

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.009

# 血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿宫内缺氧的诊断价值

陈芝逸,何雨婷,洪小丹

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200090

**摘要:**目的 探讨血清缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血红素加氧酶-1(HO-1)和可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者胎儿宫内缺氧的诊断价值。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在该院诊治的 148 例 ICP 患者纳入 ICP 组。选择同期该院 66 例健康孕妇纳入正常妊娠组。观察两组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平的变化,探讨宫内缺氧的影响因素,分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平与 ICP 患者严重程度之间的关系,以及 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 诊断 ICP 患者发生宫内缺氧的效能。根据 ICP 患者是否发生宫内缺氧分为宫内缺氧组和无宫内缺氧组,比较两组临床指标的差异。**结果** ICP 组血清 HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于正常妊娠组( $P < 0.01$ ),并且随着 ICP 疾病严重程度升高而升高( $P < 0.01$ ),而血清 HO-1 水平明显低于正常妊娠组( $P < 0.01$ ),随着 ICP 严重程度升高而降低( $P < 0.01$ )。宫内缺氧组的直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、甘胆酸、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于无宫内缺氧组( $P < 0.01$ ),凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间长于无宫内缺氧组( $P < 0.01$ ),而血清 HO-1 水平明显低于无宫内缺氧组( $P < 0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析发现,直接胆红素、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平升高,HO-1 水平降低是宫内缺氧的独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 对 ICP 患者发生宫内缺氧具有较高的诊断效能,联合检测的灵敏度为 96.8%,特异度为 88.4%,曲线下面积(AUC)为 0.969,明显高于单项指标 HIF-1 $\alpha$ ( $Z = 3.294, P < 0.001$ )、HO-1( $Z = 4.841, P < 0.001$ )和 sFlt-1( $Z = 3.602, P < 0.001$ )检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 是反映 ICP 患者严重程度和宫内缺氧的指标,三者联合检测有利于提高对胎儿宫内缺氧的诊断效能。

**关键词:**缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ; 血红素加氧酶-1; 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 宫内缺氧

中图法分类号:R714.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)01-0039-06

## Diagnostic value of serum HIF-1, HO-1 and sFlt-1 in fetal intrauterine hypoxia in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

CHEN Zhiyi, HE Yuting, HONG Xiaodan

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of serum hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), heme oxygenase-1 (HO-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) levels for fetal intrauterine hypoxia in the patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 148 ICP patients diagnosed and treated in this hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the ICP group. Sixty-six normal pregnant women in this hospital during the same period were selected as the normal pregnancy group. The changes of serum HIF-1 $\alpha$ , HO-1 and sFlt-1 levels were observed in the two groups, the influencing factors of intrauterine hypoxia were investigated, and the relationship between serum HIF-1 $\alpha$ , HO-1 and sFlt-1 levels with the severity in the patients with ICP was analyzed, as well as the efficiency of HIF-1 $\alpha$ , HO-1 and sFlt-1 in diagnosing intrauterine hypoxia in ICP patients was analyzed. The ICP patients were divided into the intrauterine hypoxia group and non-intrauterine hypoxia group according to whether intrauterine hypoxia occurred, and the differences of clinical indexes between the two groups were compared. **Results** The serum HIF-1 and sFlt-1 levels in the ICP group were significantly higher than those in the normal pregnancy group ( $P < 0.01$ ), moreover which increased with the increase of ICP severity ( $P < 0.01$ ), while se-

