

事强电、微波、激光、脉冲等工作与对照组无显著性差异。

研究结果显示,有毒有害物质经皮肤和呼吸道进入体内更容易对人体造成损伤。在工业生产中,毒物主要经呼吸道和皮肤进入体内,亦可经消化道进入,但比较次要。有毒有害可造成人体的呼吸系统、神经系统、血液系统、消化系统、循环系统损伤等。对血液系统的损害主要表现为粒细胞减少;破坏红细胞,引起溶血;抑制造血机能,引起三系减少,发生再生障碍性贫血;也可导致白血病。随着有害物质的剂量不同造成的损害严重程度也不相同,小剂量可以破坏红细胞,引起溶血,进而促使骨髓造血功能代偿性增强。因此,可以通过检测网织红细胞计数及各项参数,评价骨髓的造血活化情况,进而判断机体是否受到有毒有害物质的损伤。研究暂时不能证明男女性别的差异是否有毒有害物质的抵抗能力存在不同,但目前发现观察组男性作业人员较女性作业人员受到的影响更大,这是否与男性从事的工作更具危险性有关还需进一步证实。

我们的研究表明,观察组从事有毒有害作业的人员中部分人员因岗位性质和工作环境的不同,更易造成职业损伤。应切实提高危险意识,加强防护措施。

参考文献

[1] 栾虹,郑军,董西华,等.网织红细胞参数在贫血性疾病鉴别诊断中的应用[J].中国医科大学学报,2011,40(11):1018-1019.

• 临床探讨 •

PDGF-A、AGE、RAGE 在子痫前期患者中的变化及临床意义

刘 云,陈媛媛,张西艺,李维玲

(西安高新医院妇产科 710075)

摘 要:目的 探讨外周血小板源性生长因子-A(PDGF-A)、晚期糖基化终末产物(AGE)及晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平在子痫前期患者中的变化及临床意义。**方法** 应用 ELISA 法测定 84 例 PE 患者(早发型 48 例,迟发型 36 例)及 80 例正常妊娠对照组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平,应用受试者特异性曲线(ROC)分析 PDGF-A、AGE、RAGE 对子痫前期的诊断价值。**结果** 子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平显著高于对照组($P<0.05$),且随着患者病情加重血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平显著升高,其中重度子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平(72.25 ± 12.36)ng/L、(0.73 ± 0.30)ng/L、(0.89 ± 0.09)ng/L 显著高于轻度组(57.26 ± 5.69)ng/L、(0.61 ± 0.18)ng/L、(0.72 ± 0.14)ng/L($P<0.05$)。早发型子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平(70.25 ± 5.26)ng/L、(0.68 ± 0.11)ng/L、(0.82 ± 0.22)ng/L 高于迟发型子痫前期组(47.64 ± 3.89)ng/L、(0.53 ± 0.18)ng/L、(0.59 ± 0.13)ng/L($P<0.05$)。PE 组患者入院治疗第 3d、5d、7d 血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平低于治疗前($P<0.05$)。经 ROC 分析可知,PDGF-A+AGE+RAGE 联合诊断早发型 PE 的灵敏度及特异性高于单一指标检测。**结论** 外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平与 PE 发生及病情进展有一定相关性,通过联合应用多种指标诊断可提高早发型子痫前期患者诊断灵敏度。

关键词:血小板源性生长因子-A; 晚期糖基化终末产物; 晚期糖基化终末产物受体; 子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)16-2377-03

子痫前期(Preeclampsia, PE)是妊娠期特有的并发症,是引起产妇及胎儿围产期死亡的重要因素之一,严重危害母婴生命健康。根据 PE 发生时间可将其分为早发型 PE(发生在妊娠 34 周前)及迟发型 PE(发生在妊娠 34 周以后)^[1]。相关研究指出^[2],子痫前期发病越早,母婴病情变化越快,以后效果越差,治疗过程中存在明显的母婴利益冲突。目前 PE 尚没有统一有效的治疗方法,尽早诊断、筛查出高危 PE 人群对临床制定有效的干预方案及改善母婴预后有积极的意义。目前普遍认为^[3]血管内皮损伤及血压升高与子痫前期发生有密切的关系。血小板源性生长因子-A(platelet-derived growth factor -

[2] 冯戟,罗丹,马红雨,等.网织红细胞血红蛋白含量诊断无贫血缺铁的临床价值[J].山东医药,2012,52(1):75-76.

[3] 吴卫,陈雨,罗丹,等.测定网织红细胞血红蛋白含量诊断妇女早期铁缺乏[J].临床检验杂志,2006,24(6):460-461.

