

- treated with immunosuppression and eltrombopag; a phase 2 study[J]. Blood, 2022, 139(1): 34-43.
- [13] 向立丽, 马家乐, 蒙延娜, 等. 自拟健脾补肾养血辅助治疗再生障碍性贫血的疗效及对免疫功能、血清 miR-155-5p、miR-1260b 的影响[J]. 四川中医, 2024, 42(3): 88-92.
- [14] ZHANG M, ZHANG G, XU F, et al. Identification of plasma thrombopoietin level and its significance in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome[J]. Glob Med Genet, 2023, 10(3): 194-198.
- [15] 曹翔, 曹春燕. 再生障碍性贫血患者外周血 $\gamma\delta$ T 细胞亚群与红细胞生成素、血小板生成素水平关系[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12): 1309-1312.
- [16] LARISSI K, POLITOU M, MARGELI A, et al. The growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are increased in patients with compound heterozygous sickle cell and beta-thalassemia (HbS/ β^{thal}), correlate with markers of hemolysis, iron burden, coagulation, endothelial dysfunction and pulmonary hypertension[J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, 25(5): 137-141.
- [17] RANJBARAN R, ABBASI M, RAHIMIAN E, et al. GDF-15 negatively regulates excess erythropoiesis and its overexpression is involved in erythroid hyperplasia [J]. Exp Cell Res, 2020, 397(2): 112346.
- [18] FU H, LV M, LIU H, et al. Thrombopoietin level predicts the response to avatrombopag treatment for persistent thrombocytopenia after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(12): 1368-1376.
- [19] 李秀, 谢玉文, 陈会荣. β -地中海贫血症患者血清铁调素 hepcidin、GDF15 表达及与预后的关系[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 868-871.
- [20] LI R, ZHOU J, LIU Z, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to rabbit-antithymocyte immunoglobulin based immunosuppressive therapy combined with eltrombopag[J]. Front Immunol, 2022, 13(5): 884312.
- [21] 胡向荣, 赵馨, 张莉, 等. 免疫抑制治疗后三个月未获血液学反应的重型/极重型再生障碍性贫血患者六个月疗效评估[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5): 393-399.
- (收稿日期: 2024-11-29 修回日期: 2025-02-03)
- 短篇论著 •

MTHFR C677 基因多态性与妊娠期高血压的关系及对妊娠结局的影响*

李美美¹, 徐进^{2△}, 覃玲³, 刘杨¹

1. 宣城市中心医院输血科, 安徽宣城 242000; 2. 郎溪县人民医院检验科, 安徽郎溪 242199;

3. 合肥工业大学, 安徽合肥 230009

摘要:目的 分析 MTHFR C677 基因多态性与妊娠期高血压的临床相关性及对妊娠结局的影响。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 8 月宣城市中心医收治的 2 163 例孕妇为研究对象, 以 85 例妊娠期高血压患者为观察组, 2 078 例非妊娠期高血压孕妇为对照组。回顾性研究所有研究对象的 MTHFR C677 基因多态性检测结果、临床资料和妊娠结局。采用二元 Logistic 回归模型分析妊娠期高血压发生的危险因素, Mantel-Cox 生存分析 MTHFR C677 基因型与不良妊娠结局的关系。结果 2 163 例孕妇妊娠期高血压发病率为 3.9%; 观察组 MTHFR C677CT 和 TT 型基因型占比均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 二元 Logistic 回归分析显示, MTHFR C677 等位基因 T 携带是妊娠期高血压发生的危险因素($P < 0.05$); Mantel-Cox 生存分析表明, 不同类别 MTHFR C677 基因型发生不良妊娠结局的累积风险由高到低依次为 TT 型、CT 型、CC 型, 差异有统计学意义($\chi^2 = 51.695, P < 0.05$)。结论 MTHFR C677 等位基因 T 携带与妊娠期高血压和不良妊娠结局发生有关。MTHFR C677 等位基因 T 携带孕妇需加强体重指数、同型半胱氨酸和 D-二聚体水平监测, 以便临床采取针对性措施, 降低不良妊娠结局发生风险。

