

• 论 著 •

血清 kallistatin、Netrin-4 与早发型子痫前期患者外周血 HMGB1-RAGE 信号通路的关系及对妊娠结局的影响^{*}

刘彩茹, 杨丽萍, 张丽娜, 郭依然, 马津津, 冯海芹[△]

河北省邯郸市中心医院产科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨血清人激肽释放酶抑制剂(kallistatin)、轴突导向因子 4(Netrin-4)水平与早发型子痫前期(EOPE)患者外周血高迁移率族蛋白 1(HMGB1)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路的关系及对妊娠结局的影响。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 8 月该院产科收治的 EOPE 患者(EOPE 组, 182 例)及健康孕妇(对照组, 91 例)。比较两组血清 kallistatin、Netrin-4、HMGB1、RAGE、核因子- κ B p65(NF- κ B p65)水平并进行相关性分析。根据 EOPE 患者的妊娠结局分为不良组(52 例)和良好组(130 例), 并对不良妊娠结局的危险因素进行 Logistic 回归分析法。结果 EOPE 组患者血清 kallistatin、Netrin-4 水平低于对照组, HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平高于对照组($P < 0.05$); 血清 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平与 kallistatin、Netrin-4 水平呈负相关($P < 0.05$)。EOPE 组不良妊娠结局发生率为 28.57%, 单因素及多因素 Logistic 回归分析法结果显示, 孕前高体质量指数(BMI)、24 h 尿蛋白定量高水平、血肌酐高水平、D-二聚体高水平、血清 kallistatin 低水平、Netrin-4 低水平均是 EOPE 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 EOPE 患者血清 kallistatin、Netrin-4 与 HMGB1-RAGE 信号通路蛋白表达呈负相关, 孕前高 BMI、24 h 尿蛋白定量高水平、血肌酐高水平、D-二聚体高水平、血清 kallistatin 低水平、Netrin-4 低水平是导致 EOPE 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素。

关键词:子痫前期; 早发型; 人激肽释放酶抑制剂; 轴突导向因子 4; 高迁移率族蛋白 1; 晚期糖基化终末产物受体信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.002

中图法分类号:R714.244

文章编号:1673-4130(2023)07-0775-06

文献标志码:A

Relationship between serum kallistatin, Netrin-4 and peripheral blood HMGB1-RAGE signaling pathway in patients with early-onset preeclampsia and their effect on pregnancy outcome^{*}

LIU Cairu, YANG Liping, ZHANG Lina, GUO Yiran, MA Jinjin, FENG Haiqin[△]

Department of Obstetrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum human kallikrein inhibitor (kallistatin) and axon guidance factor 4 (Netrin-4) and peripheral blood high mobility group box 1 (HMGB1)-receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathway in patients with early-onset preeclampsia (EOPE) and their effect on pregnancy outcome. **Methods** Patients with EOPE (EOPE group, 182 cases) and healthy pregnant women (control group, 91 cases) who were admitted in the Department of Obstetrics in the hospital from September 2019 to August 2021 were selected. The levels of serum kallistatin, Netrin-4, HMGB1, RAGE and nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65) in the two groups were compared and correlation analysis was performed. According to the pregnancy outcome of patients with EOPE, they were divided into poor group (52 cases) and good group (130 cases), and Logistic regression analysis of risk factors for adverse pregnancy outcomes was performed. **Results** The levels of serum kallistatin and Netrin-4 in the EOPE group were lower than those in the control group, and the levels of serum HMGB1, RAGE and NF- κ B p65 were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of serum HMGB1, RAGE and NF- κ B p65 were negatively correlated with the levels of kallistatin and Netrin-4 ($P < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the EOPE group was 28.57%. Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that high BMI in pre-pregnancy, high 24 hours urinary protein quantitative level, high serum creatinine level, high D-dimer level, low serum kallistatin level and low Netrin-4 level were independent risk factors for

^{*} 基金项目:河北省医学科研课题计划项目(20202467);邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083009-9)。

作者简介:刘彩茹,女,主治医师,主要从事围生医学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: a18931051553@126.com。

adverse pregnancy outcomes in patients with EOPE ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum kallistatin and Netrin-4 in the patients with EOPE are negatively correlated with the protein expression of HMGB1-RAGE signaling pathway. High BMI in pre-pregnancy, high 24 hours urine protein level, high serum creatinine level, high D-dimer level, low serum kallistatin level and low Netrin-4 level are independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in patients with EOPE.