作者简介:陈芝逸,女,护师,主要从事妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断和干预研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231127.1749.004.html\(2023-11-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231127.1749.004.html(2023-11-28))

rum HO-1 level was significantly lower than that in the normal pregnancy group ( $P < 0.01$ ), and which decreased with the increase of ICP severity ( $P < 0.01$ ). In the intrauterine hypoxia group, the direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acid, glycocholic acid, HIF-1 and sFlt-1 levels were significantly higher than those in the non-intrauterine hypoxia group ( $P < 0.01$ ), while the prothrombin time and activated partial thromboplastin time were longer than those in the non-intrauterine hypoxia group ( $P < 0.01$ ), while the serum HO-1 level was significantly lower than that in the non-intrauterine hypoxia group ( $P < 0.01$ ). The multifactorial Logistic regression analysis showed that the increase of direct bilirubin, HIF-1 $\alpha$  and sFlt-1 levels, and the decrease of HO-1 level were the independent risk factors for intrauterine hypoxia ( $P < 0.05$ ). The serum HIF-1, HO-1 and sFlt-1 levels for diagnosing intrauterine hypoxia in ICP patients had the higher diagnostic efficiency. The sensitivity and specificity of their combined detection were 96.8% and 88.4% respectively, and the area under the curve (AUC) was 0.969, which was significantly greater than that of single index HIF-1 ( $Z = 3.294, P < 0.001$ ), HO-1 ( $Z = 4.841, P < 0.001$ ) and sFlt-1 ( $Z = 3.602, P < 0.001$ ), while there was no statistically significant difference in AUC among the three indexes ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** HIF-1, HO-1 and sFlt-1 are the indexes reflecting the severity degree and intrauterine hypoxia in the patients with ICP, and their combined detection is beneficial to improve the diagnostic efficiency of fetal intrauterine hypoxia.

**Key words:** hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ; heme oxygenase-1; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; intrahepatic cholestasis of pregnancy; intrauterine hypoxia

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)常发生在妊娠中晚期,患者可出现肝功能异常、皮肤瘙痒、恶心呕吐和厌食等表现。如果没有采取积极干预,ICP会导致胎儿宫内窘迫、早产和宫内胎儿生长受限等母婴不良结局的发生<sup>[1]</sup>。早期发现母婴结局不良的危险因素,如引起宫内胎儿缺氧的风险信号,可对早期相应干预措施的制订起到积极作用。ICP具体发病机制仍不清楚,现已知缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是调节氧平衡的关键转录调控因子,与胎盘的形具有密切联系,影响胎盘的血管重建<sup>[2]</sup>。血红素加氧酶-1(HO-1)基因是HIF-1 $\alpha$ 基因下游的靶基因,在防止血管平滑肌过度增生、抑制血小板聚集和抗凋亡等方面具有重要作用<sup>[3]</sup>。缺氧状态下滋养细胞表达的可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)水平明显升高,导致胎盘血管形成异常和滋养细胞损伤<sup>[4]</sup>。本研究通过检测ICP患者血清HIF-1 $\alpha$ 、HO-1和sFlt-1水平,观察其在ICP胎儿宫内缺氧的诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2020年1月至2022年12月在本院诊治的148例ICP患者纳入ICP组,患者年龄23~43岁、平均(28.57 $\pm$ 4.52)岁,孕周37~42周、平均(39.35 $\pm$ 1.33)周,孕次1~3次、平均(1.39 $\pm$ 0.50)次。纳入标准:均符合ICP的诊断标准<sup>[5]</sup>;单胎妊娠。排除标准:多胎妊娠;子宫先天畸形或者胎位不正;合并血液系统和免疫系统疾病;辅助生殖;合并心、肝、肾等重要脏器功能不全;临床资料不完整;存在智力低下或者精神性疾病。选择同期本院66例健康孕妇纳入正常妊娠组,研究对象年龄23~43岁、平均(28.64 $\pm$ 3.94)岁,孕周37~42周、平均(39.68 $\pm$

1.36)周,孕次1~3次、平均(1.30 $\pm$ 0.50)次。两组的年龄、孕周和孕次等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过(审批号:1999-fccyy-00367)。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本留取和检测** 入院后抽取研究对象空腹清晨静脉血约5 mL,采用血凝仪测定活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间。采用全自动生化仪测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸和甘氨酸。血清HIF-1 $\alpha$ 、HO-1和sFlt-1水平采用酶联免疫吸附试验进行测定。所有试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。分娩出婴儿后,快速将脐带钳夹,用含肝素针管抽取脐动脉血,用软木塞封闭后采用血气分析仪测定pH值、二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)和氧分压(PO<sub>2</sub>)。