关键词: MTHFR C677 基因多态性; 妊娠期高血压; 不良妊娠结局; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.022

中图法分类号: R714.246

文章编号: 1673-4130(2025)12-1526-06

文献标志码: A

妊娠期高血压指的是女性在妊娠期间出现血压升高, 而在妊娠结束后数周内血压恢复至正常水平的

一种妊娠与高血压并存的疾病^[1-2]。妊娠期高血压会危害母婴结局, 母体水肿、胎儿早产、胎儿低体重及围

* 基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(202201020024); 宣城市卫生健康科研项目(XCWJ2023036)。

△ 通信作者, E-mail: 15385305408@163.com。

生期窒息等都是妊娠期高血压常见的不良妊娠结局^[3-4]。目前妊娠期高血压的发病机制尚无定论,主流观点认为是孕妇身体情况、胎儿和胎盘三者之间有关因素综合影响导致^[5-7]。有报道显示,基因突变、家族遗传史、多胎妊娠、大龄妊娠、过于肥胖、凝血功能异常、血栓及血脂异常等都可能为妊娠期高血压发生的危险因素,基因突变是导致妊娠期高血压发生的重要危险因素^[8-10]。有研究显示,人 MTHFR C677 等位基因 T 携带与叶酸摄入后代谢抑制、高同型半胱氨酸(Hcy)血症及高血压发生有关^[11-12]。鉴于关于人 MTHFR C677 基因多态性与妊娠期高血压的深入报道较少,本文对 2022 年 1 月至 2024 年 8 月宣城市中心医院(以下简称本院)住院部门诊收治的 2 163 例孕妇的 MTHFR C677 基因多态性结果、实验室检测指标和临床资料进行回顾性统计分析,并将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院伦理委员会审核通过(伦理审批号:2024090801),并取得所有患者知情同意并豁免批准。对 2022 年 1 月至 2024 年 8 月本院住院部及门诊收治的孕妇临床资料、血液检查指标和妊娠结局等进行回顾性统计分析,共纳入研究对象 2 163 例,其中妊娠期高血压患者 85 例(观察组),非妊娠期高血压孕妇 2 078 例(对照组)。纳入及排除标准:在本院建档的待产期孕妇;临床资料齐全;后期在本院分娩;排除妊娠前具有高血压疾病史和恶性肿瘤疾病史孕妇。妊娠期高血压诊断由临床医生根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》标准进行临床诊断。观察组与对照组临床资料对比见表 1。

1.2 观察指标 本研究的观察指标包括 MTHFR C677 基因多态性检测结果、实验室血液检测指标[D-二聚体、血清总胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、高密

度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、体重指数(BMI)、年龄、家族遗传史、多胎妊娠、妊娠时间和妊娠结局。MTHFR C677 基因型包括 CC(野生型)、CT(杂合突变)和 TT(纯合突变)3 种类型,MTHFR C677 CC 型基因表示亚甲基四氢叶酸还原酶活性正常,MTHFR C677 CT 型表示亚甲基四氢叶酸还原酶活性轻度减弱,MTHFR C677 TT 型表示亚甲基四氢叶酸还原酶活性重度减弱。不良妊娠结局:死胎、流产、孕周不足 37 周的早产儿、小于 2.5 kg 的低体重胎儿、大于 4 kg 的巨大儿、胎儿窒息、胎盘早剥、胎儿先天性异常、正常分娩失败后的剖宫产等。

1.3 统计学处理 本研究数据采用 SPSS26.0 软件进行统计学处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Shapiro-Wilk 检验法对连续性变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用二元 Logistic 回归模型分析妊娠期高血压发生的危险因素,Mantel-Cox 生存分析 MTHFR C677 基因型与不良妊娠结局的关系。检验水准设置为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组临床资料对比 纳入的 2 163 例孕妇中,妊娠期高血压孕妇 85 例,发病率为 3.9%;观察组 MTHFR C677 CC/CT/TT 基因型占比、家族遗传史比例、BMI、妊娠时间、D-二聚体和 TG 水平等指标与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 MTHFR C677 基因频率的 Hardy-Weinberg 遗传学平衡检验 2 163 例孕妇共检出 3 种 MTHFR C677 基因类型,与预计基因频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,具有较高的群体代表性。见表 2。

