

• 论 著 •

子痫前期患者胎盘中 EG-VEGF 及其 PROKR1 和 PROKR2 的表达情况*

李 琼,王永红,刘 森,张桂玲,陈 瑶,赵晨阳[△]

郴州市第一人民医院/湘南学院第一附属医院妇产科,湖南郴州 423000

摘要:**目的** 探讨子痫前期(PE)患者血清、胎盘中内分泌腺源性血管内皮生长因子(EG-VEGF)、前动力蛋白 1(PROK1)、前动力蛋白 2(PROK2)的表达情况及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 100 例 PE 患者作为研究组,依据病情严重程度分为轻度组和重度组,各 50 例。同时,选取同期行剖宫产手术的 50 例健康孕妇作为对照组。比较两组临床指标[γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿酸(UA)、收缩压、舒张压、血小板计数、新生儿体重、螺旋动脉管壁厚度、螺旋动脉管腔面积、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)]。对比分析不同组、不同病情严重程度患者血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平。采用免疫组化法检测两组胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 阳性表达率,分析研究组血清各指标与临床特征、病情严重程度相关性,以及检测不同新生儿结局的孕妇血清中各指标水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清各指标水平对 PE 的诊断价值。**结果** 与对照组比较,研究组收缩压、舒张压、血小板计数、螺旋动脉管壁厚度升高,GGT、LDH、UA、ALT、AST、MDA 水平升高,新生儿体重、螺旋动脉管腔面积降低,BUN、SOD 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,研究组血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平降低($P<0.05$),且其水平与新生儿体重、螺旋动脉管腔面积、BUN、SOD 呈正相关,而与收缩压、舒张压、螺旋动脉管壁厚度、GGT、LDH、ALT、MDA、病情严重程度呈负相关($P<0.05$)。研究组 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 阳性表达率低于对照组($P<0.05$);研究组发生新生儿不良结局的孕妇血清中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平低于对照组($P<0.05$)。EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 联合诊断 PE 的曲线下面积大于单项诊断($P<0.05$)。**结论** PE 患者血清、胎盘中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 呈低表达,且与临床特征、病情严重程度、新生儿不良结局存在相关性,联合检测其水平可提高 PE 的诊断效能。

关键词:子痫前期; 内分泌腺源性血管内皮生长因子; 前动力蛋白 1; 前动力蛋白 2; 不良结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.012 **中图法分类号:**R714.24+4

文章编号:1673-4130(2024)07-0818-06 **文献标志码:**A

Expression of EG-VEGF and its PROKR1 and PROKR2 in the placenta of patients with preeclampsia*

LI Qiong, WANG Yonghong, LIU Miao, ZHANG Guiling, CHEN Yao, ZHAO Chenyang[△]
Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Chenzhou/the First
Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF), prokinetic protein 1 (PROK1), and prokinetic protein 2 (PROK2) in serum and placenta of patients with preeclampsia (PE) and their clinical significance. **Methods** One hundred patients with PE admitted to the hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the study group, and were divided into mild group and severe group according to the severity of the disease, with 50 cases in each group. At the same time, 50 healthy pregnant women who underwent cesarean section during the same period were selected as the control group. Clinical characteristics [γ -glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), uric acid (UA), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, platelet count, neonatal weight, spiral artery wall thickness, spiral artery lumen area, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), gluta-

