

论著·临床研究

血栓素 A₂、AP-2 α 、ET-1 及 β -catenin 在子痫前期的意义和作用研究*

侯 敬¹, 李斯宁², 梁 爽¹, 张玉芳¹, 张秀荣², 张 义³, 郭艳巍^{1 Δ}
(承德医学院附属医院: 1. 产科; 2. 妇科; 3. 骨科, 河北承德 067000)

摘 要:目的 研究血栓素 A₂(TXA₂)、转录因子激活蛋白(AP-2 α)、内皮素-1(ET-1)和 β -连环素(β -catenin)在子痫前期的作用和意义。方法 选取该院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的子痫前期孕妇 60 例, 其中轻度子痫前期组、早发重度子痫前期组和晚发重度子痫前期组各 20 例, 另选取健康孕妇 30 例为对照组。收集受试者血清并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 的表达; 采用 Real-Time PCR 法检测血清中 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 基因表达。结果 与对照组比较, 轻度子痫前期组、早发重度子痫前期组和晚发重度子痫前期组患者 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 血清内水平和 mRNA 表达明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与轻度子痫前期组比较, 早发重度子痫前期组和晚发重度子痫前期组患者 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 血液内水平和 mRNA 表达明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与早发重度子痫前期组比较, 晚发重度子痫前期组患者 TXA₂ 和 β -catenin 血清内水平和 mRNA 表达明显升高, AP-2 α 和 ET-1 血清内水平和 mRNA 表达明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。轻度子痫前期组、早发重度子痫前期组和晚发重度子痫前期组患者血清内 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 呈显著正相关关系($P < 0.05$)。结论 子痫前期患者体内 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 呈异常过表达状态, 且 TXA₂、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 与早发型子痫的严重程度具有明显的相关性。

关键词:早发型子痫前期; 血栓素 A₂; 转录因子激活蛋白; 内皮素-1; β -连环素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.027 **中图法分类号:**R714.24+5

文章编号:1673-4130(2018)22-2829-04 **文献标识码:**A

The role and significance of thromboxane A₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin in pre-eclampsia*

HOU Jing¹, LI Sining², LIANG Shuang¹, ZHANG Yufang¹,
ZHANG Xiurong², ZHANG Yi³, GUO Yanwei^{1 Δ}

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Gynecology; 3. Department of Orthopedics;
Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of thromboxane A₂ (TXA₂), activator protein-2 α (AP-2 α), endothelin-1 (ET-1) and β -catenin in pre-eclampsia and its significance. **Methods** A total of 60 pregnant women with pre-eclampsia who were treated in the hospital from May 2015 to May 2017 were enrolled in the study. They were divided into mild group, early-onset severe group and late-onset severe group with 20 cases each, and another 30 healthy pregnant women were taken as control group. Serum was collected and the serum levels of TXA₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The gene expressions of TXA₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin in serum of patients were detected by Real-Time PCR. **Results** Compared with the control group, the serum levels and the expression of mRNA of TXA₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin were increased in the mild group, the early-onset severe group and the late-onset severe group and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the mild group, the serum levels and the expression of mRNA of TXA₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin were increased in the early-onset severe group and the late-onset severe group and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the early-onset severe group, the serum levels and the expression of mRNA of TXA₂ and β -catenin were increased in the late-onset severe group and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant positive correlation between TXA₂, AP-2 α , ET-1 and β -catenin in patients with mild pre-eclampsia, early-onset severe pre-eclampsia and late-onset severe pre-eclampsia ($P < 0.05$). **Conclusion**

* 基金项目: 承德市技术支撑计划项目(201601A053)。

作者简介: 侯敬, 女, 主治医师, 主要从事子痫前期的相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: zhang5608@163.com。

本文引用格式: 侯敬, 李斯宁, 梁爽, 等. 血栓素 A₂、AP-2 α 、ET-1 及 β -catenin 在子痫前期的意义和作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2828-2831.

