

Afamin 在妊娠期高血压疾病中的研究现状

刘欣瑜 邢军

华北理工大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v3i2.4175

[摘要] 妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的并发症之一,目前发病机制尚不完全清楚,有研究表明,妊娠期高血压疾病患者常伴有脂代谢紊乱,脂质过氧化物或氧化应激可使内皮细胞分泌与炎症相关的炎性因子。而血浆Afamin已经被证实参与氧化应激过程。因此可以推测Afamin可能与妊娠期高血压疾病的发生发展相关。本文将对妊娠期高血压疾病的危害及Afamin的作用进行论述。

[关键词] 妊娠期高血压疾病; Afamin; 高血压疾病对母儿围生结局的影响

中图分类号: R544.1 文献标识码: A

Research Status of Afamin in Pregnancy Induced Hypertension

Xinyu Liu Jun Xing

North China University of Science and Technology Affiliated Hospital

[Abstract] Hypertension in pregnancy is one of the unique complications of pregnancy. At present, the pathogenesis is not fully understood. Studies have shown that patients with hypertension in pregnancy are often accompanied by lipid metabolism disorders. lipid peroxides or oxidative stress can cause endothelial cells to secrete inflammatory factors related to inflammation. The plasma Afamin has been confirmed to be involved in the process of oxidative stress. Therefore, it can be speculated that Afamin may be related to the occurrence and development of hypertension in pregnancy. This article will discuss the harm of hypertension in pregnancy and the role of Afamin.

[Key words] hypertensive disease during pregnancy; Afamin; Effect of hypertension on perinatal outcome of mothers and infants

引言

妊娠期高血压疾病是妊娠同时伴有血压升高的疾病,依据病情的发展程度主要分为妊娠期高血压、子痫前期(轻度/重度)和子痫等,多发生在妊娠20周以后,临床表现为高血压、蛋白尿、水肿等,严重影响母婴健康,是造成不良围生结局的主要原因之一。因此研究妊娠期高血压疾病,寻找合适的预测标志物,早期预防及诊断妊娠期高血压疾病,对母婴结局的影响就显得尤为重要。

1 妊娠期高血压疾病对母儿围生结局的影响

据国内孕产妇死亡的不完全统计,中国孕产妇死亡的第二大原因就是妊娠期高血压疾病,拥有9.5%的高发病率^[1]。妊娠期高血压疾病发病机制十分复杂,

有严重的临床危害。多年来无数科研相关人员从病因、危险因素、发病机制、诊疗措施及预防方案等方面对该病进行了深入研究。妊娠期高血压疾病作为女性妊娠期的常见疾病,通常会伴有其他多种相关并发症,若处理不及时,会威胁产妇与胎儿的生命安全。

与非妊娠正常妇女相比,孕妇的血流动力学会出现高排量低阻力现象,孕妇的血容量也会增加到非妊娠状态的2-3倍。女性年龄越大,其适应心血管系统的能力越弱,血管壁对内皮细胞和血管反应的依赖性越低,导致心脏容积和血管收缩压降低,收缩压升高。妊娠期高血压患者一方面会影响造成小血管系统发生严重痉挛,对血液动力学模型进行不断改变,体外阻力可以增大,灌注至胎

盘的血流量会减少,胎儿宫内供氧量也会降低,导致胎死宫内的后果^[2]。子痫通常发生在分娩前和分娩期间,在分娩过程中,剧烈的疼痛刺激,会导致患者出现呼吸暂停、肌肉痉挛,甚至血管内皮细胞遭到破坏的现象,甚至可能出现胎盘早剥,导致胎儿在子宫内死亡。妊娠期高血压还会导致产妇早产^[3]。

不良围产期妊娠结局包括巨大儿、低出生体重和围产期死亡等。巨大儿是指新生儿出生体重 $\geq 4000\text{g}$ 者。而出生体重 $< 2500\text{g}$ 的新生儿则称为低出生体重儿。围生儿死亡定义则是孕28周以后至新生儿出生后1周内发生的死亡。相关研究表明,妊娠期高血压疾病孕产妇体内小动脉痉挛,容易导致子宫和胎盘血流量减少,胎盘功能受损,进而影响胎儿吸

