

[16] HOU R JIANG L, LIU D, et al. Lewis(y) antigen promotes the progression of epithelial ovarian cancer by stimulating MUC1 expression[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(2):293-302.

[17] AHMAD R, ALAM M, HASEGAWA M, et al. Targeting MUC1-C inhibits the AKT-S6K1-eIF4A pathway regulating

TI-GAR translation in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):33-36.

[18] 李程程, 姚舒, 褚然, 等. MUC1 在上皮性卵巢癌中的表达及临床价值[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(4):33-37.

(收稿日期:2021-01-29 修回日期:2021-07-17)

• 短篇论著 •

孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 预测早发型胎儿生长受限最佳分娩时机的临床价值*

王 艳, 焦 波, 文精灵

海南省三亚市妇幼保健院产科, 海南三亚 574000

摘要:目的 筛查孕妇血清中与早发型胎儿生长受限(FGR)有关的细胞因子谱,并探讨血清白细胞介素-6(IL-6)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)与 FGR 胎儿最佳分娩时机的关系。方法 选取 2020 年 4—12 月该院早发型 FGR 的单胎妊娠孕妇 162 例作为 FGR 组,另选取同期 20 例胎儿发育正常妊娠 26~32 周的孕妇作为对照组。方案 1:随机选择 FGR 组与对照组各 20 份血清标本,采用 Bio-Plex Pro 悬液芯片技术检测血清细胞因子谱。方案 2:将 FGR 组其余 142 例孕妇根据分娩时间分为诊断 FGR 2 周内分娩组(102 例)和诊断 FGR 2 周后分娩组(40 例),采用酶联免疫吸附试验检测血清细胞因子水平。采用 Logistic 回归模型分析血清细胞因子对 FGR 分娩时间的影响,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清细胞因子谱预测 FGR 孕妇 2 周内分娩的价值。结果 与 FGR 孕妇分娩时间相关的因素包括羊水过少、子痫前期、胎心监护异常、脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流;血清 IL-6、sVEGFR-1、胎盘生长因子(PLGF)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)、瘦素水平与早发型 FGR 孕妇分娩时机有关($P<0.05$)。与诊断 FGR 2 周后分娩组相比,诊断 FGR 2 周内分娩组孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1、sCD40L、瘦素水平均升高,而血清 PLGF 水平降低($P<0.05$);Logistic 回归模型分析显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 水平升高是早发型 FGR 2 周内分娩的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 单独和联合检测预测 FGR 2 周内分娩的曲线下面积分别为 0.778(95%CI:0.693~0.864)、0.844(95%CI:0.780~0.908)、0.875(95%CI:0.815~0.936)。结论 孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 水平升高分别与羊水过少及子痫前期相关,检测血清 IL-6、sVEGFR-1 水平可以预测早发型 FGR 最佳分娩时机。

关键词:细胞因子谱; 胎儿生长受限; 分娩时间; 相关因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.024

中图法分类号:R714.5

文章编号:1673-4130(2022)01-0113-06

文献标志码:A

胎儿生长受限(FGR)具有较高的死胎或胎儿窒息风险以及较差的围生期结局^[1];FGR 若发生在妊娠 32 周及以前则诊断为早发型 FGR,其与晚发型 FGR 在临床表现、与子痫前期的关系、胎儿结局等方面有所不同^[2]。早发型 FGR 增加了早产胎儿窒息的风险,且更易发生早产并发症,因此,选择最佳分娩时机对于平衡胎儿和新生儿风险至关重要^[3]。目前,对于早发型 FGR 的评估标准尚未达成一致意见,寻找有助于准确识别早发型 FGR 的孕妇在 2 周内分娩风险的血清分子生物标志物尤为重要。早发型 FGR 胎

盘血流灌注明显中断,进而诱导胎盘中凋亡颗粒的大量分泌。此外 FGR 孕妇胎盘膜厚度增加和表面积减少可能导致氧分子在胎盘膜上的扩散受损及分布减少,促使活性氧簇在细胞内毒性积累,进而刺激促炎细胞因子的释放,引起细胞损伤甚至凋亡^[4]。这些潜在的病理改变机制为寻找有效的 FGR 生物标志物提供了理论基础。因此,笔者推测母体血清中的某些细胞因子水平变化可能提示胎儿缺氧或母体子痫前期引起的早发型 FGR。本研究旨在利用悬浮芯片技术分析早发型 FGR 孕妇血清细胞因子谱,并最终筛选可用于

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(813265)。

本文引用格式:王艳,焦波,文精灵. 孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 预测早发型胎儿生长受限最佳分娩时机的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1):113-118.

