

• 论 著 •

子痫前期患者血浆载脂蛋白 C-3 表达水平及临床意义

王文蓉¹, 张崇媛², 李 飞³

1. 荆州市第三人民医院妇产科, 湖北荆州 434002; 2. 湖北省荆州市中心医院妇科, 湖北荆州 434020;

3. 荆州市第一人民医院急诊科, 湖北荆州 434000

摘要:目的 分析子痫前期(PE)患者血浆载脂蛋白 C-3(ApoC-3)表达水平及临床意义。方法 将 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在荆州市第三人民医院接受常规产检并分娩的 104 例 PE 患者分为轻度子痫前期组(mPE 组, 54 例)、重度子痫前期组(sPE 组, 50 例), 另将同期年龄和孕周匹配的 30 例健康孕妇作为对照组。比较 3 组血浆 ApoC-3 及其他血生化指标水平。采用多因素线性回归分析 ApoC-3 等指标对 PE 患者病情的影响, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 ApoC-3 水平对 PE 发生和发展的预测价值。结果 sPE 组、mPE 组血浆 ApoC-3 水平显著高于对照组, sPE 组血浆 ApoC-3 水平显著高于 mPE 组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 3 组血肌酐(Scr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素线性回归分析显示, ApoC-3 与 Scr、CRP、PLT、PT、Fib、D-D 均是 PE 患者病情的影响因素($P < 0.05$); ApoC-3 预测 PE 发生和发展的曲线下面积(AUC)分别为 0.981、0.784。结论 PE 患者血浆 ApoC-3 水平较高, 其水平与 PE 患者病情严重程度密切相关, 可作为 PE 发生、发展的预测指标。

关键词:子痫前期; 载脂蛋白 C-3; 血浆; 生化指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.020

中图法分类号: R446.11; R714.24+5

文章编号: 1673-4130(2023)09-1251-04

文献标志码: A

Expression level and clinical significance of plasma ApoC-3 in patients with preeclampsia

WANG Wenrong¹, ZHANG Chongyuan², LI Fei³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Jingzhou Third People's Hospital, Jingzhou, Hubei 434002, China; 2. Department of Gynecology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434020, China; 3. Emergency Department, Jingzhou First People's Hospital, Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract: **Objective** To analyze expression level and clinical significance of plasma apolipoprotein C-3 (ApoC-3) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 104 PE patients who received routine prenatal examination and delivered in Jingzhou Third People's Hospital from January 2017 to December 2020 were divided into mild preeclampsia group (mPE group, 54 cases) and severe preeclampsia group (sPE group, 50 cases). Meanwhile, 30 healthy pregnant women were selected as the control group. Plasma ApoC-3 level and other blood biochemical indexes were compared among the three groups. Multivariate linear regression was used to analyze the influence of ApoC-3 and other indicators on the disease of PE patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of ApoC-3 level on the occurrence and development of PE. **Results** Plasma ApoC-3 levels in sPE group and mPE group were significantly higher than those in the control group, and plasma ApoC-3 level in sPE group was significantly higher than that in mPE group ($P < 0.001$). There were statistically significant differences among the three groups in serum creatinine (Scr), alanine aminotransferase (ALT), C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib) and D-dimer (D-D) ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that ApoC-3, Scr, CRP, PLT, PT, Fib and D-D were all factors affecting the disease condition of patients with PE ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of ApoC-3 for predicting the occurrence and development of PE were 0.981 and 0.784 respectively. **Conclusion** The level of plasma ApoC-3 in patients with PE is high, and it is closely related to the severity of PE, which can be used as a prediction index for the occurrence and development of PE.

Key words: preeclampsia; apolipoprotein C-3; plasma; biochemical indexes

作者简介: 王文蓉, 女, 副主任医师, 主要从事妇产科临床研究。

子痫前期(PE)是指妊娠 20 周后出现新发高血压、蛋白尿或其他系统损害的母体综合征。PE 作为母婴围生期死亡的主要原因之一,其病因至今仍未完全阐明^[1-2]。随着临床研究不断深入,脂肪酸氧化、脂代谢异常在 PE 发病中的作用引起临床关注^[3-4]。载脂蛋白 C-3(ApoC-3)主要由肝脏分泌,富含甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白(HDL),在空腹及餐后脂蛋白运输中发挥重要作用,ApoC-3 可通过抑制脂蛋白脂酶(LPL)提升血浆中 TG 及极低密度脂蛋白(VLDL)浓度,临床已证实 ApoC-3 与代谢综合征、高甘油三酯症、胰岛素抵抗等有密切关系^[5]。本研究分析 ApoC-3 在确诊为 PE 的孕妇中的表达水平及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在荆州市第三人民医院(以下简称本院)接受常规产检并分娩的孕妇纳入研究。纳入标准:(1)年龄 20~47 岁;(2)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2012)》^[6] PE 诊断标准;(3)在本院进行常规产检;(4)自然受孕、单胎妊娠;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并心脏病、糖尿病等慢性病史;(2)合并胎膜早破、早产等急慢性感染性疾病;(3)胎儿畸形;(4)既往有吸烟、酗酒等不良嗜好史。按纳入、排除标准获取 104 例孕 20 周后确诊为 PE 的患者,其中轻度子痫前期(mPE)54 例(mPE 组),重度子痫前期(sPE)50 例(sPE 组)。另选取同期在本院接受常规产检并分娩的 30 例健康孕妇作为对照组。mPE 组年龄(29.57 ± 3.47)岁,入组时孕周(30.45 ± 4.01)周;sPE 组年龄(31.04 ± 3.09)岁,入组时孕周(31.12 ± 4.17)周;对照组年龄(29.63 ± 3.82)岁,入组时孕周(30.00 ± 4.01)周。3 组入组时年龄、孕周比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理委员会审核通过(审批

