

· 论 著 ·

多普勒超声联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值

肖咸英, 汤 蓓, 彭 卉

四川省妇幼保健院超声科, 四川成都 610031

摘要:目的 检测可溶性单核巨噬细胞血红蛋白清道夫受体(sCD163)、脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)在子痫前期患者血清中的水平,探讨多普勒超声联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 11 月在该院就诊的 74 例子痫前期患者为子痫前期组,其中轻度子痫前期组 40 例,重度子痫前期组 34 例,另选择同期健康孕妇 40 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测各组研究对象血清 sCD163、PDGF 水平及生化指标,多普勒超声检测孕妇子宫动脉搏动指数(PI),受试者工作特征(ROC)曲线分析 PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的诊断效能。结果 与对照组比较,子痫前期组的舒张压、收缩压、C 反应蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、血肌酐水平升高,血小板计数、血清清蛋白水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 sCD163 水平明显降低,FABP4 水平及 PI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与轻度子痫前期组比较,重度子痫前期组血清 sCD163 水平明显降低,FABP4 水平及 PI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测预测子痫前期的灵敏度为 91.89%,特异度为 82.50%,ROC 曲线下面积为 0.934。结论 子痫前期患者 PI 升高,血清 sCD163 水平降低,FABP4 水平升高,且与子痫前期患者病情严重程度关系密切,PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的发生具有较高预测价值。

关键词:可溶性单核巨噬细胞血红蛋白清道夫受体; 脂肪酸结合蛋白 4; 子宫动脉搏动指数; 子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.018

中图法分类号:R446.6;R445.1

文章编号:1673-4130(2021)10-1233-05

文献标志码:A

Value of Doppler ultrasound combined with serum sCD163 and FABP4 in predicting preeclampsia

XIAO Xianying, TANG Bei, PENG Hui

Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610031, China

Abstract: **Objective** To detect the levels of soluble monocyte macrophage hemoglobin scavenger receptor (sCD163) and fatty acid binding protein 4 (FABP4) in serum of patients with preeclampsia, and to explore the predictive value of Doppler ultrasound combined with serum sCD163 and FABP4 in preeclampsia. **Methods** A total of 74 cases of preeclampsia patients from January 2018 to November 2019 were selected in preeclampsia group, including 40 cases in mild preeclampsia group, 34 cases in severe preeclampsia group, and another 40 cases of healthy pregnant women in the same period were recruited into control group. The levels of serum sCD163 and FABP4 were detected by ELISA, the uterine artery pulsatility index (PI) was measured by Doppler ultrasound, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of PI combined with serum sCD163 and FABP4 in preeclampsia. **Results** Compared with those in control group, the diastolic blood pressure, systolic blood pressure, C reactive protein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and serum creatinine levels in preeclampsia group were higher, while the platelet count and albumin levels were lower ($P<0.05$). Compared with those in control group, the levels of serum sCD163

作者简介:肖咸英,女,副主任医师,主要从事妇产科超声研究。

本文引用格式:肖咸英,汤蓓,彭卉.多普勒超声联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(10):1233-1237.

in mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly lower, the levels of FABP4 and PI were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with those in mild preeclampsia group, the level of serum sCD163 in severe preeclampsia group was significantly lower, the level of FABP4 and PI were significantly higher ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under the ROC curve of PI combined with serum sCD163 and FABP4 were 91.89%, 82.50% and 0.934 respectively. **Conclusion** PI increased in preeclampsia, serum sCD163 decreased, FABP4 increased, and these indicators related to the severity of preeclampsia. PI combined with serum sCD163, FABP4 detection has high predicting value for preeclampsia.