收氧气和营养物质,限制胎儿生长,发生早产、新生儿窒息、围产期死亡等不良妊娠事件^[4-5]。进一步的研究表明^[6],妊娠高血压疾病病情程度越重,新生儿出生体重越低,新生儿窒息和新生儿死亡的发生率越高。

2 Afamin因子研究现状

截至到今天,生物标志物(如胎盘生长因子、可溶性fms样酪氨酸激酶受体-1等)、实验室检查(凝血系列、血小板等)和超声检查(如胎儿超声及子宫动脉多普勒超声)均无法准确预测妊娠期高血压疾病的发生,特别是妊娠期高血压低风险人群。目前已知各种参数预测的阳性预测值为8%~33%,而同时采用血清标志物和超声联合预测妊娠期高血压的累计阳性预测值仅为21.1%^[7]。因此有效的预测标志物对于妊娠期高血压疾病的早发现、早诊断、早治疗具有重大意义。

妊娠期高血压疾病是一种多系统功能紊乱疾病,发病风险机制研究尚不明确。胎盘浅着床、慢性子宫胎盘缺血缺氧以及母体对妊娠滋养细胞炎症排斥反应过度等是目前研究认为的妊娠期高血压疾病发病的主要机制,以上这些因素均可引起胎盘血供异常,出现缺血缺氧、血管内皮细胞损伤和全身细小血管痉挛等基本病理变化,引起妊娠期间氧化应激水平进一步增加,导致正常妊娠过程中的氧化与抗氧化失衡,机体产生严重的氧化应激损伤,从而促进妊娠期高血压疾病的进一步发展^[8-9],导致机体各系统功能紊乱。此外,妊娠期高血压疾病通常与一系列代谢异常有关,包括高血压、高血糖、血脂异常、肥胖、内皮细胞、动脉粥样硬化、凝血功能障碍和血小板功能破坏等^[10-11]。

1994年Afamin首次被发现和研究,其本质是一种多聚糖蛋白,属于白蛋白基因家族中的一员,主要由肝细胞分泌,广泛存在于人体血浆、血管外体液(如脑脊液、卵泡液和精液)中。研究表明血浆Afamin水平升高与氧化应激、胰岛素抵抗、代谢综合征、免疫炎症反应等密切相关^[12]。因此可以合理推测Afamin在预测妊娠期高血压疾病方面有一定的研究价值。

既往20多年间,研究学者们对Afamin在多个领域(恶性肿瘤、炎症肠病、肾损伤、高血压、糖尿病、冠心病、颅内动脉瘤、多囊卵巢综合征等)进行了广泛的研究,但目前对Afamin在妊娠期高血压疾病中的病理生理特征及作用机制的了解仍非常有限。

Afamin主要由肝脏细胞分泌,大脑、肾脏、睾丸和卵巢组织也被发现有Afamin的表达。Afamin于1994年由Lichtenstein等通过序列分析和克隆方法首先发现,是继白蛋白、甲胎蛋白、维生素D结合蛋白后发现的白蛋白家族中的第四位成员^[13]。Afamin基因位于常染色体4q21~22区域,Nishio和Dugaiczky首次报道人Afamin基因具有24 454 bp核苷酸序列,具有14个内含子和15个外显子^[14]。Afamin表观分子量为87000,与白蛋白的氨基酸序列具有55%的相似度,其中34%具有同一性,但Afamin糖化程度较白蛋白更高、更复杂^[15-16]。Afamin的多肽链序列缺乏色氨酸,多肽链由21个氨基酸组成的前导肽和578个氨基酸组成的成熟肽构成,具有17个半胱氨酸二硫键,具有4个或5个潜在的N-糖基化位点,N-糖苷酶可将Afamin表观分子量降低到65000^[17]。Afamin多聚糖程度较高,其中90%的多聚糖是双唾液酸化复杂结构,目前尚不明确Afamin多聚糖的结构特点、特殊功能和作用,在凝胶电泳后,使用Afamin特异性抗体对正常人血浆Afamin进行免疫印迹分析显示,Afamin存在明显的分子异质性,可能与不同糖基化结构有关^[18]。