**1.2.2 分组** ICP严重程度分组<sup>[6]</sup>:根据总胆汁酸水平将患者分为3组:孕妇的总胆汁酸水平10~<40  $\mu\text{mol/L}$ 为轻度组;总胆汁酸水平40~<100  $\mu\text{mol/L}$ 为重度组;总胆汁酸水平 $\geq$ 100  $\mu\text{mol/L}$ 为极重度组。胎儿宫内缺氧分组<sup>[7]</sup>:根据是否发生胎儿宫内缺氧分为宫内缺氧组和无宫内缺氧组。符合下列之一就可以诊断胎儿宫内缺氧:胎儿心率 $>160$ 次/分或者 $<120$ 次/分;基线胎儿心率无变异,反复出现晚期减速或者变异减速;胎心监护宫缩应激试验或者缩宫素激惹试验阳性;胎儿出生后1 min Apgar评分 $\leq 7$ 分;头皮血气分析结果为酸中毒。

**1.3 观察指标** 观察 ICP 组和正常妊娠组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平的变化,分析胎儿宫内缺氧的影响因素,分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平变化与 ICP 患者严重程度的关系,比较宫内缺氧组和无宫内缺氧组脐带血的血气分析结果,分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 对 ICP 患者发生胎儿宫内缺氧的诊断效能。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件处理和分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 法。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析胎儿宫内缺氧的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 对宫内缺氧的诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ICP 组与正常妊娠组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平比较** ICP 组血清 HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于正常妊娠组 ( $P < 0.01$ ),而血清 HO-1 水平明显低于正常妊娠组 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 ICP 组与正常妊娠组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	HO-1 (ng/mL)	sFlt-1 ( $\mu$ g/L)
ICP 组	148	71.54 $\pm$ 14.92	351.84 $\pm$ 56.51	27.58 $\pm$ 6.30
正常妊娠组	66	55.27 $\pm$ 9.32	468.48 $\pm$ 76.32	12.15 $\pm$ 3.40
<i>t</i>		9.691	-11.130	23.178
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同 ICP 严重程度组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平比较** 根据 ICP 严重程度将患者分为轻度组(76 例)、重度组(56 例)和极重度组(16 例)。极重度组血清 HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于轻度组和重度组 ( $P < 0.01$ ),重度组明显高于轻度组 ( $P <$

0.01);而极重度组血清 HO-1 水平明显低于轻度组和重度组 ( $P < 0.01$ ),重度组明显低于轻度组 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 不同 ICP 严重程度组血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	HO-1(ng/mL)	sFlt-1( $\mu$ g/L)
轻度组	76	61.04 $\pm$ 9.71	388.62 $\pm$ 42.06	23.03 $\pm$ 3.71
重度组	56	78.41 $\pm$ 7.70 <sup>a</sup>	326.82 $\pm$ 35.35 <sup>a</sup>	30.71 $\pm$ 3.75 <sup>a</sup>
极重度组	16	97.39 $\pm$ 6.78 <sup>ab</sup>	264.74 $\pm$ 24.08 <sup>ab</sup>	38.32 $\pm$ 2.03 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		142.748	89.485	154.111
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与重度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 宫内缺氧组和无宫内缺氧组脐带血气分析结果比较** 根据 ICP 患者是否发生胎儿宫内缺氧分为宫内缺氧组(62 例)和无宫内缺氧组(86 例)。两组脐带血 pH 值、PCO<sub>2</sub> 和 PO<sub>2</sub> 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 宫内缺氧组和无宫内缺氧组临床资料比较** 宫内缺氧组的直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、甘胆酸、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于无宫内缺氧组 ( $P < 0.01$ ),凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间长于无宫内缺氧组 ( $P < 0.01$ ),血清 HO-1 水平明显低于无宫内缺氧组 ( $P < 0.01$ )。两组年龄、孕周、分娩次数、体质量指数(BMI)、ALT、AST、总胆红素和凝血酶时间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组脐带血气分析结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	pH 值	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)
宫内缺氧组	62	7.23 $\pm$ 0.08	51.53 $\pm$ 7.82	19.52 $\pm$ 5.18
无宫内缺氧组	86	7.25 $\pm$ 0.06	49.85 $\pm$ 6.18	21.27 $\pm$ 6.42
<i>t</i>		1.738	1.405	1.770
<i>P</i>		0.084	0.163	0.079

