

• 短篇论著 •

早发型重度子痫前期胎盘中 TSP1 及 ADAMTS1 表达的价值研究*

刘 果, 薛秀珍

(河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院产科, 河南洛阳 471003)

摘 要:目的 探讨血小板反应蛋白-1(TSP1)及含 1 型凝血酶敏感蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶(ADAMTS1)在早发型重度子痫前期胎盘中表达及其相关性。方法 选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的早发型重度子痫前期 73 例作为观察组;另选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月行剖宫产结束妊娠的正常初产妇 58 例作为对照组。于孕产妇剖宫产胎盘娩出后即自胎盘母体面中央取绒毛组织,常规石蜡包埋,制成蜡块,切片、染色。应用生物学图像分析系统进行灰度定量分析。比较两组 TSP1 和 ADAMTS1 平均灰度值,及 TSP1 和 ADAMTS1 相关性。结果 观察组 TSP1 平均灰度值低于对照组($P < 0.05$);观察组 ADAMTS1 平均灰度值低于对照组($P < 0.05$);胎盘组织 TSP1 和 ADAMTS1 表达呈正相关。结论 TSP1 和 ADAMTS1 在早发型重度子痫前期胎盘中表达上升,且 TSP1 和 ADAMTS1 呈正相关,具有重要研究意义,值得进一步推广研究。

关键词:TSP1; ADAMTS1; 早发型重度子痫前期; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.032

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2018)15-1902-03

文献标识码:B

子痫前期是导致围生儿和孕产妇死亡的一个重要原因,严重威胁母婴健康^[1]。早发型重度子痫前期主要是指妊娠 34 周前发病的重度子痫前期,其发病早、具有严重的围产结局^[2-4]。临床研究报道表明,早发型重度子痫前期为胎盘源性疾病^[5]。血小板反应蛋白-1(TSP1)可影响血管生成,在肿瘤、心血管疾病及免疫学疾病等发病中具有重要作用,但其与子痫前期发病尚未完全阐明,且研究甚少^[6]。含 1 型凝血酶敏感蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶(ADAMTS1)是一类分泌性蛋白质,目前临床上尚无有关与子痫前期的相关报道^[7]。本文研究旨在探讨 TSP1 及 ADAMTS1 在早发型重度子痫前期胎盘中表达及其相关性。现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自本院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间收治的早发型重度子痫前期 73 例作为观察组。入组标准:(1)符合《妇产科学》中关于早发型重度子痫前期诊断标准,均为初产妇;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)发型重度子痫前期;(2)合并内外科疾病者;(3)疾病者;(4)有孕期激素类或抗生素类等服药史;(5)合并肺、肾、肝等功能严重异常者。入组的 73 例中,年龄 20~38 岁、平均(27.93±3.14)岁,平均孕周(33.68±2.43)周。另选自我院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间行剖宫产结束妊娠的正常初产妇 58 例作为对照组,年龄 20~38 岁、平均年龄(28.14±3.28)岁,平均孕周(34.19±2.78)周。两组

一般资料具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 兔抗人 TSP1 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);兔抗人 ADAMTS1 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术开发公司)。

1.2.2 标本采集和处理 于孕产妇剖宫产胎盘娩出后取绒毛组织,充分漂洗,置多聚甲醛溶液 40 g/L 中固定 24 h 以上,常规石蜡包埋,于 4℃ 条件下保存干燥,待切片、染色。

1.2.3 判定标准 应用生物学图像分析系统进行灰度定量分析,输入计算机,随机选 5 个 40 倍视野(每个切片),分别计算每视野的 TSP1 和 ADAMTS1 平均灰度值,阳性表达与恢复值呈负相关,阳性表达越强则灰度值越大,阳性表达越弱则灰度值越小。

1.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件数据统计及处理,胎盘组织 TSP1 表达水平和孕妇胎盘组织 ADAMTS1 表达水平计量资料用 t 检验,针对本研究中胎盘组织 TSP1 表达水平和 ADAMTS1 表达水平相关性采用 Pearson 相关分析法进行分析,以 $P < 0.05$ 表示数据比较具有统计学差异。

2 结 果

2.1 观察组和对照组孕妇胎盘组织 TSP1 表达水平比较 观察组 TSP1 平均灰度值(112.90±3.26)低于对照组(143.18±4.32),且有统计学差异($t = 45.718, P < 0.05$),见图 1。

* 基金项目:河南科技攻关基金资助项目(112102310090)。

本文引用格式:刘果,薛秀珍.早发型重度子痫前期胎盘中 TSP1 及 ADAMTS1 表达的价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1902-1904.

