

- [7] 于航,朝鲁门其其格. PCT、Hs-CRP 水平联合 PCIS 评分在儿童脓毒症中的诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2018,43(9):1101-1104.
- [8] 王天有,吴学东. 关注儿童地中海贫血的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2018,33(12):950-953.
- [9] 贺志军,周远青,冯影豪,等. 广东顺德地区孕产妇人群地中海贫血基因诊断及血液学特征分析[J]. 实用医学杂志, 2019,35(13):2171-2174.
- [10] VIPRAKASIT V, EKWATTANAKIT S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018,32(2):193-211.
- [11] 邓黎黎. 血清铁蛋白、红细胞参数及血红蛋白电泳在地中海贫血患者筛查中的临床诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2018,22(9):1582-1583.
- [12] 朱晓佳. 平均红细胞体积和平均血红蛋白含量在筛查地中海贫血中的应用价值[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018,7(3):542.
- [13] 李秋娟,逢婷,赵莹,等. 广州市番禺区学龄前儿童各年龄组间 RBC、HGB 及 MCV 比较[J]. 海南医学, 2016,27(24):4030-4032.
- [14] 王宏,叶琴,陆琳,等. 新“血细胞分析参考区间”红细胞系参数在南京地区 11 627 名健康成人适用性调查[J]. 检验医学, 2015,30(8):814-817.
- [15] 吴敏解,胡良峰,缪滢,等. 年龄和性别对健康人群红细胞参数的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2016,26(11):1619-1621.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-02-20)

• 短篇论著 •

早发型子痫前期患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 检测的临床意义*

王春晓¹,邢荣焕²,张 雪¹,任 娜¹,张春瑞¹

(河北省沧州市人民医院:1. 妇科;2. 产科,河北沧州 061001)

摘 要:**目的** 探讨早发型子痫前期(E-PE)患者血清 T-钙黏蛋白(T-cadherin)、合胞素-1(Syncytin-1)检测的临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在该院接受治疗的 90 例 E-PE 患者作为 E-PE 组,另选取同期在该院行产前检查的 90 例健康孕妇作为健康对照组。检测两组受试者血清 T-cadherin、Syncytin-1 的表达水平,并收集所有受试者一般资料、血压情况、24 h 尿蛋白定量、子宫动脉血流参数进行分析。**结果** E-PE 组体质质量指数、收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、收缩期与舒张期血流速度比值(S/D)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)均高于对照组,T-cadherin、Syncytin-1 表达水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。E-PE 患者 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、S/D、PI、RI 均呈负相关($P<0.05$)。T-cadherin、Syncytin-1 联合检测的灵敏度、特异度分别为 77.78%、84.44%。**结论** 血清 T-cadherin、Syncytin-1 与 E-PE 的发生和发展密切相关,二者联合检测对 E-PE 有较高的诊断价值。

关键词:早发型子痫前期; T-钙黏蛋白; 合胞素-1; 诊断价值
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.027 **中图法分类号:**R714.24+4
文章编号:1673-4130(2020)15-1900-04 **文献标识码:**B

子痫前期(PE)是妊娠期特有的疾病,早发型子痫前期(E-PE)系指在妊娠 34 周以前发病的 PE,这类 PE 患者发病早、预后差,是导致不良妊娠结局的主要病因之一^[1]。PE 的具体发病机制尚未完全阐明,但已确定滋养细胞浸润子宫螺旋动脉过浅是疾病初期最重要的病理性改变,而氧化应激反应和炎症反应导致的血管内皮损伤是 PE 发生、发展的关键环节^[2]。T-钙黏蛋白(T-cadherin)是钙黏素家族中的一员,其可有效调节血管生成、血管舒张功能,并可保护血管内皮细胞免受氧化应激损伤^[3]。合胞素-1(Syncytin-1)是一种包膜蛋白,可表达于胎盘滋养细胞,具有调

节滋养细胞浸润能力的作用^[4]。本研究旨在探讨 E-PE 患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 的表达水平及其对疾病的诊断价值,以期为临床诊疗 E-PE 提供新的思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在本院接受治疗的 90 例 E-PE 患者作为 E-PE 组,另选取同期在本院行产前检查的 90 例健康孕妇作为健康对照组。E-PE 纳入标准:(1)患者均被确诊为 PE,诊断标准均参考《妇产科学》(第 8 版)^[5],且在妊娠 34 周以前发病;(2)临床资料完整;(3)均为单胎妊娠。

* 基金项目:2018 年沧州市科学计划自筹经费项目(183302062)。
本文引用格式:王春晓,邢荣焕,张雪,等. 早发型子痫前期患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(15):1900-1903.

