

• 综 述 •

源于胎盘的相关生物标志物预测先兆子痫的研究进展

邓俊耀 综述, 陈 智 审校

(桂林市妇女儿童医院新生儿疾病筛查中心, 广西桂林 541001)

关键词: 先兆子痫; 预测; 胎盘; 生物学标记

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1154-03

先兆子痫是一种妊娠期起源于胎盘的特发性疾病, 是导致孕产妇死亡、胎儿死亡及婴儿早产的主要原因之一, 其主要表现为妊娠 20 周后出现的高血压、蛋白尿, 约有 5%~8% 的妇女发展成为溶血、肝酶升高、血小板减少综合征 (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, HELLP)^[1]。目前, 先兆子痫治疗最好的方法是终止妊娠, 去除胎盘。但该法会增加医源性早产, 给母、儿带来诸多并发症和后遗症。因此, 其有效预测和预防就显得特别重要。鉴于先兆子痫起源于胎盘的病理特点, 近年来大量研究均注重从孕妇血液中寻找源于胎盘的相关生物标志物进行早期预测, 本文现就相关的研究进展进行综述。

1 妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)

PAPP-A 为胎盘组织滋养层细胞分泌产生的一种糖蛋白, 由 2 个 PAPP-A 亚单位借助二硫键与两分子嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白前体 (pro-form of eosinophil major basic protein, pro-MBP) 相连接形成一个异四聚体复合物, PAPP-A 与 pro-MBP 均已糖苷化, 在母体血清中 PAPP-A 均与 pro-MBP 形成复合物而存在。业已证实, PAPP-A 是一种与胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 相关的锌指超家族中的金属整合蛋白酶, 在母体与胎儿分界面发挥复杂而重要的作用。正常妊娠时, 血 PAPP-A 浓度逐渐升高, 并贯穿整个妊娠期直到临产。先兆子痫、妊娠合并症及并发症均可影响胎盘的功能, 导致胎盘滋养细胞的分泌功能障碍, 而使血 PAPP-A 浓度下降。Spencer 等^[2]发现孕 11~13 周, 先兆子痫患者血 PAPP-A 浓度显著低于正常妊娠妇女, 但其不能作为独立指标预测先兆子痫, 因为在 PAPP-A 血清水平低于百分位数 P_5 时, 阳性预测率小于 20%^[3-4]。

2 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF)

血管生成需要的促血管形成因子、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 PIGF 与其受体的协调平衡在胎盘血管床的发育进程中起着关键作用。PIGF 是一种主要由胎盘分泌的糖蛋白, 属于 VEGF 家族成员, VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 目前发现 VEGF 受体有 4 种, 分别为 Flt-1、含有激酶插入区的受体 (kinase insert domain containing receptor, KDR)、Flt-4、神经纤毛蛋白 1 (neuropilin-1, NRP-1)^[5], 其中 VEGFR-1/Flt-1 是它们膜结合形式的 Flt, 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。而 sFlt-1 是 Flt-1 的可溶形式, 其通过结合血中游离 VEGF、PIGF 而起到抗血管生成的作用, 且 sFlt-1 对 PIGF 具有强效的拮抗作用, 调节 PIGF 的功能。

正常妊娠过程中, PIGF 浓度逐渐升高, 在孕 30 周左右达峰值, 之后又逐渐下降; sFlt-1 浓度在早、中孕期保持稳定, 晚孕期上升, 足月后更明显。先兆子痫患者与正常妊娠妇女比较, PIGF 浓度显著降低, sFlt-1 浓度显著升高, 且 sFlt-1 浓度的升高与疾病严重程度正相关^[6]。Levine 等^[7]研究发现, 先兆子痫患者外周血 PIGF 浓度下降及 sFlt-1 浓度增加的变化提前 (孕 13~16 周), 且较为显著。因此, PIGF 和 sFlt-1 可作为预测先兆子痫指标。

妊娠期间, PIGF 与 sFlt-1 存在动态平衡, sFlt-1/PIGF 比值较单一 PIGF 或 sFlt-1 更能反映孕妇体内的病理生理变化。De Vivo 等^[8]发现, 孕 24~28 周和先兆子痫发病初期, 先兆子痫患者体内 sFlt-1 浓度及 sFlt-1/PIGF 比值均升高。其中, 当 sFlt-1/PIGF 比值切值为 38.47 时, 阳性预测率高达 88.5%。Ohkuchi 等^[9]测定了 144 例正常妊娠妇女及 34 例先兆子痫患者体内 sFlt-1 及 PIGF 浓度, 计算 sFlt-1/PIGF 比值。当比值切值为 45 时, 其对早期发作的先兆子痫患者诊断的敏感性和特异性分别为 100%、95%; 而其对所有先兆子痫患者诊断的敏感性和特异性分别为 97%、95%。因此, 人们认为 sFlt-1/PIGF 比值最具预测价值, 尤其是对早期先兆子痫的预测。

