

• 短篇论著 •

GSTM1、PIGF、GDF-15 联合对妊娠期高血压的诊断价值

马占青, 韩 琼

(青海省心脑血管病专科医院高血压科, 青海西宁 810007)

摘 要:目的 探讨谷胱甘肽 S-转移酶 Mu1(GSTM1)、磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成 F 类(PIGF)、生长分化因子 15(GDF-15)联合对妊娠期高血压的诊断价值。方法 选取妊娠期高血压患者 30 例为妊娠期高血压组, 子痫前期患者 30 例为子痫前期组, 同时选取正常晚期妊娠妇女 30 例为正常晚期妊娠组, 检测 3 组研究对象血清中 GSTM1、PIGF、GDF-15 的表达量。采用受试者工作特征曲线分析 GSTM1、PIGF、GDF-15 检测在妊娠期高血压疾病中的诊断意义。结果 妊娠期高血压组患者血清中 GSTM1 的表达量明显低于正常晚期妊娠组 ($P < 0.05$); 而子痫前期组患者血清中 GSMT1 的表达量明显低于正常晚期妊娠组和妊娠期高血压组 ($P < 0.05$); 妊娠期高血压组患者血清中 PIGF 和 GDF-15 的表达量均明显高于子痫前期组 ($P < 0.05$), 但低于正常晚期妊娠组 ($P < 0.05$)。妊娠期高血压组和子痫前期组 GSTM1、PIGF、GDF-15 单独检测的灵敏度分别为 87.00%、90.00%、90.00%, 特异度分别为 70.00%、80.00%、77.00%。妊娠期高血压组和正常晚期妊娠组 GSTM1、PIGF、GDF-15 单独检测的灵敏度分别为 87.00%、80.00%、83.00%, 特异度分别为 87.00%、87.00%、83.00%。GSTM1、PIGF、GDF-15 联合检测对妊娠期高血压疾病诊断的灵敏度为 86.67%, 特异度为 81.67%, 准确度为 83.33%。结论 血清中 GSTM1、PIGF、GDF-15 联合检测可作为诊断妊娠期高血压的潜在标志物。

关键词:谷胱甘肽 S-转移酶 Mu1; 磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成 F 类; 生长分化因子 15; 妊娠期高血压

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.029

中图法分类号:R714.24

文章编号:1673-4130(2019)17-2163-04

文献标识码:B

妊娠期高血压综合征是妊娠期最常见的疾病之一, 它会危害母亲和胎儿的生命健康, 约 70% 的妊娠期高血压会恶化为子痫前期^[1-3]。因此, 早诊断、早治疗尤为重要。谷胱甘肽 S-转移酶 Mu1(GSTM1) 通过与谷胱甘肽结合发挥解毒作用, 包括致癌物、治疗药物、环境毒素和氧化应激产物。GUAN 等^[4]研究发现, GSTM1 的基因型可能与中国人群中妊娠期高血压综合征风险相关。磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成 F 类(PIGF)在乙醇胺磷酸盐转移至糖基磷脂酰肌醇中的第三甘露糖中起作用。VIEILLEFOSSE 等^[5]研究发现, PIGF 的失调涉及妊娠期高血压恶化为子痫前期的病理生理学过程。生长分化因子 15(GDF-15)调节相应代谢和毒素诱导的应激反应。CHEN 等^[6]研究发现, 子痫患者血清中的 GDF-15 水平明显高于妊娠期高血压患者。因此, 本研究旨在探讨 GSTM1、PIGF、GDF-15 联合对妊娠期高血压疾病的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2018 年 4 月本院收治的 30 例妊娠期高血压患者为妊娠期高血压组, 30 例子痫前期患者为子痫前期组。妊娠期高血压组患者平均年龄 (25.0 ± 4.1) 岁, 孕 26~36 周; 子痫前期组患者平均年龄 (25.0 ± 5.2) 岁, 孕 26~36 周。诊断标准均参考《妇产科学》第 8 版。排除标准: (1)

