·论　　著·　　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.008

血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 对子痫前期孕妇发生胎盘早剥的预测价值*

高萍萍[1]，朱艳霞[2]，刘振华[3]，滑丽芳[1△]

1. 河北省邯郸市妇幼保健院新生儿疾病筛查科，河北邯郸 056000；2. 河北省衡水市第四人民医院产一科，河北衡水 053000；3. 河北省石家庄市第四医院妇科，河北石家庄 050000

摘　要：目的　分析血清细胞外基质蛋白-3（Fibulin-3）、应激诱导蛋白 2（Sestrin2）、鹳头框 1（STOX1）对子痫前期（PE）孕妇发生胎盘早剥（PA）的预测价值。**方法**　采用前瞻性研究，选取 2023 年 3 月至 2025 年 3 月河北省邯郸市妇幼保健院收治的 340 例 PE 孕妇作为 PE 组，根据是否出现 PA 分为 PA 组和 N-PA 组。另选取同期在河北省邯郸市妇幼保健院孕检的健康孕妇 340 例作为对照组。检测各组血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析筛选 PA 影响因素，并计算优势比（*OR*）及 95%可信区间（95%*CI*）。采用受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 对 PE 孕妇发生 PA 的预测价值，根据最佳截断值，将各指标分为高、低水平，计算相对危险度（*RR*）及 95%*CI*。采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次进行内部验证，绘制校准曲线评估预测模型校准度，绘制临床决策曲线评估模型临床适用性。**结果**　PE 组血清 Fibulin-3 水平均低于对照组，血清 Sestrin2、STOX1 水平均高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。PA 组血清 Sestrin2、STOX1、BUN、Cr 水平及羊水异常、贫血比例均高于 N-PA 组，ALB 水平及血清 Fibulin-3 水平均低于 N-PA 组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，ALB、贫血及血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 均为 PE 孕妇发生 PA 的影响因素（$P<0.05$）。ROC 曲线分析结果显示，血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 单独及 3 项联合预测 PE 孕妇发生 PA 的曲线下面积（AUC）分别为 0.830、0.806、0.796、0.925，3 项联合预测的 AUC 大于各项指标单独预测的 AUC（$P<0.05$）。Fibulin-3 低水平组 PA 发生率高于高水平组（$RR=9.786$，$P<0.001$）；Sestrin2、STOX1 高水平组 PA 发生率均显著高于各自低水平组（$RR=6.581$、5.799，均 $P<0.001$）。校准曲线显示，血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 3 项联合预测模型的预测概率与实际发生概率一致性较好；Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2=5.693$，$P=0.258$。临床决策曲线分析结果显示，当风险临界值为 0.05～0.97 时，血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 3 项联合预测模型具有较高的临床净收益。**结论**　发生 PA 的 PE 孕妇血清 Fibulin-3 水平降低，而 Sestrin2、STOX1 水平升高。基于 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 构建的联合预测模型显示出优异的判别能力和临床实用性，有望成为识别 PA 高危人群的有效工具。

关键词：子痫前期；　胎盘早剥；　细胞外基质蛋白-3；　应激诱导蛋白 2；　鹳头框 1

中图法分类号：R714.24＋4；R446.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2026)20-2785-07

The predictive value of serum Fibulin-3, Sestrin2 and STOX1 for the occurrence of placental abruption in pregnant women with preeclampsia*

Gao Pingping[1], *Zhu Yanxia*[2], *Liu Zhenhua*[3], *Hua Lifang*[1△]

1. *Department of Neonatal Disease Screening, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan, Hebei* 056000, *China*; 2. *Department of Obstetrics One, Hengshui Fourth People's Hospital, Hengshui, Hebei* 053000, *China*; 3. *Department of Gynecology, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei* 050000, *China*

Abstract: Objective　To analyze the predictive value of serum extracellular matrix protein-3 (Fibulin-3), stress-induced protein 2 (Sestrin2), and storkhead box 1 (STOX1) for the occurrence of placental abruption (PA) in pregnant women with preeclampsia (PE). **Methods**　This is a prospective study. A total of 340 pregnant women with preeclampsia (PE group) admitted to handan maternal and child health hospital from March

*　**基金项目：**2026 年度河北省医学科学研究课题计划项目（20261179）。

作者简介：高萍萍，女，主管技师，主要从事临床检验方向的研究。　△　**通信作者**，E-mail：1203883718@qq.com。

中文引用格式：高萍萍，朱艳霞，刘振华，等. 血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 对子痫前期孕妇发生胎盘早剥的预测价值[J]. 检验医学与临床，2026，23(20)：2785-2791.