3 激活素 A 和抑制素 A

激活素 A 和抑制素 A 属于转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 家族, 妊娠期间主要由胎儿-胎盘单位分泌, 以调节胎盘种植和胎盘激素合成, 调控滋养层细胞对子宫蜕膜的侵入。正常妊娠时, 激活素 A 浓度在孕早期较低, 孕中期开始逐渐上升, 并于足月分娩时达到最高峰; 抑制素 A 浓度在孕早期开始升高, 至 12 周后开始下降, 到 24 周时达到最低, 之后逐渐上升, 并于足月分娩时达最高峰。

Muttukrishna 等^[10]动态监测后发现, 先兆子痫患者血中激活素 A 和抑制素 A 浓度同时升高, 严重者是同期正常妊娠妇女的 10 倍, 其中激活素 A 预测先兆子痫效果较好。在一项前瞻性的研究中显示, 随访孕 15~19 周和孕 21~25 周的先兆子痫患者血清中激活素 A 和抑制素 A 浓度与同期正常孕妇比较, 两者差别越大, 则在孕 34 周之前发生先兆子痫的概率越高, 但对晚期先兆子痫的预测价值不大^[11]。

4 可溶性内皮因子 (soluble endoglin, sEng)

sEng (CD105) 是源于胎盘的 TGF- β 受体复合物的成分之一, 作为一种必须的膜糖蛋白, 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, 低氧状态可诱导其表达。sEng 与血液循环中 TGF- β 1 结合, 阻止 TGF- β 1 与 Eng 结合, 进而阻断 TGF- β 1 信号转导, 导致血管形成障碍, 血管通透性增加; 此外, 还阻断 TGF- β 1 介导的一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的激活, 一氧化氮生成减少, 引起血管舒缩功能失

调。正常妊娠早期,孕妇血中 sEng 浓度较低,且上升缓慢,孕 25 周后上升幅度加大,分娩前达到高峰。

Levine 等^[12]研究发现,先兆子痫患者血中 sEng 浓度比同期正常妊娠妇女显著增高,并在发病前 8~12 周即开始显著升高,血 sEng 浓度与疾病的严重程度呈正相关。此外,血中 sEng 浓度升高往往伴有 sFlt-1/PIGF 比值的升高,两者同时升高加大了先兆子痫的发病风险。Salahuddin 等^[13]报道,sEng 切值为 24.8 ng/mL 时,预测先兆子痫的敏感性为 90%,特异性为 95%,但其检测样本量小,还有待进一步证实。

5 胎盘蛋白 13(placental protein, PP13)

PP13 是一种小分子二聚体蛋白,属于半乳凝素家族,主要由胎盘滋养细胞合成分泌,参与胎盘种植和血管重塑过程。Huppertz 等^[14]通过前瞻性研究发现,正常早、中、晚期妊娠妇女血中 PP13 浓度均值分别为 166、202、382 pg/mL,至孕 36 周左右达高峰,到分娩期呈缓慢下降趋势。

先兆子痫患者血中 PP13 浓度在孕早期低于同期正常妊娠妇女,而孕中、后期却高于同期正常妊娠妇女^[15]。Romero 等^[16]在检测发展为先兆子痫的妊娠妇女血 PP13 时发现,以 0.39 MoM 为界限值,特异性为 80%,预测早发型先兆子痫的敏感性分别 100%、85%。而对于 37 周以后的重度先兆子痫的预测相对较弱;而其对孕 37 周以后轻度先兆子痫的预测无效。他们认为 PP13 可作为早发型先兆子痫合理的预测指标。

6 胰岛素样生长因子结合蛋白 1(insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP-1)

IGFBP 家族按发现的先后分别命名为 IGFBP-1~6 和 IGFBP 超家族,其中 IGFBP-1 是一种相对分子质量为 25 000 的蛋白质,在人体内由胎盘底蜕膜细胞、卵巢颗粒细胞及肝细胞合成并分泌,妊娠时母血中 IGFBP-1 主要来源于胎盘底蜕膜细胞;IGFBP-1 均能与 IGF-1 结合,并作为生长抑制剂与 IGF-1 相互作用,参与胎儿的生长发育调节。

