

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.011

血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 在妊娠期 高血压疾病中的预测价值

吴鹿稀, 孙嘉峰, 谢海花

福建省立医院南院检验科, 福建福州 350008

摘要:目的 探讨血清中胎盘生长因子(PLGF)和可溶性血管内皮生长因子受体-1(SFLT-1)、SFLT-1/PLGF、乳酸脱氢酶(LDH)、尿酸(UA)在妊娠期高血压疾病中的价值。方法 选取 121 例孕妇为研究对象,其中妊娠期高血压组 30 例,轻度子痫前期组 23 例,重度子痫前期组 35 例,对照组 33 例,检测并比较各组血清中 PLGF、SFLT-1、LDH、UA 水平,并计算 SFLT-1/PLGF。采用 Spearman 相关分析 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度的相关性,并以受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对子痫前期的预测效能。结果 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF 水平明显高于对照组,血清 PLGF 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);轻度子痫前期组、重度子痫前期组 LDH、UA 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平在妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组中呈逐渐升高趋势,血清 PLGF 水平呈逐渐下降趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 PLGF 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈负相关($r = -0.306, P < 0.05$),血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈正相关($r = 0.338, 0.391, 0.481, 0.303, P < 0.05$)。血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 预测子痫前期的曲线下面积分别为 0.717、0.723、0.754、0.717、0.688。结论 血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 与妊娠期高血压疾病病情严重程度关系密切,对子痫前期具有一定的预测效能。

关键词:妊娠期高血压疾病; 子痫前期; 胎盘生长因子; 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 乳酸脱氢酶; 尿酸

中图法分类号:R714.24+6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1392-04

Predictive value of serum PLGF, SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH, UA in hypertensive diseases of pregnancy

WU Luxi, SUN Jiafeng, XIE Haihua

Department of Clinical Laboratory, South Hospital of Fujian Provincial Hospital,
Fuzhou, Fujian 350008, China

Abstract: Objective To investigate the detection value of serum placental growth factor (PLGF), soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (SFLT-1), lactate dehydrogenase (LDH), uric acid (UA) in hypertensive diseases of pregnancy. **Methods** A total of 121 pregnant women were selected as the study objects, including 30 cases in the gestational hypertension group, 23 cases in the mild preeclampsia group, 35 cases in the severe preeclampsia group and 33 cases in the control group. Serum levels of PLGF, SFLT-1, LDH and UA in each group were detected and compared, and SFLT-1/PLGF was calculated. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations between PLGF, SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH, UA levels and the severity of hypertension during pregnancy, and the predictive efficacy of each indicator on preeclampsia was analysed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum levels of SFLT-1 and SFLT-1/PLGF in gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significant higher than those in control group, while serum PLGF level was significant lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of LDH and UA in mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significant higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH and UA in gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group showed a gradually increasing trend, while the serum PLGF level showed a gradually decreasing trend, and the pair comparison showed statistically significant difference ($P < 0.05$). Serum PLGF level correlated negatively with the severity of hyper-

作者简介:吴鹿稀,女,技师,主要从事急诊检验与临床运用方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230428.1537.006.html\(2023-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230428.1537.006.html(2023-04-28))

tensive diseases of pregnancy ($r = -0.306, P < 0.05$), and serum SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH, UA levels correlated positively with the severity of hypertensive diseases of pregnancy ($r = 0.338, 0.391, 0.481, 0.303, P < 0.05$). The AUC of serum PLGF, SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH and UA in predicting preeclampsia were 0.717, 0.723, 0.754, 0.717 and 0.688 respectively. **Conclusion** Serum PLGF, SFLT-1, SFLT-1/PLGF, LDH and UA relate closely to the severity of hypertensive diseases of pregnancy and have a specific predictive effect on preeclampsia.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy; preeclampsia; placental growth factor; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; lactate dehydrogenase; uric acid