Key words: soluble monocyte macrophage hemoglobin scavenger receptor; fatty acid binding protein; uterine artery pulsatility index; preeclampsia

子痫前期是一种妊娠特异性综合征,主要发生在妊娠 20 周以后,临床表现为血压升高和蛋白尿,在孕妇中发病率为 2%~8%,可导致严重的妊娠并发症和不良妊娠结局^[1-2]。因此,早期诊断子痫前期具有重要意义。超声、血清学标志物检测是子痫前期早期诊断的重要手段,多普勒超声检查具有易操作、成本低等优点,但存在特异度较低等缺点。可溶性单核巨噬细胞血红蛋白清道夫受体(sCD163)在 M2 型巨噬细胞表面特异性表达,是反映巨噬细胞活化的特异性标志物。研究表明,sCD163 水平在慢性炎症和感染性疾病患者血清中升高,与疾病严重程度相关,是该类疾病诊断、预后判断和治疗药物监测的合适生物标志物^[3]。张培培等^[4]研究表明,不同肥胖亚型患者血清 sCD163 水平高于体质量及代谢正常者,且与患者内脏脂肪指数、尿酸水平等呈正相关。脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)是一种脂肪细胞因子,研究表明,FABP4 与肥胖、代谢综合征、子痫前期、妊娠期糖尿病的发病密切相关^[5-6]。李苑等^[7]研究表明,子痫前期孕妇的胎盘组织中 FABP4 mRNA 和蛋白水平均升高,且与子痫前期患者预后相关。目前,同时研究 sCD163、FABP4 在子痫前期患者中价值的报道不多。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 sCD163、FABP4 在子痫前期患者血清中的表达情况,探讨多普勒超声联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 11 月在本院就诊的 74 例子痫前期患者纳入子痫前期组,分为轻度子痫前期组 40 例,重度子痫前期组 34 例;年龄 20~34 岁。纳入标准:(1)符合子痫前期的诊断标准^[8];(2)均为自然妊娠且为单胎妊娠;(3)患者知情同意,并配合完成相关检查和资料收集;(4)入院前未接受过任何相关治疗。排除标准:(1)合并妊娠期糖尿病、妊娠期胆汁淤积综合征、甲状腺疾病等;(2)存

在原发性高血压,以及肝、肾等重要器官疾病;(3)合并慢性血管疾病或炎症疾病;(4)临床资料不全。选择同期在本院产检的 40 例健康孕妇作为对照组,年龄 21~33 岁。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经过本院医学伦理委员会批准后进行。

1.2 试剂 sCD163、FABP4 ELISA 法检测试剂盒均购自美国 R&D 公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 3~5 mL,装入肝素抗凝管,在室温条件下静置 30 min,常温下以 2 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,置于-80 ℃冰箱保存备用。

1.3.2 血清 sCD163、FABP4 水平检测 采用 ELISA 法检测 sCD163 和 FABP4 水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 其他资料收集 收集所有研究对象的年龄、体质量指数(BMI)、孕周、舒张压、收缩压、C 反应蛋白(CRP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清清蛋白(Alb)、血肌酐(SCr)、血小板计数(PLT)、24 h 尿蛋白等资料,在妊娠 20~24 周,使用多普勒超声检测孕妇子宫动脉搏动指数(PI),选取连续 3 个稳定且形态相近的子宫动脉血流频谱求平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本比较采用独立样本 *t* 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PI、血清 sCD163、FABP4 对子痫前期发生的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子痫前期组与对照组基线资料比较 与对照组比较,子痫前期组舒张压、收缩压、CRP、ALT、AST、

SCr 水平升高,PLT、Alb 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组孕妇的年龄、BMI 及孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 子痫前期组与对照组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄	BMI(kg/m ²)	孕周(周)	舒张压(mm Hg)	收缩压(mm Hg)	CRP(mg/L)
对照组	40	27.90±5.40	24.34±3.32	24.50±2.40	70.52±6.57	117.24±7.66	6.32±1.74
子痫前期组	74	28.30±5.50	23.67±3.45	24.10±2.50	90.45±7.23	146.65±8.08	13.15±2.46
<i>t</i>		0.373	1.003	0.827	14.493	18.883	15.566
<i>P</i>		0.710	0.318	0.410	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	SCr(g/L)	Alb(g/L)	24 h 尿蛋白(g)
对照组	40	27.25±4.54	28.29±4.66	203.12±65.28	47.64±8.33	42.72±7.26	—
子痫前期组	74	53.57±6.35	54.18±7.21	156.45±46.32	55.28±8.69	36.54±6.32	4.82±1.07
<i>t</i>		23.186	20.492	4.430	4.545	4.727	—
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—

