

## • 短篇论著 •

## TIPE2 在稽留流产患者血清、绒毛与蜕膜组织中的表达及临床意义

林娟,关红琼,王洪伟

(海南医学院第二附属医院妇产科,海南东方 570311)

**摘要:**目的 探讨 TIPE2 在稽留流产患者血清、绒毛与蜕膜组织中的表达及临床意义。方法 将 2017 年 9 月至 2018 年 4 月在该院妇产科就诊并经过临床确诊的 40 例稽留流产产妇纳入观察组;另选同一时间段在该院行健康产检的 45 例产妇纳入对照组。采用硝酸还原酶法以及酶联免疫吸附双抗体夹心法测定受试者血清中的 SOD、NF- $\kappa$ B、ADA 以及 iNOS 等生化指标。应用 SYBR Green 实时荧光技术定量检测绒毛以及蜕膜组织中 TIPE2 mRNA 表达量的。采用相关性分析方法探讨病例组 TIPE2 与各项生化指标的相关性。结果 两组受试者血清、绒毛以及蜕膜组织中 ADA 表达比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ );病例组患者血清、绒毛以及蜕膜组织中的 TIPE2、NF- $\kappa$ B 以及 iNOS 表达明显高于对照组,病例组患者绒毛组织中的 SOD 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。在病例组中,血清、绒毛以及蜕膜组织中 TIPE2 与 TIPE2、NF- $\kappa$ B 以及 iNOS 表达均呈正相关,血清、绒毛以及蜕膜组织中 TIPE2 与 SOD 表达呈负相关 ( $P < 0.05$ ),与年龄之间均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 稽留流产可能与产妇血清、绒毛与蜕膜组织中 TIPE2 表达水平的升高相关,且与 TIPE2、NF- $\kappa$ B 以及 iNOS 表达均呈正相关,与 SOD 表达呈负相关。

**关键词:**TIPE2; 稽留流产; 血清; 绒毛组织; 蜕膜组织

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.026

**文章编号:**1673-4130(2019)18-2280-04

**中图法分类号:**R446.1;R714.2

**文献标识码:**B

流产是指产妇妊娠后在孕周不超过 28 周、且胎儿不超过 1kg 的条件下发生的终止妊娠行为<sup>[1]</sup>。而流产分为很多种,例如早期流产、晚期流产、自然流产还有人工流产等,而稽留流产是指胚胎或者胎儿已经死亡而仍稽留于宫腔内,正常情况下一般多在症状产生后 1~2 个月内将会排出的孕产物在停止发育后 2 个月尚未自然排出的情况,稽留流产又称为过期流产或死胎不下<sup>[2-3]</sup>。稽留流产是产妇在早期最为常见的并发症之一,其发病机制十分复杂,临幊上对此并未有明确的研究进展以及有效的防治方法<sup>[4]</sup>。但是其近年来发病率不断高涨的同时,也导致产妇再次发生妊娠时增加其流产概率,严重地影响到了产妇以及产妇家属的身心健康<sup>[5]</sup>。基于以上所述情况,本实验以 40 例稽留流产产妇与 45 例健康产妇作为研究对象,探讨肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2(TIPE2)在稽留流产患者血清、绒毛与蜕膜组织中的表达及临床

意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2015 年 9 月至 2018 年 4 月在本院妇产科就诊并经过临床诊断的 40 例稽留流产产妇纳入观察组;另外,将同期在本院行产检的 45 例健康产妇纳入对照组。对照组:年龄 20~38 岁,体质 48~80 kg,孕次 1~4 次,孕周 9~21 周。观察组:年龄 19~38 岁,体质 46~79 kg,孕次 1~4 次,孕周 39~43 周。两组产妇年龄、体质、产妇类型、孕次、孕周等比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)符合的稽留流产诊断标准<sup>[6]</sup>的产妇;(2)知情同意并签署自愿参与本次研究相关文件。排除标准:(1)椎管有畸形、背部皮肤感染或者有外伤史的产妇;(2)有妊娠并发心脏病、药物过敏的产妇;(3)有胎盘早剥、前置胎盘、胎儿窘迫等的产妇;(4)有阴道分娩禁忌证和麻醉禁忌证的产妇。