排除标准:(1)非自然受孕者;(2)合并有严重器质性疾病者;(3)合并有精神疾病、认知功能障碍、凝血功能障碍者;(4)合并严重感染者;(5)合并有恶性肿瘤者;(6)合并妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症等其他妊娠期疾病者。所有受试者及其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集方法 收集两组受试者的一般资料,包括年龄、孕周、体质量指数、产次等,同时采用水银血压计测量舒张压和收缩压,收集 24 h 尿液,采用双缩脲法测定 24 h 尿蛋白定量。

1.2.2 血清 T-cadherin、Syncytin-1 检测 抽取两组受试者空腹静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心 10 min,留取上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平。试剂盒购自 BlueGene 公司,酶标仪购自 BioTek 公司(Epoch2 型)。

1.2.3 子宫动脉血流参数检测 采用超声诊断仪(美国 GE 公司)进行子宫动脉血流检测,收集搏动指

数(PI)、收缩期与舒张期血流速度比值(S/D)、阻力指数(RI)等参数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析诊断价值。将 $\alpha=0.05$ 作为检验标准。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 两组受试者年龄、孕周、产次等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);E-PE 组体质量指数、收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组受试者子宫动脉血流参数及血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平比较 E-PE 组 S/D、PI、RI 均明显高于对照组,血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组受试者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	孕周 (周)	产次 (次)	舒张压 (mm Hg)	收缩压 (mm Hg)	24h 尿蛋白定量 (g/24 h)
健康对照组	90	28.64±4.38	22.96±2.57	31.62±2.89	1.34±0.61	79.38±8.45	118.84±10.28	0.15±0.06
E-PE 组	90	28.93±5.27	25.12±2.33	31.97±2.54	1.25±0.47	106.64±10.36	154.94±16.76	2.12±0.57
<i>t</i>		0.401	5.907	0.863	1.109	19.344	17.419	32.608
<i>P</i>		0.689	<0.001	0.389	0.269	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组受试者的子宫动脉血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S/D	PI	RI	T-cadherin(ng/mL)	Syncytin-1(ng/mL)
健康对照组	90	1.97±0.68	0.76±0.17	0.53±0.09	5.14±1.37	26.18±15.34
E-PE 组	90	3.48±0.96	1.18±0.31	0.71±0.14	3.72±1.28	7.34±5.62
<i>t</i>		12.177	11.270	10.260	7.185	10.940
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 E-PE 患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平与其他指标的相关性分析

指标	T-cadherin		Syncytin-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
体质量指数	-0.186	0.153	-0.143	0.226
舒张压	-0.352	<0.001	-0.361	<0.001
收缩压	-0.298	0.008	-0.325	0.001
24 h 尿蛋白定量	-0.394	<0.001	-0.406	<0.001
S/D	-0.432	<0.001	-0.455	<0.001
PI	-0.387	<0.001	-0.346	<0.001
RI	-0.359	<0.001	-0.421	<0.001

2.3 E-PE 患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平与其他指标的相关性分析 E-PE 患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平与体质量指数无相关性($P>0.05$),与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、S/D、PI、RI 均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 T-cadherin、Syncytin-1 对 E-PE 的诊断价值分析 采用 ROC 曲线分析血清 T-cadherin、Syncytin-1 对 E-PE 的诊断价值,结果显示,2 项指标对 E-PE 均有较高的诊断价值,采用平行试验将二者联合,即二者有一个阳性(以各自的最佳截断值为界)则

诊断为阳性,灵敏度提升至 77.78%,约登指数上升为 0.622。见表 4、图 1。

表 4 血清 T-cadherin、Syncytin-1 对 E-PE 的诊断价值分析

指标	ROC 曲线下面积	95%CI	最佳截断值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
T-cadherin	0.776	0.708~0.844	4.61	66.70	77.80	0.445
Syncytin-1	0.837	0.779~0.895	15.87	55.60	97.80	0.534
二者联合	—	—	—	77.78	84.44	0.622