严重心、肝、肾功能损害者; (2) 长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者; (3) 患有精神疾病者; (4) 2 周内接受过系统或局部抗病毒药物治疗者; (5) 4 周内使用过免疫抑制剂或激活剂者; (6) 患有癌症者。另选择 2016 年 4 月至 2018 年 6 月在本院接受检查的正常晚期妊娠妇女 30 例为正常晚期妊娠组, 平均年龄 (25.0 ± 4.7) 岁, 孕 26~36 周。3 组研究对象一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 采取 30 例妊娠期高血压患者、30 例子痫前期患者、30 例正常晚期妊娠妇女的清晨肘前静脉血 6 mL 进行 ELISA 试验。GSTM1、PIGF 和 GDF-15 的 ELISA 试剂盒分别购自上海恒斐生物科技有限公司(货号: CSB-EL009979HU-1)、武汉菲恩生物科技有限公司(货号: EH11120)和上海钰博生物科技有限公司(货号: IC-GDF15-Hu)。根据试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 PRISM 7.0 软件进行统计分析, 计量资料方差齐采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐者进一步两两比较采用 LSD-*t* 法比较。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析 GSTM1、PIGF、GDF-15 检测妊娠期高血压疾病的临床诊断价值。阳性临界值为所绘制的 ROC 曲线中所有[灵敏度-(1-特异度)]

中的最大值时的相关蛋白水平,此水平一般为诊断相关疾病的数值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者血清 GSTM1、PIGF、GDF-15 的表达量比较 妊娠期高血压组患者血清中 GSTM1 的表达量明显小于正常晚期妊娠组 ($P<0.05$);而子痫前期组患者血清中 GSMT1 的表达量明显小于正常晚期妊娠组和妊娠期高血压组 ($P<0.05$)。妊娠期高血压组患者血清中 PIGF 和 GDF-15 的表达量均明显高于子痫前期组 ($P<0.05$),但低于正常晚期妊娠组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组受试者血清 GSTM1、PIGF、GDF-15 的表达量($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GSTM1 (ng/mL)	PIGF (pg/mL)	GDF-15 (ng/mL)
妊娠期高血压组	30	11.29±2.19	539.13±35.18	46.14±2.42
子痫前期组	30	3.51±0.27	201.58±17.33	25.91±1.84
正常晚期妊娠组	30	48.47±12.31	659.21±47.92	70.23±4.91

2.2 妊娠期高血压组与子痫前期组 GSTM1、PIGF、GDF-15 的 ROC 曲线分析 为评估 GSTM1、PIGF、GDF-15 在妊娠期高血压患者与子痫前期患者中的诊断价值,绘制 30 例妊娠期高血压患者和 30 例子痫前期患者的 ROC 曲线,见图 1。GSTM1 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.83 ± 0.05 (95%CI:0.724~0.9382),根据 GSTM1 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 87.00%,特异度为 70.00%。PIGF 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.90 ± 0.04 (95%CI:0.8192~0.9831),根据 PIGF 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 90.00%,特异度为 80.00%。GDF-15 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.85 ± 0.05 (95%CI:0.7528~0.956),根据 GDF-15 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 90.00%,特异度为 70.00%。见图 1、表 2。

表 2 妊娠期高血压组与子痫前期组 GSTM1、PIGF、GDF-15 的诊断效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值	AUC($\bar{x}\pm s$)	<i>P</i>	95%CI
GSTM1	87.00	70.00	0.57 ng/mL	0.83 ± 0.05	$<0.000\ 1$	0.720 4~0.938 2
PIGF	90.00	80.00	0.70 pg/mL	0.90 ± 0.04	$<0.000\ 1$	0.819 2~0.983 1
GDF-15	90.00	77.00	0.67 ng/mL	0.85 ± 0.05	$<0.000\ 1$	0.752 8~0.956 0

表 3 妊娠期高血压组与正常晚期妊娠组 GSTM1、PIGF、GDF-15 的诊断效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值	AUC($\bar{x}\pm s$)	<i>P</i>	95%CI
GSTM1	87.00	87.00	0.73 ng/mL	0.87 ± 0.05	$<0.000\ 1$	0.7705~0.9673
PIGF	80.00	87.00	0.67 pg/mL	0.83 ± 0.06	$<0.000\ 1$	0.7227~0.944
GDF-15	83.00	83.00	0.67 ng/mL	0.80 ± 0.06	$<0.000\ 1$	0.6905~0.9272