[4] Nazarenko GI, Kolenkin SM, Lugovskaia SA, et al. Significance of parameter of automated Reticulocyte analysis in diagnosis and evaluation of treatment outcome in B12-deficient anemia[J]. Klin Lab Diagn, 2004, 26(1):42-45.

[5] 付书南,徐东华,葛晓军,等.急性与慢性再生障碍性贫血患者网织红细胞检测结果比较分析[J].检验医学,2012,27(8):679-681.

[6] 乐家新,丛玉隆,彭文红,等.新型网织红细胞参数在缺铁性贫血疗效观察中的应用[J].临床检验杂志,2002,20(1):15-17.

[7] Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of thereticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency Blood, 2002, 99(2):1489-1491.

[8] 董磊,吉品健.网织红细胞的研究进展及应用[J].医学,2012,18(16):2567-2569.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-05-17)

A, PDGF-A)是体内多种细胞促有丝分裂剂,在收缩血管、趋化血管活性、促进血管形成、修复受损组织及细胞中起到重要的作用^[4]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)是机体大分子物质氨基与还原糖醛基经长时间化学反应而形成的非酶糖基化产物^[5]。晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor, RAGE)属于细胞免疫球蛋白家族中多配体受体。AGE 与 RAGE 相互作用并激活细胞内部一系列信号通路,从而诱发黏附分子、炎性细胞因子等物质释放,并参与机体病理损伤过程^[6]。本研究应用 ELISA 法测定 PE 患者与正常对照组外周血 PDGF-A、AGE、

RAGE 水平,并应用 ROC 法分析外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平在 PE 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 10 月至 2015 年 10 月选取本院收治的 84 例 PE 患者为研究对象,纳入标准:(1)患者临床诊断标准及病情分度均符合谢幸^[7]《妇产科学》(第 8 版)中相关标准;(2)均签署知情同意书。年龄 25~38 岁,平均(29.6±2.8)岁,孕周 18~38 周,平均(28.5±2.7)周,其中早发型 48 例,迟发型 36 例,初产妇 58 例,经产妇 26 例,轻度子痫组 46 例,重度子痫组 38 例。另选取 80 例健康妊娠妇女为对照组,年龄 25~36 岁,平均(29.2±2.7)岁,孕周 20~38 周,平均(29.2±2.4)周,初产妇 48 例,经产妇 32 例,两组孕妇均排除原发性高血压、糖尿病、慢性肾病、心脏病、宫内感染等并发症。两组产妇临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后给予间歇性吸氧、行左侧卧位,静脉滴注硫酸镁 10 g,密切监测患者呼吸、膝腱反射、尿量。同时给予患者口服硝苯地平,每次 20 mg,每天 1 次。

1.2.2 指标检测 PE 患者均于入院当天抽取静脉血 5 mL,同时抽取同期行产科常规检查的健康孕妇血液 5 mL,置于 4℃下以 2 500 r/min 离心处理 15 min,取上清液,于-20℃下保存待测。sFit-1 试剂盒购于上海常升生物科技有限公司,PDGF-A 试剂盒购于三明市和众生物技术有限公司,AGE 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,RAGE 试剂盒购于上海基免实业有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。ELISA 法测定方法及步骤如下:(1)将固体相与特异性抗体连接形成固相抗体,并采用洗涤剂将杂质及抗体去除;(2)加入受检标本,使其与固相抗体接触并进行反应,让标本中抗原与固相载体抗体结合,从而形成固相抗原复合物,并采用洗涤剂将未结合的物质去除;(3)加入酶标抗体,使得固相免疫复合物抗原能与酶标抗体结合,彻底将未结合的酶标抗体洗涤并去除,此时固相载体上带有的酶量与标本中受检物质的量正相关;(4)加入反应底物,加入酶催化底物,并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间计量资料比较采用 t 检验,进一步两两比较采用 LSD- t 分析,采用受试者特异性曲线(ROC)评价血清 PDGF-A、AGE、RAGE 临床应用价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PE 组与对照组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比 子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平显著高于对照组($P<0.05$),且随着患者病情加重血清 PDGF-A、AGE、

RAGE 水平显著升高,其中重度子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平显著高于轻度组($P<0.05$),见表 1。

表 1 PE 组与对照组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	PDGF-A	AGE	RAGE
对照组	80	30.82±3.58	0.32±0.07	0.38±0.05
PE 轻度组	46	48.96±4.85 ^a	0.48±0.12 ^a	0.53±0.11 ^a
PE 重度组	38	72.25±12.36 ^{ab}	0.73±0.30 ^{ab}	0.89±0.09 ^{ab}
<i>F</i>		324.94	54.61	305.05
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与 PE 轻度组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同类型子痫前期组患者血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比 早发型子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平高于迟发型子痫前期组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同类型子痫前期组患者血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	PDGF-A	AGE	RAGE
早发型 PE	48	70.25±5.26	0.68±0.11	0.82±0.22
晚发型 PE	36	47.64±3.89	0.53±0.18	0.59±0.13
<i>t</i>		21.708	4.721	5.579
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 子痫前期患者治疗治疗前后血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比 PE 组患者入院治疗第 3、5、7 天血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平低于治疗前($P<0.05$),见表 3。