表 1 对照组和观察组产妇一般资料比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	体质(kg, $\bar{x} \pm s$ )	孕次(次, $\bar{x} \pm s$ )	孕周(周, $\bar{x} \pm s$ )	产妇类型[n(%)]	
						初产妇	经产妇
对照组	45	26.89 $\pm$ 3.25	56.30 $\pm$ 5.62	1.68 $\pm$ 0.53	16.67 $\pm$ 4.07	24(53.3)	21(46.7)
观察组	40	26.77 $\pm$ 3.45	55.21 $\pm$ 5.42	1.67 $\pm$ 0.63	16.86 $\pm$ 3.03	22(55.0)	18(45.0)
$\chi^2/t$	0.325	1.793	0.156	1.643	0.605		
P	0.745	0.073	0.876	0.101	0.437		

## 1.2 方法

**1.2.1 血清、绒毛以及蜕膜组织中各临床指标的测定** (1)所有受试者均保证清晨空腹,次日早晨约 8:00 时抽取肘静脉 5 mL 血液,采用硝酸还原酶法以及酶联免疫吸附双抗体夹心法测定受试者的超氧化物歧化酶(SOD)、转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、腺苷脱氨酶(ADA)以及诱导型-氧化氢合酶(iNOS)等生化指标。(2)采集受试者的绒毛以及蜕膜组织,装入 1.5 mL EP 管中,并加入 500~1 000  $\mu$ L 的无液氮型样品 RNA 保存液(RNAfixer),做好相应标记,置于-80 °C 保存。立刻用 DEPC 水冲洗,迅速投入液氮,然后保存于-80 °C 低温水箱中。采用实时荧光定量 PCR 检测两组绒毛、蜕膜组织中 SOD、NF- $\kappa$ B、ADA 以及 iNOS 等指标 mRNA 水平,根据  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法,得出目的基因的量等于  $2^{-\Delta\Delta CT}$  的值<sup>[7-8]</sup>。

**1.2.2 血清、绒毛以及蜕膜组织中 TIPE2 表达量的测定** (1)各抽取两管血清、绒毛及蜕膜组织血置于 3.2% 枸橼酸钠 1:9 真空抗凝管中放入离心机,在 4 °C、4 000 r/min 下离心 15 min 后放入空试管中;(2)用 TRlzl 试剂将 miR 从血浆中分离;(3)将提取的 TIPE2 使用 miR c DNA 第一链合成试剂反转录成单链 c DNA;(4)应用 SYBR Green 实时荧光技术定量检测血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 的表达量<sup>[9]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用统计分析软件 SPSS21.0 进行数据处理。采用频数描述一般资料中的计量资料,组间比较采用  $\chi^2$  检验;两组血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 及各生化指标的水平等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表

示,组间比较采用  $t$  检验;采用相关性分析方法探讨病例组 TIPE2 与各项生化指标的相关性。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 比较两组血清中 TIPE2 及各生化指标的表达** 两组受试者血清 ADA 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),病例组患者血清 TIPE2、SOD、NF- $\kappa$ B 及 iNOS 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),病例组患者血清 SOD 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.2 比较两组绒毛组织中 TIPE2 及各指标 mRNA 表达** 两组受试者绒毛组织中 ADA mRNA 表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),病例组患者绒毛组织中的 TIPE2、NF- $\kappa$ B 及 iNOS mRNA 表达明显高于对照组( $P < 0.05$ ),病例组患者绒毛组织中的 SOD mRNA 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.3 两组蜕膜组织中 TIPE2 及各指标 mRNA 表达水平的比较** 两组受试者蜕膜组织中 ADA 表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),病例组患者蜕膜组织中 TIPE2、SOD、NF- $\kappa$ B 及 iNOS 的表达水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),病例组患者蜕膜组织中 SOD 的表达水平明显低于对照组,见表 4。