表 4 宫内缺氧组和无宫内缺氧组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	分娩次数(次)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	ALT(U/L)	AST(U/L)
宫内缺氧组	62	28.98 $\pm$ 5.33	39.35 $\pm$ 1.27	1.47 $\pm$ 0.50	27.17 $\pm$ 3.28	64.74 $\pm$ 8.67	58.81 $\pm$ 11.39
无宫内缺氧组	86	28.28 $\pm$ 3.85	39.35 $\pm$ 1.38	1.34 $\pm$ 0.47	28.07 $\pm$ 3.57	66.46 $\pm$ 10.45	58.66 $\pm$ 7.52
<i>t</i>		0.934	0.027	1.564	-1.557	-1.065	0.093
<i>P</i>		0.352	0.978	0.081	0.122	0.289	0.926

组别	<i>n</i>	总胆红素 ( $\mu$ mol/L)	直接胆红素 ( $\mu$ mol/L)	间接胆红素 ( $\mu$ mol/L)	总胆汁酸 ( $\mu$ mol/L)	甘胆酸 (mg/L)	凝血酶原时间 (s)
宫内缺氧组	62	43.08 $\pm$ 5.88	12.23 $\pm$ 2.56	32.16 $\pm$ 5.14	55.48 $\pm$ 7.00	7.59 $\pm$ 1.68	21.73 $\pm$ 3.28
无宫内缺氧组	86	41.49 $\pm$ 6.29	10.57 $\pm$ 1.91	29.14 $\pm$ 6.65	51.73 $\pm$ 6.19	6.43 $\pm$ 1.30	19.22 $\pm$ 3.76
<i>t</i>		1.558	4.526	2.990	3.449	4.721	4.227
<i>P</i>		0.121	<0.001	0.003	0.001	<0.001	<0.001

续表 4 宫内缺氧组和无宫内缺氧组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	凝血酶时间 (s)	活化部分凝血活酶时间 (s)	HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	HO-1 (ng/mL)	sFlt-1 ( $\mu$ g/L)
宫内缺氧组	62	24.71 $\pm$ 3.92	48.51 $\pm$ 6.60	82.56 $\pm$ 6.60	316.35 $\pm$ 44.05	32.21 $\pm$ 4.91
无宫内缺氧组	86	23.76 $\pm$ 4.67	45.64 $\pm$ 6.80	63.60 $\pm$ 11.67	377.43 $\pm$ 50.48	24.25 $\pm$ 4.95
t		1.303	2.560	9.777	7.655	9.699
P		0.195	0.011	<0.001	<0.001	<0.001