* 基金项目:湘南学院校级科研项目(2021XJ110)。
作者简介:李琼,女,副主任医师,主要从事妊娠期高血压相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:313259089@qq.com。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231120.1536.002.html\(2023-11-21\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231120.1536.002.html(2023-11-21))

mate aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and urea nitrogen (BUN)] were compared between the two groups. The levels of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 mRNA in serum and placental tissues were measured in different groups and patients with different severity of disease, respectively. The positive expression rates of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 in placental tissues of both groups were detected by immunohistochemical method, and the correlation between serum indicators and clinical characteristics and severity of disease in the study group was analyzed, as well as the levels of serum indicators in pregnant women with different neonatal outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum indexes for PE. **Results** Compared with the control group, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, platelet count, spiral artery wall thickness, GGT, LDH, UA, ALT, AST and MDA levels were increased in the study group, neonatal weight, spiral artery lumen area were decreased, BUN and SOD levels were decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, mRNA levels of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 in serum and placental tissues of the study group were decreased ($P < 0.05$), and their levels were positively correlated with neonatal body weight, spiral artery lumen area, BUN and SOD. It was negatively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, spiral artery wall thickness, GGT, LDH, ALT, MDA and disease severity ($P < 0.05$). The positive expression rates of EG-VEGF, PROKR1, and PROKR2 in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 in serum of pregnant women with adverse neonatal outcomes in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 combined diagnosis of PE was greater than that of single diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 are low in serum and placenta of PE patients, and were correlated with clinical features, severity of disease and adverse neonatal outcomes. Combined detection of EG-VEGF, PROKR1 and PROKR2 levels could improve the diagnostic efficiency of PE.

Key words: preeclampsia; endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor; prokinetic protein 1; prokinetic protein 2; adverse outcomes

子痫前期(PE)是临床常见妊娠并发症,全世界范围内 PE 的发病率在 3%~8%,以高血压、蛋白尿为主要特征,且常伴有水肿、全身多器官损害,其病理特征为母体全身小血管痉挛、血管内皮损伤、胎盘组织缺血^[1-2]。PE 是导致胎儿生长受限、早产、死胎的主要原因,严重危及母婴生命健康。目前仍缺乏治疗 PE 的特效药物,因而探究 PE 发病机制有助于寻找新型治疗靶点。内分泌腺源性血管内皮生长因子(EG-VEGF)是一种新型血管生成因子,主要存在于生殖器官中,定位于合体滋养层,可激活受体前动力蛋白 1(PROK1)、前动力蛋白 2(PROK2),促进滋养层细胞迁移、侵袭,增强毛细血管内皮细胞增殖、分化、趋化能力^[3-4]。目前,关于 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平与 PE 相关性的研究较少,本研究主要探讨 PE 患者血清及胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平,分析其与 PE 患者临床病理特征、病情严重程度、新生儿结局的相关性,为 PE 防治提供新思路及理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 100 例 PE 患者作为研究组,依据病情严重程度^[5]分为轻度组和重度组,各 50 例。另选取同期

行剖宫产手术的健康孕妇 50 例作为对照组。研究组孕妇年龄 20~34 岁,平均(27.03 ± 2.10)岁;孕周 36~39 周,平均(37.71 ± 0.26)周;孕次 1~3 次,平均(2.31 ± 0.21)次;产次 1~3 次,平均(2.01 ± 0.11)次;身高 155~170 cm,平均(163.01 ± 2.03)cm,体重 66~80 kg,平均(73.36 ± 2.12)kg。对照组孕妇年龄 19~35 岁,平均(26.85 ± 2.06)岁;孕周 37~40 周,平均(37.75 ± 0.32)周;孕次 1~3 次,平均(2.28 ± 0.17)次;产次 1~3 次,平均(1.98 ± 0.10)次;身高 157~170 cm,平均(163.32 ± 2.08)cm;体重 67~81 kg,平均(74.03 ± 2.18)kg。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,患者及其家属知情且签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合 PE 诊断标准^[6];单胎妊娠;无其他妊娠期并发症;行剖宫产分娩;规律接受产检;自然受孕。排除标准:既往妊娠过程中有 PE 史;生殖器官畸形;先天性遗传疾病;合并甲状腺功能亢进(甲亢)等自身免疫性疾病;伴慢性高血压等心血管疾病;合并糖尿病等代谢性疾病;伴精神障碍或认知功能障碍;年龄<19 岁或>35 岁。

