

• 临床检验研究论著 •

孕中期孕妇血清 sEng、sFlt-1 联合检测预测子痫前期的探讨

赵小云, 尚守亮, 黄 梅

(滨海县中医院检验科, 江苏盐城 224500)

摘 要:目的 探讨联合检测孕中期血清可溶性内皮因子(sEng)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)对子痫前期的预测。方法 选择孕 25~28 周的子痫前期孕妇 29 例作为子痫前期组,另选择同期妊娠结果正常的 42 例孕妇作为对照组,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒检测血清 sEng、sFlt-1 水平,并将检测结果与子痫前期的发病进行相关性分析。结果 子痫前期组孕妇血清 sEng、sFlt-1 水平分别为 (10.4 ± 1.5) ng/mL、 $(1\ 020.3 \pm 115.1)$ ng/L,高于对照组[分别为 (2.3 ± 0.6) ng/mL、 (289.4 ± 142.3) ng/L],差异有统计学意义($P < 0.01$)。sEng 与 sFlt-1 联合检测的敏感性、特异性分别为 95.7%、90.9%。结论 血清 sEng、sFlt-1 的联合检测可有效预测子痫前期的发生。

关键词:先兆子痫; 血管内皮生长因子受体 1; 可溶性内皮因子; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2850-02

A study on preeclampsia prediction using combined detection of serum sEng and sFlt-1 in women during their second trimester pregnancy

Zhao Xiaoyun, Shang Shouliang, Huang Mei

(Department of Clinical Laboratory, Binhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yancheng, Jiangsu 224500, China)

Abstract: **Objective** To explore the preeclampsia prediction using combined detection of serum soluble endoglin(sEng) and soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1(sFlt-1) in women during their second trimester pregnancy. **Methods** Twenty-nine 25 to 28 weeks pregnant women with preeclampsia were selected and served as preeclampsia group while 42 pregnant women with normal pregnancy outcomes in the same period as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kit was adopted to detect serum sEng and sFlt-1 levels, and the correlation analysis between the detection results and preeclampsia occurrence was conducted. **Results** Serum sEng and sFlt-1 levels of pregnant women in preeclampsia group were (10.4 ± 1.5) ng/mL and $(1\ 020.3 \pm 115.1)$ ng/L, respectively, which were higher than those in control group [(2.3 ± 0.6) ng/mL and (289.4 ± 142.3) ng/L, respectively] with statistically significant difference ($P < 0.01$). The sensitivity and specificity of combined detection of sEng and sFlt-1 were 95.7% and 90.9%, respectively. **Conclusion** Combined detection of serum sEng and sFlt-1 can effectively predict the preeclampsia occurrence.

Key words: pre-eclampsia; vascular endothelial growth factor receptor-1; soluble endoglin; forecasting

子痫前期是围产期母婴死亡的主要原因之一,其发生率为 1%~5%,子痫前期发生在妊娠早期^[1],通常在孕中、晚期发病,主要表现为高血压、蛋白尿、水肿。病情严重时会出现全身抽搐及多脏器功能受损,如以溶血、肝酶学改变、血小板计数下降为主的 HELLP 综合征。子痫前期多发生于初次妊娠、怀孕期间心理紧张、周围环境差及年龄过小的孕妇。子痫前期的病情变化复杂,很难预知,通常以终止妊娠来控制病情发展,其病因和发病机制目前尚不清楚,可能与妊娠期间胎盘缺血、缺氧,脂代谢异常,免疫失衡,基因调节失控,线粒体缺陷和细胞滋养层细胞侵入子宫内层等有关^[2-5]。已有研究发现,孕妇血清可溶性内皮因子(soluble endoglin, sEng)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1, sFlt-1)水平的变化与子痫前期发病及其病情进展有关^[6]。本研究通过酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测孕中期孕妇和正常妊娠妇女外周血中 sEng、sFlt-1 的表达水平,探讨其与子痫前期发病的关系及二者联合检测的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 10 月在本院分娩的子痫前期孕妇 29 例作为子痫前期组,平均年龄 $(29.3 \pm$