英文引用格式：Gao P P, Zhu Y X, Liu Z H, et al. The predictive value of serum Fibulin-3, Sestrin2 and STOX1 for the occurrence of placental abruption in pregnant women with preeclampsia[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(20): 2785-2791.

2023 to March 2025 were selected. They were divided into a PA group and a non-PA group based on whether PA occurred after enrollment. Additionally,340 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. Serum levels of Fibulin-3,Sestrin2,and STOX1 were measured. Multivariate logistic regression was used to identify influencing factors for PA,and odds ratios (OR) were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the predictive value of serum Fibulin3,Sestrin2 and STOX1 for PA in pregnant women with PE. According to the optimal cutoff value,each indicator was stratified into high and low levels,and the relative risk (RR) with 95%CI was calculated. Bootstrap resampling with 1000 iterations was used for internal validation. The calibration curve was plotted to evaluate the calibration of the prediction model,and the decision curve was drawn to assess the clinical applicability of the model. **Results** The PE group had significantly lower Fibulin-3 levels and higher Sestrin2 and STOX1 levels compared to the control group ($P<0.05$). Serum Sestrin2,STOX1,BUN and Cr levels,as well as the proportions of amniotic fluid abnormality and anemia,were higher in the PA group than in the NPA group,while ALB and serum Fibulin3 levels were lower in the PA group,with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ALB,anemia,serum Fibulin3,Sestrin2 and STOX1 were influencing factors for PA in pregnant women with PE ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) of serum Fibulin3,Sestrin2,STOX1 alone and their combined detection for predicting PA in PE pregnant women were 0.830,0.806,0.796 and 0.925,respectively. The AUC of the combined three markers was higher than that of each individual marker ($P<0.05$). The incidence of PA was higher in the low Fibulin3 level group than in the high Fibulin3 level group ($RR=9.786$,$P<0.001$). The incidences of PA in the highlevel Sestrin2 and STOX1 groups were significantly higher than those in their respective lowlevel groups ($RR=6.581$ and 5.799,both $P<0.001$). The calibration curve demonstrated good consistency between predicted probability and actual probability for the combined prediction model of Fibulin3,Sestrin2 and STOX1. The HosmerLemeshow goodnessoffit test showed $\chi^2=5.693$,$P=0.258$. Decision curve analysis indicated that the combined model of serum Fibulin3,Sestrin2 and STOX1 yielded favorable clinical net benefit when the risk threshold ranged from 0.05 to 0.97. **Conclusion** PE pregnant women with PA had decreased serum Fibulin3 levels and elevated Sestrin2 and STOX1 levels. The combined predictive model based on these three markers shows excellent discriminative ability and clinical utility,holding promise as an effective tool for identifying high-risk populations for PA.

Key words:preeclampsia; placental abruption; fibulin-3; sestrin2; storkhead box 1

子痫前期(PE)可造成器官灌注受损,是危及母婴生命安全的原因之一[1]。胎盘早剥(PA)是 PE 常见且危险的并发症,起病急骤,若处理不及时可诱发产后出血、子宫胎盘卒中等恶性情况,同时因胎盘血供急性中断,易发生胎儿窘迫、宫内死亡等不良结局[2]。PE 孕妇发生 PA 的风险高于无 PE 孕妇[3]。因此,尽早发现 PE 患者中发生 PA 的高危人群是制订干预措施的前提。目前采用的 PA 诊断方法存在灵敏度或特异性不够的问题[4]。有研究发现,PE 的发生可能与血管生成[5]、氧化应激[6]及胎盘功能异常[7]相关的血清分子改变有关。细胞外基质蛋白-3(Fibulin-3)又名为 EFEMP1,可通过调控血管内皮生长因子(VEGF)等通路,有效抑制病理性新生血管发生,进而参与 PE 的发生、进展[8]。应激诱导蛋白 2(Sestrin2)属应激蛋白,在细胞应对氧化应激等条件时可被诱导,在 PE 患者中已观察到 Sestrin2 水平的升高[9]。鹳头框 1(STOX1)参与了胎盘发育调控,其编码的蛋白质可调控绒毛外滋养细胞(EVT)的侵袭行为,若 STOX1 表达失衡可能导致胎盘浅着床[10]。上述 3 个标志物分别涉及血管生成、氧化应激和胎盘发育/侵袭 3 种不同的病理机制。PE 患者发生 PA 的机制是多因素的,单一标志物难以全面反映疾病进展的复杂过程,联合检测有望从多层面提高预测效能[11-13]。本研究通过联合检测 PE 孕妇血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平,分析了其与 PA 发生的关系,旨在为早期、无创性地识别 PA 高危人群提供新的实验室依据和风险评估工具。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。样本量估算:本研究为 2 组比较(PE 孕妇中发生 PA 组与未发生 PA 组),利用 PASS15 统计软件,设定双侧检验,$\alpha=0.01$,检验效能(power)=95%,效应量 d=0.50,计算得每组需 145 例,2 组总例数为 290 例。考虑到 15%的脱落率,最终至少需纳入 340 例。选取 2023 年 3 月至 2025 年 3 月河北省邯郸市妇幼保健院收治的 340 例 PE 孕妇作为 PE 组,入院时均未发生 PA,根据是否出现 PA[14]分为 PA 组(50 例)和 N-PA 组(290 例)。纳入标准:(1)符合 PE 诊断标准[15];(2)单胎;(3)孕周≥20 周且在河北省邯郸市妇幼保健院住院待产或急诊入院。排除标准:(1)心、肝、肾功能不