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期、慢性高血压。妊娠期高血压是指怀孕前血压正常的女性在怀孕期间检测到的新发高血压($\geq 140/90$ mm Hg)。子痫前期是一种特发性多系统损伤的妊娠期高血压疾病,它影响 3%~5% 的孕妇,其主要临床表现包括水肿、高血压和蛋白尿。子痫前期若不及时治疗,会导致孕产妇及围生儿死亡^[1]。子痫前期发病机制的核心因素是胎盘^[2]。子痫前期进展的两阶段模型包括灌注不良的胎盘阻止滋养细胞侵袭、增加血管阻力和随后的营养剥夺,从而改变母体代谢以增加营养供应(第 1 阶段);无法耐受这种改变会导致子痫前期的临床表现(第 2 阶段)^[3]。生物标志物联合使用可提高子痫前期的检出率。目前,常见的生物标志物有胱抑素 C、白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 、胎盘生长因子(PLGF)和可溶性血管内皮生长因子受体-1(SFLT-1)等,其中 PLGF 和 SFLT-1 直接参与子痫前期的发病机制。氧化应激反应被认为在子痫前期出现的临床表现中起重要作用,并与胎盘灌注不良有关^[4]。乳酸脱氢酶(LDH)与氧化应激反应、血管内皮损伤发生有关^[5],其水平与子痫前期及其严重程度存在相关性^[5-9]。肾脏是重度子痫前期最易累及的器官之一,可导致患者肾小球滤过率下降及血浆尿酸(UA)水平升高^[10]。高尿酸血症是子痫前期的常见表现,且子痫前期孕妇的尿酸水平升高通常先于高血压和蛋白尿出现^[11]。目前,国内外研究较多集中于 PLGF、SFLT-1、LDH、UA 等指标在妊娠期高血压疾病中的价值^[5-10, 12-15]。有研究发现,子痫前期孕妇血清 SFLT-1 水平升高且 PLGF 水平降低, SFLT-1/PLGF 升高,且 SFLT-1/PLGF 对子痫前期有鉴别诊断的潜力^[12-14]。另有研究表明,高血清 LDH、UA 水平与子痫前期患者的疾病严重程度和预后密切相关^[6, 15]。但少有研究分析 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 联合检测在妊娠期高血压疾病中的价值。本研究主要探讨血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 与妊娠期高血压疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2022 年 3 月于本院妇产科产检并完成分娩的 121 例孕妇为研究对

象,年龄 20~43 岁,平均(31.17 \pm 4.57)岁。(1)纳入标准:①均符合妊娠期高血压疾病诊断标准^[16];②病历资料完整。(2)排除标准:①合并原发性高血压;②合并免疫系统、甲状腺疾病;③非单胎妊娠;④妊娠前患任何代谢紊乱疾病;⑤既往有肝肾功能障碍等。121 例孕妇中 30 例妊娠期高血压孕妇纳入妊娠期高血压组,平均年龄(30.13 \pm 3.80)岁;58 例子痫前期孕妇纳入子痫前期组,其中轻度子痫前期组 23 例,平均年龄(30.91 \pm 5.01)岁,重度子痫前期组 35 例,平均年龄(31.34 \pm 5.40)岁;无妊娠合并症孕妇 33 例纳入对照组,平均年龄(28.45 \pm 3.49)岁。各组年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 所有研究对象均采集静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 5 min,取血清,采用 Cobas e 601 电化学发光免疫分析仪(罗氏公司)检测 PLGF、SFLT-1 水平,并计算 SFLT-1/PLGF;采用 Cobas c 501 全自动生化免疫分析仪(罗氏公司)检测 LDH、UA 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 及 GraphPad Prism 7 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,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 Spearman 相关分析 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 与妊娠期高血压疾病病情严重程度的相关性;并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其对子痫前期的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平比较 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF 水平明显高于对照组,血清 PLGF 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);轻度子痫前期组、重度子痫前期组 LDH、UA 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平在妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组中呈逐渐升高趋势,血清 PLGF 水平呈逐渐下降趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各项指标与妊娠期高血压疾病病情严重程度的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,血清 PLGF 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈负相关 ($r = -0.306, P < 0.05$),血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈正相关 ($r = 0.338, 0.391, 0.481, 0.303, P <$

0.05)。

2.3 各项指标对子痫前期的预测价值 绘制血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 预测子痫前期的 ROC 曲线,血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 预测子痫前期的曲线下面积(AUC)分别为 0.717、0.723、0.754、0.717、0.688。见表 2。