**2.5 ICP 患者发生宫内缺氧影响因素的多因素 Logistic 回归分析** 将单因素分析中差异有统计学意义的指标直接胆红素 ( $\geq 11.27 \mu\text{mol/L} = 1, < 11.27 \mu\text{mol/L} = 0$ )、间接胆红素 ( $\geq 30.40 \mu\text{mol/L} = 1, < 30.40 \mu\text{mol/L} = 0$ )、总胆汁酸 ( $\geq 53.30 \mu\text{mol/L} = 1, < 53.30 \mu\text{mol/L} = 0$ )、甘胆酸 ( $\geq 6.92 \text{mg/L} = 1, < 6.92 \text{mg/L} = 0$ )、凝血酶原时间 ( $\geq 20.27 \text{s} = 1, < 20.27 \text{s} = 0$ )、活化部分凝血活酶时间 ( $\geq 46.84 \text{s} = 1, < 46.84 \text{s} = 0$ )、HIF-1 $\alpha$  ( $\geq 71.54 \text{ng/mL} = 1, < 71.54 \text{ng/mL} = 0$ )、HO-1 ( $\geq 351.84 \text{ng/mL} = 0, < 351.84 \text{ng/mL} = 1$ ) 和 sFlt-1 ( $\geq 27.58 \mu\text{g/L} = 1, < 27.58 \mu\text{g/L} = 0$ ) 进行赋值, 根据是否发生宫内缺氧进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现, 直接胆红素、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平升高, HO-1 水平降低是宫内缺氧的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.6 血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 诊断 ICP 患者发生宫内缺氧的效能** 根据 ICP 患者是否发生宫内缺氧进行多因素 Logistic 回归分析, 得方程  $Y = 0.16 \times X_{\text{HIF-1}\alpha} - 0.03 \times X_{\text{HO-1}} + 0.36 \times X_{\text{sFlt-1}} - 12.36$  为联合

检测指标, 其联合检测的灵敏度为 96.8%, 特异度为 88.4%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.969, 明显高于单个指标 HIF-1 $\alpha$  ( $Z = 3.294, P < 0.001$ )、HO-1 ( $Z = 4.841, P < 0.001$ ) 和 sFlt-1 ( $Z = 3.602, P < 0.001$ ) 检测, 而 3 项指标之间 AUC 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 1、表 6。

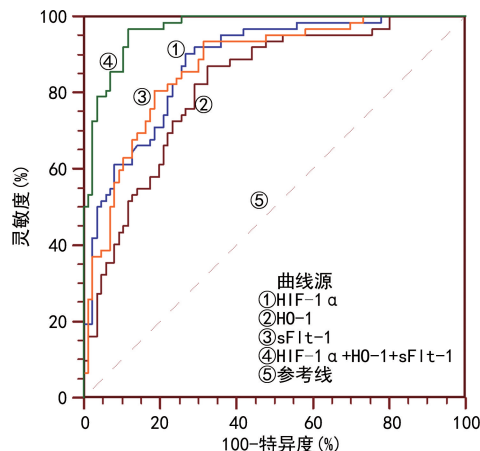


图 1 血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 诊断 ICP 患者发生宫内缺氧的 ROC 曲线

表 5 ICP 患者发生宫内缺氧影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	标准差	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
直接胆红素	0.577	0.249	5.384	0.020	1.780	1.094~2.898
间接胆红素	0.107	0.075	2.047	0.152	1.113	0.961~1.289
总胆汁酸	0.124	0.079	2.508	0.113	1.132	0.971~1.321
甘胆酸	0.633	0.327	3.737	0.053	1.883	0.991~3.576
凝血酶原时间	0.159	0.116	1.898	0.168	1.173	0.935~1.471
活化部分凝血活酶时间	0.044	0.080	0.295	0.587	1.045	0.892~1.223
HIF-1 $\alpha$	0.121	0.035	11.716	0.001	1.128	1.053~1.209
HO-1	-0.034	0.012	7.921	0.005	0.967	0.944~0.990
sFlt-1	0.386	0.111	12.198	<0.001	1.471	1.185~1.827

表 6 血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 水平诊断 ICP 患者发生宫内缺氧的效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	AUC 的 95%CI
HIF-1 $\alpha$	70.03 ng/mL	90.3	73.3	0.878	0.815~0.926
HO-1	357.06 ng/mL	87.1	67.4	0.816	0.744~0.875
sFlt-1	25.55 $\mu$ g/L	93.5	68.6	0.870	0.805~0.919
HIF-1 $\alpha$ +HO-1+sFlt-1	—	96.8	88.4	0.969	0.926~0.990