2.2 观察组和对照组孕妇胎盘组织 ADAMTS1 表达水平比较 观察组 ADAMTS1 平均灰度值(108.29 ± 4.81)低于对照组(159.38 ± 5.62),差异有统计学意义($t=56.034, P<0.05$),见图 2。

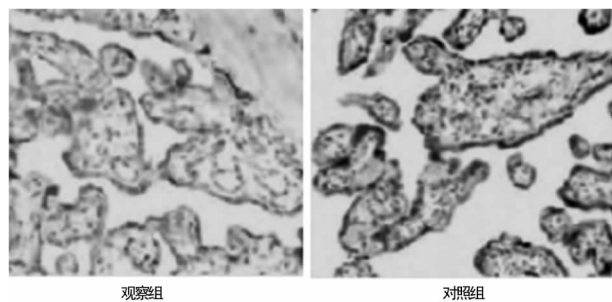


图 1 胎盘组织中 TSP1 表达($\times 200$)

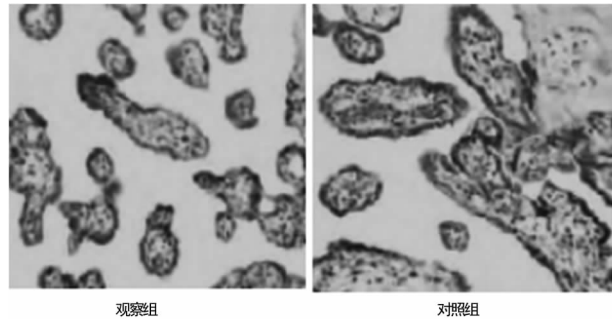


图 2 胎盘组织中 ADAMTS1 的表达($\times 200$)

2.3 胎盘组织 TSP1 和 ADAMTS1 相关性 胎盘组织 TSP1 和 ADAMTS1 表达呈正相关($r=0.327, P<0.05$)。

3 讨论

早发型重度子痫前期具有发病早特点,并且该病很容易发生各种严重并发症^[8]。目前,有关重度子痫前期发病机制学说有两阶段模式:首先,第一阶段模式主要是由于妊娠早期滋养层细胞浸润不足,进一步导致出现螺旋动脉重铸不良以及胎盘“浅着床”,同时会出现胎盘低灌注现象^[9-10];其次,第二阶段模式主要是由于胎盘缺血再灌注损伤,进一步导致胎盘因子释放入母体血液循环,从而导致发生系统性炎症与内皮损伤^[11-12]。

现代医学研究表明,早发型与晚发型重度子痫前期发病机制存在明显不同。其中早发型重度子痫前期主要起源于胎盘,并且在母胎界出现的一种病理生理改变,且会使各种因子通过血液循环播散到全身,从而致使发生全身各脏器功能改变,以及会发生滋养细胞分化增殖、凋亡,进一步导致发生滋养细胞浸润能力收缩,而致使发生胎盘灌注前减少、缺氧及缺血现象,最终导致产生更多的代谢产物与毒性因子,损伤内皮功能,形成恶性循环^[13-14]。

TSP1 具有抑制血管内皮细胞迁移、增生及黏附作用,且能够抑制新生血管的形成。有研究表明,子痫前期胎盘组织中 TSP1 表达较正常妊娠的产妇上升,并且其表达水平与疾病的严重程度相关^[15]。TSP-1 在胎盘中高表达能够影响滋养细胞功能,造成