Key words: preeclampsia; early-onset; human kallikrein inhibitor; axon guidance factor 4; high mobility group box 1; receptor for advanced glycation end products signaling pathway

子痫前期(PE)是产科常见疾病,临床发病率为 5%~7%,尤其是早发型 PE(EOPE),是妊娠期高血压较为严重的阶段,已成为导致母婴不良妊娠结局的主要原因^[1]。随着我国生育政策的调整及辅助生殖技术的不断发展,高龄产妇逐年增加,EOPE 患者也随之增加。既往多采用及时终止妊娠方式避免孕妇健康受损,但由于 EOPE 发病时孕周过短,极易导致新生儿死亡的严重后果^[2]。因此,尽早明确 EOPE 发病及不良妊娠结局的机制,对临床及早干预有重要指导意义。

EOPE 发病机制十分复杂,近年来有学者认为氧化应激、滋养细胞迁移障碍、微炎症状态、胎盘缺氧缺血等多种机制与 EOPE 发病有关^[3]。研究显示,外周血高迁移率族蛋白 1(HMGB1)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路介导的慢性炎症及过度自身免疫反应在 EOPE 发病和病情进展中起重要作用^[4]。人激肽释放酶抑制剂(kallistatin)是一种激肽释放酶(KLK)结合蛋白,kallistatin 与 KLK 结合后可阻止激肽的生成,阻断 KLK-激肽系统,从而参与调控机体炎症、氧化应激等生物学反应过程^[5]。轴突导向因子 4(Netrin-4)表达于机体多种组织,可引导神经定向生长,已有研究支持将 Netrin-4 作为潜在的血管生成调节标志物,同时 Netrin-4 可抑制巨噬细胞募集过程,参与抑制机体炎症反应^[6]。目前,鲜有关于 kallistatin、Netrin-4 与 EOPE 妊娠结局关系的报道,本研究前瞻性选取的 182 例 EOPE 患者为研究对象,通过检测其血清 kallistatin、Netrin-4 水平,并分析其与 HMGB1-RAGE 信号通路及 EOPE 妊娠结局的关系,旨在为 EOPE 患者早期干预、改善母婴结局提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 8 月本院产科收治的 182 例 EOPE 患者作为 EOPE 组,年龄 21~39 岁,平均(32.55±3.17)岁;孕周 20~34 周,平均(27.50±3.51)周。纳入标准:(1)符合文献[7]中 EOPE 诊断标准;(2)为早发型,确诊孕周早于 34 周;(3)单活胎;(4)入组前未接受治疗;(5)均于本院建档,并拟于本院分娩;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)入组时已明确出现母体或胎儿不良结局,且在确诊 EOPE 48 h 内终止妊娠者;(2)滥用药物、酗酒史者;(3)合并系统性红斑狼疮、慢性肾脏病、原发性高血压等内科原发病者;(4)全身感染性疾病者;(5)依

从性差或交流障碍者;(6)精神病史者。另选取同期年龄、孕周与 EOPE 孕妇匹配的规律产检的 91 例健康孕妇作为对照组,对照组年龄 21~37 岁,平均(31.80±3.24)岁;孕周 20~34 周,平均(27.52±3.44)周。两组患者年龄、孕周差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 kallistatin、Netrin-4 及 HMGB1、RAGE、核因子- κ B p65(NF- κ B p65)水平检测 入组时未治疗前用不含乙二胺四乙酸(EDTA)的真空管采集所有孕妇的外周血 10 mL,离心(3 200 r/min,时间 10 min,半径 11.5 cm),收集上清液,PE 管分装保存于-80℃待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定待测样中 kallistatin、Netrin-4 及 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 的水平,于 Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司)上检测 450 nm 处吸光度值,依据吸光度-浓度标准曲线计算待测样中 kallistatin、Netrin-4 及 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 的水平。Kallistatin ELISA 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司,板内/板间变异系数 $< 9\%/11\%$;Netrin-4 试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司,板内/板间变异系数 $< 10\%$;HMGB1、RAGE ELISA 试剂盒均购自上海西唐生物科技有限公司,HMGB1 灵敏度 < 0.3 ng/mL,板内/板间变异系数均 $< 10\%$;RAGE ELISA 试剂盒灵敏度 3 ng/mL,板内/板间变异系数均 $< 10\%$;NF- κ B p65 ELISA 试剂盒购自杭州齐誉生物科技有限公司,灵敏度 < 0.01 ng/mL,板内/板间变异系数均 $< 10\%$ 。