1.3 方法

1.3.1 采集组织、血液标本 剖宫产术中收集胎盘

组织,切取胎盘组织 80 mg(2 份),取胎盘组织时应避开出血、钙化灶。将其中一份放入含有 RNAlater 液(1 mL)的冻存管内,置于-20 ℃冰箱内保存;另一份用生理盐水清洗,使用 10%中性多聚甲醛固定,过夜后用石蜡包埋,制备厚度约为 3 μm 的蜡块。分别于剖宫产前 24 h 采集两组空腹外周静脉血 6 mL,3 500 r/min 离心 5 min 留取血清,于-80 ℃冰箱内保存。

1.3.2 荧光定量 PCR(qPCR)法检测血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平 取出冻存胎盘组织、血清标本,使用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)分别提取组织总 RNA,采用 miR-Neasy Serum/Plasma Kit(上海复申生物)提取血清总 RNA。取 1.0 μg RNA 标本参照反转录试剂盒(北京天根生化)合成 cDNA。取 0.2 μg cDNA,按照荧光定量 PCR 试剂盒说明书(北京天根生化)配制反应体系:10 × PCR Buffer 2.5 μL, MgSO₄ 2.5 μL, dNTPs 2.5 μL, 正、反向引物各 0.5 μL, RNase-Free ddH₂O 补足反应体系至 25 μL。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔC_t} 法计算 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 相对表达水平。

1.3.3 免疫组化法检测胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 蛋白阳性表达率 取胎盘组织蜡块,经梯度乙醇水化后置于枸橼酸盐溶液(10 mmol/L, pH 6.0)中 20 min(95~100 ℃),滴加 3%过氧化氢溶液孵育 25 min(37 ℃),用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后,加入山羊血清反应 15 min,加入 EG-VEGF(1:800,美国 Abcam 公司)、PROKR1(1:800、武汉艾美捷科技有限公司)、PROKR2(1:800、武汉艾美捷科技有限公司)一抗稀释液,4 ℃孵育过夜,次日清洗后加入山羊抗兔 IgG 二抗(1:2 000、美国 Abcam 公司),37 ℃孵育 2 h,弃 PBS 后加入 Max Vision™ 免疫组化试剂盒试剂 50 μL(上海联迈生物工程有限公),37 ℃孵育 15 min,然后滴加二氨基联苯胺(DAB)显色(江苏绿叶生物),苏木素复染,于 1%盐酸中清洗,使用梯度乙醇脱水,中性树脂封固,使用 CX23 光学显微镜观察(日本奥林巴斯)。

结果判定标准^[7]:每张切片随机挑选 5 个视野(400 倍),统计阳性染色细胞数量,具体评分如下。(1)根据染色程度计数:未显色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,深棕色为 3 分;(2)根据阳性细胞数目:阳性细胞率<25%为 0 分,25%≤阳性细胞率≤50%为 1 分,50%<阳性细胞率<75%为 2 分,阳性细胞率≥75%为 3 分。取两项评分的乘积作为最终得分,≤3 分记为阴性,>3 分记为阳性。

1.4 观察指标 (1)比较两组临床特征:包括 γ-谷氨酰转移酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿酸(UA)、收缩压、舒张压、血小板计数、新生儿体重、螺旋动脉管