注:—为无数据。

2.2 子痫前期组与对照组血清 sCD163、FABP4 水平及 PI 比较 与对照组比较,子痫前期组血清 sCD163 水平明显降低,血清 FABP4 水平及 PI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 子痫前期组与对照组血清 sCD163、FABP4 水平及 PI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD163 (ng/mL)	FABP4 (ng/mL)	PI
对照组	40	80.23±15.24	18.37±4.78	0.75±0.09
子痫前期组	74	52.22±10.78	28.52±6.36	0.96±0.14
<i>t</i>		11.405	8.828	8.569
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同严重程度子痫前期患者血清 sCD163、FABP4 水平及 PI 比较 与对照组比较,轻度子痫前期组、重度子痫前期组血清 sCD163 水平明显降低,FABP4 水平及 PI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与轻度子痫前期组比较,重度子痫前期组血清 sCD163 水平明显降低,FABP4 水平及 PI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值 PI 预测子痫前期的灵敏度为 77.03%,特异度为 70.00%,截断值为 0.862,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.747。血清 sCD163 预测子痫前期的灵敏度为 75.68%,特异度为 75.00%,截断值为 69.105 ng/mL,AUC 为 0.773。血清 FABP4 预测子痫前期的灵敏度为 79.73%,特异度为 72.50%,AUC 为 0.822,截断值为 24.189 ng/mL。PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测预测子痫前期的灵敏度为

91.89%,特异度为 82.50%,AUC 为 0.934,见图 1。

表 3 不同严重程度子痫前期患者血清 sCD163、FABP4 水平及 PI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD163 (ng/mL)	FABP4 (ng/mL)	PI
对照组	40	80.23±15.24	18.37±4.78	0.75±0.09
轻度子痫前期组	40	62.68±12.96 [*]	23.65±5.36 [*]	0.88±0.16 [*]
重度子痫前期组	34	44.27±9.15 ^{*#}	35.25±7.64 ^{*#}	1.05±0.18 ^{*#}
<i>F</i>		71.878	93.045	38.552
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与轻度子痫前期组比较,# $P<0.05$ 。

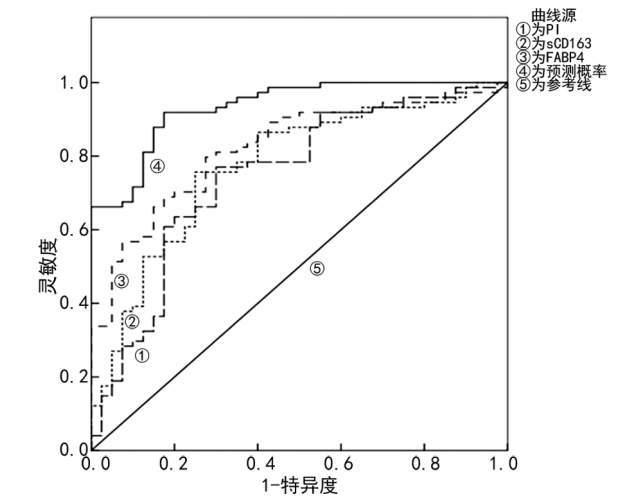


图 1 PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值分析

3 讨论

子痫前期是妊娠高血压疾病的一种,若不能及时治疗,子痫前期可进一步发展为子痫,导致严重并发

症,是造成围生期母婴死亡和不良妊娠结局的主要原因之一^[9-10]。目前,子痫前期的发病机制尚不明确,早期诊断及治疗具有重要意义。子痫前期患者早期可能会出现子宫螺旋动脉的病理性改变,多普勒超声检查可以测定血流动力学的相关指标,并且可以分析血流频谱,PI 为动脉血流检测的指标之一^[11]。本研究结果显示,与对照组比较,轻度子痫前期组 PI 明显升高,且重度子痫前期组高于轻度子痫前期组,提示子痫前期患者可能存在血液循环障碍。