健康人群血Afamin水平不受性别、年龄和肾功能的影响,空腹和非空腹状态、血清和血浆Afamin水平同样无显著差异。有研究者针对健康女性群体的血浆Afamin水平进行研究,从早上8:00开始每4小时检测1次健康女性的血浆Afamin水平,发现健康女性血浆Afamin水平无昼夜节律性波动。同时抽取健康女性不同月经周期的血浆,实验测定月经周期的早卵泡期、围排卵期和黄体晚期血浆Afamin水平的中位值分别为6(540~110)mg/L、62(48~107)mg/L和67(36~117)mg/L,可见月经周期不同阶

段的血浆Afamin水平也无明显差异^[19]。该实验表明健康妇女血浆Afamin水平具有低变异性的特点,不随时间变化出现较大差异,稳定性强。

Hubalek等^[20]通过回顾性分析发现,正常妊娠妇女的妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期的血浆Afamin水平中位值分别为65.1、87.8和103.6mg/L,表明妊娠期血浆Afamin呈上升趋势,妊娠晚期血浆Afamin水平较妊娠早期升高近2倍,且分娩后血浆Afamin水平立即降至孕前水平。同时Hubalek等^[20]通过半定量反转录聚合酶链反应和免疫组织化学两种方法对妊娠早期或足月胎盘组织中Afamin信使RNA和蛋白表达进行研究,但均未发现胎盘组织中有Afamin表达。

正常妊娠期间Afamin出现生理性升高变化特点的原因可能有:①妊娠期间激素状态的改变和调节导致肝脏中Afamin基因的表达增加,可能与妊娠期间激素调节(主要是雌激素诱导)的肝内脂质和脂蛋白合成增加导致高脂血症的机制相似;②妊娠期间ROS产生增加,特别是胎盘组织内线粒体活动增加和超氧自由基产生明显增多,使机体抗氧化能力增加,以清除多余的ROS,从而维持胎盘正常的生理功能;③妊娠期的一系列生理变化,如体重增加、脂肪组织沉积、IR、高脂血症及全身炎症反应上调等,也会促进血浆Afamin水平升高^[21-22]。

Tramontana等^[23]研究发现,发生子痫前期患者妊娠早期的血浆Afamin水平明显高于正常妊娠女性(76mg/L比65mg/L, P=0.001),妊娠早期血浆Afamin水平升高(血浆Afamin>65mg/L)是妊娠后期妊娠期高血压疾病发展为子痫前期的强有力且独立的预测因子(RR=24.58, 95%CI 2.82~214.12, P=0.004),可见在妊娠早期,Afamin可以作为一种预测妊娠期高血压的标志物。Kninger等^[24]研究认为,妊娠早期以血浆Afamin为87.8mg/L作为临界值,预测子痫前期的灵敏度可达79.5%,特异度可达57.1%。血浆Afamin测定联合超声测量子宫肌层血管指数预测子痫前期的效果更佳,曲线下面积为0.818^[25]。同时,妊娠期高血压疾病有迅

速发展和恶化加重的特点,故及时对患者的病情进行严密监测和准确判断至关重要。血清Afamin水平与妊娠期高血压疾病病情变化的关系、与妊娠期高血压疾病病情严重程度的相关性以及对其他相关临床指标的影响,是今后进一步研究的重点。

3 结束语

妊娠期高血压疾病发病率逐年升高,近年来多位研究学者从妊娠期高血压疾病机制出发,不断寻找对妊娠期高血压疾病阳性预测率高的血清标志物,上述研究证明Afamin可作为预测妊娠期高血压疾病的标志物之一,同时血清Afamin水平与妊娠期高血压疾病病情的轻重程度有一定相关性,具有进一步研究价值。

[参考文献]

[1]李素珊,吴小敏.高龄产妇并发妊娠期高血压疾病对围产期结局的影响[J].临床医学工程,2017,24(2):207-208.

[2]吴祝如,古艺儿,陈宏霞.高龄女性妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(6):739-741.

[3]巴哈尔古丽·阿不来提,玛依拉·买买提,祖丽皮亚·依明,米娜瓦尔·艾麦提,海热姑丽·麦提尼牙孜.妊娠期高血压疾病的相关危险因素及其严重程度对母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(19):4380-4383.