表 1 各组间 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	PLGF(pg/mL)	SFLT-1(pg/mL)	SFLT-1/PLGF	LDH(U/L)	UA(μ mol/L)
对照组	33	318.0(195.3,470.1)	2 859(1 756.4 366)	8.50(4.15,18.80)	172.0(152.5,198.0)	315(274,354)
妊娠期高血压组	30	178.7(110.4,350.8)*	4 224(3 425.5 732)*	27.27(10.44,50.45)*	167.0(152.8,188.3)	311(265,385)
轻度子痫前期组	23	172.9(123.0,279.3)*#	4 701(3 220.5 560)*#	29.46(11.68,52.45)*#	190.0(157.0,204.0)*#	372(301,422)*#
重度子痫前期组	35	103.9(62.1,179.2)*# Δ	7 316(4 114,11 496)*# Δ	63.52(33.27,199.60)*# Δ	210.0(180.0,244.0)*# Δ	386(314,473)*# Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与妊娠期高血压组比较,# $P < 0.05$;与轻度子痫前期组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 各项指标预测子痫前期的效能

变量	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度	特异度	P
PLGF	0.717	0.627~0.807	192.5 pg/mL	0.635	0.690	<0.000 1
SFLT-1	0.723	0.633~0.813	3 996 pg/mL	0.759	0.603	<0.000 1
SFLT-1/PLGF	0.754	0.668~0.840	17.52	0.828	0.571	<0.000 1
LDH	0.717	0.623~0.812	199.5 U/L	0.534	0.608	<0.000 1
UA	0.688	0.592~0.785	369.5 μ mol/L	0.603	0.778	<0.000 1

3 讨 论

妊娠期高血压疾病是导致不良妊娠结局的主要原因。子痫前期是妊娠期高血压疾病中的一种,其特征是不同程度的胎盘灌注不良,可溶性因子释放到循环中,这些因素导致母体血管内皮损伤,进而导致高血压和多器官损伤。胎盘疾病可导致胎儿生长受限和死产。子痫前期是孕产妇和围生儿死亡的主要原因之一,尤其是在低收入和中等收入国家^[17]。PLGF 是一种相对分子质量为 32×10^3 的糖蛋白同型二聚体,是血管内皮生长因子家族的成员,主要在胎盘中表达^[18]。SFLT-1 是一种抗血管生成蛋白,由多种类型细胞分泌,可作为血管内皮生长因子的“诱饵”受体^[19]。LDH 是一种主要在细胞内进行无氧糖酵解的细胞质酶,在细胞死亡期间释放到全身血液循环中,并且由于胎盘缺血导致的剧烈糖酵解和慢性缺氧症引起 LDH 在血液中进一步升高,LDH 与缺血、内皮功能障碍相关的组织损伤和子痫前期严重程度关系密切^[6]。有研究显示高尿酸血症可刺激肾素-血管紧张素系统,抑制神经元一氧化氮合酶并诱导内皮功能障碍^[15,20]。另有研究报道,UA 通过激活炎症途径诱导滋养细胞产生 IL-1 β ^[21]。这些潜在机制可能部分解释了 UA 在妊娠期高血压疾病发展中的作用。

本研究中,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF 水平明显高于对照组,血清 PLGF 水平明显低于对照组,差异

均有统计学意义($P < 0.05$);血清 SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平在妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组中呈逐渐升高趋势,血清 PLGF 水平呈逐渐下降趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,PLGF 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈负相关($P < 0.05$),SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 水平与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析发现 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 预测子痫前期有一定价值。

综上所述,妊娠期高血压疾病患者血清 PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 与其病情严重程度关系密切。妊娠期高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期患者血清 SFLT-1、LDH、UA 水平呈逐渐升高趋势,PLGF 水平呈下降趋势。PLGF、SFLT-1、SFLT-1/PLGF、LDH、UA 有望成为预测妊娠期高血压疾病中子痫前期的重要指标,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] FILIPEK A, JUREWICZ E. Preeclampsia—a disease of pregnant women[J]. Postepy Biochem, 2018, 64(4): 229-232.
 [2] PHIPPS E, PRASANNA D, BRIMA W, et al. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(6): 1102-1113.