预测早发型 FGR 孕妇分娩时机的有效因子。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 4—12 月 162 例在本院经产前诊断为早发型 FGR 的单胎妊娠孕妇作为 FGR 组,另外选择 20 例胎儿发育正常的妊娠 26~32 周的孕妇作为对照组。2 组孕妇年龄、孕周相匹配。纳入标准:(1)自然受孕的单胎妊娠;(2)根据 SHINOZUKA 等^[5]报道的公式估计胎儿体质量(包括胎儿双顶叶直径、胎腹围和胎儿股骨长度),以妊娠 26~32 周估计胎儿体质量(EFW)低于同孕龄第 3 百分位数和脐动脉多普勒搏动指数(PI)>95%作为早发型 FGR 的诊断标准;(3)孕妇末次月经时间或孕周明确。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)胎儿存在染色体异常或先天性畸形;(3)合并其他自体免疫性疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤或长期高血压的孕妇;(4)既往有剖宫产或其他生殖系统手术史者;(5)未在本院生产者。本研究方案经本院医学伦理委员会批准,所有孕妇均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在就诊当天采集所有孕妇血液标本 5 mL,置于无菌试管中,4℃以 3 800 r/min 离心 10 min,回收无细胞上清液,-80℃保存待测。

1.2.2 方案 1 随机选择 FGR 组与对照组各 20 份血清标本,采用 Bio-Plex Pro 悬液芯片技术及 Bio-Plex Pro 多重芯片试剂盒检测血清细胞因子谱,方法如下:标准样品和样品使用样品稀释剂稀释。以重组标准品为原料,制备了 8 点标准曲线。将稀释后的标准品、对照组、空白组和待测标本加入到 96 孔板中,把涂层抗体连接到荧光标记的微珠上。将 96 孔板在室温黑暗中恒温孵育 1 h,每个平板洗涤 3 次,每个平板加入一个探测器,平板在室温下摇晃 30 min。在每个孔井里加入链霉亲和素-藻红蛋白,在室温下黑暗中孵化 10 min。微珠被悬浮在 125 μ L 的缓冲液中,利用 Bio-Rad Bio-Plex 200 悬浮芯片系统对其进行量化。采用 Bio-Plex 处理器 6.1 软件对每份标本进行自动分析和处理。采用斜交旋转对血清各细胞因子进行分析,根据细胞因子载荷的强弱推断潜在的与 FGR 相关的细胞因子,选择载荷 ≥ 0.6 或 ≤ -0.6 的细胞因子(载荷范围-1~1,表示与观察变量相关的回归系数)用于 ELISA 试剂盒检测。对于差异有统计学意义($P<0.05$)的细胞因子,用于方案 2 大样本检测。

1.2.3 方案 2 FGR 组剩余标本(142 例)采用 ELISA 检测血清细胞因子水平,包括白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性 Fas 配体(sFasL)、可溶

性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)、胎盘生长因子(PLGF)、瘦素、可溶性 CD40 配体(sCD40L)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)、细胞膜糖蛋白(CD105)、肝素结合 EGF 样生长因子(HB-EGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、血小板衍生生长因子(PDGF)、纤维蛋白溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、可溶性表皮生长因子受体(sEGFR)、血管生成素-2(Ang-2)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF)。