2.4 GSTM1、PIGF、GDF-15 对妊娠期高血压疾病的联合诊断 以患有妊娠期高血压疾病的为真阳性,

2.3 妊娠期高血压组与正常晚期妊娠组 GSTM1、PIGF、GDF-15 的 ROC 曲线分析 为了评估 GSTM1、PIGF、GDF-15 在妊娠期高血压患者与正常晚期妊娠妇女中的诊断价值,绘制 30 例妊娠期高血压患者和 30 例子痫前期患者的 ROC 曲线,见图 1。GSTM1 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.87 ± 0.05 (95%CI:0.7705~0.9673),根据 GSTM1 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 87.00%,特异度为 87.00%;PIGF 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.83 ± 0.06 (95%CI:0.722 7~0.944 0)。根据 PIGF 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 80.00%,特异度为 87.00%。GDF-15 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.80 ± 0.06 (95%CI:0.690 5~0.927 2),根据 GDF-15 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 83.00%,特异度为 83.00%。见图 2、表 3。

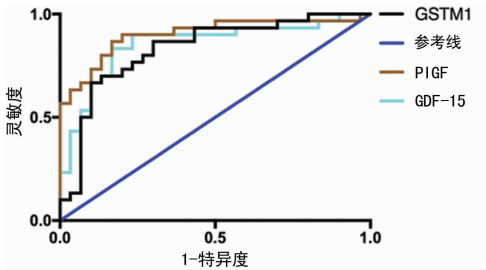


图 1 妊娠期高血压组与子痫前期组 GSTM1、PIGF、GDF-15 的 ROC 曲线

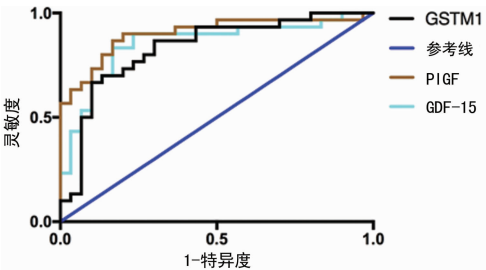


图 2 妊娠期高血压组与正常晚期妊娠组 GSTM1、PIGF、GDF-15 ROC 曲线

未患有妊娠期高血压疾病的为真阴性,GSTM1、PIGF、GDF-15 联合对妊娠期高血压疾病诊断的灵敏

度为 86.67%(26/30),特异度为 81.67%(49/60),准确度为 83.33%(75/90),见表 4。

表 4 GSTM1、PIGF、GDF-15 对妊娠期高血压疾病的联合诊断(n)

诊断方法	类型	病理结果		合计
		阳性	阴性	
联合诊断	阳性	26	11	37
	阴性	4	49	53
合计		30	60	90

3 讨 论

妊娠期高血压综合征是孕产妇、胎儿和新生儿发病率和病死率的主要原因^[7]。24 h 内进行动态血压监测可以预测从妊娠期高血压到子痫前期的恶化^[8]。患有妊娠期高血压综合征的妇女更容易发生胎盘早剥、脑血管事件、器官衰竭和弥散性血管内凝血^[9]。这些母亲的胎儿宫内发育迟缓、早产和宫内死亡的风险更大。在本研究中,首次探讨 GSTM1、PIGF、GDF-15 联合对妊娠期高血压的诊断价值,发现 GSTM1、PIGF、GDF-15 联合对妊娠期高血压疾病诊断的灵敏度为 86.67%,特异度为 81.67%,准确度为 83.33%。

据报道,子痫患者的 GST 水平远高于正常妊娠妇女^[10]。但是,目前并没有研究者对此现象做出解释,推测中国子痫妇女可能存在类似的升高的 GST 酶活性,而 GSTM1 正是此类酶中的一员。目前,几乎所有研究聚焦于 GSTM1 的基因型与妊娠期高血压综合征的相关性^[11],并没有对妊娠期高血压患者血清中 GSTM1 的水平进行测量。本研究测量妊娠期高血压患者血清中 GSTM1 的表达量,发现娠期高血压组患者血清中 GSTM1 的表达量明显低于正常晚期妊娠组,而子痫前期组患者血清中 GSMT1 的表达量明显低于正常晚期妊娠组和妊娠期高血压组。此发现可以解释妊娠期高血压乃至子痫前期患者血清中 GST 的高水平现象。GSMT1 在妊娠期高血压组和子痫前期组、妊娠期高血压组和正常晚期妊娠组的灵敏度均为 87.00%,特异度分别为 70.00%、87.00%,提示 GSTM1 可作为诊断妊娠期高血压的一种潜在标志物。

