

• 论 著 •

血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 联合检测在子痫前期患者中的临床意义王 哲, 陈媛媛, 李花繁, 李维玲
(西安高新医院产三科, 西安 710075)

摘要:目的 探讨血清血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)联合检测在子痫前期患者中的临床意义。方法 选择 2014 年 3 月至 2015 年 3 月该院接诊的重度子痫前期患者 50 例、轻度子痫前期患者 50 例及正常妊娠孕妇 50 例,比较 3 组孕妇血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 水平及胎盘组织 HIF-1 α 相对吸光度比值、sFlt-1 mRNA 和蛋白水平,同时比较轻度、重度子痫前期患者不良妊娠结局发生情况。结果 重度子痫前期患者血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 水平高于轻度子痫前期患者和正常妊娠孕妇($P < 0.05$)。重度子痫前期患者 HIF-1 α 相对吸光度比值、sFlt-1 mRNA 和 sFlt-1 蛋白水平高于轻度子痫前期患者和正常妊娠孕妇($P < 0.05$);重度子痫前期患者不良妊娠结局总发生率高于轻度子痫前期患者($P < 0.05$)。结论 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 参与了子痫前期的发生、发展,3 种血清标志物联合检测可有效反映患者病情进展程度,可为判断患者预后提供可靠的依据。

关键词:转化生长因子 β 1; 低氧诱导因子 1 α ; 可溶性血管内皮生长因子受体 1; 子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.018 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)16-2283-03

Clinical significance of combined detection of serum TGF- β 1, HIF-1 and sFlt-1 in patients with preeclampsia

WANG Zhe, CHEN Yuanyuan, LI Hua fan, LI Weiling

(Third Department of Obstetrics and Gynecology, GaoXin Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710075, China)

Abstract:Objective To investigate the clinical significance of serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 (sFlt-1) in patients with preeclampsia. **Methods** From March 2014 to March 2015, 50 cases of severe preeclampsia, 50 cases of mild preeclampsia and 50 cases of normal pregnancy were enrolled and detected for serum TGF- β 1, HIF-1 α and sFlt-1, relative absorbance ratio of HIF-1 α and sFlt-1 mRNA and protein. The adverse pregnancy outcomes of patients with severe and mild preeclampsia were compared. **Results** Serum TGF- β 1, HIF-1 and sFlt-1 levels in severe preeclampsia group were higher than mild preeclampsia group and normal pregnancy group ($P < 0.05$). The relative absorbance ratio of HIF-1, sFlt-1 mRNA and sFlt-1 protein levels in severe preeclampsia group were higher than mild preeclampsia group and normal pregnancy group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse pregnancy outcomes in severe preeclampsia group was higher than preeclampsia group ($P < 0.05$). **Conclusion** TGF- β 1, HIF-1 α and sFlt-1 could be with important role in the treatment of patients with preeclampsia. The combined detection of these three serum markers could be used for the prognosis of patients with preeclampsia.

Key words: TGF- β 1; HIF-1 α ; sFlt-1; preeclampsia

子痫前期是孕妇常见的疾病之一,对孕妇及新生儿健康有着很大的影响,如未能及时诊治,有可能导致十分严重的后果。子痫前期发病机制十分复杂,目前尚未完全明确^[1]。有研究显示,子痫前期发病可能是由于孕妇体内滋养细胞功能异常并发生分化,子宫内螺旋动脉的生理过程出现障碍,血管内皮细胞受损,使胎盘绒毛出现浅着床的情况,进而导致胎盘缺血、缺氧^[2-3]。另有研究表明,血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)可能参与了子痫前期的发生、发展^[4]。本研究探讨了血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 联合检测在子痫前期患者中的临床意义。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 3 月至 2015 年 3 月于本院确诊的子痫前期患者 100 例,其中重度子痫前期 50 例,轻度子痫前期 50 例。纳入标准:符合《妇产科学(第 7 版)》诊断标准;无其他内科合并症;凝血功能正常;单胎妊娠^[5]。排除标准:合并妇科感染性疾病;合并甲状腺功能亢进者;合并高血压、糖尿病等其