壁厚度、螺旋动脉管腔面积、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)。(2)分析不同组、不同病情严重程度、不同新生儿结局者血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平。(3)分析血清各指标与临床特征相关性及其对 PE 诊断价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行统计分析,计数资料用 *n*(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;应用 Pearson/Spearman 法进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中各指标对 PE 的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床特征比较 与对照组比较,研究组收缩压、舒张压、血小板计数、螺旋动脉管壁厚度增高,GGT、LDH、UA、ALT、AST、MDA 水平升高,新生儿体重、螺旋动脉管腔面积降低,BUN、SOD 水平降低(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组临床特征比较($\bar{x} \pm s$)				
临床特征	研究组 (<i>n</i> =100)	对照组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i>	<i>P</i>
收缩压(mmHg)	143.02±2.07	114.18±1.56	86.893	<0.001
舒张压(mmHg)	97.03±1.17	73.48±1.08	119.165	<0.001
血小板计数(×10 ⁹ /L)	208.16±19.38	180.34±10.13	9.511	<0.001
新生儿体重(kg)	2.46±0.12	3.65±0.20	45.425	<0.001
螺旋动脉管壁厚度(μm)	132.54±10.18	96.27±7.09	22.585	<0.001
螺旋动脉管腔面积(μm ²)	32.48±6.82	188.32±32.77	45.757	<0.001
GGT(U/L)	31.16±5.38	13.27±2.42	22.380	<0.001
LDH(U/L)	288.25±40.08	201.74±32.46	13.239	<0.001
UA(mol/L)	406.37±35.42	280.62±25.34	22.386	<0.001
ALT(U/L)	21.36±5.12	10.14±2.38	14.703	<0.001
AST(U/L)	25.85±4.61	18.45±3.15	10.213	<0.001
BUN(mmol/L)	4.19±1.16	4.87±1.23	3.317	0.001
MDA(nmol/mL)	15.32±3.16	6.18±1.14	19.790	<0.001
SOD(U/L)	71.03±11.67	94.85±18.62	9.584	<0.001

2.2 两组血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平比较 与对照组比较,研究组血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平降低(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组胎盘组织中各指标阳性表达率比较 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 蛋白定位于细胞膜、细胞质,阳性颗粒呈棕黄色、浅黄色、深棕色,研究组 EG-

VEGF、PROKR1、PROKR2 蛋白阳性表达率低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清			胎盘组织		
		EG-VEGF mRNA	PROKR1 mRNA	PROKR2 mRNA	EG-VEGF mRNA	PROKR1 mRNA	PROKR2 mRNA
研究组	100	0.72±0.09	0.82±0.06	0.79±0.10	0.68±0.05	0.70±0.08	0.75±0.06
对照组	50	1.00±0.11	1.00±0.08	1.01±0.09	1.00±0.13	1.01±0.15	1.00±0.14
<i>t</i>		16.652	15.446	13.121	21.672	16.525	15.302
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组胎盘组织中各指标阳性表达率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	EG-VEGF 阳性	PROKR1 阳性	PROKR2 阳性
研究组	100	38(38.00)	43(43.00)	40(40.00)
对照组	50	32(64.00)	36(72.00)	34(68.00)
χ^2		9.054	11.245	10.455
<i>P</i>		0.003	0.001	0.001

2.4 不同病情严重程度患者血清、胎盘组织中各指标水平比较 与轻度组患者比较,重度组患者血清、

胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 mRNA 水平降低($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清中各指标与临床特征、病情严重程度相关性 血清 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平与新生儿体重、螺旋动脉管腔面积、BUN、SOD 呈正相关($P<0.05$),与收缩压、舒张压、螺旋动脉管壁厚度、GGT、LDH、ALT、MDA、病情严重程度呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同病情严重程度患者血清、胎盘组织中各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清			胎盘组织		
		EG-VEGF mRNA	PROKR1 mRNA	PROKR2 mRNA	EG-VEGF mRNA	PROKR1 mRNA	PROKR2 mRNA
轻度组	50	0.91±0.14	0.89±0.15	0.95±0.17	0.84±0.13	0.80±0.10	0.88±0.14
重度组	50	0.53±0.11	0.75±0.13	0.63±0.10	0.52±0.08	0.60±0.09	0.62±0.09
<i>t</i>		15.092	4.987	11.473	14.824	10.512	11.046
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 各指标与临床特征、病情严重程度的相关性