1.2.4 分娩结局及分组 FGR 组均在本院产科行超声检查评估羊水量,每隔 24~72 h 进行脐动脉和静脉导管多普勒超声检查(无或反向舒张末期血流速度),以确定胎儿最佳分娩时间。孕妇入院至少每天进行心电图监测。追踪所有孕妇的分娩结局,将方案 1 及方案 2 中 FGR 孕妇及新生儿均根据分娩时间分为诊断 FGR 2 周后分娩组、诊断 FGR 2 周内分娩组。小于胎龄儿(SGA)为出生体质量低于同胎龄和同性别平均体质量第 10 百分位数的新生儿。严重 SGA 被定义为出生体质量低于同胎龄和同性别第 3 百分位数^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,FGR 各亚组与对照组间两两比较采用 Dunnett- t 检验,2 组独立样本比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归模型分析血清细胞因子对 FGR 分娩时间的影响,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用曲线下面积(AUC)评估血清细胞因子谱预测 FGR 孕妇 2 周内分娩的能力。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 方案 1 孕妇一般资料比较 根据分娩时间,20 例早发型 FGR 孕妇分为诊断 FGR 2 周后分娩组 6 例、诊断 FGR 2 周内分娩组 14 例。诊断 FGR 2 周后分娩组 6 例中,1 例发生子痫前期,1 例在分娩时舒张末期静脉血流速度发生逆转,1 例胎心监护 CTG 异常。诊断 FGR 2 周内分娩组 14 例中,6 例发生子痫前期,其中 1 例出现羊水过少;8 例出现胎儿问题,其中 3 例羊水过少,2 例在分娩时舒张末期静脉血流速度发生逆转,7 例胎心监护 CTG 异常。3 组孕妇年龄、孕前体质量指数(BMI)、初产妇比例、采样孕周及新生儿性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。FGR 孕妇 2 亚组与对照组比较,早发型 FGR 孕妇早产比例、子痫前期比例及新生儿 SGA、严重 SGA 5 min Apgar 评分 <7 分的比例均高于对照组($P<$

0.05),早发型 FGR 孕妇分娩孕周、新生儿出生质量均低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 方案 1 孕妇血清细胞因子分布及血清细胞因子谱分析 采用斜交旋转对血清各细胞因子进行分析,结果显示,IL-6、VEGF-A、IL-8、TNF- α 、sFasL 与羊水过少有关;sVEGFR-1、PLGF、瘦素与子痫前期因素有关;sCD40L、EGF 与胎心监护异常因素有关;IGFBP-1 则与脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流因素有关,见图 1、表 2。

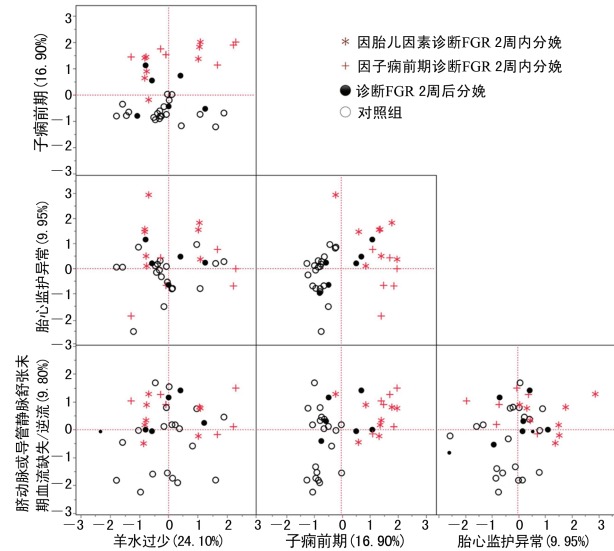


图 1 斜交旋转分析孕妇血清细胞因子谱的因子空间样本图

2.3 方案 1 孕妇血清中与 FGR 分娩因素相关的细

胞因子水平比较 根据细胞因子分析结果,确定了 5 种细胞因子(IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素)与 FGR 分娩因素相关,采用 ELISA 测定这 5 种细胞因子水平,结果显示,诊断 FGR 2 周后分娩组、诊断 FGR 2 周内分娩组、对照组孕妇间血清 IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素水平差异有统计学意义($P<0.05$),其他细胞因子水平在 3 组孕妇间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 方案 2 孕妇一般资料及血清 IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素水平比较 追踪分娩结局,根据分娩时间,将方案 2 中 142 例 FGR 孕妇分为诊断 FGR 2 周后分娩组(40 例)、诊断 FGR 2 周内分娩组(102 例),2 组孕妇年龄、孕前 BMI、初产妇比例、采样孕周、子痫前期比例、新生儿性别比例差异无统计学意义($P>0.05$);与诊断 FGR 2 周后分娩组相比,诊断 FGR 2 周内分娩组血清 IL-6、sVEGFR-1、sCD40L、瘦素水平升高($P<0.05$),而 PLGF 水平则相对降低($P<0.05$),见表 4。