注:—表示无数据。

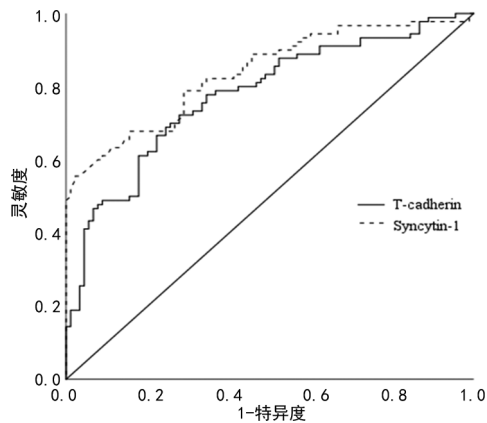


图 1 血清 T-cadherin、Syncytin-1 对 E-PE 诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

PE 根据发病时间可分为 E-PE 和晚发型子痫前期(L-PE),与 L-PE 比较,E-PE 发病早、距离足月时间较久,胎儿及母体的预后均较差^[6]。由于 E-PE 患者处于妊娠这一特殊时期,临床治疗受到诸多限制,患者预后普遍较差,因此,及时诊断或筛查高危人群是目前防治 PE 的重点。PE 的发病机制十分复杂,但总体可分为 2 个阶段,在早期阶段,各种因素导致滋养层细胞浸润能力下降,使胎盘着床较浅,进而使胎盘缺血、缺氧,这一病理变化会刺激胎盘释放大量胎盘因子^[7]。在晚期阶段,胎盘因子诱导炎症反应和氧化应激反应,导致血管内皮细胞损伤,进而出现全身性小动脉痉挛,最终导致主要脏器灌流量下降,影响其正常的生理功能,进而出现血压升高、蛋白尿、头痛、眼花、恶心、上腹不适等 PE 常见症状^[8]。针对 PE 的发病机制,已有多种生物标志物用于 PE 的诊断,如胎盘生长因子、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 等^[9-10]。

T-cadherin 是一种钙离子依赖的黏附分子,其在血管内皮细胞和壁细胞中表达丰富,在维持血管壁正常结构方面发挥重要作用,并可有效调节血管内皮功能^[11]。Syncytin-1 主要表达于胎盘滋养细胞,其可介导胎盘细胞滋养层细胞的生长分化,对胎盘的正常发育起重要作用^[12]。本研究结果显示,E-PE 组血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平均明显低于对照组,提示 E-PE 患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 呈异常低

表达,这与相关研究结果一致^[13-14]。出现高血压、高蛋白尿是 PE 的主要临床表现,除此之外,PE 患者还存在胎盘血流灌注不足,其主要表现为子宫血流阻力增加,进而导致子宫动脉血流参数 S/D、PI、RI 出现上升^[15]。本研究结果显示,E-PE 组血清 T-cadherin、Syncytin-1 表达水平与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、S/D、PI、RI 均呈负相关。相关研究显示,T-cadherin 在糖尿病、动脉粥样硬化等多种存在血管内皮细胞损伤的动物模型中表达水平降低^[16-17],且其表达下调是导致血管内皮功能障碍的原因之一。JOSHI 等^[18]的研究显示,T-cadherin 可通过拮抗氧化应激反应,促进血管新生与重构,对血管内皮细胞具有保护作用。王瀚^[19]的研究显示,糖尿病小鼠 T-cadherin 表达下调导致的血管舒张因子一氧化氮合成减少和活性降低,是引起动物模型血管内皮功能障碍的机制之一,可见 T-cadherin 具有调节血管舒张功能的作用。因此,可以推测,T-cadherin 表达下调可促使血管收缩,进一步增加子宫血流阻力,进而影响 S/D、PI、RI。Syncytin 是调节滋养层细胞浸润能力的重要蛋白,其有 Syncytin-1、Syncytin-2 2 个亚型。VARGAS 等^[20]的研究显示,与健康孕妇比较,PE 患者 Syncytin-1、Syncytin-2 的 mRNA 和蛋白水平均明显降低,且其表达水平与患者的病情严重程度存在相关性。Syncytin-1 高度表达在人类胎盘,尤其是在滋养层和合体滋养层,其表达下调可导致滋养细胞分化融合障碍、合体滋养细胞形成减少,进而导致滋养细胞分化异常,使其浸润能力下降,从而引起一系列病理变化。