他疾病。同期于本院分娩的 50 例正常妊娠产妇纳入对照组。重度子痫前期产妇年龄 21~37 岁,平均(28.65±5.46)岁,生产次数 1~3 次,平均(1.17±0.30)次。轻度子痫前期产妇年龄 20~38 岁,平均(28.79±5.38)岁,生产次数 1~3 次,平均(1.18±0.29)次。对照组产妇年龄 22~37 岁,平均(28.43±5.44)岁,生产次数 1~4 次,平均(1.20±0.28)次。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。所有受试对象了解本研究内容,并签署知情同意书。各研究组产妇一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试对象在入院后次日采集晨起空腹静脉血 3 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 20 min,分离血清标本用于 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 水平检测。各指标检测均采用酶联免疫吸附法试剂盒。TGF- β 1 检测试剂购自深圳晶美生物科技有限公司, HIF-1 α 检测试剂购自北京中杉金桥生物有限公司, sFlt-1 检测试剂购自上海研吉生物科技有限公司。所有受试对象于分娩后,在无菌条件下,采集胎盘母体面中央的 2 块胎盘组织,对组织标本进行 sFlt-1 mRNA、sFlt-1 蛋白及 HIF-1 α

相对吸光度比值检测。sFlt-1 mRNA 检测试剂购自上海华舜生物技术有限公司,sFlt-1 蛋白检测试剂购自北京中山生物技术有限公司。HIF-1 α 相对吸光度比值检测采用 Omega 公司 Fluor-s 凝胶成像分析系统。比较各研究组各指标检测结果,同时比较轻度及重度子痫前期患者不良妊娠结局发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各研究组血清 TGF- β 1、HIF-1 α 及 sFlt-1 水平比较 重度子痫前期组血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 水平高于轻度子痫前期组和对照组,轻度子痫前期组高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各研究组血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF- β 1(ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	sFlt-1(μ g/L)
重度子痫前期组	50	15.60 \pm 4.53	195.93 \pm 34.59	33.92 \pm 9.41
轻度子痫前期组	50	11.16 \pm 2.57	113.62 \pm 28.15	22.38 \pm 5.15
对照组	50	9.02 \pm 2.18	41.34 \pm 12.16	7.94 \pm 1.37
<i>F</i>		42.40	336.00	173.86
<i>P</i>		0.00	0.00	0.00

表 3 轻度及重度子痫前期患者不良妊娠结局发生情况比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	产后出血	早产	胎儿窘迫	新生儿窒息	总发生率
重度子痫前期组	50	13(26.00)	10(20.00)	7(14.00)	8(16.00)	38(76.00)
轻度子痫前期组	50	5(10.00)	4(8.00)	2(4.00)	2(4.00)	13(26.00)
χ^2		4.34	2.99	3.05	4.00	25.01
<i>P</i>		0.04	0.084	0.08	0.05	0.00

3 讨论

在妊娠进展过程中,母体和胎界面的血管网络可发生一定的变化,这种变化和胎盘的发育有着极大的相关性,例如滋养细胞浸润子宫蜕膜和更深层的组织、新生血管发育等。其中滋养细胞的浸润起着重要作用,若滋养细胞浸润程度不理想,可导致多种妊娠相关合并症。特别是在子痫前期患者中,滋养细胞的浸润有可能受到多种血清因子的影响,导致不良妊娠结局的发生。此外,子痫前期患者易发生机体缺氧,进而导致胎盘组织局部缺氧,形成胎盘浅着床的情况,影响胎儿正常生长、发育。随着相关研究的不断深入,已证实子痫发病与滋养细胞缺血、缺氧等情况有很大的相关性^[6-7]。而在子痫前期患者中,血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 可能参与了滋养细胞浸润及缺氧情况的发生。

TGF- β 1 及其受体属于多功能的细胞生长增值调节肽,对胎盘的成长和分化具有重要的调节作用^[8-9]。TGF- β 1 主要通过以下几种途径参与子痫前期的发病过程:(1)通过与受体的结合使滋养细胞分化为合体滋养细胞,而合体滋养细胞没有浸润功能;(2)抑制浸润性滋养细胞内的血管黏附分子活性,从而减少滋养细胞的浸润;(3)抑制滋养细胞向浸润性细胞的分化,使之分化为合体滋养细胞;(4)增加滋养细胞表面整合素的表达,使滋养细胞的浸润能力降低;(5)降低滋养细胞的分化能