1.2.2 临床治疗 参照文献[7]中推荐方案干预,期待治疗至 37 0/7 周,血压异常用拉贝洛尔口服,血压 > 160 mm Hg/110 mm Hg 时加用尼卡地平静脉注射降压,硫酸镁解痉,地塞米松促胎肺成熟,依诺肝素钠改善血液循环等对症支持措施,嘱咐合理饮食、安静环境,28 周开始每日监测胎心,每周 1 次无负荷应激试验,常规实验室指标检测。保守治疗目标为血压控制 < 160 mm Hg/110 mm Hg;血小板 $> 100 \times 10^9/L$;肝功能无明显异常(肝酶在正常上限的 2 倍以内);无进行性肾功能异常(血肌酐 $< 106 \mu\text{mol/L}$);无肺水肿及不明原因头痛;无不明原因持续上腹痛;无视听力障碍。未出现上述任一重度 PE 表现则继续期待治

疗,若出现任一重度 PE 表现则从严执行期待方案,经充分评估胎儿无法存活或患者病情恶化则终止妊娠。

1.2.3 随访与分组 依据 PE 风险综合评估(PIERS)^[8]判断母婴不良妊娠结局,包括母体出现心力衰竭、肺水肿、溶血肝功能异常血小板减少(HELLP)综合征等,围生儿出现宫内窘迫或宫内生长受限、眼底出血、宫内死亡等。从入组至随访至分娩后 42 d,根据有无发生不良妊娠结局分为不良组和良好组。

1.2.4 临床资料收集 以查阅病例及发放调查问卷的方式收集 EOPE 孕妇的临床资料,包括年龄、孕前体质质量指数(BMI)、是否规范产检、入组孕周、初产妇、孕次、是否接受辅助生殖技术、前次妊娠有无妊娠高血压疾病史、既往有无高脂血症史及糖尿病史、收缩压、舒张压、治疗时间,记录治疗前常规实验室检查指标,包括血小板计数(参考值 $100\times 10^9/L\sim 300\times 10^9/L$)、白细胞计数(参考值 $4\times 10^9/L\sim 10\times 10^9/L$)、红细胞计数(参考值 $1.0\times 10^{12}/L\sim 5.5\times 10^{12}/L$)、总蛋白(参考值 60~80 g/L)、清蛋白(参考值 33~55 g/L)、血红蛋白(参考值 110~150 g/L)、尿酸(参考值 180~420 mmol/L)、血肌酐(参考值 44~97 $\mu\text{mol/L}$)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)(参考

值 $<40\text{ U/L}$)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)(参考值 5~35 U/L)、24 h 尿蛋白定量(参考值 $<0.15\text{ g/24 h}$)、D-二聚体(参考值 0.2 mg/L)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析及处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 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 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析法分析两计量资料间的相关性,采用 Logistic 回归分析法分析 EOPE 不良妊娠结局的危险因素。校验水准 $\alpha=0.05$,均用双尾检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 EOPE 组血清 kallistatin、Netrin-4 水平比较 EOPE 组患者血清 kallistatin、Netrin-4 水平低于对照组,血清 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 EOPE 组患者血清 kallistatin、Netrin-4 与 HMGB1-RAGE 信号通路相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,血清 kallistatin、Netrin-4 水平与 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平均呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

表 1 对照组与 EOPE 组血清 kallistatin、Netrin-4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	kallistatin	Netrin-4	HMGB1	RAGE	NF- κ B p65
EOPE 组	182	27.11 $\pm$ 8.02	45.50 $\pm$ 9.18	741.69 $\pm$ 114.54	4 307.50 $\pm$ 522.68	4.71 $\pm$ 1.55
对照组	91	36.94 $\pm$ 9.23	93.17 $\pm$ 22.60	50.07 $\pm$ 15.33	1 522.75 $\pm$ 369.08	0.50 $\pm$ 0.11
<i>t</i>		-9.070	-19.339	80.039	50.859	36.459
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 EOPE 组患者血清 kallistatin、Netrin-4 与 HMGB1-RAGE 信号通路蛋白相关性