号:201612E3),所有患者及其家属知情,并签署知情同意书。

1.2 方法 采集各组研究对象晨间空腹静脉血 6 mL,PE 患者采血时间为确诊为 PE 时。应用双抗体夹心法测定血浆 ApoC-3 水平,严格参照试剂盒指南准备试剂、样本及标准品,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。应用酶标仪检测 450 nm 波长下的吸光度(A)值,采用标准曲线计算血浆 ApoC-3 水平。血肌酐(Scr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)等其他血生化指标采用希森美康 XT-2000i 全自动血液分析仪、奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;ApoC-3 水平与子痫前期病情的关系采用线性回归分析,ApoC-3 对 PE 发生、发展的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血浆 ApoC-3 水平及其他血生化指标比较 3 组 ApoC-3 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较显示,mPE 组、sPE 组血浆 ApoC-3 水平显著高于对照组,sPE 组血浆 ApoC-3 水平显著高于 mPE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Scr 等其他血生化指标中,3 组 PT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组 Scr、ALT、CRP、PLT、TT、APTT、Fib、D-D 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=30$)	mPE 组($n=54$)	sPE 组($n=50$)	<i>F</i>	<i>P</i>
ApoC-3($\mu\text{g/mL}$)	78.90 ± 10.63	114.27 ± 14.87^a	130.69 ± 17.08^{ab}	112.933	<0.001
Scr($\mu\text{mol/L}$)	73.96 ± 4.98	93.91 ± 10.37^a	114.11 ± 13.64^a	130.970	<0.001
ALT(U/L)	29.01 ± 6.50	36.07 ± 10.02^a	44.41 ± 13.26^a	20.093	<0.001
CRP(mg/L)	2.32 ± 0.52	5.85 ± 1.36^a	7.26 ± 2.31^a	82.395	<0.001
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	202.99 ± 7.19	172.42 ± 11.53^a	140.54 ± 8.15^{ab}	418.274	<0.001
TT(s)	15.74 ± 0.17	15.75 ± 0.29^a	15.94 ± 0.35^{ab}	6.401	0.003
PT(s)	11.43 ± 1.25	11.26 ± 1.54	11.02 ± 1.75	0.682	0.513
APTT(s)	31.55 ± 0.53	28.95 ± 0.75^a	27.85 ± 0.41^{ab}	360.341	<0.001
Fib(g/L)	4.44 ± 0.10	3.60 ± 0.26^a	3.27 ± 0.22^{ab}	263.702	<0.001
D-D($\mu\text{g/mL}$)	1.22 ± 0.11	1.89 ± 0.44^a	3.88 ± 0.51^{ab}	447.440	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 mPE 组比较,^b $P < 0.05$ 。

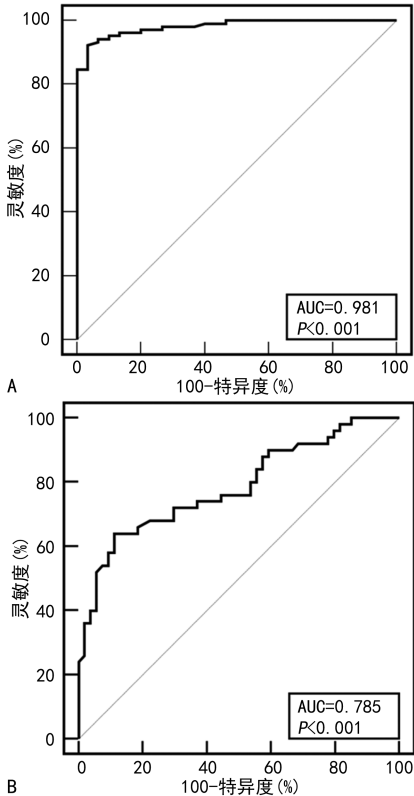
2.2 ApoC-3 水平与子痫前期病情的单因素及多因素线性回归分析 以病情(健康=0、mPE=1、sPE=2)为因变量,以连续变量 ApoC-3、Scr、ALT、CRP、PLT、PT、TT、APTT、Fib、D-D 为协变量行线性回归分析,ApoC-3、Scr、CRP、PLT、PT、Fib、D-D 均是子痫前期患者病情的影响因素,多重共线性检验的方差膨胀因子(VIF)为 1.211~5.268。见表 2。