胎盘中血管内皮损伤,从而致使胎盘缺血、缺氧,进一步导致胎盘功能障碍。认为其原因主要是由于 TSP1 经血管内皮细胞,使得氧代谢产物释放增加,从而使得血管活性物质释放增加,以及纤维蛋白原沉积增加,进一步引起和加重血栓形成。若出现子宫螺旋动脉闭锁,则会致使胎盘血液灌注降低,最终引起子痫前期^[16]。此外,TSP1 还可加剧胎盘组织缺血、缺氧。本文研究结果表明,观察组 TSP1 平均灰度值低于对照组,说明 TSP1 在早发型重度子痫前期胎盘中高表达。

ADAMTS1 是新发现的一个金属蛋白酶 ADAMTS 家族的一员,最初以酶原的形式合成,经碱性氨基酸蛋白酶家族的丝氨酸蛋白酶对其前导肽的蛋白水解加工处理而获得活性^[17]。ADAMTS1 最初发现主要选择性表达于鼠类结肠腺癌的细胞系,而其表达在炎症反应时上调。近年来有学者研究报道显示,ADAMTS1 与细胞外基质有关,且具有抑制血管的活性作用,且发现靶向破坏会造成与严重的生殖力受损有关的卵巢的缺陷^[18]。本文研究结果表明,观察 ADAMTS1 平均灰度值低于对照组,说明 ADAMTS1 在早发型重度子痫前期胎盘中高表达。

4 结论

TSP1 和 ADAMTS1 在早发型重度子痫前期胎盘中表达上升,且 TSP1 和 ADAMTS1 呈正相关,具有重要研究意义,值得进一步推广研究。

参考文献

- [1] LI H, HAN LEI, YANG Z, et al. Differential proteomic analysis of syncytiotrophoblast extracellular vesicles from Early-Onset severe preeclampsia, using 8-Plex iTRAQ labeling coupled with 2D Nano LC-MS/MS[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(3): 1116-1130.
- [2] 周颖, 汪燕, 邱娜璇. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限期待治疗的妊娠结局探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3): 221-224.
- [3] YU H, YANG Z, DING X, et al. Effects of serum from patients with early-onset pre-eclampsia, HELLP syndrome, and antiphospholipid syndrome on fatty acid oxidation in trophoblast cells[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(3): 559-567.
- [4] 叶望莲, 胡小玲. 不同孕周早发型重度子痫前期对母婴的影响及围产结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(16): 2506-2508.
- [5] 张君娜, 于涓, 李霞. 不同类型早发型重度子痫前期患者期待治疗时间及妊娠结局的比较[J]. 现代妇产科进展, 2015, 14(3): 191-194.
- [6] 路艳辉, 韩连菊, 张蕾, 等. 子痫前期患者血清和胎盘组织中 IL-10 和 TSP-1 的表达及意义[J]. 河北医药, 2016, 38(13): 2022-2024.
- [7] 付俊, 缪时英, 王琳芳. 含 1 型血小板结合蛋白基序的去整合素样金属蛋白酶 2(ADAMTS2)多克隆抗体的制备[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 393-396, 401.

- [8] 王美玲,李燕,罗丹,等.早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限期待治疗的妊娠结局分析[J].中国妇幼保健,2016,31(14):2810-2812.
- [9] 王芳,潘展鹏,卢晓声,等.早发型重度子痫前期终止妊娠时机和分娩方式的探讨[J].中国妇幼保健,2015,30(32):5546-5548.
- [10] 刘爽,孙丽娟,吴青青.超声心动图评价早发型重度子痫前期孕妇左心室收缩功能研究[J].北京医学,2015,37(7):650-653.
- [11] 朱锦明,李蕾,李敏,等.早发型重度子痫前期孕妇血浆及胎盘组织中血栓调节蛋白的表达[J].中华妇产科杂志,2015,50(10):752-756.
- [12] 张娜娜,吕英璞,杨石芳,等.早发型重度子痫前期分娩前后 Th1/Th2 及 CD28+/CTLA-4+ 的相关研究[J].中国妇幼保健,2016,31(12):2553-2555.
- [13] 刘琼,卫家芬,徐晓锋.定期产检对早发型重度子痫前期母婴结局的影响[J].医学临床研究,2016,33(4):784-786.
- [14] 袁新华.不同孕周早发型重度子痫前期待治疗与围生结局的相关性[J].中外医学研究,2016,14(3):105-107.
- [15] 胡建文,杨娜.孕早,中期血清 TSP-1 表达对预测子痫前期发生的价值研究[J].中国妇幼卫生杂志,2014(3):45-46.
- [16] 张永兴.血小板反应蛋白 1/2 及其类似物调节血管化的分子基础和临床应用进展[J].医学综述,2016,22(9):1669-1673.
- [17] 刘其伟,刘云霞,崔连群.含血小板凝血酶敏感蛋白的解聚蛋白样金属蛋白酶-1 水平的检测及临床意义[J].临床心血管病杂志,2011,27(6):433-436.
- [18] 张亦弛.ADAMTS13 活性与先兆子痫患者凝血障碍的相关性分析[J].世界临床医学,2017,11(2):127,130.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-02-16)