2.5 影响早发型 FGR 2 周内分娩的血清细胞因子的 Logistic 回归模型分析 以分娩时间为因变量,以与 FGR 分娩因素相关的细胞因子为自变量建立 Logistic 回归模型,分析结果显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 水平增高是诊断 FGR 2 周内分娩的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 1 方案 1 孕妇一般资料

组别	<i>n</i>	孕妇年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	孕前 BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	初产妇 [<i>n</i> (%)]	采样孕周 ($\bar{x}\pm s$,周)	分娩孕周 ($\bar{x}\pm s$,周)	早产 [<i>n</i> (%)]
对照组	20	30.50 $\pm$ 4.55	23.64 $\pm$ 3.45	8(40.0)	30.57 $\pm$ 2.30	37.44 $\pm$ 2.58	2(10.0)
诊断 FGR 2 周后分娩组	6	31.67 $\pm$ 4.55	24.17 $\pm$ 4.11	2(33.33)	29.86 $\pm$ 1.78	35.86 $\pm$ 2.70 ^a	4(66.67) ^a
诊断 FGR 2 周内分娩组	14	31.09 $\pm$ 3.59	23.90 $\pm$ 3.58	7(50.0)	30.14 $\pm$ 1.29	31.71 $\pm$ 1.14 ^a	14(100) ^a
<i>F</i> / χ^2		0.202	0.057	0.580	0.398	28.140	27.472
<i>P</i>		0.818	0.945	0.748	0.674	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	子痫前期 [<i>n</i> (%)]	新生儿性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	出生体质量 ($\bar{x}\pm s$,g)	SGA [<i>n</i> (%)]	严重 SGA [<i>n</i> (%)]	5 min Apgar 评分<7 分[<i>n</i> (%)]
对照组	20	0(0.00)	12/8	3 090.00 $\pm$ 812.45	1(5.0)	0(0.0)	0(0.00)
诊断 FGR 2 周后分娩组	6	1(16.67) ^a	3/3	2 133.21 $\pm$ 510.60 ^a	6(100.0) ^a	3(50.0) ^a	0(0.00)
诊断 FGR 2 周内分娩组	14	6(42.86) ^a	8/6	1 451.67 $\pm$ 265.82 ^a	14(100.0) ^a	11(78.57) ^a	3(21.43) ^a
<i>F</i> / χ^2		10.482	0.190	28.210	36.192	23.052	6.023
<i>P</i>		0.005	0.909	<0.001	<0.001	<0.001	0.049

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 血清 IL-6、sVEGFR-1 水平对早发型 FGR 2 周内分娩的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-6、sVEGFR-1 单独预测早发型 FGR 2 周内分娩的

曲线下面积 AUC 分别为 0.778(95%CI:0.693~0.864)、0.844(95%CI:0.780~0.908),最佳临界值分别为 33.875 ng/mL、2 479.09 pg/mL,此时灵敏度

分别为 82.4%、82.4%，特异度分别为 62.5%、70.0%；IL-6、sVEGFR-1 联合预测早发型 FGR 2 周内分娩的 AUC 为 0.875(95%CI:0.815~0.936)，灵敏度为 86.3%，特异度为 75.0%，见图 2。

表 2 方案 1 孕妇血清细胞因子谱斜交旋转分析因子载荷结果

分娩因素	IL-6	VEGF-A	IL-8	TNF- α	sFasL	sVEGFR-1	PLGF
羊水过少	0.89	0.80	0.77	0.72	0.60	0.13	0.03
子痫前期	0.28	0.09	0.24	-0.12	-0.19	0.95	-0.78
胎心监护异常	0.25	-0.18	0.07	-0.20	-0.26	0.35	-0.44
脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流	0.29	0.06	-0.02	-0.01	-0.07	0.13	-0.16

分娩因素	瘦素	sCD40L	EGF	IGFBP-1	CD105	HB-EGF	TGF- α	VEGF-D
羊水过少	-0.18	-0.26	0.40	0.33	0.15	0.18	0.27	0.08
子痫前期	0.74	0.13	0.19	0.32	0.37	0.18	0.24	0.11
胎心监护异常	0.08	0.76	0.72	0.09	0.33	0.05	0.17	0.28
脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流	0.09	0.28	0.30	0.85	0.05	0.07	0.12	0.09