2.3 ApoC-3 对 PE 发生、发展的预测价值 以 ApoC-3 为检验变量,分别以 PE 发生(健康=阴性、mPE、sPE=阳性)、PE 病情(mPE=阴性、sPE=阳

性)为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示 ApoC-3 预测 PE 发生的 AUC 为 0.981(95%CI:0.964~0.999),约登指数为 0.889,最佳 cut-off 值为 97.6 $\mu\text{g/mL}$,其预测 PE 发生的灵敏度、特异度分别为 92.31%、96.67%(图 1A)。ApoC-3 预测 PE 发展的 AUC 为 0.785(95%CI:0.697~0.874),约登指数为 0.528,最佳 cut-off 值为 126.8 $\mu\text{g/mL}$,其预测 PE 发展的灵敏度、特异度分别为 64.00%、88.89%(图 1B)。

表 2 ApoC-3 水平与 PE 病情的单因素线性回归分析

项目	回归系数	误差	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	VIF
ApoC-3	0.003	0.001	0.277	3.191	0.002	2.553
Scr	0.003	0.001	0.238	2.722	0.007	2.114
ALT	0.002	0.001	0.156	1.756	0.082	1.448
CRP	0.016	0.008	0.181	2.045	0.043	2.677
PLT	-0.007	0.001	-0.476	-6.009	<0.001	5.113
TT	-0.014	0.040	-0.032	-0.355	0.723	1.162
PT	0.005	0.008	0.055	0.606	0.545	1.052
APTT	-0.127	0.019	-0.522	-6.781	<0.001	5.268
Fib	-0.219	0.055	-0.335	-3.946	<0.001	4.841
D-D	0.165	0.021	0.583	7.966	<0.001	3.875



注:A为 ApoC-3 预测 PE 发生的 ROC 曲线;B为 ApoC-3 预测 PE 发展的 ROC 曲线。

图 1 ApoC-3 预测 PE 发生和发展的 ROC 曲线

3 讨论

PE 占全部妊娠期并发症的 2%~8%,作为妊娠期特有疾病,PE 可累及多个系统,可引发子痫、卒中等多种严重并发症,具有高围生期死亡风险,而且缺少明确的预防措施^[7-8]。当前反映临床症状严重度的指标主要有收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、24 h 尿蛋白等,既往报道显示,与健康孕妇相比,PE 孕妇的 SBP、DBP、MAP、24 h 尿蛋白明显更高,且 sPE 孕妇的 SBP、DBP、MAP、24 h 尿蛋白又明显高于 mPE 组^[9-10],但上述指标异常用于预测 PE 发生或 PE 病情进展的时效性欠佳,当指标出现异常时已发生 PE 或已进展为 sPE。因此,探讨预测 PE 发生、发展的可靠血清标志物十分必要。ApoC-3 是一种水溶性、低相对分子质量的蛋白质,作为人类血浆中含量最高的 C 族载脂蛋白,其可结合转运脂质及稳定脂蛋白结构,调节脂蛋白代谢关键酶的活性,并参与脂蛋白受体的识别作用,在脂蛋白的代谢中发挥着举足轻重的作用^[11-12]。有研究显示,ApoC-3 可作为心血管疾病中动脉粥样硬化的生物标志物,薛婷等^[13]报道 ApoC-3 与急性缺血性脑卒中患者美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分密切相关,且对预测急性缺血性脑卒中(ACIS)病情严重程度同样有着良好的灵

敏度及特异度(75.70%、60.00%)。FLOOD-NICHOL 等^[14]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测孕妇妊娠早期血浆 ApoC-2/ApoC-3, 结果发现, mPE 患者血浆 ApoC-2/ApoC-3 显著高于健康及妊娠期高血压孕妇, 并认为这一比值可有效预测妊娠合并 mPE。但目前关于 ApoC-3 在 PE 中的表达及临床意义的报道较为少见。