- [3] ROBERTS J M, HUBEL C A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme[J]. *Placenta*, 2009, 30 (Suppl A): S32-S37.
- [4] SINGH U, SOLANKI V. An evaluation of applicability of salivary uric acid measurement in preeclampsia and normal pregnancy and its correlation with serum uric acid [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2019, 69(1): 62-68.
- [5] 王湘琼, 蒋业忠, 曲学青. 妊娠期高血压疾病病人血 CHE、GGT、LDH 与病情程度的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(9): 1178-1182.
- [6] SALEEM F R, CHANDRU S, BISWAS M. Evaluation of total LDH and its isoenzymes as markers in preeclampsia [J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(3): 392-398.
- [7] 鞠捷, 赵一燕, 刘琳, 等. 血清 γ -谷氨酰转氨酶、乳酸脱氢酶及尿酸诊断子痫前期的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5): 780-783.
- [8] 徐力, 王娜, 朱凯, 等. 血清胱抑素 C、尿酸、乳酸脱氢酶辅助诊断子痫前期及其严重程度的临床研究[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(1): 17-20.
- [9] PERGIALIOTIS V, PANAGIOTOPOULOS M, BELLOS I, et al. Serum LDH values in hypertensive disorders of pregnancy and their association with maternal and neonatal morbidity: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75 (12): e14986.
- [10] 陈自力, 杨莉莉. 重度子痫前期患者血清尿素氮、肌酐、尿酸水平变化[J]. *山东医药*, 2017, 57(19): 66-68.
- [11] POWERS R W, BODNAR L M, NESS R B, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(1): 160.
- [12] LIM S, LI W, KEMPER J, et al. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137 (1): 72-81.
- [13] LECARPENTIER É, VIEILLEFOSSE S, HADDAD B, et al. Placental growth factor (PLGF) and SFLT-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74(3): 259-267.
- [14] VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2014, 63(2): 346-352.
- [15] LIU C W, KE S R, TSENG G S, et al. Elevated serum uric acid is associated with incident hypertension in the health according to various contemporary blood pressure guidelines[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(4): 1209-1218.
- [16] 中华医学会心血管病学分会, 女性心脏健康学组, 中华医学会心血管病学分会. 高血压学组妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48 (3): 195-204.
- [17] CHAPPELL L C, CLUVER C A, KINGDOM J, et al. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 341-354.
- [18] CHAU K, HENNESSY A, MAKKRIS A. Placental growth factor and pre-eclampsia[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31 (12): 782-786.
- [19] MOORE K H, CHAPMAN H, GEORGE E M. Unfractionated heparin displaces SFLT-1 from the placental extracellular matrix[J]. *Biol Sex Differ*, 2020, 11(1): 34.
- [20] PONTICELLI C, PODEST M A, MORONI G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1149-1159.
- [21] MULLA M J, MYRTOLLI K, POTTER J, et al. Uric acid induces trophoblast IL-1 β production via the inflammasome: implications for the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(6): 542-548.

(收稿日期: 2022-08-15 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 1391 页)

- [12] 吴月萍, 刘瑞凤. 重症监护病房机械通气并发院内感染的危险因素分析[J]. *临床肺科杂志*, 1999, 4(1): 43-44.
- [13] 沈辛酉, 陈文婷, 孙晓, 等. 留置导尿管伴随性感染危险因素的病例对照分析[J]. *护理学报*, 2015, 22(5): 9-12.
- [14] 周小梅, 李亚群. 颅脑外科住院患者留置导尿管期间发生尿路感染的相关因素分析[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2017, 25(6): 97-99.
- [15] 胡娟娟, 陈庆丽. 老年人医院获得性尿路感染的危险因素分析[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(3): 287-290.
- [16] 沈晋明, 刘燕敏. 洁净手术室送风装置新要求、新措施: 新版《医院洁净手术部建筑技术规范》简析[J]. *中国医院建筑与装备*, 2014, 5(6): 59-61.
- [17] LAM T B, OMAR M I, FISHER E, et al. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 23(9): CD004013.
- [18] TENKE P, KOVACS B, BJERKLUND J T E, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31 (Suppl 1): S68-S78.
- [19] 宋丹, 孙秋华. 细菌生物膜性导尿管相关尿路感染的预防进展[J]. *护理学报*, 2013, 20(17): 17-21.
- [20] 吕馥菱, 王园园, 陈秋弟, 等. 清水清洁式会阴部护理对预防导尿管相关性尿路感染的效果研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2019, 35(18): 1397-1399.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-02-08)