全；(2)患有恶性肿瘤；(3)存在前置胎盘及胎儿先天性畸形或染色体异常。另选取同期在河北省邯郸市妇幼保健院孕检的健康孕妇 340 例作为对照组。所有孕妇或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经河北省邯郸市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号：2023 伦审第 9 号)。

1.2　方法

1.2.1　血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 检测　采集所有孕妇入院次日清晨空腹肘静脉血 5 mL，采血后 30 min 内以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 15 cm，4 ℃)分离上层血清，分装后置于－80 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平。Fibulin-3 ELISA 试剂盒购自博辉生物科技(广州)有限公司(货号：MH41576)；Sestrin2 ELISA 试剂盒购自上海谷研实业有限公司(货号：GOY-F98824)；STOX1 ELISA 试剂盒购自广州威佳科技有限公司(货号：CSB-EL022869HU)。所有操作严格按试剂盒说明书进行，每个样本设置 3 个复孔，取均值进行分析，批内变异系数＜5%，批间变异系数＜8%。所有检测由不知晓临床分组信息的实验人员(采用盲法)独立完成。

1.2.2　随访与分组　所有入组的 PE 孕妇自入院起随访至分娩后，期间每日监测症状、体征及胎心变化，定期复查超声。PA 的诊断参照《胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第 1 版)》[14]。根据随访期内是否发生 PA 分为 PA 组和 N-PA 组，入院时 2 组均未发生 PA。

1.2.3　基线资料及孕期其他异常情况收集　收集所有孕妇临床资料，包括年龄、体质量指数(BMI)、产次。同时收集 PE 孕妇确诊 PA 孕周、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)，以及入院次日纤维蛋白原(Fg)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、清蛋白(ALB)等，同时记录羊水异常、贫血、脐带过短、孕早期阴道出血等并发症发生情况。

1.3　统计学处理　采用 SPSS26.0 统计软件及 R 语言软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PE 孕妇发生 PA 的影响因素，对自变量进行多重共线性检验[16]，并计算优势比(OR)及 95%可信区间(95% CI)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 对 PE 孕妇发生 PA 的预测价值，根据最佳截断值，将各指标分为高、低水平，采用 Pearson χ^2 检验比较不同水平组间 PA 发生率的差异，计算相对危险度(RR)及 95%CI。采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次进行内部验证，绘制校准曲线评估预测模型校准度，绘制临床决策曲线评估模型临床适用性。以 P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　PE 组与对照组一般资料及血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平比较　PE 组血清 Fibulin-3 水平低于对照组，血清 Sestrin2、STOX1 水平均高于对照组，差异均有统计学意义(P＜0.05)。见表 1。

2.2　PA 组与 N-PA 组一般资料比较　PA 组 50 例，N-PA 组 290 例。PA 组 BUN、Cr 水平及羊水异常、贫血比例均高于 N-PA 组，ALB 水平低于 N-PA 组，差异均有统计学意义(P＜0.05)。见表 2。

2.3　PA 组与 N-PA 组血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平比较　PA 组血清 Fibulin-3 水平低于 N-PA 组，血清 Sestrin2、STOX1 均高于 N-PA 组，差异均有统计学意义(P＜0.05)。见表 3。

表 1　PE 组与对照组一般资料及 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	孕周(周)	产次(次)	Fibulin-3 (ng/mL)	Sestrin2 (ng/mL)	STOX1 (ng/mL)
PE 组	340	29.90±4.83	25.47±3.95	36.10±3.02	1(1,2)	13.83±2.51	3.17±0.72	8.60±2.12
对照组	340	29.47±5.03	25.31±4.05	36.42±2.95	1(1,2)	17.52±2.71	1.13±0.14	3.72±0.52
t/Z		1.137	－0.521	－0.826	0.347	－18.420	51.284	41.223
P		0.256	0.602	0.409	0.729	＜0.001	＜0.001	＜0.001

表 2　PA 组与 N-PA 组基线资料及孕期其他异常情况比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$或 n(%)]