注: —表示无数据。



### 3 讨 论

ICP 患者体内胆汁集聚导致干细胞损伤,直接影响母婴的安全,该病最常见的并发症是胎儿宫内窘迫,其发生率为 3%~20%,明显高于健康孕妇。胎儿出现轻度缺氧会导致体内儿茶酚胺水平升高,引起胎儿心率加快<sup>[8]</sup>;如果缺氧持续存在会引起迷走神经兴奋,导致心率减慢,同时无氧酵解增加体内酸中毒风险,导致大脑和心脏等器官的损伤<sup>[9]</sup>。因此,早期了解 ICP 患者是否发生胎儿宫内窘迫对于保障孕妇和胎儿的生命安全十分重要。虽然总胆汁酸异常对判断新生儿结局有一定的价值,但由于其特异性较低,在临床应用方面仍有局限性。血清学指标是近年来备受关注的检测技术,对多种疾病诊断、预后判断均有一定优势,并且具有操作简单、创伤性小和可以重复等优势。本研究发现宫内缺氧组和无宫内缺氧组的气血分析指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),通过单因素分析发现,宫内缺氧组的直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、甘胆酸、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平明显高于无宫内缺氧组,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间长于无宫内缺氧组,血清 HO-1 水平低于无宫内缺氧组。多因素 Logistic 回归分析发现,直接胆红素、HIF-1 $\alpha$  和 sFlt-1 水平升高,HO-1 水平降低是宫内缺氧的独立危险因素。

本研究结果显示,ICP 组血清 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于正常妊娠组,并且随着 ICP 严重程度的升高而升高,说明 HIF-1 $\alpha$  参与了疾病的发生、发展过程,HIF-1 $\alpha$  是反映 ICP 严重程度的指标。现已知 HIF-1 $\alpha$  是人体唯一能够对氧浓度进行调控的亚单位,在机体缺氧应答中保持机体的正常功能<sup>[10]</sup>。HIF-1 $\alpha$  在发生先兆子痫孕妇的胎盘中呈高表达,这种高表达可以通过诱导凋亡的方式来抵抗缺氧的发生。HIF-1 $\alpha$  的高表达可能与 HIF-1 $\alpha$  的下游基因功能异常有关,导致机体无氧代谢增加,最终引起酸中毒的发生<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,宫内缺氧组血清 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于无宫内缺氧组,血清 HIF-1 $\alpha$  水平升高是宫内缺氧发生的危险因素,说明 HIF-1 $\alpha$  是宫内缺氧的重要影响因素。本研究结果显示,血清 HIF-1 $\alpha$  为 70.03 ng/mL 时,诊断 ICP 患者发生宫内缺氧的灵敏度为 90.3%,特异度为 73.3%,AUC 为 0.878,说明血清 HIF-1 $\alpha$  对 ICP 患者发生宫内缺氧具有较高的诊断效能。

本研究结果显示,ICP 组血清 HO-1 水平明显低于正常妊娠组,并且随着 ICP 患者严重程度升高而降低,说明血清 HO-1 水平越低 ICP 病情越严重,HO-1 与 ICP 的发生、发展具有一定的联系。一项对 ICP 患者的胎盘组织进行免疫组化检测的研究发现,胎盘组织的 HO-1 水平随着 ICP 严重程度升高而降低,认为 HO-1 可能作为一种内源性的物质保护胎盘组织免受氧化损伤,对妊娠维持起到重要作用,其水平下降是

ICP 发病的重要原因<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,宫内缺氧组血清 HO-1 水平明显低于无宫内缺氧组,多因素 Logistic 回归分析发现血清 HO-1 水平下降是发生 ICP 的危险因素。HO-1 在机体氧化应激的条件下表达明显增加,是一种内源性细胞保护蛋白质,具有明显的抗氧化应激和抑制炎症的作用<sup>[13]</sup>。HO-1 是血管内皮的保护因子,随着 ICP 病情加重,HIF-1 $\alpha$  表达显著增高,而 HO-1 是 HIF-1 $\alpha$  下游的靶基因,其表达显著降低,这可能与 HIF-1 $\alpha$  抑制 HO-1 表达有关,故二者均参与了血管内皮和滋养细胞损伤的过程<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,血清 HO-1 为 357.06 ng/mL 时,诊断 ICP 患者发生胎儿宫内缺氧的灵敏度为 87.1%,特异度为 67.4%,AUC 为 0.816,说明血清 HO-1 是诊断胎儿宫内缺氧的灵敏指标。

