇体内产生了氧化应激,而且显著抑制了NOS活性和NO合成,使得在扩张血管和维持血压动态平衡中起重要作用的NO含量显著减低^[4],导致了孕妇SBP和DBP的异常升高.妊娠期间特别是妊娠后期,孕妇体内细胞外钙离子(Ca^{2+})浓度增高以及 α -肾上腺素分泌的增加也促使SBP和DBP的异常升高^[4].孕妇体内异常增高的FRs和ROS又会强烈攻击NOS,SOD和GPX的活性基团,并与这些活性基团结合而使NOS,SOD和GPX的活性减弱甚至丧失,同时,

因妊娠反应加剧等而诱发的脂质过氧化反应加剧和MDA含量的显著增加,都导致了孕妇SBP和DBP的异常升高^[2,3,5-7].更重要的是,孕妇体内产生的上述氧化应激、脂质过氧化反应加剧等,都对孕妇的血管内皮细胞、细胞膜和血管内壁等造成了严重损伤,促使细胞膜和细胞的刚性和脆性增加及黏弹性、流动性和变形性减低,促进血管内壁粗糙、增厚,增加了血流与血管内壁之间的摩擦力以及血流的内摩擦力,并易在血流中形成湍流,从而导致孕妇SBP和DBP的异常升高^[7,8].孕妇体内上述生物化学和生物物理学及生物流体力学的异常变化很可能是引起孕妇PIH的主要原因之一^[2-8].

本实验中PWPIH的SBP和DBP值与各实验参数双变量直线相关分析结果提示,随着NO,SOD和GPX值的降低及MDA值的升高,患者的SBP和DBP值逐渐升高,换言之,患者的NO,SOD和GPX值越低及MDA值越高,其SBP和DBP值就越高.这说明患者的NO,SOD,GPX和MDA与其SBP和DBP存在着一定的直线线性关系.本实验中PWPIH的SBP和DBP值与各实验参数的逐步回归分析结果提示,NO值的降低及MDA值的升高很可能是影响孕妇PIH的主要因素.而对实验中各参数与SBP和DBP的可靠性分析说明,本实验结果在一定程度上还是可信的.

总之,本实验结果说明,孕妇血浆NO浓度显著降低和红细胞MDA浓度显著升高很可能是诱发妊娠高血压的危险因素.

【参考文献】

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2000:114-123.
- [2] Zhou JF, Yan XF, Guo FZ, et al. Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress[J]. *Biomed Environ Sci*, 2000;13:44-55.
- [3] Zhou JF, Chen P, Zhou YH, et al. 3 β -Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse may cause oxidative stress and potential free radical damage[J]. *Free Radic Res*, 2003;37:491-497.
- [4] Lopez-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia[J]. *Semin Perinatol*, 2000;24:33-36.
- [5] Zusterzeel PL, Steegers-Theunissen RP, Harren FJ, et al. Ethene and other biomarkers of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2002;21:39-49.
- [6] Pyska W, Klejewski A, Karolkiewicz J, et al. Imbalance of pro-oxidants-antioxidants in blood of pregnant women with pregnancy induced hypertension[J]. *Ginek Pol*, 2002;73:14-18.
- [7] Chen HH, Zhou JF. Low cholesterol in erythrocyte membranes and high lipoperoxides in erythrocytes are the potential risk factors for cerebral hemorrhagic stroke in human[J]. *Biomed Environ Sci*, 2001;14:189-198.
- [8] Zhou JF, Wang JY, Luo YE, et al. Influence of hypertension, lipometabolism disorders, obesity and other lifestyles on spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Biomed Environ Sci*, 2003;16:295-303.