项目	PA 组(n=50)	N-PA 组(n=290)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄(岁)	30.15±5.22	29.86±4.97	0.378	0.705
BMI(kg/m²)	25.83±4.15	25.41±3.89	0.698	0.486
确诊 PA 孕周(周)	35.62±3.41	36.18±2.95	－1.211	0.227
产次(次)	1.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,2.00)	0.382	0.703
SBP(mmHg)	158.34±18.25	155.67±16.93	1.018	0.309
DBP(mmHg)	102.45±12.36	100.89±11.74	0.861	0.390
Fg(g/L)	4.12±0.89	4.05±0.81	0.556	0.579
BUN(mmol/L)	6.85±1.72	5.21±1.35	7.597	＜0.001
Cr(μmol/L)	78.96±18.45	65.33±15.62	5.542	＜0.001

续表 2　PA 组与 N-PA 组基线资料及孕期其他异常情况比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$或 n(%)]

UA(μmol/L)	385.42±95.17	372.89±88.54	0.914	0.361
ALB(g/L)	32.15±5.46	35.82±4.93	−4.784	<0.001
羊水异常	15(30.00)	35(12.07)	10.932	0.001
贫血	22(44.00)	75(25.86)	6.881	0.009
脐带过短	4(8.00)	20(6.90)	0.000	0.986
孕早期阴道出血	8(16.00)	40(13.79)	0.171	0.679

表 3　PA 组与 N-PA 组血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平比较($\bar{x}\pm s$，ng/mL)

组别	n	Fibulin-3	Sestrin2	STOX1
PA 组	50	6.38±1.86	6.91±1.53	14.82±3.17
N-PA 组	290	15.12±4.47	2.53±0.65	7.53±2.03
t		−13.611	34.173	21.333
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4　多因素 Logistic 回归分析 PE 孕妇发生 PA 的影响因素　以 PE 孕妇发生是否 PA(是=1，否=0)为因变量，以 Fibulin-3(原值输入)、Sestrin2(原值输入)、STOX1(原值输入)、BUN(原值输入)、Cr(原值输入)、ALB(原值输入)、羊水异常(是=1，否=0)、贫血(是=1，否=0)为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析。多重共线性检验显示，BUN、Cr 及羊水异常之间存在多重共线性，方差膨胀因子(VIF)=15.623、12.498、20.195，其余变量 VIF<5，故剔除 BUN、Cr。采用逐步向后多因素 Logistic 回归分析，结果显示，ALB、贫血及血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 均为 PE 孕妇发生 PA 的影响因素($P<0.05$)。为评估血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 单独成模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析)，另行拟合仅含血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 的简化模型(模型 2)，结果显示，血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 仍与 PE 孕妇发生 PA 相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5　ROC 曲线分析　以 PE 孕妇是否发生 PA(是=1，否=0)为状态变量，血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 单独及 3 项联合为检验变量，绘制 ROC 曲线。基于前面 Logistic 回归分析模型 2 结果，建立 3 项联合预测模型，回归方程为 Logit(P)=−0.317−0.397×Fibulin-3+0.692×Sestrin2+0.602×STOX1。血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 单独及 3 项联合预测 PE 孕妇发生 PA 的 AUC 分别为 0.830、0.806、0.796、0.925，3 项联合预测的 AUC 大于血清 Fibulin-3($Z=2.472$，$P=0.014$)、Sestrin2($Z=3.663$，$P<0.001$)、STOX1($Z=5.648$，$P<0.001$)单独预测的 AUC。血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 预测 PE 孕妇发生 PA 的最佳临界值分别为 11.21、4.53、10.38 ng/mL。见表 5。

表 4　多因素 Logistic 回归分析 PE 孕妇发生 PA 的影响因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
模型 1						
Fibulin-3	−0.622	0.217	8.210	0.004	0.537	0.351～0.822
Sestrin2	0.770	0.331	5.407	0.020	2.159	1.128～4.131
STOX1	0.709	0.129	30.209	<0.001	2.032	1.578～2.617
ALB	−0.272	0.095	8.186	0.004	0.762	0.633～0.918
贫血	0.848	0.371	5.219	0.022	2.334	1.128～4.830
常数项	−0.417	0.165	6.388	0.011	0.659	—
模型 2						
Fibulin-3	−0.397	0.192	4.286	0.038	0.672	0.461～0.979
Sestrin2	0.692	0.253	7.474	0.006	1.997	1.216～3.279
STOX1	0.602	0.244	6.079	0.014	1.825	1.131～2.944
常数项	−0.317	0.125	6.450	0.011	0.728	—

注：模型 1 是完整模型；模型 2 是拟合仅含血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 的简化模型，用于后续的 ROC 曲线分析；−表示无数据。