表 3 子痫前期患者治疗治疗前后血清 PDGF-A、AGE、RAGE 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	PDGF-A	AGE	RAGE
入院时	84	60.56±3.02	0.62±0.08	0.72±0.10
入院第 3 天	84	55.89±2.85	0.52±0.05	0.60±0.05
入院第 5 天	84	52.36±2.45	0.48±0.02	0.52±0.03
入院第 7 天	84	42.69±3.02	0.39±0.03	0.43±0.06
<i>F</i>		332.96	299.49	5.579
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.4 PDGF-A、AGE、RAGE 在子痫前期患者中的应用价值 经 ROC 分析可知,以血清 PDGF-A $\geq$ 58.23 ng/L,AGE $\geq$ 0.48 ng/L,RAGE $\geq$ 0.53 ng/L 可获得 ROC 下最大面积,PDGF-A+AGE+RAGE 联合诊断早发型 PE 的灵敏度及特异度高于单一指标检测,见表 4。

表 4 PDGF-A、AGE、RAGE 在子痫前期患者中的应用价值

项目	曲线下面积	95%CI	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	灵敏度(%)	特异度(%)
PDGF-A	0.689	0.559~0.702	67.25	82.02	76.25	75.02
AGE	0.702	0.698~0.785	71.04	80.25	81.32	78.11
RAGE	0.652	0.672~0.745	70.26	81.45	80.45	76.32
PDGF-A+AGE+RAGE	0.825	0.812~0.948	82.12	90.33	89.63	94.55

3 讨 论

PE 是导致产妇及围产儿死亡的主要原因之一,目前认为血管内皮细胞功能紊乱与 PE 的发生有密切的关系。血管内

皮功能损伤会导致舒张因子分泌失衡及血管收缩功能紊乱,导致微小血管痉挛,并引起促凝因子及抗凝因子分泌紊乱,促进血栓形成,并引起血管急性动脉粥样硬化^[8]。PDGF 具有刺激

平滑肌细胞及血管内皮细胞增殖、迁移、增生及刺激平滑肌细胞收缩的作用,可引起动脉粥样硬化及高血压等疾病。目前普遍认为^[9]急性动脉粥样硬化是子痫前期发病的危险因素,而 PDGF-A 在子痫前期中的作用可能与其促进动脉粥样硬化引起血管收缩、舒张功能异常有密切的关系。葛榕等^[10]发现,PDGF-A 在子痫前期产妇胎盘中表达水平显著高于正常孕妇。本研究结果也显示,在 PE 患者中外周血 PDGF-A 水平显著高于对照组,且随着患者病情增加,血清 PDGF-A 水平显著升高,且随着患者病情转归外周血 PDGF-A 水平显著下降,从而表明 PDGF-A 可作为 PE 发生及病情转归的预测指标。PDGF-A 在维持受精卵着床及胚胎发育过程中起到重要的作用,在正常妊娠过程中 PDGF-A 可促进子宫内内膜基质细胞增殖,并促进子宫内组织修复^[11]。另外,PDGF-A 在维持胚胎神经、骨骼、血管等器官生长发育过程中同样起到重要的作用。本研究结果也表明,在正常妊娠孕妇中,也存在 PDGF-A 表达,从而表明正常水平的 PDGF-A 在维持正常妊娠中起到重要的作用。当 PDGF-A 表达水平升高时会刺激血管内皮细胞增生,并损伤血管内皮功能,从而诱发 PE 发生。

AGE 属于非酶糖基化产物,参与机体多种生理学反应。RAGE 属于细胞表面免疫球蛋白超家族中多配体受体。AGE 与 RAGE 结合可激活机体一系列细胞信号通路,并诱发细胞炎症因子及黏附分子生成,并介导炎症反应。在正常生理状态下,体内 AGE 与 RAGE 维持在动态平衡中,随着年龄增长,血清中 AGE 水平将持续积累及增加^[12]。当机体出现相关炎症疾病时,如糖尿病、风湿性关节炎、多囊卵巢综合征时血清 AGE 水平显著升高。Yan 等^[13]研究发现,在 PE 患者中血清 AGE 水平显著高于正常妊娠组。本研究结果也显示,PE 组外周血 AGE 水平显著高于对照组,且随着 PE 患者病情加重,外周血 AGE 水平显著升高。考虑其病理机制,可能与 AGE 通过诱发患者机体炎症因子参与 PE 病理生理过程。此外,AGE 产生过程会大量生成自由基,导致脂质、蛋白质发生氧化反应,而氧化反应在 PE 发病过程中同样起到重要的作用。