项目	kallistatin		Netrin-4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HMGB1	-0.411	0.001	-0.318	0.008
RAGE	-0.560	<0.001	-0.475	<0.001
NF- κ B p65	-0.612	<0.001	-0.603	<0.001

2.3 子痫前期妊娠结局情况 EOPE 组母婴总不良妊娠结局发生率为 28.57%(52/182),包括孕妇不良结局 24 例(13.19%)和围生儿不良结局 48 例(26.37%),部分同时合并两种及以上不良妊娠结局。其中孕妇不良结局包括胎盘早剥 12 例、肺水肿 7 例、HELLP 综合征 3 例、胸腔积液及腹水 2 例,均未发生子痫;围生儿不良结局包括胎儿生长受限 19 例、新生儿窒息 10 例、宫内窘迫 4 例、胎儿畸形 1 例、眼底出血 6 例、羊水过少 5 例、脑室内出血 2 例、宫内死亡 1 例;52 例不良妊娠结局中实施剖宫产比例为 7.69%

(4/52),医源性早产或引产比例为 92.31%(48/52),平均分娩孕周(32.50 $\pm$ 3.19)周。对照组母婴不良妊娠结局发生率为 5.49%(5/91),包括胎膜早剥 1 例、宫内窘迫 2 例、巨大儿 2 例;EOPE 组母婴不良妊娠结局发生率高于对照组($P<0.05$)。

2.4 不良组与良好组临床资料比较 不良组孕前 BMI、红细胞计数、尿酸、血肌酐、AST、ALT、24 h 尿蛋白、D-二聚体水平高于良好组,血小板计数、总蛋白、血清 kallistatin 及 Netrin-4 水平均低于良好组($P<0.05$)。见表 3。

2.5 Logistic 回归分析法分析 EOPE 孕妇不良妊娠结局的危险因素 将孕前 BMI、红细胞计数、尿酸、血肌酐、AST、ALT、24 h 尿蛋白、D-二聚体、血小板计数、总蛋白、血清 kallistatin、Netrin-4 纳入 Logistic 多因素回归分析,以之为自变量,均赋值为实测值,以 EOPE 妊娠结局为因变量(不良=1,良好=0),经 Logistic 回归分析法结果显示,孕前高 BMI、24 h 尿蛋白定量高水平、血肌酐高水平、D-二聚体高水平、血清

kallistatin 低水平、Netrin-4 低水平均是 EOPE 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不良组与良好组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	不良组($n=52$)	良好组($n=130$)	$t/\chi^2/U$	P
年龄(岁)				
>35	16(30.77)	26(20.00)	2.427	0.119
≤35	36(69.23)	104(80.00)		
孕前 BMI(kg/m ²)	24.03±3.09	22.34±3.11	3.318	0.001
入组孕周(周)	27.98±3.02	27.31±3.24	1.284	0.201
规范产检	31(59.62)	90(69.23)	1.544	0.214
初产妇	34(65.38)	98(75.38)	1.864	0.173
孕次(次)				
1	30(57.69)	55(42.31)	3.532	0.060
>1	22(42.31)	75(57.69)		
辅助生殖技术	11(21.15)	22(16.92)	0.448	0.503
前次妊娠高血压疾病史	16(30.77)	25(19.23)	2.833	0.092
糖尿病史	5(9.62)	6(4.62)	1.635	0.201
高脂血症史	11(21.15)	14(10.77)	3.380	0.066
收缩压(mm Hg)	161.24±21.35	155.31±21.96	1.659	0.099
舒张压(mm Hg)	101.35±11.24	103.48±10.19	−1.237	0.218
治疗时间(d)	5(2,13)	5(2,11)	1.221	0.222
实验室检查				
血小板计数($\times 10^9/L$)	150.55(130.14,222.25)	177.54(120.75,234.70)	−3.632	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	10.42(6.47,12.38)	9.54(6.16,11.88)	1.734	0.083
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.35±0.87	3.94±0.90	2.803	0.006
总蛋白(g/L)	48.55±5.62	52.16±5.87	−3.793	<0.001
清蛋白(g/L)	26.97±4.15	28.42±5.11	−1.819	0.071
血红蛋白(g/L)	119.67±14.37	123.78±15.90	−1.618	0.107
血尿酸(mmol/L)	5.50±1.13	4.60±1.22	4.589	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	69.87±10.94	65.30±12.01	2.377	0.018
AST(U/L)	38.15±11.02	23.90±8.54	8.373	<0.001
ALT(U/L)	27.69±9.14	23.80±7.95	2.855	0.005
24 h 尿蛋白(g/24 h)	3.52±0.80	1.20±0.75	18.495	<0.001
D-二聚体(mg/L)	2.21±0.68	1.04±0.41	11.593	<0.001
血清 kallistatin(ng/mL)	24.30±6.11	28.23±7.10	−3.505	0.001
血清 Netrin-4(ng/mL)	33.40±7.72	50.34±8.19	−12.810	<0.001