表 5　血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 单独及 3 项联合对 PE 孕妇发生 PA 的预测价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳临界值(ng/mL)
Fibulin-3	0.830	0.786～0.869	82.00	76.90	0.589	11.21
Sestrin2	0.806	0.760～0.847	70.00	81.38	0.514	4.53
STOX1	0.796	0.749～0.837	78.00	68.97	0.470	10.38
3 项联合	0.925	0.892～0.951	88.00	87.93	0.759	—

注：3 项联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值；−表示无数据。

2.6　基于 ROC 最佳临界值的生物标志物分层与 PA 风险关联　根据 ROC 曲线分析获得的最佳临界值，将血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 水平进行二分类转换：Fibulin-3≤11.21 ng/mL 为低水平，>11.21

ng/mL 为高水平；Sestrin2≤4.53 ng/mL 为低水平，>4.53 ng/mL 为高水平；STOX1≤10.38 ng/mL 为低水平，>10.38 ng/mL 为高水平。见表 6。Fibulin-3 低水平组 PA 发生率高于高水平组（*RR* = 9.786，*P*<0.001）；Sestrin2、STOX1 高水平组 PA 发生率均显著高于各自低水平组（*RR* = 6.581、5.799，均*P*<0.001）。

表 6　基于 ROC 界值的 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 分层与 PA 发生风险的关联

指标	分层	*n*	PA(*n*)	PA 发生率(%)	*RR*(95%*CI*)	χ^2	*P*
Fibulin-3	高水平[a]	232	9	3.88	9.786(4.936～19.402)	68.252	<0.001
	低水平	108	41	37.96			
Sestrin2	高水平	89	35	39.33	6.581(3.780～11.456)	58.259	<0.001
	低水平[a]	251	15	5.98			
STOX1	高水平	129	39	30.23	5.799(3.082～10.913)	39.951	<0.001
	低水平[a]	211	11	5.21			

注：[a] 为参照；Fibulin-3 以高水平为参照，计算低水平相对于高水平的 RR；Sestrin2、STOX1 以低水平为参照，计算高水平相对于低水平的 *RR*。

2.7　研究验证　校准曲线（基于 Bootstrap 法，重复抽样 1000 次）显示血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 3 项联合预测模型的预测概率与实际发生概率一致性较好，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 χ^2 = 5.693，*P* = 0.258，提示模型拟合良好。见图 1。

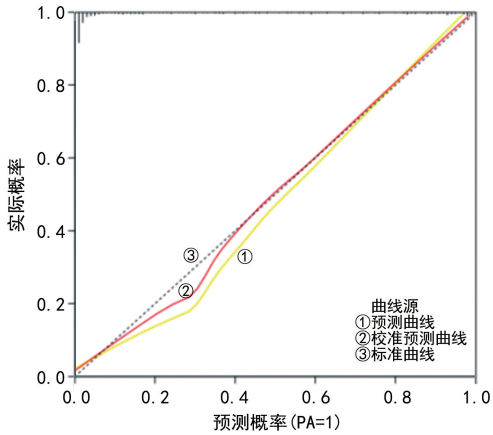

图 1　校准曲线

2.8　临床决策曲线分析　临床决策曲线分析结果显示，当风险临界值为 0.05～0.97 时 PA 预测模型具有相应较高的临床净收益。见图 2。

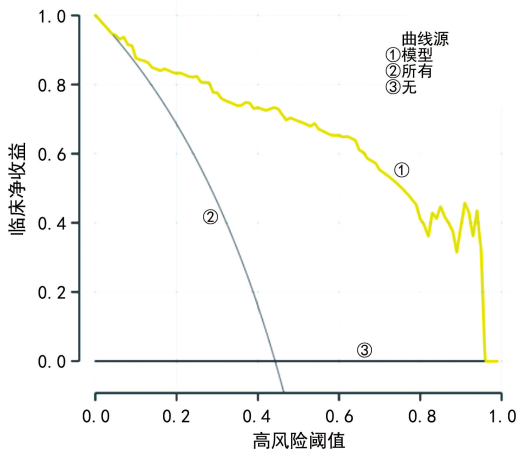

图 2　临床决策曲线

3　讨　论

PA 作为 PE 危急并发症，病情进展迅速，与多种不良妊娠情况有关，早期评估 PA 发生风险，是优化 PE 临床管理的重要基础[17]。目前，有学者致力于寻找对 PA 早期预测的方法，如马芙蓉等[18]发现，血清因子对重度 PE 的 PA 具有一定的预测价值；马广等[19]进行类似分析也发现了血清因子的临床价值。然而目前各研究采用的指标组合不尽相同，检测标准与判读最佳临界值尚未统一，尚缺乏基于多维度病理通路的联合预测模型。对 PE 患者 PA 的预测仍缺乏可靠方法。在此背景下探索可用于辅助风险预警的标志物具有较高的应用前景。