表 1 观察组与对照组临床资料对比[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	观察组($n=85$)	对照组($n=2\ 078$)	χ^2/t	P
MTHFRC677 基因型				
CC 型	6(7.06)	686(33.01)	25.281	<0.001
CT 型	50(58.82)	969(46.63)	4.872	0.027
TT 型	29(34.12)	423(20.36)	9.355	0.002
年龄(岁)	30.3 $\pm$ 4.5	30.1 $\pm$ 4.5	0.399	0.690
家族遗传史	9(10.59)	112(5.39)	4.179	0.041
多胎妊娠	5(5.88)	136(6.54)	0.059	0.808
BMI(kg/m ²)	29.30 $\pm$ 3.79	26.53 $\pm$ 2.87	8.737	<0.001
妊娠时间(d)	264.16 $\pm$ 11.20	270.02 $\pm$ 12.96	-4.172	<0.001

续表 1 观察组与对照组临床资料对比[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	观察组(<i>n</i> =85)	对照组(<i>n</i> =2 078)	χ^2/t	<i>P</i>
D-二聚体(ug/mL)	1.34±0.57	1.20±0.51	2.428	0.015
TCH(mmol/L)	6.42±1.31	6.07±1.56	1.305	0.192
TG(mmol/L)	4.19±1.48	3.37±1.18	6.334	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.87±0.41	1.95±0.28	−1.738	0.086
LDL-C(mmol/L)	3.18±0.81	3.16±0.74	0.063	0.949

表 2 MTHFR C677 基因频率的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[*n*(%)]

基因型	亚甲基四氢叶酸还原酶活性	总数(<i>n</i>)	实际频数及占比	期望频数及占比	χ^2	<i>P</i>
MTHFR C677 CC 型	正常	2 163	692(31.99)	635(29.36)	4.573	0.102
MTHFR C677 CT 型	轻度减弱	2 163	1 019(47.11)	1 032(47.71)		
MTHFR C677 TT 型	重度减弱	2 163	452(20.90)	496(22.93)		

2.3 二元 Logistic 回归分析研究指标与妊娠期高血压的相关性 将表 1 中差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归模型进行分析,结果显示 MTH-

FR C677 CT 和 TT 型、BMI 指数偏高、D-二聚体和 TG 水平上升均是妊娠期高血压发生的危险因素($P<0.05$),变量赋值方式见表 3、结果见表 4。

表 3 二元 Logistic 回归分析自变量和因变量赋值

变量	类型	名称	赋值
自变量	分类协变量	MTHFR C677 基因型	CC 型=“0”,CT 型=“1”,TT 型=“2”
	分类协变量	家族遗传史	有家族高血压遗传史=“1”,无=“0”
	连续型变量	BMI	原始数据代入模型
	连续型变量	D-二聚体	原始数据代入模型
	连续型变量	TG	原始数据代入模型
因变量	二分类变量	妊娠期高血压发生	妊娠期高血压=“1”,非妊娠期高血压=“0”

表 4 二元 Logistic 回归分析妊娠期高血压发生的危险因素

自变量	β	SE	OR(95%CI)	Wald χ^2	<i>P</i>
MTHFR C677 CT 型	1.075	0.169	2.930(2.104~4.082)	29.320	<0.001
MTHFR C677 TT 型	1.924	0.342	6.762(4.856~9.215)	47.097	<0.001
家族遗传史	0.732	0.366	1.045(0.785~1.679)	1.356	0.245
BMI	0.288	0.038	1.334(1.239~1.437)	15.643	<0.001
D-二聚体	0.405	0.180	1.499(1.053~2.133)	5.048	0.025
TG	0.447	0.074	1.564(1.353~1.808)	36.574	<0.001