**2.4 病例组 TIPE2 与各项生化指标的相关性分析** 在病例组中,血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 与 TIPE2、NF- $\kappa$ B 及 iNOS 表达均呈正相关,血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 与 SOD 表达呈负相关( $P < 0.05$ ),与年龄之间均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 2 两组血清 TIPE2 及各生化指标水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SOD( $\mu$ U/L)	ADA(mm Hg)	NF- $\kappa$ B( $\mu$ U/L)	iNOS(U/mL)	TIPE2(ng/mL)
对照组	45	24.7±3.4	21.1±3.4	5.6±1.5	6.1±0.9	0.37±0.05
病例组	40	18.2±3.1	20.2±3.1	8.9±1.7	9.2±1.0	0.63±0.06
<i>t</i>	6.653	0.311	15.901	92.823	22.38	
<i>P</i>	0.002	0.812	<0.001	<0.001	<0.001	

表 3 两组绒毛组织中 TIPE2 及各指标 mRNA 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SOD	ADA	NF- $\kappa$ B	iNOS	TIPE2
对照组	45	1.53±0.37	0.87±0.34	0.63±0.27	0.58±0.21	0.49±0.17
病例组	40	0.88±0.32	0.92±0.31	1.60±0.45	1.87±0.42	1.56±0.39
<i>t</i>		8.601	0.705	12.203	17.571	16.714
<i>P</i>		<0.001	0.482	<0.001	<0.001a	<0.001

表 4 两组蜕膜组织中 TIPE2 及各指标的 mRNA 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SOD	ADA	NF- $\kappa$ B	iNOS	TIPE2
对照组	45	1.32±0.29	1.05±0.29	0.53±0.26	0.66±0.31	0.42±0.14
病例组	40	0.64±0.25	1.09±0.30	1.90±0.38	1.97±0.43	1.68±0.46
<i>t</i>		11.507	0.624	19.579	16.238	17.497
<i>P</i>		<0.001	0.534	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 病例组 TIPE2 与各项生化指标的相关性分析

项目	年龄		SOD		NF-κB		iNOS	
	r	P	r	P	r	P	r	P
血清 TIPE2	0.265	0.121	-0.062	0.006	0.29	0.038	0.105	0.029
绒毛组织 TIPE2	0.265	0.187	-0.06	0.038	0.031	0.001	0.224	0.016
蜕膜组织 TIPE2	0.954	0.217	-0.269	0.041	0.517	0.027	0.628	0.036

### 3 讨 论

临幊上导致稽留流产发生的原因有很多种,例如胎儿染色体的异常、产妇生殖器官的感染、产妇内分泌系统的紊乱及解剖异常等各个方面的问题,同时还有许多的机制尚未明确<sup>[10]</sup>。稽留流产对产妇及家属造成的影响至关重要,尤其是对产妇的身心造成了巨大的伤害,同时也增加了整个家庭在心理及经济等各个方面的负担<sup>[11-12]</sup>。稽留流产在作为妇产科常见病的同时,其发病机制及病因尚无法阐明,因此在治疗及防治该病方面尚无很好的针对性和有效的措施<sup>[13]</sup>。

本次实验采用硝酸还原酶法及酶联免疫吸附双抗体夹心法测定受试者血清中的 SOD、NF-κB、ADA 及 iNOS 等生化指标,并且采用免疫组化 SP 法染色并记录绒毛及蜕膜组织的 SOD、NF-κB、ADA 及 iNOS 等生化指标水平。应用 SYBR Green 实时荧光技术定量检测血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 表达量。实验结果显示两组受试者血清、绒毛及蜕膜组织中 ADA 表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );病例组患者血清、绒毛及蜕膜组织中的 TIPE2、NF-κB 及 iNOS 表达明显高于对照组,病例组患者绒毛组织中的 SOD 水平明显低于对照组。其原因可能是因为 TIPE2 在正常的妊娠期产妇的体内均存在着表达,起作用主要在于定位绒毛膜细胞中的滋养细胞及合成滋养细胞,而其表达量随着产妇妊娠周期的增加而不断升高,并且通常在在产妇孕周期的第 10 周达到最高值,而后急剧下降<sup>[14-15]</sup>。而稽留流产的产妇由于各个方面的问题导致其 TIPE2 表达量在不断升高的同时,不增下降,从而导致滋养细胞的侵袭力不断地降低,加速导致了稽留流产的发生<sup>[16]</sup>。