项目	EG-VEGF		PROKR1		PROKR2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
收缩压	-0.525	<0.05	-0.501	<0.05	-0.463	<0.05
舒张压	-0.641	<0.05	-0.619	<0.05	-0.582	<0.05
血小板计数	-0.182	>0.05	-0.193	>0.05	-0.201	>0.05
新生儿体重	0.427	<0.05	0.357	<0.05	0.452	<0.05
螺旋动脉管壁厚度	-0.112	>0.05	-0.163	>0.05	-0.118	>0.05
螺旋动脉管腔面积	0.368	<0.05	0.371	<0.05	0.396	<0.05
GGT	-0.418	<0.05	-0.426	<0.05	-0.449	<0.05
LDH	-0.406	<0.05	-0.386	<0.05	-0.437	<0.05
UA	-0.108	>0.05	-0.174	>0.05	-0.139	>0.05
ALT	-0.346	<0.05	-0.368	<0.05	-0.418	<0.05
AST	-0.247	>0.05	-0.211	>0.05	-0.221	>0.05
BUN	0.362	<0.05	0.408	<0.05	0.426	<0.05
MDA	-0.329	<0.05	-0.367	<0.05	-0.452	<0.05
SOD	0.402	<0.05	0.431	<0.05	0.468	<0.05
病情严重程度	-0.715	<0.05	-0.702	<0.05	-0.658	<0.05

注:病情严重程度赋值,轻度=1,重度=2。

2.6 ROC 曲线分析血清中各指标对 PE 的诊断价值 以研究组 100 例为阳性标本,以对照组 50 例为阴性标本绘制 ROC 曲线,结果显示,联合诊断 PE 的曲线下面积(AUC)大于单项诊断($P<0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 ROC 曲线分析血清中各指标对 PE 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i>
EG-VEGF	0.727	0.649~0.797	0.91	61.00	80.00	<0.001
PROKR1	0.716	0.637~0.787	0.99	87.00	50.00	<0.001
PROKR2	0.759	0.682~0.825	0.97	76.00	70.00	<0.001
三者联合	0.934	0.882~0.968	—	89.00	84.00	<0.001

注:—表示此项无数据。

2.7 不同新生儿结局孕妇血清中各指标水平比较 研究组中新生儿不良结局发生率为 62.00%(62/100),对照组新生儿为足月正常新生儿(50 例)。与足月正常新生儿比较,胎盘早剥、巨大儿、胎儿窘迫、早产儿、新生儿窒息等孕妇血清 EG-VEGF、PROKR1、

PROKR2 mRNA 水平降低($P<0.05$)。见表 7。

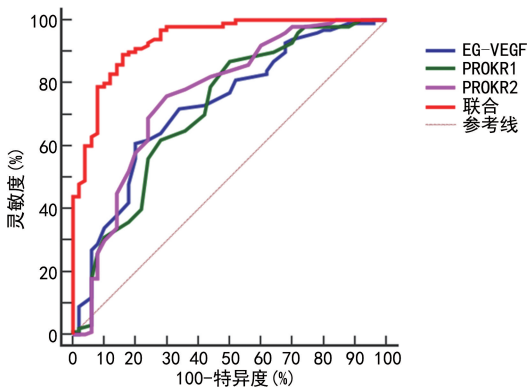


图 1 各指标对 PE 的 ROC 曲线分析

表 7 不同新生儿结局孕妇血清中各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

新生儿结局	<i>n</i>	EG-VEGF mRNA	PROKR1 mRNA	PROKR2 mRNA
足月正常新生儿	50	1.00±0.06	1.01±0.12	1.00±0.11
胎盘早剥	14	0.36±0.02 ^a	0.60±0.08 ^a	0.84±0.10 ^a
巨大儿	12	0.45±0.08 ^a	0.57±0.07 ^a	0.56±0.06 ^a
胎儿窘迫	11	0.48±0.07 ^a	0.78±0.11 ^a	0.59±0.05 ^a
新生儿窒息	10	0.52±0.10 ^a	0.68±0.09 ^a	0.40±0.03 ^a
早产儿	15	0.63±0.11 ^a	0.55±0.06 ^a	0.71±0.09 ^a