sCD163 是单核细胞活化的标志物,炎症反应刺激能诱导单核细胞膜上 CD163 脱落进入血液循环成为 sCD163。sCD163 能识别血红蛋白与结合珠蛋白形成的复合体,调节白细胞介素(IL)-10 等多种抗炎因子的表达,研究表明,sCD163 水平在糖尿病、肥胖、炎症性肠病等患者中明显升高^[12-13]。NUNES 等^[14]的研究表明,子痫前期孕妇中,巨噬细胞表面 CD163 水平和血浆 sCD163 水平均降低,重度子痫前期患者中 sCD163 水平更低,与血浆炎症细胞因子 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平呈负相关,提示子痫前期患者炎症反应调节障碍,机体处于高炎症状态。刘聪等^[15]研究表明,子痫前期孕妇血清 sCD163 水平低于非子痫前期孕妇,血清 sCD163 水平降低是影响子痫前期发生的独立危险因素。本研究结果显示,子痫前期组血清 sCD163 水平较对照组明显降低,与先前报道一致^[15],提示子痫前期患者体内存在炎症反应。另外,重度子痫前期组血清 sCD163 水平较轻度子痫前期组明显降低,提示 sCD163 可能参与子痫前期发生,与子痫前期患者病情严重程度有关。

FABP4 是 FABP 超家族成员之一,主要分布于脂肪细胞和巨噬细胞,参与脂肪酸的转运、代谢和储存,在机体糖脂代谢、炎症反应及免疫反应等方面均具有重要调节作用,研究表明,FABP4 与 1 型糖尿病孕妇发生先兆子痫有关^[16]。QIAO 等^[17]研究表明,在第一次产前检查中,先兆子痫孕妇血浆 FABP4 水平明显高于无先兆子痫孕妇,提示 FABP4 可作为先兆子痫的预测因子。毛彩艳等^[18]研究表明,使用 FABP4 腺病毒过表达载体感染妊娠高血压疾病胎盘滋养细胞后发现,炎症因子 IL-6、TNF- α 水平也进一步升高,提示 FABP4 参与妊娠高血压疾病胎盘滋养细胞免疫炎症反应的调控。本研究结果显示,与对照组相比,FABP4 水平在子痫前期组中明显升高,提示 FABP4 与子痫前期发生关系密切,且重度子痫前期组血清 FABP4 水平明显高于轻度子痫前期组,提示 FABP4 水平可能与子痫前期病情严重程度有关。

有研究认为,子痫前期的发病与胎盘发育异常、血管内皮细胞功能损伤、免疫功能紊乱、遗传因素、炎症反应等多种因素有关,子痫前期组血清 CRP 水平升高,并且子痫前期患者病情越重,血清炎症因子水平越高^[19]。本研究结果显示,子痫前期组血清 CRP 水平明显高于对照组,说明子痫前期患者体内存在炎症反应,而患者 sCD163 水平降低,FABP4 水平升高可能与炎症反应有关。子痫前期发病时,激活大量炎症细胞,释放大量炎症因子,炎症反应及胎盘异常引起血管内皮细胞激活,使血清标志物发生异常,如 sCD163 水平下降,过度表达的炎症因子诱导胎盘滋养细胞凋亡增加,影响与脂类代谢相关的细胞因子,如 FABP4 的表达。研究表明,FABP4 过表达可促进胎盘滋养层细胞免疫炎症反应的发生,细胞中 FABP4 水平降低,导致炎症因子水平降低^[18,20],说明 sCD163、FABP4 可作为血清标志物预测子痫前期的发生。但是 sCD163、FABP4 单独预测子痫前期的灵敏度和特异性均不高^[15],多普勒超声检查对子痫前期有一定的诊断价值,但特异性较低^[11]。本研究发现,PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测预测子痫前期的灵敏度为 91.89%,特异性为 82.50%,AUC 为 0.934,提示 PI 联合血清 sCD163、PDGF 检测对子痫前期患者发病有一定预测价值。

综上所述,子痫前期患者 PI 升高,血清中 sCD163 水平降低,FABP4 水平升高,且与子痫前期患者病情严重程度关系密切,PI 联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期发生有较高预测价值,但其具体作用机制仍需做进一步研究。

参考文献

- [1] 王健康,陆永怡,蔡薇,等.血清 BNP、sFlt-1、NO 联合检测对子痫前期的诊断价值[J].山东医药,2019,59(26):48-50.
- [2] BOKSLAG A,VAN WEISSENBRUCH M,MOL B W,et al. Preeclampsia; short and long-term Consequences for mother and neonate[J]. Early Hum Dev,2016,102(1):47-50.
- [3] ALVARADO-VAZQUEZ A P,BERNAL L,CANDLER A P,et al. Macrophage-specific nanotechnology-driven CD163 overexpression in human macrophages results in an M2 phenotype under inflammatory conditions[J]. Immunobiology,2017,222(8/9):900-912.
- [4] 张培培,王晓丽,唐潇潇,等.不同肥胖亚型血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平与内脏脂肪指数的相关性研究[J].重庆医学,2018,47(26):3375-3378.