本研究结果显示,ICP 组血清 sFlt-1 水平明显高于正常妊娠组,并且随着 ICP 严重程度的升高而升高,说明 sFlt-1 也是反映 ICP 严重程度的重要指标。胎盘在缺氧的状态下会产生多种细胞损伤因子,能够引起血管内皮损伤和血管痉挛,其中 sFlt-1 是缺氧引起胎盘缺氧损伤的因子<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,宫内缺氧组血清 sFlt-1 水平明显高于无宫内缺氧组,多因素 Logistic 回归分析发现血清 sFlt-1 水平升高是发生宫内缺氧的危险因素,说明血清 sFlt-1 是能够反映宫内缺氧程度的指标。sFlt-1 的生物学作用是抑制血管内皮细胞因子的表达,导致血管内皮细胞激活,释放大量的细胞因子,引起炎症反应和血管内皮损伤<sup>[16]</sup>,以及孕期各种并发症如高血压和蛋白尿等的发生。因此,研究认为 sFlt-1 是引起孕期子痫的始动因子<sup>[17]</sup>。本研究发现,血清 sFlt-1 为 25.55  $\mu$ g/L 时,诊断 ICP 患者发生胎儿宫内缺氧的灵敏度为 93.5%,特异度为 68.6%,AUC 为 0.870,说明血清 sFlt-1 对 ICP 患者发生宫内缺氧具有较高的诊断效能。本研究还发现 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 联合检测对 ICP 患者发生宫内缺氧具有更高的诊断效能,其灵敏度为 96.8%,特异度为 88.4%,AUC 为 0.969,明显高于单个指标的 AUC,说明 3 项指标具有某种互补性,联合检测能够提高诊断效能,但指标之间的确切关联仍需要进一步研究。

综上所述,HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 是反映 ICP 患者严重程度和胎儿宫内缺氧的指标,三者联合检测有利于提高对胎儿宫内缺氧的诊断效能。

### 参考文献

- [1] SHAN D, DONG R, HU Y. Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Placenta*, 2021, 115: 53-59.
- [2] PARHIZKAR F, KIANI A, DARZI S, et al. The evaluation of CD39, CD73, and HIF-1 alpha expression besides their related miRNAs in PBMCs of women with recurrent