• 短篇论著 •

亚抑菌浓度红霉素对表皮葡萄球菌临床菌株的影响

王助良

(北京市顺义区妇幼保健院检验科,北京 101300)

摘要:目的 探讨亚抑菌浓度红霉素对表皮葡萄球菌临床菌株的影响。方法 收集该院表皮葡萄球菌临床菌株,按照临床实验室标准化协会推荐的方法进行药敏试验。采用免疫比浊法检测亚抑菌浓度红霉素对表皮葡萄球菌增殖的影响,并采用结晶紫染色法检测亚抑菌浓度红霉素对其生物膜形成的影响。最后,利用实时荧光定量 PCR 检测亚抑菌浓度红霉素对表皮葡萄球菌黏附基因表达的影响。结果 共收集 5 株临床分离表皮葡萄球菌,最低抑菌浓度分别为 16、32、16、64 和 32 $\mu\text{g/mL}$ 。亚抑菌浓度的红霉素(8 $\mu\text{g/mL}$)对表皮葡萄球菌浮游菌的增殖无影响($P>0.05$),但能显著抑制其生物膜的形成($P<0.05$)。8 $\mu\text{g/mL}$ 的红霉素还能显著抑制黏附基因 *icaA* 和 *icaD* 基因的表达($P<0.05$)。结论 亚抑菌浓度红霉素能抑制表皮葡萄球菌临床菌株生物膜的形成及黏附基因的表达。

关键词:亚抑菌浓度; 红霉素; 表皮葡萄球菌; 生物膜

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.033

文章编号:1673-4130(2018)15-1904-03

中图法分类号:R446.6

文献标识码:B

表皮葡萄球菌是一种革兰阳性球菌,亦是一种常定植于人体皮肤表面的正常菌群。当有侵入性操作或机体免疫力下降时,常可引起机会性感染,已成为院内获得性感染的常见病原菌之一^[1]。其自身分泌毒力因子的能力弱,但能黏附于医疗器械表面(如中心静脉导管、人工心脏瓣膜和人工关节等)形成生物膜,随着侵入性操作的进行进而导致机会性感染^[1],增加患者的住院率和病死率。生物膜是细菌的群体存在形式,具有三维结构,与相应的浮游菌相比,可使细菌的耐药性极大的增加^[2]。因生物膜的物理屏障作用,常使到达生物膜内部的抗菌药物得到稀释,而亚抑菌浓度的抗菌药物往往难以有效杀灭细菌,甚至进一步促进其生物膜的形成^[3]。红霉素是一种常用的大环内酯类抗菌药物,临床上常用于治疗敏感菌革

兰阳性菌引起的感染。而亚抑菌浓度红霉素对表皮葡萄球菌临床菌株的影响尚未完全阐明。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 30 株临床分离表皮葡萄球菌于 2017 年 1 月至 2017 年 5 月分离自本院住院患者的标本。同一患者不同时期分离的同种菌株只统计一次。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定及药敏试验 细菌分纯培养后,通过 VITEK 全自动微生物鉴定系统进行鉴定。最低抑菌浓度(MIC)的分析按照临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的方法进行^[4]。并以铜绿假单胞菌 ATCC27853 作为质控菌株。根据 MIC 试验结果,选取亚抑菌浓度红霉素 8 $\mu\text{g/mL}$ 进行后续实验。

1.2.2 表皮葡萄球菌浮游菌增殖的检测 将菌株进