$5.7)$ 岁,身体质量指数(body mass index, BMI)为 (30.1 ± 4.1) kg/m²,孕 25~28 周;另选择同期妊娠结果正常的 42 例孕妇作为对照组,平均年龄 (30.7 ± 3.4) 岁, BMI 为 (27.2 ± 2.2) kg/m²,孕 25~28 周。两组孕妇年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$)。子痫前期的诊断按照《威廉姆斯产科学(第 22 版)》的标准。

1.2 标本采集 抽取孕妇外周静脉血 5 mL,离心 10 min(离心半径 8 cm, 2 000 r/min),分离血清,加入蛋白酶抑制剂, -80 ℃ 保存待测。

1.3 ELISA 检测 采用 ELISA 试剂盒(美国 R&D Systems 公司)检测血清 sEng、sFlt-1 水平,操作严格按试剂盒说明书进行。并将检测结果与子痫前期的发病进行相关性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件及 Curve Expert 1.3 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,相关分析应用 Pearson 相关系数法,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

子痫前期组孕妇血清 sEng、sFlt-1 水平分别为 (10.4 ± 1.5) ng/mL、 $(1\ 020.3 \pm 115.1)$ ng/L,高于对照组[分别为 (2.3 ± 0.6) ng/mL、 (289.4 ± 142.3) ng/L],差异有统计学意

义($P<0.01$)。单独检测子痫前期组孕妇血清 sEng、sFlt-1,其诊断敏感性分别为 85.6%、68.0%,特异性分别为 78.2%、86.3%。血清 sEng、sFlt-1 浓度值之和预测子痫前期发生的 ROC 曲线见图 1, sEng 与 sFlt-1 联合检测的敏感性、特异性分别为 95.7%、90.9%。

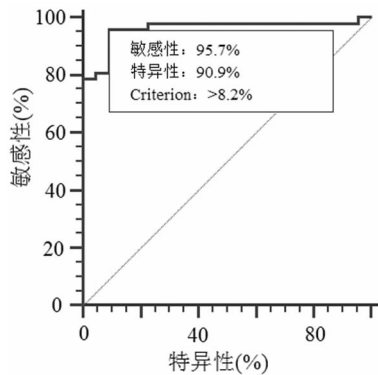


图 1 血清 sEng、sFlt-1 浓度值之和预测子痫前期发生的 ROC 曲线

3 讨论

在早于子痫前期的临床症状出现前,孕妇及胎儿血管内皮细胞及免疫系统等就已受到不同程度的损伤,特别是早发型子痫前期,具有症状重、母婴预后差的特点。因此,寻找一种早期预测子痫前期的方法,先于临床症状出现前进行有效干预,对子痫前期患者的预防和治疗有重要的临床意义。传统的预测方法,如孕中期平均动脉压检测、翻身试验等方法的效果不甚理想^[7]。

sEng 又称 CD105 淋巴细胞抗原,主要表达于新生血管内皮细胞和胎盘合体滋养层细胞表面,低氧可诱导其表达。内皮因子是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 受体复合物的成分之一,调节细胞对 TGF- β 的生物效应。sEng 通过结合血液循环中的 TGF- β 1 阻止其与细胞膜上的受体结合,进而阻断 TGF- β 1 的信号转导,抑制血管形成;此外, sEng 还阻断 TGF- β 1 介导的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)激活,拮抗 NOS 依赖的血管舒张。Venkatesha 等^[8]发现 sEng 参与了子痫前期的发病过程。子痫前期患者胎盘来源的 sEng 水平显著增加。体外实验证实: sEng 可抑制毛细血管的形成;动物在体实验则发现,妊娠大鼠过量表达 sEng 后出现类似子痫前期的临床表现。Levine 等^[9]研究认为子痫前期患者血清 sEng 浓度显著高于同期正常妊娠妇女,并在临床发病前 2~3 个月即开始升高。血清 sEng 浓度与疾病的严重程度相关,早发型高于晚发型。此外,血清 sEng 浓度升高常伴有 sFlt-1/胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)比值的升高,两者同时升高时,患者子痫前期的发病风险最高。在孕 21~32 周和 33~42 周发生子痫前期的比值比(odds ratio, OR)分别为 31.6[95% 可信区间(confidence interval, CI): 10.7~93.4]、30.8(95% CI: 10.8~87.6)。Rana 等^[10]、Robinson 等^[11]也分别报道了类似的结果。而 Salahuddin 等^[12]报道,血清 sEng 浓度阈值为 24.8 ng/mL 时,预测子痫前期发病的敏感性和特异性分别达到 90% 和 95%,但其样本量小,结论有待进一步验证。

sFlt-1 和 PIGF 滋养细胞浸润不足导致子宫螺旋小动脉表型转换失败而造成的胎盘浅着床是子痫前期发病的重要原因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、PIGF 及其受体之间的协调平衡在胎盘血管床的发育