表 4 Logistic 回归分析法分析 EOPE 孕妇不良妊娠结局的危险因素

指标/因素	β	SE	$Wald \chi^2$	P	OR	95% CI
常数	−0.045	0.020	5.305	0.021	—	—
孕前 BMI	0.169	0.057	8.702	0.003	1.184	1.058~1.325
24 h 尿蛋白定量	0.303	0.085	12.728	<0.001	1.354	1.146~1.599
血肌酐	0.091	0.035	6.753	0.009	1.095	1.023~1.173
D-二聚体	0.310	0.082	14.212	<0.001	1.364	1.160~1.602
kallistatin	−0.160	0.063	6.411	0.011	0.852	0.753~0.965
Netrin-4	−0.219	0.059	13.603	<0.001	0.803	0.715~0.902

注:—表示无数据。

3 讨 论

目前,EOPE 是导致母婴不良妊娠结局的重要疾病之一,尤其是由于 EOPE 发病时间早,胎儿发育不

成熟,母体也面临多种妊娠并发症的威胁^[9]。目前临床尚缺乏有效防治 EOPE 的手段,因此该方向成为围生医学研究的重点内容。PE 发病机制复杂,涉及胎

盘因素、免疫炎症状态等多种机制,目前尚未完全定论^[10-11]。根据临床综合评估结果预测 EOE 的临床结局效果并不理想,探讨 EOE 机制并寻找可靠的血清标志物有助于临床正确评估病情,以选择合适时机终止妊娠。Kallistatin 是 KLK-激肽系统中重要调控蛋白,在炎症及血管生成等方面的调控作用受到人们关注^[5,12]。Netrin-4 是一种潜在的血管生成调节标志物,同时参与机体炎症反应^[13],推测其在胎盘血管生成及炎症反应调控中有重要作用。探讨血清 kallistatin、Netrin-4 与 HMGB1-RAGE 信号通路介导的炎症反应有助于明确 EOE 发生和发展机制。

本研究发现,EOPE 组患者血清 kallistatin、Netrin-4 水平低于对照组,HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平均高于对照组,血清 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 水平与 kallistatin、Netrin-4 水平呈负相关,提示孕妇血清 kallistatin 与 Netrin-4 低表达可能参与 EOE 发病,且其机制可能与调控 HMGB1-RAGE 信号通路有关。已有研究发现,kallistatin 的肝素结构域可抑制 HMGB1 与其受体 RAGE 的结合,从而抑制 HMGB1 介导的 NF- κ B p65 炎症反应过程,抑制白细胞介素、肿瘤坏死因子等促炎因子分泌^[14]。另有研究显示,kallistatin 可抑制肿瘤血管炎症,抑制肿瘤血管新生,从而阻断其营养供应^[15]。因此可推测,孕妇外周血 kallistatin 处于低表达状态,通过负调控 HMGB1-RAGE 轴来激活炎症反应,另一方面也可能通过抑制胎盘血管新生,引起胎盘供血供氧不足最终导致 EOE 发生。国外有研究发现,糖尿病视网膜病变患者 Netrin-4 水平异常降低,缺乏 Netrin-4 可导致成人视网膜中单核巨噬细胞数量增加,同时促进血管病理重塑,提示 Netrin-4 具有抑制炎症反应的作用^[16]。另有研究显示,Netrin-4 在妊娠期人胎盘微血管内皮细胞(HPEC)中高表达,促进 HPEC 的增殖、管状形成、迁移、球体发芽等过程,在调节绒毛膜血管生成过程中发挥直接调控作用^[17]。由此可推测,Netrin-4 低表达一方面抑制了胎盘绒毛血管生成,导致胎盘缺氧缺血,另一方面,血管内皮细胞炎症反应被激活,HMGB1 在炎症或缺氧状态刺激下释放,参与调控 EOE 的发生。