GDF-15 是一种应激诱导的细胞因子,与缺氧、炎症和氧化应激有关,它也在促炎细胞因子刺激后从内皮细胞释放^[12]。GDF-15 也是由脂肪细胞响应氧化应激产生的,是一种与妊娠期高血压相关的因子^[13]。有研究表明,PIGF 水平在继续发展为妊娠期高血压乃至子痫前期的妊娠期女性中降低,并与心血管疾病存在相关性^[14-15]。本研究结果显示,妊娠期高血压组患者血清中 PIGF 和 GDF-15 的表达量均明显高于子痫前期组,但低于正常晚期妊娠组,提示 GDF-15 和

PIGF 在妊娠期高血压的发生和恶化对子痫前期有重要作用,并提示 GDF-15 和 PIGF 可能存在某种协同作用。GDF-15 在妊娠期高血压组和子痫前期组、妊娠期高血压组和正常晚期妊娠组的灵敏度分别为 90.00%、83.00%,特异度分别为 77.00%、83.00%。PIGF 在妊娠期高血压组和子痫前期组、妊娠期高血压组和正常晚期妊娠组的灵敏度分别为 90.00%、80.00%,特异度分别为 80.00%、87.00%。尽管 GSTM1 在妊娠期高血压组和子痫前期组中的特异度只有 70.00%,但是,GDF-15 和 PIGF 的高特异度很好地弥补了这一点,显示 GDF-15 和 PIGF 在妊娠期高血压患者、子痫前期患者和正常晚期妊娠妇女中有较高的诊断效能。

综述所述,血清中 GSTM1、PIGF、GDF-15 联合检测可作为诊断妊娠期高血压的潜在标志物。

参考文献

[1] 罗钺铨. 孕中期母血清胎盘生长因子水平与子痫前期发生的相关性研究[D]. 大连:大连医科大学,2016.

[2] 宋静. 妊娠期高血压疾病合并宫缩乏力性产后出血的护理效果[J]. 当代医学,2016,23(5):100-101.

[3] 李瑜,王光花,曹志娟,等. 妊娠期高血压及子痫前期对妊娠及新生儿结局的影响研究[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(5):458-461.

[4] GUAN L B, FAN P, LIU X H, et al. Association study between GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2016,204(1):31-35.

[5] VIEILLEFOSSE S, GUIBOURDENCHE J, ATALLAH A, et al. Predictive and prognostic factors of preeclampsia; interest of PIGF and sFLT-1[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris),2016,45(9):999-1008.

[6] CHEN Q, WANG Y, ZHAO M, et al. Serum levels of GDF15 are reduced in preeclampsia and the reduction is more profound in late-onset than early-onset cases[J]. Cytokine,2016,83(1):226-230.

[7] 杜娟. 妊娠期高血压综合征的诊断及治疗分析[J]. 中外女性健康研究,2017,25(12):30-30.

[8] 邵嘉申,吴昊,徐先明,等. 动态血压监测与子痫前期患者围产期母儿不良事件的相关性分析[J]. 现代妇产科进展,2016,25(5):358-360.

[9] 段彼得. 血清标志物 β-痕迹蛋白(BTP)在预测妊娠期高血压疾病的应用研究[D]. 济南:山东大学,2017.

[10] KUMTEPE Y, BÖREKÇİ B, AKSOY H, et al. Measurement of plasma glutathione S-Transferase in hepatocellular damage in pre-eclampsia[J]. J Int Med Res,2002,30(5):483-487.

[11] MATOS A, SANTOS C, SILVA A D, et al. 73 Genetic variability in oxidative stress-related gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1, NOS3 and MTHFR) in preeclampsia and future cardiovascular risk; cardiovascular risks and metabolic diseases[J]. Pregn Hypert,2016,6(3):173-173.