The levels of TXA2, AP-2 α , ET-1 and β -catenin in patients with pre-eclampsia were abnormally over-expressed, and TXA2, AP-2 α , ET-1 and β -catenin were significantly correlated with the severity of early-onset pre-eclampsia.

Key words: early-onset pre-eclampsia; thromboxane A2; activator protein-2 α ; endothelin-1; β -catenin

子痫前期(PE)作为妊娠期高血压的主要分型之一,严重威胁孕妇和围产儿健康状况,甚至可导致胎死宫内以及新生儿死亡等妊娠结局^[1-2]。PE 主要特点为妊娠 ≥ 20 周后出现异常的机体血压升高、蛋白尿和炎症因子升高。患有 PE 的孕妇易发小血管全身性痉挛、内皮细胞的大量损伤和身体局部缺血,严重时累积机体的多个重要脏器。然而,PE 的临床确切病因及主要发病机制尚未阐明^[3-4]。研究表明,PE 孕妇体内的胎盘血流灌注不足、滋养细胞侵袭能力障碍、机体炎症及氧化应激反应是子痫前期发病的主要原因。血栓素 A2(TXA2)、转录因子激活蛋白(AP-2 α)、内皮素-1(ET-1)和 β -连环素(β -catenin)参与调节血管内皮细胞的增殖、分化和浸润,可以间接反映胎盘与母体滋养细胞迁徙和入侵能力^[5-6]。本研究选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的 PE 孕妇和正常孕妇,并检测血清 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平,探讨 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 在早发型 PE 不同类型患者中的作用和意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 PE 孕妇 60 例,其中轻度 PE 孕妇组 20 例、早发重度 PE 孕妇组 20 例和晚发重度 PE 孕妇组 20 例,另选取健康孕妇 30 例为对照组。轻度 PE 组患者平均年龄为(24.6 $\pm$ 3.2)岁,孕周为(27.5 $\pm$ 2.8)周。早发重度 PE 组患者平均年龄为(24.6 $\pm$ 3.1)岁,孕周为(27.5 $\pm$ 2.8)周。晚发重度 PE 组患者平均年龄为(24.5 $\pm$ 3.1)岁,孕周为(27.6 $\pm$ 2.8)周。对照组受试者平均年龄为(24.5 $\pm$ 3.2)岁,孕周为(27.6 $\pm$ 3.0)周。PE 诊断标准依据 2011 年威廉姆斯《产科学(第 23 版)》^[7]。本研究经本院伦理委员会批准,受试

者本人自愿签署知情同意书。观察组和对照组均无其他妊娠相关疾病;无冠心病、脑梗死、内分泌系统疾病、精神疾病、肿瘤、自身免疫性疾病或遗传性疾病等。

1.2 方法 收集观察组和对照组受试者清晨空腹血液 6 mL,4 $^{\circ}$ C 低温 2 000 r/min 离心 15 min,常规分离血清,备用待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定受试者血液内 TXA2、PI3K 和 AKT 水平,试剂盒购于美国 R&D 公司,按照试剂盒操作说明严格进行实验。采用 Real-Time PCR 法检测患者血清中 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 表达,试剂盒购于日本 TARAKA 公司,按照试剂盒的操作说明严格进行。

1.3 统计学处理 各组数据结果采用 SPSS22.0 软件处理,计量资料结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,对数据进行正态性和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料,组间差异采用单因素方差分析和 t 检验。两两相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血液指标检测结果 与对照组比较,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与轻度 PE 组比较,早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与早发重度 PE 组比较,晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2 和 β -catenin 水平明显升高,AP-2 α 和 ET-1 水平明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 受试者血液指标检测结果($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	TXA2	AP-2 α	ET-1	β -catenin
对照组	98.72 $\pm$ 12.34	8.65 $\pm$ 1.20	17.65 $\pm$ 1.56	6.59 $\pm$ 1.02
轻度 PE 组	114.52 $\pm$ 15.56*	13.84 $\pm$ 1.29*	26.81 $\pm$ 3.29*	11.47 $\pm$ 1.19*
早发重度 PE 组	135.81 $\pm$ 17.49*#	26.35 $\pm$ 2.16*#	44.59 $\pm$ 3.53*#	16.35 $\pm$ 1.23*#
晚发重度 PE 组	156.39 $\pm$ 16.82*# Δ	18.57 $\pm$ 2.28*# Δ	29.87 $\pm$ 2.42*# Δ	22.64 $\pm$ 1.14*# Δ