过程中起着关键作用。PIGF 是一种主要由胎盘分泌的糖蛋白,属于 VEGF 家族成员, VEGF 受体 1(VEGF receptor-1, VEGFR-1)/sFlt-1 是其膜结合形式的酪氨酸激酶受体,选择性表达于内皮细胞表面,与 VEGF 和(或) PIGF 结合可诱导内皮细胞的增殖,促进新生血管形成。sFlt-1 通过结合血液循环中游离 VEGF 和 PIGF 而发挥抗血管生成作用。妊娠期间胎盘是 sFlt-1 的主要来源。子痫前期患者胎盘血管床中膜结合形式的 sFlt-1 表达下降,而血清 sFlt-1 浓度显著升高^[13]。患者自身抗体通过激活胎盘滋养细胞上的血管紧张素受体和下游的钙调神经磷酸酶/核因子信号通路诱导 sFlt-1 的生成^[14], sFlt-1 过量表达可导致子痫前期发生。动物实验发现, sFlt-1 在妊娠大鼠中过量表达后,可诱发类似子痫前期的临床表现^[15]。

本研究发现孕妇孕中期血清 sEng(CD105)、sFlt-1 水平的显著升高与子痫前期发病率正相关,采用孕妇孕中期血清 sEng、sFlt-1 水平预测子痫前期的发生具有较高的灵敏性和特异性,尤其采用两者浓度之和预测子痫前期的发生效果更好。因此,联合检测孕妇孕中期 sEng(CD105)、sFlt-1 的水平可有效预测子痫前期的发生。

参考文献

- [1] Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia[J]. J Pregnancy, 2012, 2012: 298343.
- [2] Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, et al. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction[J]. Expert Rev Mol Med, 2006, 8(3): 1-20.
- [3] Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, et al. Immunology of preeclampsia[J]. Chem Immunol Allergy, 2005, 89: 49-61.
- [4] Heikkilä A, Tuomisto T, Häkkinen SK, et al. Tumor suppressor and growth regulatory genes are overexpressed in severe early-onset preeclampsia—an array study on case-specific human preeclamptic placental tissue[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005, 84(7): 679-689.
- [5] Huppertz B, Hemmings D, Renaud SJ, et al. Extravillous trophoblast apoptosis—a workshop report[J]. Placenta, 2005, 26 Suppl A: S46-48.
- [6] 杨丽萍, 冯海芹, 侯俊德, 等. 可溶性 endoglin 及可溶性血管内皮生长因子受体-1 的表达与早发型子痫前期的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 442-443.
- [7] Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7653): 1117-1120.
- [8] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia[J]. Nat Med, 2006, 12(6): 642-649.
- [9] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(10): 992-1005.
- [10] Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia[J]. Hypertension, 2007, 50(1): 137-142.
- [11] Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(2): 174-175.
- [12] Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin(下转第 2853 页)

表 1 住院 RT 患儿的原发疾病情况[n(%)]

组别	n	年龄(岁)	性别		原发疾病				
			男	女	肺炎	其他感染	血液病及肿瘤	组织损伤	其他疾病
A 组	2 533	0.1~3.0	1 503(59.3)	1 030(40.7)	1 356(53.5)	446(17.6)	82(3.2)	230(9.1)	419(16.5)
B 组	434	0.1~3.0	255(58.8)	179(41.2)	183(42.2)	94(21.7)	4(0.9)	58(13.4)	95(21.9)
C 组	61	0.1~3.0	33(54.1)	28(45.9)	22(36.1)	22(36.1)	3(4.9)	6(9.8)	8(13.1)
D 组	37	0.1~3.0	31(83.8)	6(16.2)	13(35.1)	7(18.9)	2(5.4)	8(21.6)	7(18.9)
合计	3 065	0.1~3.0	1 822(59.4)	1 243(40.6)	1 574(51.4)	569(18.6)	91(3.0)	302(9.9)	529(17.3)