ROC 曲线分析显示,血清 T-cadherin、Syncytin-1 对 E-PE 均有较高的诊断价值,曲线下面积分别为 0.776 和 0.837,但二者的灵敏度均较低,尤其是 Syncytin-1,其灵敏度仅为 55.60%,为进一步提高诊断的灵敏度,在二者联合检测时采用了平行试验,该方法可有效提高联合诊断的灵敏度。本研究结果显示,T-cadherin、Syncytin-1 联合检测时灵敏度提升至 77.78%,约登指数上升为 0.622,由此提示二者联合可进一步提高对 E-PE 的诊断价值。

综上所述,血清 T-cadherin、Syncytin-1 在 E-PE 患者中呈低表达,且其表达水平与血压、24 h 尿蛋白定量、子宫动脉血流参数有关,二者联合检测对 E-PE 有较高的诊断价值,与 E-PE 的发生和发展密切相关。目前,T-cadherin、Syncytin-1 与 PE 的研究较少,尚处于初级阶段,其在 PE 患者中异常表达及调控疾病发展的具体机制尚不明确,还有待更多相关研究进一步探索证实。

参考文献

- [1] HENDERSON J T, THOMPSON J H, BURDA B U. Preeclampsia screening evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2017, 317(16): 1668-1683.
- [2] TOMIMATSU T, MIMURA K, ENDO M, et al. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction[J]. Hypertens Res, 2017, 40(4): 305-310.
- [3] FRISMANTIENE A, KYRIAKAKIS E, DASEN B, et al. Actin cytoskeleton regulates functional anchorage-migration switch during T-cadherin-induced phenotype modulation of vascular smooth muscle cells[J]. Cell Adh Migr, 2018, 12(1): 69-85.
- [4] HUANG Q, CHEN H, LI J, et al. Epigenetic and non-epigenetic regulation of syncytin-1 expression in human placenta and cancer tissues[J]. Cell Signal, 2014, 26(3): 648-656.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-73.
- [6] PHIPPS E, PRASANNA D, BRIMA W, et al. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(6): 1102-1113.
- [7] 倪琰琰, 程蔚蔚. 早发型子痫前期发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 101-104.
- [8] 李冠琳, 杨慧霞. 子痫前期的发病机制及亚型分类[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(12): 899-903.
- [9] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 13-22.

- [10] 张温, 刘宏健, 李宝, 等. 子痫前期孕妇的血清 BNP、sFlt-1、NO 水平及其与病情变化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1473-1475.
- [11] FUKUDA S, KITA S, OBATA Y, et al. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2[J]. J Biol Chem, 2017, 292(19): 7840-7849.
- [12] HUANG Q, CHEN H B, WANG F C, et al. Reduced syncytin-1 expression in choriocarcinoma bewo cells activates the calpain1-AIF-mediated apoptosis, implication for preeclampsia[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(16): 3151-3164.
- [13] 王晓明, 王珺. 早发子痫前期血清 T-钙粘蛋白水平与子宫动脉血流关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 1038-1041.
- [14] 孔红芳, 王芳, 王凤暖, 等. 子痫前期患者母血及胎盘组织中 HtrA4、Syncytin-1 的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 5-10.
- [15] 顾玮, 周雷平, 林婧, 等. 子宫动脉血流值在子痫前期中的预测价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(2): 223-228.
- [16] NICALAS A, AUBERT R, BELLILI-MUNOZ N, et al. T-cadherin gene variants are associated with type 2 diabetes and the fatty liver Index in the french population[J]. Diabetes Metab, 2017, 43(1): 33-39.
- [17] FUJISHIMA Y, MAEDA N, MATSUDA K, et al. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis[J]. Faseb J, 2017, 31(4): 1571-1583.
- [18] JOSHI M B, PHILIPPOVA M, IVANVE D, et al. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis[J]. Faseb J, 2005, 19(12): 1737-1739.
- [19] 王瀚. T-cadherin 表达对糖尿病血管内皮损伤的作用及机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [20] VARGAS A, TOUFAILY C, LEBELLEGO F, et al. Reduced expression of both syncytin 1 and syncytin 2 correlates with severity of preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2011, 18(11): 1085-1091.

(收稿日期: 2019-12-14 修回日期: 2020-02-26)