2.2 各研究胎盘组织 HIF-1 α 相对吸光度比值比较 重度子痫前期组、轻度子痫前期组、对照组胎盘组织 HIF-1 α 相对吸光度比值分别为 1.94 \pm 0.57、1.09 \pm 0.31、0.58 \pm 0.12,HIF-1 α 相对吸光度比值逐渐降低,且各研究组间比较差异有统计学意义 ($F = 130.10, P < 0.05$)。

2.3 各研究组胎盘组织 sFlt-1 mRNA 和蛋白水平比较 重度子痫前期组胎盘组织 sFlt-1 mRNA 和蛋白水平均高于轻度子痫前期组和对照组,轻度子痫前期组高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各研究组胎盘组织 sFlt-1 mRNA 和蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sFlt-1 mRNA	sFlt-1 蛋白(μ g/L)
重度子痫前期组	40	0.95 \pm 0.24	0.16 \pm 0.03
轻度子痫前期组	40	0.84 \pm 0.11	0.14 \pm 0.02
对照组	40	0.75 \pm 0.06	0.12 \pm 0.01
<i>F</i>		16.43	380.00
<i>P</i>		0.00	0.00

2.4 轻度及重度子痫前期患者不良妊娠结局发生情况比较 重度子痫前期组不良妊娠结局总发生率高于轻度子痫前期患者,但各种不良妊娠结局中,仅产后出血发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

力,导致胎盘浅着床。子痫前期的临床症状以血压增高及大量的蛋白尿为主,轻度子痫前期患者偶尔伴有上腹部不适感,而重度子痫前期患者可出现长期的恶心呕吐及头痛症状,甚至可出现血小板减少及部分代谢酶生成增多,进而影响其他脏器、系统的正常功能^[10-11]。因此,子痫前期患者病情越重,TGF- β 1 水平越高。本研究亦证实,重度子痫前期患者 TGF- β 1 水平明显高于轻度子痫前期患者及正常妊娠孕妇 ($P < 0.05$)。

HIF-1 α 属于一种在缺氧状态下发挥生物活性的转录因子,具有一定的特异性。缺氧可诱导细胞产生 HIF-1 α 及其各种受体和生成素,并形成一种靶基因导致相应的蛋白产物的形成。这些蛋白产物在血管发生及调节功能方面具有重要的作用,参与调节子痫前期患者对缺氧的耐受性和适应性。有研究显示,子痫前期患者滋养细胞的浸润能力和胎盘的局部的含氧量密切相关,而含氧量降低可诱发多种不良妊娠结局^[12-13]。HIF-1 α 表达水平升高,提示患者机体可能处于缺氧状态,尤其是在患者的胎盘局部组织中,由于氧含量降低,抑制了滋养细胞对子宫内壁的浸润,从而导致子痫前期的发生。本研究结果显示,子痫前期患者病情越重,HIF-1 α 表达水平越高,也更易导致不良妊娠结局的发生。由此可见,HIF-1 α 参与了子痫前期的发生、发展,HIF-1 α 水平能够反映患者的病情进展程度。

sFlt-1 是血管内皮生长因子跨膜受体中的一种剪接突变

体,和血管内皮生长因子有一定的竞争性作用,可阻断血管内皮生长因子的生物学效应,从而使血管的生长受阻。子痫前期患者因胎盘处于缺氧状态,导致 sFlt-1 水平升高^[14-15]。本研究亦发现,重度子痫前期患者血清 sFlt-1 水平高于轻度子痫前期患者,且重度子痫前期患者胎盘组织 sFlt-1 mRNA 和蛋白也呈高水平表达。子痫前期患者病情越重,越易发生不良妊娠结局。本研究结果显示,重度子痫前期患者产后出血、早产、胎儿窘迫等情况的发生率较高。

综上所述,TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 与子痫前期的发生、发展密切相关,3 种血清标志物联合检测可有效反映患者病情进展程度,为判断患者预后提供可靠的临床依据。

参考文献

[1] 廖志琼,甘婷,陈晞明,等. 转化生长因子 TGF- β 1+869T/C 基因多态性与子痫前期的相关性研究[J]. 现代医院, 2014,14(1):6-9.