3 讨 论

国内目前对 RT 的研究较少,以单一病种或小样本研究为主。本院患儿 RT 的总体发病率为 8.5 % (3 065/36 000),RT 的发病随患儿年龄的增加而减少,1 岁以内患儿 RT 的发病率为 72.0 % (2 206/3 065)。感染是 RT 发生的主要原因,肺炎最为常见;以 PLT 轻度增高为主,与 Wang 等[1] 的报道相似。

近期研究表明,血小板在抗微生物的宿主防御中具有重要作用[6-7]。RT 与感染性疾病密切相关。McMorran 等[8] 发现血小板通过“扣押”被感染的红细胞在疟疾感染中发挥重要作用,甚至可以直接杀死培养红细胞中的疟原虫。血小板通过表达 Toll 样受体感知细菌感染,从而构成机体先天免疫的一个重要组分[9-11]。RT 常伴随一定程度的白细胞增高以及血红蛋白降低[1],进一步验证了血小板可能的抗感染作用,其机制可能是血小板通过激活黏附的白细胞参与趋化因子的作用网络[12-13],以及激活白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6)、集落刺激因子(colony stimulating factor,CSF)等炎症因子,后者刺激粒细胞的生成[14]。

在烫伤、烧伤及骨折等组织损伤的患儿中 RT 亦较常见,其可能原因:(1)组织损伤常伴有应激反应,这导致急性时相反应物质(如 C 反应蛋白)增加;(2)血小板作为修复损伤的内皮细胞而反应性增多;(3)组织损伤常伴有微生物感染,亦可以发挥一定的抗感染作用;(4)组织损伤的患者血液内红细胞碎片增多,可引起假性血小板增多[15]。

综上所述,血小板在机体抗微生物反应、诱发炎症以及组织修复中具有重要作用。RT 患儿的临床症状多样,但无论血小板升高程度如何,尚没有发现与 RT 相关联的严重并发症,这一点可以与原发性血小板增多症鉴别。

参考文献

[1] Wang JL, Huang LT, Wu KH, et al. Associations of reactive thrombocytosis with clinical characteristics in pediatric diseases [J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(5): 261-266.

[2] Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, et al. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the im-

mune continuum[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 5-30.

[3] Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(4): 525-544.

[4] Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, et al. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis[J]. *Lab Hematol*, 2005, 11(2): 83-90.

[5] 中华医学会检验分会全国血液学复检专家小组. 全国血液学复检专家小组工作会议纪要暨血细胞自动计数复检标准释义[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(4): 380-382.

[6] Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets [J]. *Science*, 2010, 328(5978): 562-564.

[7] Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(4): 264-274.

[8] McMorran BJ, Marshall VM, de Graaf C, et al. Platelets kill intraerythrocytic malarial parasites and mediate survival to infection [J]. *Science*, 2009, 323(5915): 797-800.

[9] Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense[J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(3): 471-506.

[10] Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, et al. Toll-like receptor 4 ligand can differentially modulate the release of cytokines by human platelets[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(1): 84-91.

[11] Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(4): 499-511.

[12] Elzey BD, Sprague DL, Ratliff TL. The emerging role of platelets in adaptive immunity[J]. *Cell Immunol*, 2005, 238(1): 1-9.

[13] Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2002, 22(9): 913-922.

[14] Ünsal E, Aksaray S, Köksal D, et al. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis[J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81(959): 604-607.

[15] Lawrence C, Atac B. Hematologic changes in massive burn injury [J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(9): 1284-1288.

(收稿日期: 2013-05-03)

(上接第 2851 页)

in hypertensive diseases of pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(1): 28-29.

[13] Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological Consequences[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5555-5563.

[14] Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with

preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1010-1019.

[15] Karumanchi SA, Stillman IE. Preeclampsia. In vivo rat model of preeclampsia[J]. *Methods Mol Med*, 2006, 122: 393-399.

(收稿日期: 2013-05-05)