- [5] FURUHASHI M. Fatty Acid-Binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(3):216-232.
- [6] TAN M, KORKMAZ H, AYDIN H, et al. FABP4 levels in hypothyroidism and its relationship with subclinical atherosclerosis[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(5): 1490-1497.
- [7] 李苑, 陈文玲, 刘岚, 等. 子痫前期孕妇胎盘组织中 PPAR、FABP-4 的表达及其与孕妇预后的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(7): 443-448.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 66.
- [9] 白晶, 孙丽, 张智峰. 子痫前期患者血清胎盘生长因子、胱抑素 C 水平变化及其诊断价值分析[J]. 山东医药, 2019, 59(32): 64-66.
- [10] OHKUCHI A, HIRASHIMA C, TAKAHASHI K, et al. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy[J]. Hypertens Res, 2017, 40(1): 5-14.
- [11] 廖桂英, 段庆红, 周舟, 等. 彩色超声多普勒检测脐动脉血流动力学在子痫前期诊疗中的价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(12): 1453-1457.
- [12] MELIN E O, DEREKE J, THUNANDER M, et al. Soluble CD163 was linked to galectin-3, diabetic retinopathy and antidepressants in type 1 diabetes[J]. Endocr Connect, 2018, 7(12): 1343-1353.
- [13] MEDEIROS L T, PERAÇOLI J C, BANNWART-CASTRO C F, et al. Monocytes from pregnant women with pre-eclampsia are polarized to a M1 phenotype[J]. Am J Reprod Immunol, 2014, 72(1): 5-13.
- [14] NUNES P R, ROMÃO-VEIGA M, PERAÇOLI J C, et al. Downregulation of CD163 in monocytes and its soluble form in the plasma is associated with a pro-inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia[J]. Immunol Res, 2019, 67(2/3): 194-201.
- [15] 刘聪, 曲冬颖. 子痫前期孕妇血清可溶性血红蛋白清道夫受体及炎症因子水平变化[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(6): 679-681.
- [16] KELLY C B, HOOKHAM M B, YU J Y, et al. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(12): 2514-2524.
- [17] QIAO G H, SUN X Z. Increased plasma fatty acid binding protein 4 concentration at the first prenatal visit and its relevance to preeclampsia[J]. Hypertens Res, 2018, 41(9): 763-769.
- [18] 毛彩艳, 张辉, 李旭生, 等. FABP4 在妊娠期高血压疾病胎盘滋养细胞免疫炎症反应中的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1126-1131.
- [19] 杜伟平, 张瑞. 子痫前期孕妇血清 Gas6、SDF-1 水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2019, 59(31): 1-4.
- [20] YANG A, ZHANG H, SUN Y, et al. Modulation of FABP4 hypomethylation by DNMT1 and its inverse interaction with miR-148a/152 in the placenta of preeclamptic rats and HTR-8 cells[J]. Placenta, 2016, 46(1): 49-62.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2020-12-23)

(上接第 1232 页)

- [11] RAO J U, ENGELKE U F H, RODENBURG R J T, et al. Genotype-specific abnormalities in mitochondrial function associate with distinct profiles of energy metabolism and catecholamine content in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(14): 3787-3795.
- [12] 刘庆香, 周伟燕, 张传宝. 儿茶酚胺及其代谢物的检测现状及标准化期望[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 322-327.
- [13] EISENHOFER G, PREJBISZ A, PEITZSCH M, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated o-methylated catecholamine metabolites[J]. Clin Chem, 2018, 64(11): 1646-1656.
- [14] EISENHOFER G, PEITZSCH M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Clin Chem, 2014, 60(12): 1486-1499.
- [15] DÄRR R, PAMPORAKI C, PEITZSCH M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions[J]. Clin Endocrinol, 2014, 80(4): 478-486.
- [16] DAVIES S L, DAVISON A S. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for plasma metadrenalines[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 512-521.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2020-12-23)