2.4 不同 MTHFR C677 基因型孕妇不良妊娠结局发生率比较 统计所有研究对象不良妊娠结局及发生时间,利用 Mantel-Cox 生存曲线对 MTHFR C677 不同基因型孕妇妊娠结局进行分析,结果显示 MTHFR C677 TT 型孕妇不良妊娠结局累积发生风险高于 CT 型孕妇,MTHFR C677 CT 型孕妇不良妊娠结局累积发生风险高于 CC 型孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5、图 1。

表 5 不同 MTHFR C677 基因型孕妇不良妊娠结局发生率比较

基因类型	<i>n</i>	不良妊娠结局发生	χ^2	<i>P</i>
MTHFR C677 CC 型	692	51(7.37) ^{ab}	55.235	<0.001
MTHFR C677 CT 型	1 019	152(14.92) ^{bc}		
MTHFR C677 TT 型	452	95(23.34) ^{ac}		

注:与 MTHFR C677 CT 型比较,^a $P<0.05$;与 MTHFR C677 TT 型比较,^b $P<0.05$;与 MTHFR C677 CC 型比较,^c $P<0.05$ 。

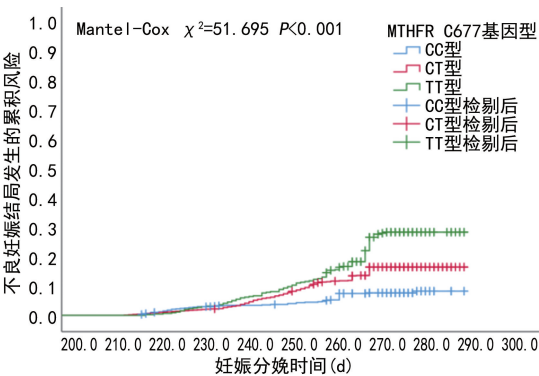


图 1 MTHFR C677 基因型与孕妇发生不良妊娠结局相关性分析的风险函数

3 讨 论

MTHFR 基因即亚甲基四氢叶酸还原酶基因, 定位于人类 1 号染色体长臂的 1P36.3 位置上, 全长 20.374 kb, MTHFR 基因中的 C677T(rs1801133)、A1298C(rs1801131)和 A66G(rs1801934)3 个基因位点突变与人体多种疾病发生有关, 其中 MTHFR C677 等位基因 T 携带会导致亚甲基四氢叶酸还原酶活性降低; MTHFR C677 CT 型人群叶酸代谢能力减少约 35%, TT 型人群叶酸代谢能力减少约 70%^[13-14]。叶酸参与人体多种蛋白质的合成, 在细胞分裂和生长中具有重要作用, 人体无法直接合成叶酸, 只能通过外界摄入后在小肠内吸收储存, 叶酸经人体吸收后在亚甲基四氢叶酸还原酶的作用下被还原成具有生理活性的 N5-甲基四氢叶酸参与嘌呤、嘧啶等物质的合成^[15-16]。Hcy 是一种含巯基氨基酸, 是甲硫氨酸(蛋氨酸)代谢过程中的重要中间产物, 接受 N5-甲基四氢叶酸提供的甲基后重新生成蛋氨酸, 如此形成一个循环过程, 称为蛋氨酸循环^[11]。人体叶酸代谢发生障碍时会导致 N5-甲基四氢叶酸合成不足, 此时 Hcy 向甲硫氨酸转换的代谢途径出现障碍, 血液 Hcy 水平随之上升, Hcy 作为已被证实的心脑血管疾病发生的独立危险因素, 与高血压疾病的发生发展关系密切^[11,17]。血液 D-二聚体水平上升会加速血栓的形成, 阻塞血液正常流通, 其是心脑血管类疾病发生的另一个重要危险因素, 孕妇在妊娠晚期因负荷较大、运动较少血液循环受限, 易造成 D-二聚体水平上升^[18]。孕妇心血管健康状况、凝血功能异常与妊娠期高血压的发生以及妊娠结局都具有关联作用^[19-20], MTHFR C677 等位基因活性降低的孕妇在妊娠中晚期容易发生因 Hcy 和 D-二聚体水平升高相互叠加导致的血压上升, 对母婴发生不良妊娠结局带来风险^[11,21]。