本研究结果显示, 与对照组比较, mPE 组、sPE 组患者血浆 ApoC-3 水平明显更高, 而 sPE 组患者血浆 ApoC-3 又明显高于 mPE 组, 提示 PE 患者血浆 ApoC-3 存在高表达, 且其水平随着病情严重程度增加而上升。本研究进一步对 3 组其他血清生化指标进行比较, 结果显示, 3 组 PT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 Scr、ALT、CRP、PLT、TT、APTT、Fib、D-D 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其中 mPE 组、sPE 组 Scr、ALT、CRP 均显著高于对照组, 且 sPE 组 Scr、ALT、CRP 均显著高于 mPE 组; 提示 PE 患者或存在一定肝、肾功能异常及炎症反应, 且 sPE 患者上述功能异常及炎症反应更为显著。在凝血指标方面, mPE 组、sPE 组 PLT、APTT、Fib 均显著低于对照组, TT、D-D 显著高于对照组, 且 sPE 组 PLT、APTT、Fib 均显著低于 mPE 组, TT、D-D 显著高于 mPE 组, 提示 PE 患者处于高凝状态, 且 sPE 患者高凝状态更为显著。本研究结果与张岩等^[15]的报道中的妊娠期女性本身处于高凝状态, PE 患者则多表现为凝血功能异常加重的结论吻合。本研究通过多因素线性回归分析发现, ApoC-3、Scr、CRP、PLT、PT、Fib、D-D 均与 PE 的发生、发展密切相关, 共线性诊断 VIF 为 1.211~5.268, 提示模型不存在多重共线性。由此可见, PE 患者血浆 ApoC-3 不仅与 PE 发生密切相关, 与 PE 疾病进展也存在显著关联, 或可作为预测 PE 发生与进展的可靠指标。本研究进一步绘制 ROC 曲线, 结果显示, ApoC-3 预测 PE 发生的 AUC 较高, 而用于预测 PE 发展, ApoC-3 的 AUC 相对较小。

综上所述, PE 患者血浆 ApoC-3 水平明显升高, 且 mPE 患者 ApoC-3 水平升高更为显著, ApoC-3 水平与病情密切相关, 对 PE 发生、发展有一定预测价值。但本研究样本仅为一个医院的 PE 患者, 未来将进一步分析多个医院 PE 患者的妊娠结局数据, 深入探讨血浆 ApoC-3 水平对 PE 患者的临床价值。

参考文献

[1] MOHSENI Z, SPAANDERMAN M E, OBEN J, et al. Cardiac remodelling and preeclampsia: an overview of overlapping circulating miRNAs[J]. *Ultrasound Obstet*

Gynecol, 2018, 52(3):310-317.

- [2] DUSSE L M S, GODOI L C, ALPOIM P N, et al. FⅢa-antithrombin levels in early and late preeclampsia[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 474:67-69.
- [3] 郭晓蒙, 蒋荣珍. 肥胖相关脂代谢异常与子痫前期的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(8):175-177.
- [4] 杨慧丽, 程玉敏. 妊娠期高血压疾病大鼠 PLGF、FABP4 及 miRNA-181a 与胎盘脂代谢的关系[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(12):1544-1548.
- [5] BRISBOIS C A, LEE J C. Apolipoprotein C-Ⅲ nanodiscs studied by site-specific tryptophan fluorescence[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(35):4939-4948.
- [6] 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(2012 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(6):476-480.
- [7] PRINS J R, VAN DER HOORN M L P, KEIJSER R, et al. Higher decidual EBI3 and HLA-G mRNA expression in preeclampsia: cause or consequence of preeclampsia[J]. *Hum immunol*, 2016, 77(1):68-70.
- [8] MONTAGNANA M, DANESE E, LIPPI G, et al. Blood laboratory testing for early prediction of preeclampsia: chasing the finish line or at the starting blocks[J]. *Ann Med*, 2017, 49(3):240-253.
- [9] 关键, 郑晚霞, 叶定慈. 子痫前期孕妇动态血压与随机尿蛋白肌酐比、肾功能的关系[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(21):3593-3595.
- [10] 陈艳, 杨柳, 张云珠, 等. 血清 IFIP-16、tTG 水平与子痫前期孕妇血压和尿蛋白的关系及其诊断价值[J]. *海南医学*, 2020, 31(5):593-596.
- [11] DEL GOBBO L C, FALK M C, FELDMAN R, et al. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(6):1347-1356.
- [12] 刘非, 龙燕, 韩梦如, 等. 载脂蛋白 C4 在妊娠期高血压疾病内皮细胞损伤中的作用[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(8):640-644.
- [13] 薛婷, 李福军, 李丽, 等. 载脂蛋白 C3 对急性缺血性脑卒中严重程度的评价及预测价值的研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2016, 11(10):978-981.
- [14] FLOOD-NICHOLS S K, STALLINGS J D, GOTKIN J L, et al. Elevated ratio of maternal plasma ApoC Ⅲ to ApoC Ⅱ in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(5):493-502.
- [15] 张岩, 刘彤, 高漫, 等. 肌动蛋白清除系统与凝血: 纤溶系统在子痫前期患者外周血中的变化[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(10):926-929.

(收稿日期:2022-07-18 修回日期:2023-02-05)