注:与足月正常新生儿比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

胎盘组织发育过程中滋养层细胞可分泌激素、细胞因子,PE 可分为 2 个阶段:第 1 阶段为滋养层细胞浸润不足诱发子宫螺旋动脉重塑障碍,导致母体全身血管阻力增加,血小板聚集增强,促使凝血系统异常,致使胎儿缺血缺氧,因而探究其浸润行为的病理机制具有重要意义^[8-9];第 2 阶段为胎盘因子进入母体血液循环,可激活氧化应激、炎症反应,造成血管内皮细胞损伤,进一步引起生理病理改变^[10-11],因而调节血管内皮障碍、凝血及血管生成的功能是目前治疗、预防 PE 发生发展的主要途径。

PE 患者外周血、胎盘中 EG-VEGF 水平降低,可抑制下游细胞外信号调节激酶(ERK)/基质金属蛋白酶 9(MMP-9)信号传导,导致滋养层细胞入侵不足^[12]。本研究结果显示,研究组血清、胎盘组织中 EG-VEGF 水平低于对照组,与文献^[12]研究结果相似。本研究进一步分析发现,重度患者低于轻度患者,研究组 EG-VEGF 阳性表达率低于对照组,表明 EG-VEGF 表达下调与 PE 发生发展密切相关。本研究结果还显示,血清 EG-VEGF 水平与新生儿体重呈正相关,而与病情严重程度呈负相关,表明血清 EG-VEGF 水平在一定程度上可反映疾病严重程度。本研究发现,血清 EG-VEGF 水平与 LDH 呈负相关,其原因可能为 EG-VEGF 可调控滋养细胞侵袭、胎盘血

管生成,其水平降低可引起血管系统内皮功能障碍,增加 LDH 释放量,同时还可能与 PE 患者体内存在血管内皮细胞损伤、溶血有关。随着 PE 病情加重,胎盘螺旋动脉管腔面积降低,螺旋动脉管壁厚度增加^[13]。本研究结果显示,血清 EG-VEGF 水平与螺旋动脉管腔面积呈正相关,而与螺旋动脉管壁厚度呈负相关,表明 EG-VEGF 水平降低可能参与胎盘螺旋动脉重铸过程。EG-VEGF 水平降低可能影响内皮细胞生成,诱发胎盘螺旋动脉生成障碍,引起螺旋动脉灌注不足。氧化应激反应加剧是 PE 发生的重要病理改变。MDA 属于氧化代谢产物,SOD 属于抗氧化酶,本研究中,研究组 MDA 水平高于对照组,SOD 水平低于对照组,表明 PE 患者体内存在氧化-抗氧化失衡,这与既往研究结果^[14]相似,进一步分析发现,EG-VEGF 与 SOD 呈正相关,而与 MDA 呈负相关。这提示 EG-VEGF 可调节氧化应激反应,但其是否可通过介导氧化应激参与 PE 发生发展过程尚需深入探讨。