有研究指出^[14],在 PE 孕妇中 RAGE 水平显著高于正常妊娠组,且随着患者孕周延长及病情加重,患者外周血 RAGE 水平显著升高,当患者病情稳定及转归后血清 RAGE 水平显著下降。本研究结果也表明 PE 组外周血 RAGE 水平显著高于对照组,且随着病情加重 RAGE 水平显著升高,从而提示 RAGE 可作为 PE 患者病情进展及预后的评价指标。Huang 等^[15]认为 PE 患者外周血 RAGE 水平升高可能与促炎因子过度产生及 AGE 表达水平上调导致的。另外,随着患者病情进展,患者免疫系统功能也发生变化,进一步影响促炎因子分泌,进而加重 PE 病情。本研究发现,早发型子痫前期组外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平高于迟发型子痫前期组 ($P < 0.05$),这提示早发型 PE 病情可能比晚发型更严重些,患者预后效果更差些。既往不少研究也指出,与晚发型 PE 相比,早发型 PE 母婴结局更差些。经 ROC 分析可知,PDGF-A+AGE+RAGE 联合诊断早发型 PE 的灵敏性及特异性高于单一指标检测,从而提示临床工作者通过联合多种指标检测可提高 PE 临床诊断准确性。

综上所述,外周血 PDGF-A、AGE、RAGE 水平与 PE 发生及病情进展有一定相关性,通过联合应用多种指标诊断可提高早发型子痫前期患者诊断灵敏度。

参考文献

[1] 刘玲艳,张学勤.子痫前期发病机制的研究进展[J].医学

综述,2015,(3):499-500.

- [2] 刘兴会,王晓东,何国琳,等.子痫前期发病机制的研究现状及展望[J].四川大学学报(医学版),2015,46(1):99-103.
- [3] 郑爱梅.早发型子痫前期发病机制与预测[J].中国妇幼保健,2012,27(22):3527-3530.
- [4] 赵顺峰,高春海,范存士,等.血清 PDGF-BB 和 sFlt-1 及 U-II 检测在子痫前期患者中的应用[J].中华检验医学杂志,2015,(8):528-531.
- [5] 方姗,孙建琦,葛加美,等.晚期糖基化代谢产物受体在子痫前期孕妇胎盘组织的表达及其意义[J].浙江临床医学,2015,17(10):1753-1754.
- [6] 仙娜,陈维萍,张妍,等.孕妇血清及胎盘组织中晚期糖基化终末产物及其受体的表达水平变化与子痫前期发病的相关性[J].中华妇产科杂志,2015,36(4):493-499.
- [7] 谢谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2012:15-18.
- [8] Salimi S, Yaghmaei M, Tabatabaei E, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-634G/C polymorphism was associated with severe pre-eclampsia and lower serum VEGF level[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 21(2): 78-82.
- [9] Palmer KR, Kaitu'u-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.
- [10] 葛榕,杨茵,陈品玲,等.子痫前期和子痫患者胎盘和血浆 PDGF-A 表达及意义[J].海峡预防医学杂志,2012,18(1):8-10.
- [11] Jurcovicová J, Krueger KS, Nandy I, et al. Expression of platelet-derived growth factor-A mRNA in human placenta: effect of magnesium infusion in pre-eclampsia[J]. Placenta, 1998, 19(6): 423-427.
- [12] 葛榕,杨茵,林丽珍,等.子痫前期和子痫孕妇胎盘血小板源性生长因子-B 的表达及意义[J].中国医师进修杂志,2012,35(1):1-4.
- [13] Yan JY, Jiang LL. Expression of advanced glycation end products in placenta and concentration in maternal and umbilical serum in pre-eclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(6): 843-849.
- [14] 宋春红,杨荣娟,葛军,等. S100A12-RAGE 途径检测对重度子痫前期的意义[J].中国妇幼保健,2014,29(32): 5346-5348.
- [15] Huang QT, Zhang M, Zhong M, et al. Advanced glycation end products as an upstream molecule triggers ROS-induced sFlt-1 production in extravillous trophoblasts: a novel bridge between oxidative stress and preeclampsia[J]. Placenta, 2013, 34(12): 1177-1182.

(收稿日期:2016-03-27 修回日期:2016-05-20)