Sifakis 等^[17-18]报道,在后来发展成为早发型先兆子痫和迟发型先兆子痫的孕妇中,早孕期所检测的 IGFBP-1 水平均显著升高,并与疾病的严重程度呈正相关。目前,有关 IGFBP-1 预测先兆子痫的研究已成为新的热点。

7 脂联素

脂联素是近年来发现的新型脂肪激素,是由脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,具有增强胰岛素敏感性的作用,不仅参与脂质代谢过程,而且能拮抗炎症介质对血管内皮细胞的损伤。正常孕妇妊娠期间脂联素分泌大部分来源于胎盘组织,随妊娠的进展而增加,至妊娠末期达到最高峰。

D'anna 等^[19]报道,先兆子痫患者的血清脂联素水平明显低于对照组,而重度先兆子痫患者降低更为明显。张立军等^[20]研究发现,子痫前期患者血清脂联素水平低于对照组,且随病情程度的加重呈进行性下降,脂联素与血压呈负相关。但 Fasshauer 等^[21]研究表明,子痫前期患者血清脂联素水平却高于对照组。目前,国内、外有关脂联素在先兆子痫患者血清中的变化存在较大争议,脂联素在先兆子痫发病机制中的作用还没明确,尚未显示其具有预测先兆子痫的价值^[22]。

8 抵抗素

抵抗素是新近发现的脂肪细胞特异分泌的多肽,是 RSTN 基因编码的产物,富含半胱氨酸的分泌蛋白,属于抵抗素样分子(resistin-like molecule, RELM)家族,也称之为脂肪组织特异分泌因子(adipose tissue-specific secretory factor, ADSF)和 FIZZ3(存在于炎症发生区)。人抵抗素基因在胎盘、

脂肪组织等均有表达。抵抗素的生理功能有减弱胰岛素的作用,产生胰岛素抵抗,参与细胞炎症反应,在细胞及体液免疫调节中亦发挥一定作用。正常妊娠在孕 11~14 周开始,血中抵抗素水平随妊娠的进展而逐渐升高,至妊娠晚期达到最高峰。

Reilly 等^[23]报道先兆子痫患者血清抵抗素表达水平明显低于正常孕妇,但 Nanda 等^[24]研究表明,后来发展为先兆子痫的患者中,血清抵抗素在孕早期表达水平明显高于正常对照,并与胎盘受损无关。目前,国内、外有关抵抗素在先兆子痫患者血清中的变化与脂联素一样存在较大争议,其在先兆子痫发病机制的作用和预测先兆子痫的价值有待进一步探讨。

9 小 结

鉴于先兆子痫发病机制的复杂性,目前尚无一种指标可单独用于先兆子痫发病的早期临床预测。尽管胎源生物标志物 sFlt-1、PIGP、PP13 等在研究中显示了潜在的预测价值,但仍需进一步验证。近几年来,为提高预测效果,研究者大多致力于多因子联合预测先兆子痫,并显示了良好的应用前景。Poon 等^[25]率先采用源于胎盘的 PIGF、PAPP-A 检测,并将其于平均动脉压和子宫动脉搏动指数等指标联合,对先兆子痫发生的风险进行预测,结果显示,早发性先兆子痫的检出率为 93.1%,迟发性先兆子痫的检出率为 44.9%。Akolekar 等^[26]采用源于胎盘的 PIGF、PP13、PAPP-A、抑制素 A、激活素 A、sEng 检测,并将其与平均动脉压、子宫动脉搏动指数等指标联合预测先兆子痫,发现假阳性率为 5%时,早发性先兆子痫检出率为 79.4%,中间期(34~37 孕周)发生的先兆子痫检出率为 60%,迟发性先兆子痫的检出率为 91%,检测阳性率显著增加。采用源于胎盘的 PIGF、PAPP-A 检测,联合平均动脉压、子宫动脉搏动指数等指标检测以预测孕妇先兆子痫发生的风险,具有预测阳性值高,经济实惠的特点,在国外已应用于临床,而目前国内这种对先兆子痫的预测还处于实验阶段,相信不久的将来它会为预防中国孕产妇先兆子痫做出贡献。

参考文献

- [1] Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, et al. Early detection of maternal risk for preeclampsia [J]. ISRN Obstet Gynecol, 2012, 2012: 172808.
- [2] Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia [J]. Prenat Diagn, 2008, 28(1): 7-10.
- [3] Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29(2): 128-134.
- [4] Poon L, Maiz N, Valencia C, et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(1): 23-33.
- [5] Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting pre-eclampsia [J]. Mol Aspects Med, 2007, 28(2): 227-244.
- [6] Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2005, 17(1): 3-18.
- [7] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(7): 672-683.
- [8] De Vivo A, Baviera G, Giordano D, et al. Endoglin, PIGF and sFlt-

1 as markers for predicting pre-eclampsia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(8): 837-842.