- pregnancy loss[J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 156:103820.
- [3] LI H, LIU B, GU C, et al. Relations of neuropeptide Y and heme oxygenase-1 expressions with fetal brain injury in rats with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(4):e201900401.
- [4] 张晓丽, 覃亦伟, 赵晓勇. 子痫前期滋养细胞 sFlt-1 和 HIF-1 $\alpha$  表达及细胞功能在低氧条件下的变化[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(6):527-531.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(7):481-485.
- [6] 黄方, 张辉, 冯小月. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产前总胆汁酸水平、胎儿头围与产后母婴结局的相关性研究[J]. *海南医学*, 2021, 32(12):1560-1564.
- [7] 刘彩霞. 妇产科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2011:35-38.
- [8] SEKIELSKA-DOMANOWSKA M I, MYSZKOWSKI B, CZUBA B, et al. The role of individual blood flow parameters through ductus venosus in the first and second trimesters of pregnancy in predicting the condition of the fetus and newborn[J]. *Ginekol Pol*, 2022, 93(7):558-563.
- [9] YANG Z, YAO M, ZHANG C, et al. Application of metabolomics in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):178.
- [10] WEI W, HU Y Y. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Placenta*, 2014, 35(9):732-736.
- [11] CHENG C Y, ZENG G Y, WANG T, et al. Predictive value of serum cholic acid and lithocholic acid for the diagnosis in an intrahepatic cholestasis of pregnancy population with high levels of total bile acids and the correlation with placental hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ [J]. *Int J Womens Health*, 2022, 14:687-696.
- [12] 李红霞, 刘伯锋, 姚紫薇, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织中 HO-1 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2013, 53(11):63-65.
- [13] ALONSO-PINEIRO J A, GONZALEZ-ROVIRA A, SANCHEZ-GOMAR I, et al. Nrf2 and heme oxygenase-1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9):1463.
- [14] 施娴, 敬婉逸, 谭燕, 等. 超声联合血清人绒毛膜促性腺激素、血红素加氧酶 1 表达对妊娠期高血压孕妇胎儿宫内缺氧预测价值分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(1):71-74.
- [15] COLOTTI G, FAILLA C M, LACAL P M, et al. Neupilin-1 is required for endothelial cell adhesion to soluble vascular endothelial growth factor receptor 1[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1):183-198.
- [16] PENG Z, YANG F, HUANG S, et al. Targeting vascular endothelial growth factor a with soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2022, 18:804295808.
- [17] HE B, YANG X, LI Y, et al. TLR9 (Toll-Like Receptor 9) agonist suppresses angiogenesis by differentially regulating vegfa (vascular endothelial growth factor  $\alpha$ ) and sflt1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) in preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4):671-680.

(收稿日期:2023-05-19 修回日期:2023-09-11)

(上接第 38 页)

- [9] 王芳, 刘晓丹. 2 023 例遗传咨询者染色体核型遗传效应分析[J]. *中国性科学*, 2020, 29(1):95-98.
- [10] 张丽洁, 袁晓华, 赵园, 等. 466 例不良孕产史夫妇的细胞遗传学与临床特征分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6):67-69.
- [11] 刘岩, 熊德玲, 宋莉, 等. 不良孕产史及不育不孕夫妇的外周血异常染色体核型特点分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2022, 25(4):379-384.
- [12] 张野. 外周血染色体核型在染色体病诊断中的应用价值[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(34):89-90.
- [13] 马一婧, 詹福寿, 万艳, 等. 31 例克氏综合征患者核型、睾丸体积及生殖激素水平分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(3):291-294.
- [14] 吴小涵. 102 例不育男性相关基因检测结果分析及临床价值评估[D]. 济南:山东大学, 2022.
- [15] 张巧, 雒瑶, 祝建疆, 等. 男性不育患者 Y 染色体 AZF 微缺失和外周血染色体核型分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(01):203-206.
- [16] 赖力, 吴貽晨, 陈点, 等. AZF 区微缺失检测方法分析 Y-STR 基因座分型缺失现象[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(22):3225-3228.
- [17] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊, 等. 特纳综合征中国专家共识(2022 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4):424-433.
- [18] 朱景晰, 程昕然. Turner 综合征脂代谢异常的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(7):1190-1193.
- [19] 李明颖, 李敏瑶, 晏家骢, 等. 不同时期 NICS 检测在平衡易位患者 PGT 治疗中的临床应用[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(2):69-74.
- [20] 侯巧芳, 廖世秀. 不良孕产史的再生育咨询[J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(3):164-167.
- [21] 宋静岚, 殷晨星, 姚克文, 等. 保定地区 1 617 例遗传咨询者外周血染色体核型分析[J]. *河北师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 47(2):187-193.
- [22] 邹甜甜, 费安兴, 魏莉平, 等. 染色体平衡易位致不良孕产史 3 例报道[J]. *检验医学*, 2022, 37(9):894-896.
- [23] 刘祺源, 孙迪, 王南飞, 等. 698 对孕史不良夫妇外周血染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(9):1072-1073.

(收稿日期:2023-04-27 修回日期:2023-09-08)