本研究共纳入 2 163 例孕妇, 妊娠期高血压孕妇占比为 3.9%, 这与杨雁鸿等^[22]统计的中国大陆地区

妊娠期高血压发病率(2.9%)相近。本研究结果显示, 妊娠期高血压孕妇 MTHFR C677 等位基因 T 携带率明显高于对照组, 观察组与对照组家族遗传史比例、BMI、妊娠时间、D-二聚体和 TG 水平等比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 提示妊娠期高血压的发病机制较为复杂。本研究对选取样本的基因频率与本市周边地区报道结果^[23]做了比对分析, Hardy-Weinberg 遗传平衡检验显示差异无统计学意义($P>0.05$), 说明本研究纳入的研究对象具有较高的群体代表性。

二元 Logistic 回归分析结果显示, MTHFR C677 等位基因 T 携带、BMI 指数偏高、D-二聚体水平上升都是妊娠期高血压发生的危险因素, 说明妊娠期高血压的发生可能由遗传基因突变、孕妇负荷过大、血液高凝状态等多种因素叠加所导致, 这与其他学者的报道基本一致^[10-11]。对 MTHFR C677 不同基因型孕妇妊娠结局的分析发现, MTHFR C677 等位基因 T 携带数量与不良妊娠结局发生的风险有关; MTHFR C677 TT 型孕妇不良妊娠结局发生风险最高, CT 型次之, CC 型孕妇发生不良妊娠结局的风险较低, 这为孕妇妊娠发生不良妊娠结局的风险预测提供了遗传学参考依据。

ZHANG 等^[24]的研究显示, 采用硫酸镁联(I-A)合硝苯地平(I-A)治疗妊娠期高血压能改善患者糖脂代谢, 有利于降低不良妊娠结局的发生; ZHANG 等^[25]的研究证实硝苯地平(I-A)与小剂量阿司匹林的联合使用对妊娠期高血压患者具有较好的临床疗效, 有助于维持血压稳定, 对其凝血功能和血管内皮功能的稳定具有积极作用, 且具有很高的安全性, 能有效降低不良妊娠结局发生率; KIRKHAM 等^[26]的研究表明对妊娠期高血压患者采取合适的分娩时间和方式有利于降低母婴分娩不良事件的发生风险。最新版指南《围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)》显示, 对于 MTHFR C677 TT 型孕妇可酌情延长孕前叶酸增补时间或增加补充剂量, 对于高 Hcy 血症备孕女性建议每日服用 5 mg 叶酸, 待血 Hcy 水平降至正常水平后再考虑备孕^[27]。目前仍然缺少对 MTHFR C677 不同基因类型孕妇叶酸具体摄入量研究的可靠医学循证。2020 年发布的《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》指出, 长期合理补充叶酸有助于降低心脑血管疾病发生风险, 过量补充叶酸则会掩盖维生素 B₁₂ 缺乏指征, 导致患者发生体内锌缺乏, 孕母过量摄入叶酸会导致因锌缺乏导致胎儿生长受限, 低体重出生儿风险高, 过量摄入叶酸还会增加胎儿神经元发育异常和代谢障碍风险^[28]。

本研究为一项回顾性预分析调研,受本院资料库妊娠期高血压患者样本数量有限、孕妇叶酸服用情况不明确等因素影响,所得结果可能具有一定局限性,随后将通过多中心随机对照研究进一步深入分析,为孕妇精准补充叶酸、预防和治疗妊娠期高血压提供有效的医学证据。

综上所述,MTHFR C677 等位基因 T 携带与妊娠期高血压和不良妊娠结局发生有关。MTHFR C677 等位基因 T 携带孕妇需加强 BMI、Hcy 和 D-二聚体水平监测,以便临床根据 MTHFR C677 基因和血液指标检测结果个体化调整叶酸使用剂量或类型、实施针对性治疗和分娩方案,从而降低不良妊娠结局发生风险。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(3):195-204.

[2] RAO S B, KUYARJI V A. A study on clinical profile of pregnant women with pregnancy induced hypertension [J]. Res J Med Sci, 2024, 18(5): 187-190.