EOPE 组母婴总不良妊娠结局发生率为 28.57%,本研究经多因素 Logistic 回归分析法显示,孕前高 BMI、24 h 尿蛋白定量高水平、血肌酐高水平、D-二聚体高水平、血清 kallistatin 低水平、Netrin-4 低水平均是 EOE 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素。既往报道显示,孕前 BMI、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、D-二聚体是 EOE 不良妊娠结局的影响因素^[18-20],与本研究结果相符,这些因素在 EOE 发生和胎盘形成过程中发挥不同程度的调控作用,多种因素共同作用影响 EOE 妊娠结局。有研究发现,子宫内异位症女性卵泡液中 kallistatin 水平较健康者降

低,且可预测体外授精胚胎移植的结局^[21]。EOPE 发病后,机体 kallistatin 低表达,对 HMGB1 与其受体 RAGE 结合抑制不足,从而激活 HMGB1 介导的 NF- κ B p65 炎症反应过程,促炎细胞因子分泌增多,胎盘供血供氧不足,从而导致不良妊娠结局风险增加^[4,22]。Netrin-4 是一种分泌蛋白,分布于血管基层,是调节血管生成的关键蛋白。有研究证实,Netrin-4 可促进内皮祖细胞的增殖、趋化迁移及旁分泌效应,从而促进后肢缺血小鼠模型血管损伤部位新生血管形成和修复过程,此项证据为 Netrin-4 在血管依赖性疾病中的治疗提供了理论基础^[23]。胎盘血管生成受阻是 EOE 重要病理表现,血清 Netrin-4 低水平不利于胎盘新生血管生成,加重母胎营养及氧交换障碍,从而导致胎儿功能发育不良、宫内窘迫等不良妊娠结局的发生。

综上所述,EOPE 患者血清 kallistatin、Netrin-4 异常低表达,且二者与 HMGB1-RAGE 信号通路蛋白表达呈负相关,血清 kallistatin、Netrin-4 低水平是导致 EOE 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素,其机制可能与二者可负向调控 HMGB1-RAGE 信号通路介导的机体炎症反应有关,但其具体机制仍需要进一步研究证实。本研究为 EOE 的发生和发展提供了可靠的血清标志物,并且初步探讨相关机制,有助于临床正确评估病情,改善妊娠结局。但本研究由于是单中心、小样本研究,可能结果存在偏倚,在下一步应开展多中心、大样本临床研究,验证本研究结果的可靠性。

参考文献

- [1] HARMON A C, CORNELIUS D C, AMARAL L M, et al. The role of inflammation in the pathology of pre-eclampsia[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(6):409-419.
- [2] XU F, YANG S, LIU Y, et al. Placental pathology and neonatal outcomes in pre-eclampsia with gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(7):1149-1154.
- [3] JUNG E, ROMERO R, YEO L, et al. The etiology of pre-eclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S):S844-S866.
- [4] 王蕊,魏莉,卢洪涛,等. HMGB1-RAGE 信号通路和子痫前期发病机制相关性分析[J]. 河北医学, 2021, 27(10):1612-1615.
- [5] 何梦梅,于靖. 激肽释放酶结合蛋白 KBP 在炎症中的作用机制及研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(18):3268-3271.
- [6] CAO B, MENG X, FU Y, et al. Neuron-derived netrin-1 and netrin-4 proteins are additional effective targets in diabetic retinopathy beyond VEGF[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(8):8174-8186.
- [7] 杨怡珂,漆洪波. 美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读(第一部分)

[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(8): 895-899.

[8] YEN T W, PAYNE B, QU Z, et al. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk) study[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(8): 803-809.

[9] 黄莺, 隋霜, 宋晓平, 等. 早发型子痫前期不良妊娠结局影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(2): 78-81.

[10] 李菲, 杨文婷, 胡利娟, 等. 硫酸镁联合小剂量阿司匹林治疗子痫前期效果及子宫动脉血流、胎盘 VEGF、MMP-9 表达影响研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(22): 4387-4391.

[11] 段玉萍, 钟丽丽, 洪茂, 等. 白细胞介素-6、微小 RNA-210 与子痫前期的相关性及其临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2607-2610.

[12] 詹丽君. Kallistatin 的生物学作用及机制研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(2): 319-323.