[2] 张艳芳,田静,刘娜,等. 孕妇胎盘组织中缺氧诱导因子 HIF-1 α 的表达与子痫前期发病关系的 Meta 分析[J]. 现代医学, 2014,42(3):261-264.

[3] 魏红,臧晓娟,武荣,等. HIF-1 α 、MUC1 和 MMP-9 在子痫前期胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014,17(24):2505-2508.

[4] Emanuel M, Butt S. Frequency and factors leading to recurrent pre-eclampsia [J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(11):1173-1177.

[5] 鲁晓燕,刘曼华,赵枰,等. 孕妇血清缺氧诱导因子 1 α 水平与子痫前期病理特点的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(1):64-65.

[6] 解长银,臧晓娟,魏红,等. 子痫前期患者胎盘组织及血浆中 TGF- β 1 的表达及临床意义[J]. 中华临床医师杂志, 2013,7(24):11427-11431.

[7] Deepthi G, Chaitri PK, Latha P, et al. TGF β 1 functional gene polymorphisms(C-509T and T869C) in the maternal susceptibility to pre-eclampsia in South Indian women[J]. Scand J Immunol, 2015, 82(4):390-397.

[8] 周仲元,王晓娟,许雅娟. uPA、TGF- β 1 含量变化与子痫前期发病相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(1):72-73.

[9] 陈云霞,孙丽洲. sEng、sFlt-1 在子痫前期患者血清中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2015, 35(8):1149-1151.

[10] Maebayashi Asanuma A, Yamamoto T, Azuma H, et al. Expression of placenta growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, metal-responsive transcription factor-1, heme oxygenase 1 and hypoxia inducible factor-1 α mRNAs in pre-eclampsia placenta and the effect of pre-eclampsia sera on their expression of choriocarcinoma cells [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(10):2095-2103.

[11] 覃亦伟. 子痫前期患者胎盘 HIF-1 α 和 IL-6 表达差异对胎儿发育的影响分析[J]. 中外医学研究, 2014, 12(1):1-3.

[12] 师海英,匡静,胡金瑜,等. TGF- β 1、 β 3 在子痫前期患者胎盘组织中的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(2):120-121.

[13] Palmer KR, Kaitu-Lino TJ, Hastie R, et al. Placental-specific sFLT-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity [J]. Hypertension, 2015, 66(6):1251-1259.

[14] 黄黛,姚丽霞,黄燕. 缺氧诱导因子-1 α 联合脐血流 S/D 检测在重度子痫前期患者中的意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(14):2402-2403.

[15] Herraiz I, Simon E, Gomez-Arriaga PI, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8):19009-19026.

(收稿日期:2016-04-02 修回日期:2016-06-19)

(上接第 2282 页)

[3] 沈志斌,吴松,王渝,等. 准分子激光原位角膜磨镶术治疗近视的临床研究[J]. 重庆医学, 2006, 35(11):1015-1016.

[4] 张幼梅. 准分子激光角膜切削术治疗近视眼的近期疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 20(1):21-22.

[5] Durrie DS, Kezirian GM. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis-prospective contralateral eye study [J]. J Cata Refrac Surg, 2005, 31(1):120-126.

[6] Dawson DG, Kramer TR, Grossniklaus HE, et al. Histologic, ultrastructural, and immunofluorescent evaluation of human laser-assisted in situ keratomileusis corneal wounds [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(6):741-756.

[7] Shah MN, Misra M, Wilhelmus KR, et al. Diffuse lamellar

keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis [J]. J Cata Refrac Surg, 2000, 26(9):1312-1318.

[8] Honda N, Hamada N, Amano S, et al. Five-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia [J]. J Refrac Surg, 2004, 20(2):116-120.

[9] 李泽宜,辜美山,刘晓辉,等. 准分子激光角膜切削术治疗中、低度近视远期疗效分析[J]. 临床眼科杂志, 2001, 16(6):483-485.

[10] 孙长文,薛安全,王勤美,等. 超高度近视眼屈光度与眼轴回归系数的研究[C]//杭州:浙江省眼科学术会议论文集, 2006.

(收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-06-26)