[4]邓瀚.妊娠期高血压危险因素及其对妊娠结局的影响[J].宁夏医科大学学报,2013,35(8):931-933.

[5]赵晨丹.不同类型妊高症对妊娠结局的影响[J].中外健康文摘,2013,(21):107-108.

[6]何伟红,贾沙利娅,董武.妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响探析[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,(7):10.

[7]管中,李怀芳.氧化应激作用与妊娠期高血压疾病的关系[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(16):3012-3015.

[8]吴琳琳,雷琼,段冬梅.妊娠期代谢综合征:一个值得探讨的科学问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(9):989-993.

[9]高倩,刘兴会.妊娠与代谢综合征的关系[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2015,11(5):652-655.

[10]Lichenstein HS, Lyons DE, Wurfel MM, et al. Afamin is a new member of the albumin, alpha-fetoprotein, and vitamin D-binding protein gene family [J]. J Biol Chem, 1994, 269(27): 18149-18154.

[11]Nishio H, Dugaiczky A. Complete structure of the human alpha albumin multigene family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(15): 7557-7561.

[12]Jerkovic L, Voegelé AF, Chwatal S, et al. Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression [J]. J Proteome Res, 2005, 4(3): 889-899.

[13]Dieplinger H, Dieplinger B. Afamin—A pleiotropic glycoprotein involved in various disease states [J]. Clin Chim Acta, 2015, 446: 105-110.

[14]贾妍,曹正.维生素A、E检测及其在妊娠期妇女中应用进展[J].标记免疫分析与临床,2018,25(9):1406-1409.

[15]Voegelé AF, Jerkovi L, Wellenbohn B, et al. Characterization of the vitamin E-binding properties of human plasma afamin [J]. Biochemistry, 2002, 41(49): 14532-14538.

[16]尹士男,江华.代谢综合征的诊治进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(11):1121-1123.

[17]Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU. Metabolic syndrome: An update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links [J]. Hormones (Athens), 2018, 17(3): 299-313.

[18]Seeber B, Morandell E, Lunger F, et al. Afamin serum concentrations are associated with insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 88-94.

[19]Dieplinger B, Egger M, Gabriel C, et al. Analytical characterization and clinical evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of Afamin in human plasma [J]. Clin Chim Acta, 2013, 425: 236-241.

[20]Hubalek M, Buchner H, Mörtl MG, et al. The vitamin E-binding protein Afamin increases in maternal serum during pregnancy [J]. Clin Chim Acta, 2014, 434: 41-47.

[21]Tramontana A, Dieplinger B, Stangl G, et al. First trimester serum afamin concentrations are associated with the development of preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 160-166.

[22]Königer A, Eneke A, Mach P, et al. Afamin: An early predictor of preeclampsia [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 1009-1016.

[23]Tramontana A, Pablik E, Stangl G, et al. Combination of first trimester serum Afamin levels and three-dimensional placental bed vascularization as a possible screening method to detect women at-risk for adverse pregnancy complications like pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in low-risk pregnancies [J]. Placenta, 2018, 62: 9-15.

[24]Tramontana A, Pablik E, Stangl G, et al. First trimester serum afamin concentrations are associated with the development of preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 160-166.

[25]Königer A, Eneke A, Mach P, et al. Afamin: An early predictor of preeclampsia [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 1009-1016.

[26]Tramontana A, Pablik E, Stangl G, et al. Combination of first trimester serum Afamin levels and three-dimensional placental bed vascularization as a possible screening method to detect women at-risk for adverse pregnancy complications like pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in low-risk pregnancies [J]. Placenta, 2018, 62: 9-15.

[27]Tramontana A, Pablik E, Stangl G, et al. First trimester serum afamin concentrations are associated with the development of preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 160-166.

[28]Königer A, Eneke A, Mach P, et al. Afamin: An early predictor of preeclampsia [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 1009-1016.

[29]Tramontana A, Pablik E, Stangl G, et al. Combination of first trimester serum Afamin levels and three-dimensional placental bed vascularization as a possible screening method to detect women at-risk for adverse pregnancy complications like pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in low-risk pregnancies [J]. Placenta, 2018, 62: 9-15.

作者简介:

刘欣瑜(1996—),女,汉族,重庆市人,研究生在读,研究方向:围产医学。