Fibulin-3 属 Fibulin 糖蛋白家族，是 Fibulin 家族中 7 种高度保守的成员之一，在血管组织中表达较丰富，与细胞增殖、血管生成有关[20]。Cheng 等[21]发现，细胞源性 EFEMP1 可促进内皮细胞管腔形成及细胞增殖，并调控 VEGF 的表达，影响血管新生。又有研究发现，PA 组相比于未发生 PA 组检测出更低的 Fibulin-3 水平，且 Fibulin-3 有望成为预测 PA 的有效指标[22]。本研究结果与之类似，PE 组血清 Fibulin-3 水平低于对照组，PA 组血清 Fibulin-3 水平低于 N-PA 组，且后续分析表明，Fibulin-3 低水平的 PE 者 PA 风险更高（*RR* = 9.786），提示关注 PE 者 Fibulin-3 水平的变化，可能有助于对 PA 的提前判定。分析原因是 Fibulin-3 水平下降可能削弱细胞外基质功能，影响基底膜稳定性，同时其对调控血管生成的能力受损，可能加剧胎盘局部缺血情况，从而促使 PA 的发生[23]。因此，检测 Fibulin-3 水平或可为 PE 患者出现 PA 提供早期预警。

Sestrin 家族是一类 Sestrin，在细胞应激状态适应过程中发挥着重要作用，Sestrin2 是其家族重要成员，作为 PA26 的同源蛋白已被证实与缺氧、内质网应激、氧化应激等应激状态相关。缺氧、缺血作为重要的应激诱导因素，近年来，关于其与 Sestrin2 相关性的研究日益增多，同时 Sestrin2 被发现与多种缺氧、缺血相关性疾病密切相关。越来越多的证据表明，Sestrin2 可能成为治疗此类疾病的潜在靶点[24-25]。彭飞辉等[9]研究表明，重度 PE 并发 PA 患者 Sestrin2 水平较高。与本研究结果一致，即 PE 组血清 Sestrin2 水平高于对照组，多因素 Logistic 回归分析及

RR 分析，进一步确定了 Sestrin2 高水平 PE 者出现 PA 的风险更大。提示 Sestrin2 可能参与了 PA 的发生机制或病理过程。分析原因是在 PE 患者中胎盘缺血-再灌注损伤可诱导 Sestrin2 水平升高，而升高的 Sestrin2 又通过调控细胞自噬与氧化应激等关键病理过程，加剧 PE 的疾病进展，最终增加了 PA 发生风险[26]。

STOX1 是一种转录因子，通过对 10 号染色体 10q22.1 区域 70 000 bp 的 PE 易感位点进行全转录本分析而被发现[27]。黄莉莉等[28]以 77 例 PE 患者作为研究对象进行分析发现，STOX1 在 PE 患者中异常表达，并与病情发展有关，研究认为 STOX1 有助于 PE 患者的病情评估。吕艳等[29]发现，早发型 PE 患者血清 STOX1 水平及 PA 发生率较高，且血清 STOX1 水平对早发型 PE 并发 PA 的预测价值较理想。本研究也发现，PE 组 STOX1 水平高于对照组，且 PA 组 STOX1 水平更高，STOX1 是 PE 孕妇发生 PA 的影响因素，进一步证明了 STOX1 与 PE 孕妇发生 PA 的关系。分析原因是 STOX1 高表达可抑制 EVT 的侵袭能力，造成胎盘浅着床，STOX1 还可干扰细胞周期，使 EVT 停滞于 DNA 复制阶段，进一步削弱其增殖潜能，这些变化导致胎盘结构存在先天缺陷，易诱发胎盘基底膜出血与急性剥离，导致出现 PA 的情况[30-31]。

本研究中 ROC 曲线分析结果显示，Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 3 项联合预测 PE 孕妇发生 PA 的 AUC 达 0.925，高于任一指标预测的 AUC，表明 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 联合模型对 PA 具有一定的区分能力。本研究进一步通过 DCA 验证，该模型在 0.05～0.97 临界值概率内表现出稳定的净收益，提示其在实际应用中具备良好干预指导价值。校准曲线（基于 Bootstrap 法，重复抽样 1000 次）显示血清 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 3 项联合预测模型的预测概率与实际发生概率一致性较好。这一优势可能源于三者分别代表了 PE 进展中不同的病理原因，从而能从多层面更全面评估 PA 发生风险。如前所述，Fibulin-3 主要参与了血管生成与细胞外基质稳定，其低表达反映了胎盘血管网络的结构与功能受损；Sestrin2 作为氧化应激标志蛋白，其升高表明胎盘局部的缺血再灌注损伤与细胞应激状态；STOX1 则直接调控 EVT 的侵袭与胎盘发育，其异常表达与胎盘形态缺陷密切相关。而 PA 的发生并非单一机制所致，是血管功能障碍、氧化应激损伤、胎盘发育异常等多种病理共同作用的结果。单一生物标志物只能从一个侧面反映疾病状态，联合检测 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 能同时评估血管完整性、氧化应激水平、胎盘发育状态，从而形成互补。此外，多指标联合检测还可减少因个体差异或检测误差出现的假阴性或假阳性，增强预测的稳定性。