分娩因素	VEGF-C	IL-18	uPA	PDGF	PAI-1	sEGFR	FGF	Ang-2
羊水过少	0.29	0.33	0.20	-0.15	-0.08	-0.16	-0.03	-0.27
子痫前期	0.26	-0.42	-0.15	0.37	-0.21	0.09	-0.16	-0.05
胎心监护异常	0.09	-0.21	-0.08	-0.20	-0.30	-0.18	-0.11	0.25
脐动脉或导管静脉舒张末期血流缺失/逆流	0.18	-0.08	-0.11	-0.15	-0.31	-0.09	0.04	0.10

表 3 方案 1 孕妇血清中与 FGR 分娩因素相关的细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/mL)	sVEGFR-1(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	sCD40L(ng/mL)	瘦素(μ g/mL)
对照组	20	35.79 $\pm$ 5.12	1 449.35 $\pm$ 506.27	233.45 $\pm$ 30.69	0.75 $\pm$ 0.09	22.17 $\pm$ 3.39
诊断 FGR 2 周后分娩组	6	37.64 $\pm$ 6.29	2 350.64 $\pm$ 418.79	210.84 $\pm$ 38.53	1.73 $\pm$ 0.42	25.45 $\pm$ 5.77
诊断 FGR 2 周内分娩组	14	46.80 $\pm$ 7.31	5 982.73 $\pm$ 1 072.35	147.35 $\pm$ 45.87	4.58 $\pm$ 1.17	32.40 $\pm$ 6.73
<i>F</i>		13.770	155.500	21.740	120.500	16.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 方案 2 孕妇一般资料及 IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素水平比较

组别	<i>n</i>	孕妇年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	初产妇 [<i>n</i> (%)]	采样孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	分娩孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)
诊断 FGR 2 周后分娩组	40	30.40 $\pm$ 4.75	23.86 $\pm$ 3.94	23(57.50)	30.21 $\pm$ 1.47	35.56 $\pm$ 2.63
诊断 FGR 2 周内分娩组	102	31.35 $\pm$ 4.23	24.43 $\pm$ 4.35	47(46.08)	29.86 $\pm$ 1.28	31.49 $\pm$ 1.73
<i>t</i> / χ^2		1.192	0.734	1.500	1.442	11.200
<i>P</i>		0.235	0.464	0.221	0.151	<0.001
组别	<i>n</i>	早产 [<i>n</i> (%)]	子痫前期 [<i>n</i> (%)]	新生儿性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	瘦素 ($\bar{x} \pm s$, μ g/mL)
诊断 FGR 2 周后分娩组	40	27(67.50)	10(25.00)	21/19	33.59 $\pm$ 12.30	24.39 $\pm$ 4.55
诊断 FGR 2 周内分娩组	102	102(100.00)	43(42.16)	59/43	47.04 $\pm$ 15.11	29.68 $\pm$ 6.80
<i>t</i> / χ^2		36.491	3.615	0.334	5.092	4.585
<i>P</i>		<0.001	0.057	0.564	<0.001	<0.001

续表 4 方案 2 孕妇一般资料及 IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素水平比较

组别	n	sVEGFR-1[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	PLGF[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	sCD40L($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
诊断 FGR 2 周后分娩组	40	2 038.30(1 525.46, 2 724.90)	201.35(179.42, 245.87)	1.65±0.43
诊断 FGR 2 周内分娩组	102	3 713.77(2 774.31, 5 129.55)	140.50(119.38, 175.40)	3.89±1.14
t/χ ²		-6.365	-6.935	12.120
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 影响早发型 FGR 2 周内分娩的血清细胞因子的 Logistic 回归模型分析

自变量	β	SE	Wald	OR	OR 的 95%CI	P
IL-6	0.095	0.007	8.312	9.273	1.231~46.154	0.001
sVEGFR-1	0.175	0.069	17.220	23.396	12.848~347.312	<0.001
PLGF	0.008	0.010	1.933	0.875	0.196~2.739	0.177
sCD40L	0.235	0.117	2.147	8.699	0.923~28.787	0.076
瘦素	0.140	0.109	1.918	2.251	0.162~7.427	0.182