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与轻度 PE 组比较,# $P<0.05$;与早发重度 PE 组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 表达水平 与对照组比较,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与轻度 PE 组比较,早发重度 PE 组和

晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与早发重度 PE 组比较,晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2 和 β -catenin mRNA 水平明显升高,AP-2 α 和 ET-1 mRNA 水平明显下降,差异具有

统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血液细胞因子与早发型 PE 的相关性分析 通过直线相关分析结果发现,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组与患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 存在显著正相关关系($P<0.05$),

说明 PE 患者体内血清 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平分别与轻度 PE、早发重度 PE 和晚发重度 PE 存在显著相关性,可用于该疾病的临床辅助检测。见表 3。

表 2 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 相对表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	TXA2	AP-2 α	ET-1	β -catenin
对照组	1.03 $\pm$ 0.15	0.87 $\pm$ 0.14	0.96 $\pm$ 0.14	0.84 $\pm$ 0.13
轻度 PE 组	1.38 $\pm$ 0.21 [*]	1.32 $\pm$ 0.19 [*]	1.43 $\pm$ 0.16 [*]	1.24 $\pm$ 0.18 [*]
早发重度 PE 组	1.92 $\pm$ 0.19 ^{*#}	1.84 $\pm$ 0.22 ^{*#}	1.97 $\pm$ 0.20 ^{*#}	1.66 $\pm$ 0.23 ^{*#}
晚发重度 PE 组	2.37 $\pm$ 0.22 ^{*#△}	1.57 $\pm$ 0.16 ^{*#△}	1.64 $\pm$ 0.18 ^{*#△}	2.11 $\pm$ 0.24 ^{*#△}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与轻度 PE 组比较,[#] $P<0.05$;与早发重度 PE 组比较,[△] $P<0.05$

表 3 患者血液细胞因子与早发型 PE 的相关性分析

项目	TXA2		AP-2 α		ET-1		β -catenin	
	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P
轻度 PE 组	0.53	<0.01	0.44	<0.01	0.35	<0.01	0.61	<0.01
早发重度 PE 组	0.60	<0.01	0.56	<0.01	0.47	<0.01	0.59	<0.01
晚发重度 PE 组	0.72	<0.01	0.45	<0.01	0.31	<0.01	0.63	<0.01

3 讨 论

PE 是一种临床上发病率较高,严重威胁孕妇和围产儿健康的妊娠期妇女特有的疾病。目前认为子宫内滋养细胞侵袭异常和子宫螺旋动脉重铸不足是 PE 发病的第一阶段;此过程可以直接导致孕妇 PE 发病第二阶段的胎盘血流灌注不足和机体缺血缺氧的氧化应激状态,发生“胎盘浅着床”^[8-9]。病理性的胎盘可以释放炎症介质和毒性因子,并通过血液循环进入母体和胎儿体内,损伤大量的孕妇血管内皮细胞,并伴随全身性的炎症反应,进而导致母体临床高血压和蛋白尿等症状和体征。