[3] SIRAJUM M, MOSAMMAT A, KHAN M D, et al. Impact of pregnancy induced hypertension on babies [J]. KYAMC J, 2023, 13(4): 204-207.

[4] GHOSH N, DE A, PATRA K K, et al. A study on pregnancy induced hypertension and foeto-maternal outcome in a tertiary care hospital of Eastern India [J]. Eur J Cardio Med, 2024, 14(2): 479-484.

[5] GARAIN P, BARMAN S C, MANDAL P, et al. Comparative study on ultrasonic placental grading among normotensive pregnancy and pregnancy-induced hypertension and its correlation with fetal outcome [J]. Asian J Med Sci, 2024, 15(2): 133-140.

[6] CHEN Y S, FAN Y, PAN X Y, et al. Trophoblast cellular adhesion molecule expression regulated by different genes and their correlation with pregnancy-induced hypertension [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand, France), 2023, 69(12): 26-32.

[7] BARATI M, DEHAGHANI E S, ZARGAR M, et al. Association of preeclampsia, placental pathology, and maternal-fetal features with pregnancy-induced hypertension at different gestational age ranges [J]. Ethiop J Reprod Health, 2024, 16(2): 1-9.

[8] ASHRAF A, HAMEED S, YASMIN, et al. Association of age and parity with pregnancy-induced hypertension [J]. Pak Armed Forces Med J, 2024, 74(3): 740-743.

[9] KUMAR C S, ROY S, AISHWARYA T, et al. Pregnan-

cy-induced hypertension: risk factors and current treatment strategies [J]. Cell, Mol Biomed Rep, 2023, 3(4): 197-204.

[10] PETER B B, OKAFOR U B. Pregnancy-induced hypertension awareness, knowledge and its risk factors: a cross-sectional study [J]. Pak J Med Sci, 2024, 40(4): 629-636.

[11] ZHANG L J, SUN L L, WEI T. Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8253-8261.

[12] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[13] CHEN X, HUANG X, ZHENG C, et al. Using the optimal method-explained variance weighted genetic risk score to predict the efficacy of folic acid therapy to hyperhomocysteinemia [J]. Eur J Clin Nutr, 2022, 76(7): 943-949.

[14] ZHANG Y F, GU C H, LEI Y, et al. Interrelation among one-carbon metabolic (OCM) pathway-related indicators and its impact on the occurrence of pregnancy-induced hypertension disease in pregnant women supplemented with folate and vitamin B12: real-world data analysis [J]. Front Nutr, 2023, 9: 950014.

[15] AL HAGEH C, ALEFISHAT E, GHASSIBE-SABBA-GH M, et al. Homocysteine levels, H-hypertension, and the MTHFR C677T genotypes: a complex interaction [J]. Heliyon, 2023, 9(6): e16444.

[16] 张贞, 陆小琪, 卢晴晴, 等. 湖南地区冠心病患者中医证型与 MTHFR C677T 基因多态性、血浆 Hcy 表达水平关系的探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(2): 134-139.

[17] JIN M, WANG N, LI X, et al. Relationship between MTHFR C677T, homocysteine, and ischemic stroke in a large sample of the Han Chinese population [J]. Medicine, 2022, 101(38): e30562.

[18] KAVAR H R, SHAH P H. Coagulation profile study in pregnancy induced hypertension [J]. BJ Kines, 2023, 15(1): 99-106.

[19] CUI K, HUO H Q, HE H H, et al. Cardiovascular health index scores and pregnancy-induced hypertension: an association study [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(5): 141-145.

[20] ZHANG Y, LI H, GUO W T, et al. Predictive value of coagulation function and D-dimer for pregnancy outcome in pregnancy-induced hypertension [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(2): 1150-1158.