而在进行比较的同时,采用相关性分析方法探讨病例组 TIPE2 与各项生化指标的相关性。结果显示,在病例组中,血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 与 TIPE2、NF-κB 及 iNOS 表达均呈正相关,血清、绒毛及蜕膜组织中 TIPE2 与 SOD 表达呈负相关,与年龄无相关性。从上述结果中可以推断 TIPE2 表达量过高极有可能与稽留流产的发生相关,可能是 TIPE2 介导的某些特殊的细胞发生了黏附或者连接,并且通过一系列的作用机制或者调节机制使得滋养细胞的侵袭浸润能力不断地下降<sup>[17]</sup>。而上述效应使得胎盘在形成过程中动脉形态不良及血管重塑受阻,导致产妇无法形成有效的胎盘血管网、胎盘着床浅,致使胚胎

停止了生长发育等进而导致了各种妊娠失败的结局<sup>[18-19]</sup>。

综上所述,稽留流产可能与产妇血清、绒毛与蜕膜组织中 TIPE2 表达水平的升高相关,与 TIPE2、NF-κB 及 iNOS 表达均呈正相关,与 SOD 表达呈负相关。

### 参考文献

- [1] 顾华芬,衣欢,赵海红,等. 1 945 例稽留流产的流行病学及高危因素分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 195-201.
- [2] 宋巍,杨华,梁致怡. 高通量测序技术用于稽留流产绒毛染色体检测 37 例分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(2): 123-125.
- [3] 黄存,潘维君. 不同年龄稽留流产患者绒毛染色体异常特点观察[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(4): 102-104.
- [4] 覃运荣,陈晓,邓国生,等. 绒毛染色体检测在稽留流产原因探讨中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 4025-4026.
- [5] DERAGNA S, PALAZZETTI P, ELEUTERI S D, et al. Latent toxoplasmosis as the demonstrated cause of an abortion and the probable cause of previous abortive pregnancies and foetal death: study of a case[J]. Minerva Ginecol, 2016(3): 43-47.
- [6] 陈敏,徐素君,雷丽红,等. 569 例稽留流产的流行病学特征及影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 125-127.
- [7] 程鹏玲,于春丽,宋闰宇,等. 动态监测血清炎症因子和氧化应激产物在急性脑出血患者病情及预后评估中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(26): 5159-5162.
- [8] 陈罡,侯巧燕,陈峰,等. 免疫组化 SP 法操作程序的规范和改良[J]. 医学文选, 2004, 23(4): 419-421.
- [9] 王颖,刘英宇,张文艳. TIPE2 抑制 AP-1 蛋白增加人非小细胞肺癌细胞系 NCI-H1975 化疗敏感性的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 40-43.
- [10] 邹书颖,谭庆,路云霞. 孕妇发生早期稽留流产的相关因素及预防措施研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 128-132.
- [11] 范宝光,张玥红,王宾红,等. 高通量基因测序检测稽留流产绒毛染色体异常的价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1): 55-56.
- [12] 陈蕊,崔明双,李琴琴,等. 宫腔镜配合药物治疗稽留流产 43 例临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(10): 1404-1406.
- [13] 俞政君,于春好,赵慧. 稽留流产患者绒毛组织中血管内皮生长因子及其受体的表达[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32

- (10):2157-2159.
- [14] 熊石龙, 万利, 龚芳, 等. TIPE2 基因过表达慢病毒载体的构建及转染人脐静脉血管内皮细胞[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 24(6):269-271.
- [15] PENG Y P, ZHAO Q, ZHANG H Y, et al. TIPE2, a negative regulator of TLR signaling, regulates p27 through IRF4-induced signaling[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 2480-2486.
- [16] 刘芮伶, 阮庆国. 免疫负调控因子 TIPE2 在自身免疫性疾病发病过程中的作用及机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(4):368-372.
- [17] 黄利红, 陈江勇, 洪斌. 下调 T 细胞肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导