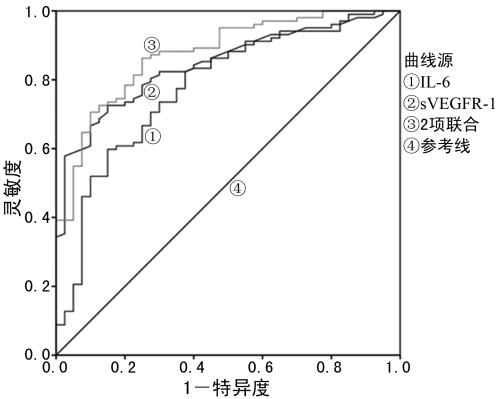


图 2 血清 IL-6、sVEGFR-1 水平预测早发型 FGR 2 周内分娩的 ROC 曲线

3 讨 论

早发型 FGR 是一种常见的产科疾病,其增加了新生儿围生期窒息、死亡等不良结局的风险,还可能并发后遗症,威胁新生儿的长期健康^[7]。同时早发型 FGR 比晚发型 FGR 更易出现因母体血管灌注不良引起的胎盘组织病理学病变,因此,筛查早发型 FGR 并推测其分娩时机具有重要意义^[8]。本研究对不同孕妇的血清细胞因子谱进行分析,在对照组与不同分娩时间的 2 组早发型 FGR 孕妇之间,血清 IL-6、sVEGFR-1、PLGF、sCD40L、瘦素水平差异有统计学意义 ($P<0.05$),因此,本课题组对以上因子采用 Logistic 回归模型进行了分析,结果显示孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 水平升高是早发型 FGR 2 周内分娩的独立影响因素,为预测早发型 FGR 孕妇的分娩时间提供了新的诊断依据。

早发型 FGR 胎儿更易伴有脐血流异常、羊水过少,从而导致胎儿丢失率升高,因此临床对于早发型 FGR 常给予密切的胎儿血流及羊水情况监测,但并不能有效预测分娩时间^[9]。羊水过少极易导致胎儿发

育畸形,是诱发 FGR 的重要因素之一,且多数羊水过少的孕妇分娩孕周要更短。而常见的引起羊水过少的原因有胎膜早破、胎盘血流灌注异常及因胎盘功能差,这些原因致使胎儿水合作用减少、生长迟缓、胎儿尿流减少^[10]。其中细胞因子水平异常是胎膜早破的常见原因,有研究表明,IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平升高会激活溶酶体酶进而破坏胎膜^[11];同时,胎盘血流及功能也与炎症因子水平相关,在 INOUE 等^[12]的研究中,核苷酸结合的寡聚域-1(Nod1)会引起小鼠血管炎症的发展,通过给受孕的 C57BL/6 小鼠注射 Nod1 配体之一的 FK565 可诱导孕鼠胎儿宫内生长受限、死亡,且母体、胎盘和胎儿组织中 IL-6、TNF- α 水平均明显增加,说明激活 Nod1 信号传导可诱导胎儿免疫应答、炎症反应等,进而对胚胎的生长与发育产生不良影响。RAGHUPATHY 等^[13]也发现胎儿宫内生长受限与正常妊娠相比具有更强的促炎倾向性,尤其是对于胎盘供血不足或功能不全的孕妇,炎症相关因子水平升高更明显。此外,本研究结果还显示,诊断 FGR 2 周内分娩的孕妇血清 IL-6 水平比诊断 FGR 2 周后分娩的孕妇更高 ($P<0.05$),提示 IL-6 可能有预测早发型 FGR 分娩时间的重要价值。

子痫前期和 FGR 是 2 种常见妊娠相关并发症,子痫前期孕妇 FGR 发生率为 20%~30%,而在早发型重度子痫前期孕妇中 FGR 发生率可高达 60%^[14]。sVEGFR-1 主要由内皮细胞分泌,在血管生成中扮演重要角色,VAISBUCH 等^[15]对健康孕妇及重度子痫前期、子痫的孕妇 sVEGFR-1 水平进行分析,结果显示,重度子痫前期及子痫孕妇的 sVEGFR-1 水平明显高于健康孕妇,但其二者之间的 sVEGFR-1 水平并无显著差异,故研究者认为子痫与重度子痫前期有相同致病途径,且与 sVEGFR-1 水平相关。sVEGFR-1 通