(下转第 2176 页)

儿经药物治疗无效后可考虑肝移植。KAMATH 等^[2]报道 Alagille 综合征患儿肝移植后效果不及先天性胆道闭锁的患儿,LEE 等^[15]报道 9 例该病患儿肝移植后 5 年及 20 年的生存率分别为 88.9% 和 77.8%。亦有研究报道,部分胆汁外转移术对缓解胆汁淤积所致的皮肤瘙痒有一定的效果^[16]。本研究病例经口服阿拓莫兰护肝、熊去氧胆酸,补充脂溶性维生素、微量元素,肝功能逐渐改善,黄疸消退,ALT 及 AST 逐渐下降,生长发育无明显落后,智力及运动发育正常。目前复查肝功能:ALT 138 U/L,AST 153 U/L,TBA 60.7 μ mol/L,GGT 544 U/L,胆红素水平正常。但肝活检提示纤维化,因此,仍有可能进展为肝硬化,说明 Alagille 综合征的预后及病情进展速度可能存在较大差异,需要长时间和更多病例临床资料的观察总结。

参考文献

- [1] CIOCCA M, ALVAREZ F. Alagille syndrome[J]. Arch Argent Pediatr, 2012, 110(6): 509-515.
- [2] KAMATH B M, YIN W, MILLER H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience [J]. Liver Transpl, 2012, 18(8): 940-948.
- [3] 王建设. Alagille 综合征[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(1): 3-6.
- [4] SRIVASTAVA A, GOEL D, BOLIA R, et al. Alagille syndrome: experience of a tertiary care center in North India[J]. Indian J Gastroenterol, 2014, 33(1): 59-62.
- [5] VAJRO P, FERRANTE L, PAOLELLA G. Alagille syndrome: an overview[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(3): 275-277.
- [6] WANG J S, WANG X H, ZHU Q R, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children[J]. World J Pediatr, 2008, 4(4): 283-288.
- [7] 王建设, 王晓红, 王中林. Alagille 综合征五例临床和病理

特点[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(4): 281-286.

- [8] HUMPHREYS R, ZHENG W, PRINCE LS, et al. Cranial neural crest ablation of Jagged1 recapitulates the craniofacial phenotype of Alagille syndrome patients[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1374-1383.
- [9] KAMATH B M, LOOMES K M, OAKEY R J, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies[J]. Am J Med Genet, 2002, 112(2): 163-170.
- [10] MAKINO S, OHKUBO Y, TAMPO H. Optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging study of chorioretinal atrophy involving the macula in Alagille syndrome[J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 1445-1448.
- [11] MCDANIELL R, WARTHEN D M, SANCHEZ-LARA P A, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 169-173.
- [12] FOUILLADE C, MONET-LEPRŔTRE M, BARON-MENGUY C, et al. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease [J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(2): 138-146.
- [13] GURU MURTHY G S, RANA B S, DAS A, et al. Alagille syndrome: a rare disease in an adolescent[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(11): 3035-3037.
- [14] MOISSEIEV E, COHEN S, DOTAN G. Alagille syndrome associated with xerophthalmia[J]. Case Rep Ophthalmol, 2013, 4(3): 311-315.
- [15] LEE C N, TIAO M M, CHEN H J, et al. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: a single-center experience[J]. Pediatr Neonatol, 2014, 55(2): 135-138.
- [16] MATTEI P, VON ALLMEN D, PICCOLI D, et al. Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(1): 104-107.

(收稿日期: 2019-01-20 修回日期: 2019-05-28)

(上接第 2165 页)

- [12] 孟凡鹏. 锌指基因 ZFP580/ZNF580 在 GDF-15 影响缺血再灌注后无复流中的作用及机制研究[D]. 合肥: 河北医科大学, 2016.
- [13] 施瑾, 陈芷青. 妊娠期高血压疾病患者血浆生长分化因子-15 水平的测定及临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 36(5): 48-51.
- [14] AKOLEKAR R, ZARAGOZA E, POON L C, et al. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia[J].

Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(6): 732-739.

- [15] KUSANOVIC J P, ROMERO R, CHAIWORAPONGSA T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(11): 1021-1038.

(收稿日期: 2019-02-12 修回日期: 2019-04-27)