[13] HAN Y, SHAO Y, LIU T T, et al. Therapeutic effects of topical netrin-4 in a corneal acute inflammatory model[J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8(2): 228-233.

[14] 黄恺飞. NF- κ B-p65 信号分子参与重组蛋白药物 Kallistatin 抑制人脐静脉内皮细胞侵袭作用[J]. 生物学杂志, 2015, 32(3): 4-8.

[15] QU W, ZHAO J, WU Y, et al. Recombinant adeno-associated virus 9-mediated expression of kallistatin suppresses lung tumor growth in mice[J]. Curr Gene Ther, 2021, 21(1): 72-80.

[16] CRESPO-GARCIA S, REICHHART N, WIGDAHL J, et al. Lack of netrin-4 alters vascular remodeling in the retina[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(10): 2179-2184.

[17] DAKOUANE-GIUDICELLI M, BROUILLET S, TRABOULSI W, et al. Inhibition of human placental endothelial cell proliferation and angiogenesis by netrin-4[J]. Placenta, 2015, 36(11): 1260-1265.

[18] 苗晓. 早发型子痫前期期待治疗对围生儿结局影响因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 465-468.

[19] CHAEMSAITHONG P, SAHOTA D S, POON L C. First trimester preeclampsia screening and prediction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1071-S1097.

[20] 季燕雯, 陈先侠, 王海霞, 等. 早发型子痫前期不良妊娠结局的影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1590-1594.

[21] MAO Y, ZHAN S, QIAO J, et al. Kallistatin in follicular fluid of women with endometriosis and its correlation with IVF outcome[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(12): 1102-1106.

[22] GÜRALP O, TÜTEN N, GÖK K, et al. Serum kallistatin level is decreased in women with preeclampsia[J]. J Perinat Med, 2020, 49(1): 60-66.

[23] LEE N G, JEUNG I C, HEO S C, et al. Ischemia-induced Netrin-4 promotes neovascularization through endothelial progenitor cell activation via Unc-5 Netrin receptor B[J]. FASEB J, 2020, 34(1): 1231-1246.

(收稿日期: 2022-06-25 修回日期: 2022-11-20)

(上接第 774 页)

[5] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.

[6] 卢春容, 房宏霞, 陆普选, 等. WHO 2021 年全球结核病报告: 全球与中国关键数据分析[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 368-372.

[7] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.

[8] 黄毅, 党丽云, 郭琪, 等. 全血 γ -干扰素释放试验对结核病与恶性肿瘤患者检测结果的比较研究[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(7): 774-777.

[9] 王前, 李涛, 杜昕, 等. 2015—2019 年全国肺结核报告发病情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(2): 107-112.

[10] GONCALVES B, LAMBERT S R, BORGES M A, et al. Systematic review with meta analyses and critical appraisal of clinical prediction rules for pulmonary tuberculosis in hospitals[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36(2): 204-213.

[11] CHEN Z, LIU Q, SONG R, et al. The association of glycemic level and prevalence of tuberculosis: a meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 123.

[12] 吕霞丽, 林婷婷, 高静韬, 等. 外周血单核细胞相关指标联合 T-SPOT. TB 辅助诊断涂阴肺结核的临床价值探讨[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(24): 1841-1847.

[13] RAKOTOSAMIMANANA N, RICHARD V, RAHARI-MANGA V, et al. Biomarkers for risk of developing active tuberculosis in contacts of TB patients: a prospective cohort study[J]. Eur Respir J, 2015, 46(4): 1095-103.

[14] NARANBHAI V, HILL A V, ABDOOLKARIM S S, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV infected adults initiating antiretroviral therapy[J]. J Infect Dis, 2014, 209(4): 500-509.

[15] 黄平, 李玉红, 刘汉芸, 等. 单核细胞与淋巴细胞比值及预后营养指数对菌阴肺结核的辅助诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 93-97.

[16] GELAW Y, GETANEH Z, MELKU M. Anemia as a risk factor for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Health Prev Med, 2021, 26(1): 13.

[17] JIA H, ZHANG L, WANG B. The value of combination analysis of tumor biomarkers for early differentiating diagnosis of lung cancer and pulmonary tuberculosis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(5): 645-649.

[18] 张君国, 张雯, 王买红, 等. 肺癌合并肺结核的临床特征分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(3): 271-274.

(收稿日期: 2022-07-04 修回日期: 2022-12-25)