本研究尚存在一定局限性：(1)为单中心横断面研究，样本来源较为单一，可能存在选择偏倚，且 PA 组样本量相对有限，可能影响模型稳定性；(2)研究结果尚未进行外部验证，模型的预测效能与泛化能力尚有待于在未来进行多中心、前瞻性队列研究进一步验证；(3)仅基于单时间点检测，未能动态观察 Fibulin-3、Sestrin2、STOX1 在妊娠期间的时序变化，因而无法评估其随病程进展的预测价值。尽管如此，本研究初步揭示了上述指标联合检测在预警 PE 孕妇发生 PA 方面的潜能，为后续开展研究提供了有益线索。

综上所述，发生 PA 的 PE 孕妇血清 Fibulin-3 水平降低，而血清 Sestrin2、STOX1 水平升高。基于三者构建的联合预测模型显示出优异的判别能力和临床实用性，有望成为识别 PA 高危人群的有效工具。但其临床应用价值尚有待于大规模、前瞻性队列研究进一步验证。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献　高萍萍：研究设计、研究实施、数据收集、统计分析、论文撰写；朱艳霞：数据分析、协助修改；刘振华：ELISA 检测、数据整理、文献检索；滑丽芳：研究指导、论文修改。

参考文献

[1] Feng W，Luo Y. Preeclampsia and its prediction：traditional versus contemporary predictive methods[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2024，37(1)：2388171.

[2] Chen D，Gao X，Yang T，et al. Independent risk factors for placental abruption：a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth，2025，25(1)：351-361.

[3] Yang M，Wang M，Zhu Q，et al. Development and validation of a risk prediction model for placental abruption in patients with preeclampsia[J]. Placenta，2025，164(1)：1-9.

[4] Schneider E，Kinzler W L. Placental Abruption：Pathophysiology，Diagnosis，and Management[J]. Clin Obstet Gynecol，2025，68(1)：98-104.

[5] Chen Y，Huang L，Zhang J，et al. Serum sFlt-1/PlGF ratio combined with ANXA2 correlates with adverse pregnancy outcomes in women with suspected preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2025，38(1)：2506008.

[6] Ak M，Demir M B. Disrupted redox balance in utero-placenteal junction may be the main culprit in the occurrence of abruptio placenta[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2022，26(23)：8887-8892.

[7] Redline R W，Roberts D J，Parast M M，et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease[J]. Am J Obstet Gynecol，2023，228(2)：187-202.

[8] 赵玥，周经纬，平国强，等. 血清 Cat-K、LTBP2、Fibulin-3 与初产妇分娩后盆底功能障碍的相关性及影响因素分析[J]. 中国性科学，2025，34(6)：51-56.

[9] 彭飞辉，谢诚芳，李学春，等. 血清胎盘生长因子、血管生成素-2 联合应激诱导蛋白 2 预测重度子痫前期患者胎盘早剥的临床研究[J]. 现代生物医学进展，2024，24(1)：