[21] KAPILA G, NITIN J, SOHAN S. Nitroso redox imbalance an important aspect of Pregnancy-induced-hypertension- a case control study [J]. J Cardio Dis Res, 2023, 14

- (5):668-676.
- [22] 杨雁鸿,游顶云,王华平,等. 中国大陆地区孕妇妊娠高血压与早产关联性及其人群归因危险度的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(1):32-39.
- [23] 穆薇智,张蕾. 合肥地区不孕不育患者 MTHFR 基因多态性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):364-367.
- [24] ZHANG X L, CHENG X, YANG T C, et al. Efficacy of magnesium sulfate combined with nifedipine for pregnancy-induced hypertension syndrome and its relation to glucose and lipid metabolism[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(9):5940-5948.
- [25] ZHANG L Y. Evaluation of the efficacy of nifedipine combined with low-dose aspirin in the treatment of pregnancy induced hypertension[J]. Acad J Med Health Sci, 2023, 4(12):50-56.
- [26] KIRKHAM K, TOHILL S, HUTCHEON J A, et al. WILL (When to induce labour to limit risk in pregnancy hypertension): protocol for a multicentre randomised trial[J]. Preg Hypert, 2023;35-42.
- [27] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(5):401-410.
- [28] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J]. 医药导报, 2021, 40(1):1-19.
- (收稿日期:2024-12-29 修回日期:2025-03-03)

• 短篇论著 •

原发性肝细胞癌患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平变化及其与临床特征和预后的关系

李菊香, 王鑫, 宋熙晶, 余小龙
青海省中医院检验科, 青海西宁 810006

摘要:目的 探究原发性肝细胞癌患者血清淀粉样蛋白 A4(SAA4)、C-X-C 趋化因子 5(CXCL5)、异常凝血酶原Ⅱ(PIVKA-Ⅱ)水平变化及其与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2019 年 4 月至 2021 年 4 月在该院接受治疗的 147 例原发性肝细胞癌患者为观察组, 147 例同期体检健康的志愿者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验比较分析原发性肝细胞癌患者生存情况, 多因素 Logistic 回归分析影响原发性肝细胞癌患者预后影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平对肝细胞癌患者预后的预测效能。结果 与对照组相比, 观察组患者血清 SAA4 水平下降($P < 0.05$), CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升($P < 0.05$); 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ表达与原发性肝细胞癌患者 TNM 分期、分化程度和血清甲胎蛋白(AFP)等临床特征有关($P < 0.05$)。与预后良好组相比, 预后不良组患者血清 SAA4 水平下降($P < 0.05$), CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, SAA4 高表达、CXCL5 低表达和 PIVKA-Ⅱ低表达患者 3 年生存率显著高于 SAA4 低表达、CXCL5 高表达和 PIVKA-Ⅱ高表达(Log-rank $\chi^2 = 21.979$ 、18.721、15.364, 均 $P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, CXCL5、PIVKA-Ⅱ是原发性肝细胞癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), SAA4 是保护因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ三者联合预测原发性肝细胞癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.899, 显著大于 SAA4、CXCL5 和 PIVKA-Ⅱ单独预测($Z = 2.044$ 、2.955、2.631, $P = 0.041$ 、0.003、0.009)。结论 原发性肝细胞癌患者血清 SAA4 水平下降, CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升, 三者联合检测对生存预后具有较好的预测价值。

关键词:原发性肝细胞癌; 血清淀粉样蛋白 A4; C-X-C 趋化因子 5; 异常凝血酶原Ⅱ; 生存; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.023

文章编号:1673-4130(2025)12-1531-06

中图法分类号:R735.7; R446.1

文献标志码:A

原发性肝细胞癌是一种起源于肝脏的恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的 90%, 是全球癌症死亡的主要原因之一^[1]。调查发现, 肝炎病毒感染及肝硬化等慢性肝病是引发原发性肝细胞癌的重要因素, 晚期患者常表现为肝部疼痛、消化道及恶性肿瘤造成的全身症状^[2], 对患者及社会造成极大的生活困扰和医疗负

担。由于原发性肝细胞癌早期症状不明显, 许多患者在确诊时已经处于疾病的晚期, 增加了治疗难度且预后较差^[3]。通过找到与原发性肝细胞癌相关的生物标志物, 评估预后, 能够有效提升治疗效果并改善预后。血清淀粉样蛋白 A4(SAA4)属于血清淀粉样蛋白 A 家族, 通过与高密度脂蛋白靶向结合位点参与炎