[9] Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia[J]. Hypertens Res, 2010, 33(5): 422-427.

[10] Muttukrishna S, North RA, Morris J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia[J]. Hum Reprod, 2000, 15(7): 1640-1645.

[11] Farag K, Hassan I, Ledger WL. Prediction of preeclampsia; can it be achieved[J]. Obstet Gynecol Surv, 2004, 59(6): 464-482.

[12] 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.

[13] Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(1): 28.

[14] Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, et al. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of pre-eclampsia[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 24(3): 230-236.

[15] Burger O, Pick E, Zwickel J, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies[J]. Placenta, 2004, 25(7): 608-622.

[16] Romero R, Kusanovic JP, Than NG, et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(2): e1-122.

[17] Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, et al. Maternal serum insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) at 11-13 weeks in pre-eclampsia[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(2): 196-201.

[18] Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, et al. Maternal serum insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) at 11-13 weeks in preeclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(4): 253-258.

[19] D'anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(2): 340-344.

[20] 张立军, 韩玉环, 韩玉植. 妊娠期高血压疾病患者血清脂联素、内皮素-1 和一氧化氮水平变化及意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2009, 5(5): 37-40.

[21] Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, et al. Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(2): 197-201.

[22] Nanda S, Yu CK, Giurcaneanu L, et al. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. Fetal Diagn Ther, 2011, 29(3): 208-215.

[23] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. Circulation, 2005, 111(7): 932-939.

[24] Nanda S, Poon LC, Muhaisen M, et al. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies[J]. Metabolism, 2012, 61(5): 699-705.

[25] Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(2): 142-148.

[26] Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(1): 66-74.

(收稿日期: 2013-12-30)

• 综 述 •

金黄色葡萄球菌杀白细胞素的研究进展

王 璐¹综述, 徐元宏^{2△}审校

(1. 安徽省六安市人民医院检验科, 安徽六安 237005; 2. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230022)

关键词: 葡萄球菌, 金黄色; 甲氧西林抗药性; 杀白细胞素类

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 09. 029 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2014)09-1156-04

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)普遍存在, 是导致医院和社区感染的重要病原菌。MRSA 最早出现在医院内呼吸道感染中, 随着时间的推移, 逐渐向院外扩散, 社区相关性 MRSA(communitary-associated MRSA, CA-MRSA)成为院外感染的重要病原菌。有研究者发现, 几乎所有 CA-MRSA 存在杀白细胞素(panton-valentine leucocidin, PVL)^[1-4]。起先, PVL 被认为是 CA-MRSA 感染中的重要致病因子, 后来的研究却出现了分歧。笔者分析已有研究认为, PVL 可能在 MRSA 定植性、传播性和致病性方面发挥重要作用。

1 PVL 的结构

1984 年, 人们发现金黄色葡萄球菌可产生一种能引起中性粒细胞溶解的分子。1932 年, 人们又发现了一种与 α 溶血素截然不同的, 不会导致兔死亡的毒素, 此毒素后来被命名为

PVL。PVL 是由 *LukS-pv* 和 *LukF-pv* 2 种基因共同编码的双组分外毒素, 2 种基因分别编码相对分子质量为 34 000 的 S 类蛋白和相对分子质量为 33 000 的 F 类蛋白。S 类蛋白包括 HlgA、HlgC、LukM、LukE、LukS-1 及 LukS-PVL 等; F 类蛋白包括 HlgB、HlgD、LukF、LukF-1 和 LukF-PVL, 两类蛋白的氨基酸同源性为 26%^[5], S 类蛋白成员之间的氨基酸序列同源性为 59%~79%; F 类蛋白质成员的同源性为 71%~79%。S、F 类蛋白成员相互配对, 即 HlgA+HlgB、HlgC+HlgB、LukSPV+HlgB、HlgA+LukF-PV、HlgC+LukF-PV, 组成 γ 溶血素。LukF 和 LukS 相间排列成 β 桶状八聚体结构参与致病。由于检测方法不同, 所测 LukS、LukF 的比例不同, 如免疫印迹法检测显示为 2:1, 聚丙烯酰胺凝胶电泳检测为 1:1。

2 PVL 的致病机制

自 PVL 被发现以来, 其致病机制一直是热门课题。表 1

作者简介: 王璐, 女, 硕士, 主要从事细菌耐药机制的研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: xyhong1964@163.com。