152-156.
[10] Costa L，Bermudez-Guzman L，Benouda I，et al. Linking genotype to trophoblast phenotype in preeclampsia and HELLP syndrome associated with STOX1 genetic variants[J]. iScience，2024，27(3)：109260.
[11] Mikuscheva A，Strassding F，MacKenzie E. Three Cases of Severe Placental Abruption as a First Symptom of Preeclampsia[J]. Case Rep Obstet Gynecol，2021，2021：3863607.
[12] Su L，Zhang J，Wu H. Interpretable machine learning for predicting placental abruption in early-onset preeclampsia：model development and evaluation[J]. Front Med (Lausanne)，2026，12：1731693.
[13] Li A，Ma Q，Chu Z，et al. Nomogram-based prediction of placental abruption in severe pre-eclampsia based on serum APN，Cys-C，and D-dimer[J]. Front Med (Lausanne)，2025，12：1650160.
[14] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志，2012，47(12)：957-958.
[15] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志，2020，55(4)：227-238.
[16] Kim J H. Multicollinearity and misleading statistical results[J]. Korean J Anesthesiol，2019，72(6)：558-569.
[17] Williams S，Tran C，Forseter S. Coinciding placental abruption and pulmonary edema in a patient with preeclampsia[J]. Cureus，2024，16(8)：e66065.
[18] 马芙蓉，赵得雄，霍春霞，等. 血清 Fibulin-3、sFlt-1、Resistin 联合对重度子痫前期患者胎盘早剥的预测价值[J]. 中国性科学，2025，34(12)：62-67.
[19] 马广，史天云，张娟，等. 血清 Gal-3、PLGF 与重度子痫前期患者胎盘早剥的关系[J]. 河南医学研究，2024，33(3)：513-516.
[20] 赵东婷，宋志慧. 妊娠期糖尿病并发子痫前期患者血清 Fibulin-3，ADAM10 水平及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床，2025，32(2)：315-320.
[21] Cheng L，Chen C，Guo W，et al. EFEMP1 Overexpression contributes to neovascularization in age-related macular degeneration[J]. Front Pharmacol，2021，11：547436.
[22] 李兰花，杜秀萍，杨姗姗，等. 血清 Fibulin-3 与 Ang2 水平预测重度子痫前期患者胎盘早剥价值[J]. 中国计划生育学杂志，2023，31(2)：438-442.
[23] 郭妮，刘春利，刁艳君，等. 子痫前期患者血清 Fibulin-3、PAPP-A 及 PLGF 的表达变化及其与胎盘早剥的相关性及预测价值分析[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(22)：2409-2412.
[24] Che X，Chai J，Fang Y，et al. Sestrin2 in hypoxia and hypoxia-related diseases[J]. Redox Rep，2021，26(1)：111-116.
[25] Lu C，Jiang Y，Xu W，et al. Sestrin2：multifaceted functions，molecular basis，and its implications in liver diseases[J]. Cell Death Dis，2023，14(2)：160-168.
[26] 严晓瑞，赵贵，王小玉，等. 血清 Sestrin2、Resistin 水平与妊娠晚期胎盘早剥及其预后的关系[J]. 疑难病杂志，2022，21(8)：789-793.
[27] Akin S，Cekin N. Preeclampsia and STOX1 (storkhead-box protein 1)：molecular evaluation of STOX1 in preeclampsia[J]. Gene，2024，927：148742.
[28] 黄莉莉，黄秀敏，杜瑜，等. 葡萄糖调节蛋白 78、可溶性血管内皮生长因子受体 1、STOX1 在子痫前期患者血清中表达及相关性研究[J]. 临床军医杂志，2022，50(4)：394-396.
[29] 吕艳，陈艳，赖晓珺. 血清 STOX1 可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1 及血栓调节蛋白对早发型重度子痫前期并发胎盘早剥的预测分析[J]. 中国妇幼保健，2024，39(7)：1174-1178.
[30] 刘筠，李萍，张敏. 子痫前期患者血清 STOX1、sFlt-1 与病情及妊娠结局的关系[J]. 中国现代医学杂志，2019，29(20)：96-100.
[31] Li X，Zhang C. Surfactant Protein (SP) induces preterm birth by promoting oxidative stress via upregulating Storkhead-Box Protein 1[J]. Clinics (Sao Paulo)，2022，77：100079.

(收稿日期：2025-12-29　修回日期：2026-04-28)
(编辑：伍晓敏　陈秋莲)

(上接第 2784 页)

[22] Du J X，Dong Y B，Song J J，et al. BMSC-derived exosome-mediated miR-25-3p delivery protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by constraining M1-like macrophage polarization[J]. Mol Med Rep，2024，30(2)：142-147.
[23] Gao T L，Fan H，Wang J W，et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis in myocardial infarction via the microRNA-423-5p/EFNA3 axis[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej，2022，18(4)：373-391.
[24] Xu M，Liu D C，Gao X Y，et al. MiR-423-5p inhibition exerts protective effects on angiotensin Ⅱ-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. Tohoku J Exp Med，2023，259(3)：199-208.
[25] Cheng J Q，Hao J，Jiang X J，et al. Ameliorative effects of miR-423-5p against polarization of microglial cells of the M1 phenotype by targeting a NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol，2021，99(10)：1080-1086.
[26] Chen Y，Li X，Li Y S，et al. Downregulation of microRNA-423-5p suppresses TGF-β1-induced EMT by targeting FOXP4 in airway fibrosis[J]. Mol Med Rep，2022，26(1)：242-247.
[27] 王青松，张艳敏，王雪冬，等. 联合检测 NT-proBNP 肌酐血红蛋白对慢性心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 河北医学，2023，29(10)：1644-1649.

(收稿日期：2025-11-28　修回日期：2026-05-10)
(编辑：伍晓敏　陈秋莲)