当机体发生应激状态时,血小板中的血栓素合酶(TXS)可催化 TXA2 激活,参与机体炎性反应和氧化应激反应。TXA2 具有强烈的血管收缩功能,并能增高对血管紧张素 II 的敏感性,进而引发母体血压升高和蛋白尿等症状^[10-11]。TXA2 可通过活化特定 G-蛋白偶联血栓素受体(TPr)调节信号级联反应,进而调节机体内的细胞黏附情况、细胞运动情况、细胞增殖存活情况和细胞凋亡情况等^[12-13]。AP-2 α 可在胎盘中表达并参与调节合体滋养细胞特异性相关基因的表达。研究表明,AP-2 α 与绒毛滋养细胞分化至合体滋养细胞均存在密切的相关性,其可有效抑制对滋养细胞在前 3 个月的入侵及迁徙,并最终导致“胎盘浅着床”^[14]。ET-1 是目前发现的血管内皮细胞产生的最强的内源性缩血管肽,主要生理功能是维持血管正常的舒缩状态,可参与诱导血管内皮损伤和血管痉挛,最终引发胎盘血流灌注不足和胎儿生长受限^[15]。机体 ET-1 异常是孕妇 PE 发作的诱因之一。 β -cate-

nin 是调控细胞间黏附连接和信号转导的多功能蛋白,在妊娠期调节胚胎发育和着床、滋养细胞的极性和完整性、胎盘形成和血栓形成等生理过程。PE 会导致滋养细胞分化异常,无法正常调整 β -catenin 的表达,滋养细胞的分化和浸润受阻,胎盘血管发育不良,胎盘浅着床和功能下降,导致 PE 孕妇的不良胎儿结局^[16-17]。

本研究通过检测观察组和对照组的孕妇体内血清细胞因子水平发现,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平明显升高;早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平与轻度 PE 组比较明显升高;与早发重度 PE 组比较,晚发重度 PE 组患者血液内 TXA2 和 β -catenin 水平明显升高,AP-2 α 和 ET-1 水平明显下降。主要是当绒毛滋养细胞分化至合体滋养细胞或在 PE 时,AP-2 α 和 ET-1 水平会随着孕妇周期的增加成依赖性升高,影响绒毛外滋养细胞的侵袭能力,导致子宫螺旋动脉重塑障碍参与重度 PE 的发病过程。但由于疾病的严重程度不同,重度 PE 可能同时存在胎盘绒毛滋养细胞增殖、分化障碍,导致晚发重度 PE 组患者血清内 AP-2 α 和 ET-1 水平下降。检测孕妇患者血清内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin mRNA 含量也与此趋势相一致。说明 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 参与调节孕妇体内 PE 的发生、发展过程,且随病情的不断加重水平升高更为显著。

同时,通过直线相关分析结果发现,轻度 PE 组、早发重度 PE 组和晚发重度 PE 组与患者血液内

TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 存在显著的正相关关系,说明 PE 患者体内血清 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 水平分别与轻度 PE、早发重度 PE 和晚发重度 PE 存在显著相关性,可用于该疾病的临床辅助检测。

4 结 论

PE 患者体内 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 呈异常过表达状态,且 TXA2、AP-2 α 、ET-1 和 β -catenin 与 PE 疾病的发生发展具有显著相关性。及时了解孕妇体内相关细胞因子水平表达,对于治疗和控制 PE,减少孕妇和胎儿的病死率具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 叶海琼,鲁照明.子痫前期患者血清差异蛋白的分析与鉴定方式研究[J].现代医学,2016,44(9):1195-1198.
- [2] 赵娅丽.子宫内腺癌中 SATB1 的表达及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2017,24(8):908-910.
- [3] 倪琰琰,程蔚蔚.早发型子痫前期的预测研究进展[J].东南大学学报(医学版),2016,35(1):135-138.
- [4] 王哲,陈媛媛,李花繁,等.血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 联合检测在子痫前期患者中的临床意义[J].检验医学与临床,2016,13(16):2283-2285.
- [5] 彭静,杨柳.炎症反应及血管生成相关指标与子痫前期相关性研究[J].检验医学与临床,2016,13(13):1870-1872.
- [6] 黄禾,陈倩.小剂量阿司匹林对子痫前期早期干预和预防作用[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(10):748-750.
- [7] 乐杰.妇产科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:94.