• 短篇论著 •

## D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值

赵燕霞, 邓明琴, 杨晓红<sup>△</sup>

(新疆维吾尔自治区人民医院呼吸与危重症医学科, 新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨 D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值。方法 选择 2013 年 6 月至 2018 年 6 月新疆维吾尔自治区医院就诊的 100 例肺癌疑似肺栓塞患者作为研究对象, 收集患者的一般临床资料和血液学指标, 经多层螺旋 CT 肺动脉成像检测证实。比较肺癌合并肺栓塞组和非肺栓塞组的临床资料和血液学指标。应用 Logistic 回归分析 D-二聚体、凝血因子Ⅷ是肺癌合并肺栓塞独立危险因素, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析 D-二聚体、凝血因子Ⅷ诊断效能。结果 100 例肺癌疑似肺栓塞患者中, 最终确诊为肺栓塞 30 例, 发生率 30%。比较肺栓塞组和非肺栓塞组一般资料, 肺栓塞组三酰甘油(TG)、D-二聚体、FⅧ明显高于非肺栓塞组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); logistic 多因素回归分析显示, D-二聚体、FⅧ是肺癌合并肺栓塞的独立危险因素( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析 D-二聚体诊断肺栓塞的 AUC 为 0.833, FⅧ 为 0.752; D-二聚体联合 FⅧ 诊断肺癌合并肺栓塞的 AUC 为 0.905, 明显高于 D-二聚体和 FⅧ单独检测( $Z = 2.563, 3.017, P < 0.05$ )。结论 D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测可提高肺癌合并肺栓塞的诊断效能, 具有诊断肺癌合并肺栓塞的重要价值。

**关键词:**D-二聚体; 凝血因子Ⅷ; 肺癌合并肺栓塞; 诊断价值

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.027

**文章编号:**1673-4130(2019)18-2283-04

- 蛋白 8 样分子 2(TIPE2)促进 T 细胞增殖并增强其免疫活性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(7):886-890.
- [18] SUN Y S, WANG X Y, LI Y, et al. The decreased expression of TIPE2 protein in the decidua of patients with missed abortion and possible significance[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15(1):68.
- [19] 黄鹤, 冯聪, 田昭涛, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者外周血单核细胞中肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2 的表达与病情程度相关[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(6): 543-546.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-06-19)

恶性肿瘤与静脉血栓性疾病密切相关, 一项调查显示<sup>[1]</sup>, 恶性肿瘤患者罹患肺栓塞风险是普通人群的 6.5 倍。进一步研究显示<sup>[2]</sup>, 肺栓塞发生的风险与肿瘤类型有关, 其中肺癌发生肺栓塞的风险最高为 55%~60%。目前对肺癌引起肺栓塞原因仍存在一定争议, 但有研究显示, 年龄、肿瘤分期、化疗药物是肺癌发生肺栓塞独立危险因素<sup>[3]</sup>。调查显示, 与非肿瘤患者相比, 肿瘤患者发生肺血栓死亡风险更高<sup>[4]</sup>。美国胸科医师协会也建议<sup>[5]</sup>, 肿瘤患者行外科手术治疗需采用预防性抗凝治疗。因此早期诊断肺栓塞对于肿瘤患者预后具有重要意义。目前, 确诊肺栓塞的方法主要 CT 肺动脉造影术、PET-CT 等, 但是上述检测价格较高、操作不方便等缺陷, 限制了其临床应用。血液学指标获取便捷, 在疾病的诊断、病情

评估等方面具有巨大的潜力。血浆 D-二聚体是临床最常用的肺栓塞诊断指标, 该指标检测方法可靠、敏感性高, 特别对检测阴性的患者可以避免影像学检查。但是 D-二聚体特异性偏低, 仅为 18%~20%, 使其应用受限。凝血因子Ⅷ(FⅧ)是在凝血激活的级联放大过程中发挥重要作用的酶, 活化的 FⅧ能加速血栓的形成, 从而在静脉血栓性疾病的发生和进展其关键作用。本研究分别检测肺癌合并肺栓塞患者血浆 D-二聚体、FⅧ水平, 并进一步分析两者联合对本病的诊断价值, 现将研究成果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 6 月至 2018 年 6 月新疆维吾尔自治区医院就诊的 100 例肺癌疑似肺栓塞患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理学证实为

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:1102901124@qq.com。

本文引用格式:赵燕霞, 邓明琴, 杨晓红. D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18):2283-2286.