过结合、抑制 VEGF、PLGF 活性从而达到抗血管生成的作用,同时增强内皮细胞对促炎因子的敏感性,诱发血管炎性反应,已有研究表明 FGR、子痫前期及胎儿死亡的发生均与抗血管生成状态相关^[16-17]。此外,本研究结果中还发现诊断 FGR 2 周内分娩的孕妇血清 sVEGFR-1 水平比诊断 FGR 2 周后分娩的孕妇高($P < 0.05$)。因此,本课题组采用 ROC 曲线分析血清 IL-6、sVEGFR-1 水平对诊断 FGR 2 周内分娩的预测价值,结果说明血清 IL-6、sVEGFR-1 水平对诊断 FGR 2 周内分娩有重要意义。但是本研究也存在一定的局限性:首先,多数孕妇在早发型 FGR 诊断 2 周内分娩,导致 2 组研究队列偏倚;其次,孕妇均由同一所研究中心招募;第三,没有进一步评估早发型 FGR 孕妇血清标志物水平与胎儿体质量之间的相关性。因此,下一步计划进一步扩大样本量,并进行多重生物标志物分析,以提供更具有临床应用价值的信息。

综上所述,IL-6 和 sVEGFR-1 与早发型 FGR 孕妇分娩时间有关,监测孕妇血清 IL-6、sVEGFR-1 水平对预测早发型 FGR 最佳分娩时机有重要价值。

参考文献

- [1] 张志涛,刘彩霞,尹少尉,等.选择性胎儿宫内生长受限诊治及保健指南(2020)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(7):618-625.
- [2] 段涛,杨慧霞,胡娅莉,等.胎儿生长受限专家共识(2019版)[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2019,12(4):78-98.
- [3] NAWATHE A,LEES C. Early onset fetal growth restriction[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 38(1):24-37.
- [4] GUSAR V,GANICHKINA M,CHAGOVETS V,et al. MiRNAs regulating oxidative stress: a correlation with doppler sonography of uteroplacental complex and clinical state assessments of newborns in fetal growth restriction[J]. J Clin Med, 2020, 9(10):3227.
- [5] SHINOZUKA N,OKAI T,KOHZUMA S,et al. Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1987, 157(5):1140-1145.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG practice bulletin No. 204: fetal growth restriction[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(2):e97-e109.
- [7] PELS A,BEUNE I M,VAN WASSENAER-LEEMHUIS A G,et al. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(2):153-166.
- [8] SPINILLO A,GARDELLA B,ADAMO L,et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(12):1585-1594.
- [9] 肖苑玲,潘石蕾,蔡蔚等.早发型、迟发型单胎胎儿生长受限的病因及妊娠结局比较[J].山东医药,2020,60(18):75-77.
- [10] MCCOWAN L M,FIGUERAS F,ANDERSON N H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus and controversy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2S):S855-S868.
- [11] 马小莲,马振飞,赵文斌,等.未足月胎膜早破羊膜腔感染患者 CRP、IL-6、sPLA2、HBD-2 变化及临床意义[J].中华医院感染学杂志,2020,30(9):1432-1435.
- [12] INOUE H,NISHIO H,TAKADA H,et al. Activation of Nod1 signaling induces fetal growth restriction and death through fetal and maternal vasculopathy[J]. J Immunol, 2016, 196(6):2779-2787.
- [13] RAGHUPATHY R,AL-AZEMI M,AZIZIEH F. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012:734865.
- [14] 周颖,汪燕,邱娜璇,等.早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限期待治疗的妊娠结局探讨[J].实用妇产科杂志,2015,31(3):221-224.
- [15] VAISBUCH E,WHITTY J E,HASSAN S,et al. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(2):152-154.
- [16] 金莉娅,李慧敏,吕玲,等.重度子痫前期孕妇血清 VEGF、sFlt-1 及 IGF-1 水平与围生儿结局的关系研究[J].中国妇幼保健,2019,33(9):1977-1979.
- [17] LI Y,LIU J Q. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7):e18897.

(收稿日期:2021-04-31 修回日期:2021-11-12)