- [8] 张竑卉,何云,张彩媚.血管内皮生长因子单核苷酸多态性与子痫前期易感性的相关研究[J].现代医学,2014,42(4):327-331.
- [9] 常春玲,孙鸿,林林,等.早发型重度子痫前期患者应用拉贝洛尔治疗对母婴结局以及 PT、Fg 等的影响[J].检验医学与临床,2017,14(1):94-97.
- [10] 徐洁,吴艳婷,许茜,等.血液中酚类环境雌激素与子宫肌瘤关联性的病例对照研究[J].东南大学学报(医学版),2016,35(4):506-510.
- [11] 张金文,杜春海,张杰.腹部手术患者血浆中血管活性因子水平的变化[J].现代医学 2015,11(43):1331-1336.
- [12] 程子芸,赵建飞,丁艺,等.小分子靶向药物在子宫内腺癌中的临床研究进展[J].东南大学学报(医学版),2016,35(5):817-820.
- [13] 宋晓晖,徐元萍,马莎,等.阴式剖宫产瘢痕妊娠病灶清除联合药物 MTX 治疗 20 例临床分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(15):1304-1306.
- [14] 赵二勇,张国正,易莉莎,等. AP-2 α 、E-cadherin、ET-1、vWF 在子痫前期患者中的变化及意义[J].疑难病杂志,2016,15(4):391-393.
- [15] 纪昕,岳晓乐,赵丹丹,等.同型半胱氨酸与动脉粥样硬化患者血管内皮细胞损伤相关性[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):73-76.
- [16] 郭英华.影响宫颈癌放疗疗效的因素分析[J].实用癌症杂志,2016,31(5):869-870.
- [17] 陈璐,周忠明.小柴胡汤冲剂对子宫内腺异位症大鼠 MMP-9 和 MMP-2 基因表达的干预作用[J].中国医院药学杂志,2017,37(3):239-243.

(收稿日期:2018-05-26 修回日期:2018-07-18)

(上接第 2828 页)

- [10] TOMASZEWSKI K A, ADAMEK D, KONOPKA T, et al. Endplate calcification and cervical intervertebral disc degeneration: the role of endplate marrow contact channel occlusion[J]. Folia Morphol (Warsz), 2015, 74(1): 84-92.
- [11] JACKSON A R, HUANG C Y, GU W Y. Effect of endplate calcification and mechanical deformation on the distribution of glucose in intervertebral disc: a 3D finite element study[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2011, 14(2): 195-204.
- [12] URBAN J P, ROBERTS S. Degeneration of the intervertebral disc[J]. Arthritis Res Ther, 2003, 5(3): 120-130.
- [13] SINGH D. Cholesterol level in non-insertional Achilles tendonopathy[J]. Foot (Edinb), 2015, 25(4): 228-231.
- [14] GARCIA G H, LIU J N, WONG A, et al. Hyperlipidemia increases the risk of retear after arthroscopic rotator cuff repair[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2017, 26(12): 2086-2090.
- [15] CANCIENNE J M, BROCKMEIER S F, RODEO S A, et al. Perioperative serum lipid status and statin use affect the revision surgery rate after arthroscopic rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(13): 2948-2954.

- [16] SOSLOWSKY L J, FRYHOFFER G W. Tendon homeostasis in hypercholesterolemia[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 920: 151-165.
- [17] KAUPPILA L I. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain—a systematic review[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(6): 661-670.
- [18] KAUPPILA L I, PENTTILA A, KARHUNEN P J, et al. Lumbar disc degeneration and atherosclerosis of the abdominal aorta[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1994, 19(8): 923-929.
- [19] LI X F, XUE C C, ZHAO Y J, et al. Deletion of opg leads to increased neovascularization and expression of inflammatory cytokines in the lumbar intervertebral disc of mice[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2017, 42(1): E8-14.
- [20] WILLEMS N, TELLEGEN A R, BERGKNUT N, et al. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration[J]. BMC Vet Res, 2016, 12: 10.
- [21] HUSAIN K, HERNANDEZ W, ANSARI R A, et al. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis[J]. World J Biol Chem, 2015, 6(3): 209-217.

(收稿日期:2018-05-02 修回日期:2018-07-08)