BUN、GGT、ALT 与 PE 病情相关,可参与氧化应激反应、谷胱甘肽代谢,引起血管内皮细胞损伤,并可能是影响 PE 发生的危险因素^[15]。本研究中,研究组 GGT、ALT 水平高于对照组,BUN 水平低于对照组,且 EG-VEGF 与 BUN 呈正相关,而与 GGT、ALT 呈负相关,表明 EG-VEGF 水平降低可能引起肝肾功能指标异常变化,促使氧化应激反应加剧,影响滋养层细胞入侵,进一步诱发 PE。EG-VEGF 与子宫内脉动指数(PI)呈正相关,并可作为评估不明原因不孕妇女局部血管生成的标志物^[16]。EG-VEGF 表达失调与细胞增殖、转移有关^[17]。目前临床常采用 24 h 尿蛋白、临床症状等诊断 PE,但难以及时诊断及评估病情进展。EG-VEGF 诊断 PE 未能显示足够大的 AUC,表明该指标诊断 PE 的价值有限,需与其他指标结合使用。基质金属蛋白酶(MMPs)合成、降解失衡可能诱发 PE,MMPs 与绒毛膜外滋养细胞侵袭有关,EG-VEGF 可激活受体 PROKR1、PROKR2,促进丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、MMP-9 表达,进一步促进滋养层细胞迁移、侵袭^[18-19]。PROK1、PROKR2 失调与妊娠并发症有关,可调节胚胎着床,胎盘/蜕膜血管发育,并可抑制炎症细胞浸润^[20-21]。本研究尝试性分析 PROK1、PROKR2 与 PE 发生发展相关性,结果显示研究组血清、胎盘组织中 PROKR1、PROKR2 水平低于对照组,且与临床特征、病情严重程度密切相关,进一步分析发现其水平异常变化与新生儿不良结局有关。EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 可能参与 PE 发生发展的机制:EG-VEGF 水平降低导致滋养层细胞入侵不足,致使子宫动脉重建,增加生长因子分泌量;EG-VEGF 可能调节氧化应激反应,减轻血管内皮细胞损伤,改善胎盘组织缺氧状况;PROKR1、

PROKR2 可调节炎症反应,减轻交感神经活动程度,改善血管内皮细胞功能障碍。本研究结果显示,血清 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平联合诊断 PE 的 AUC 大于单项诊断,表明联合检测血清各指标水平可提高 PE 诊断价值。

综上所述,PE 患者血清、胎盘组织中 EG-VEGF、PROKR1、PROKR2 水平降低,且与临床特征、病情严重程度及新生儿结局有关,其对 PE 的诊断具有临床应用价值,需进一步探究其与 PE 发生发展机制的相关性,可为 PE 的治疗提供新方向。

参考文献

- [1] AL-RUBAIE Z T A, HUDSON H M, JENKINS G, et al. Prediction of pre-eclampsia in nulliparous women using routinely collected maternal characteristics: a model development and validation study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 23-33.
- [2] SNELL K I E, ALLOTEY J, SMUK M, et al. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 302-312.
- [3] REYNAUD D, SERGENT F, ABI NAHED R, et al. Evidence-based view of safety and effectiveness of prokineticin receptors antagonists during pregnancy[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 309-319.
- [4] ALFAIDY N, BROUILLET S, RAJARAMAN G, et al. The emerging role of the prokineticins and homeobox genes in the vascularization of the placenta: physiological and pathological aspects[J]. Front Physiol, 2020, 11(1): 591850-591860.
- [5] 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(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-66.
- [7] 忽平, 陈丽珍. 子痫前期患者胎盘组织整合素 $\beta 1$ 热休克蛋白 70 表达水平及临床意义[J]. 安徽医学, 2020, 41(2): 186-190.
- [8] JIA J P, WU J H, HU J R. Correlations of MMP-9 and PPAR γ gene polymorphisms with occurrence of pre-eclampsia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(3): 771-778.
- [9] VALSECCHI L, GALDINI A, GABELLINI D, et al. Renal dysfunction and podocyturia in pre-eclampsia may be explained by increased urinary VEGF[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(6): 1109-1117.
- [10] DONG D, KHOONG Y, KO Y, et al. microRNA-646 inhibits angiogenesis of endothelial progenitor cells in pre-

eclamptic pregnancy by targeting the VEGF-A/HIF-1 α axis[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 1879-1888.

- [11] GUO X, YI H, LI T C, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 253-263.
- [12] WANG C Y, TSAI P Y, CHEN T Y, et al. Elevated miR-200a and miR-141 inhibit endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor expression and ciliogenesis in preeclampsia[J]. J Physiol, 2019, 597(12): 3069-3083.
- [13] VOGTMANN R, HEUPEL J, HERSE F, et al. Circulating maternal sFLT1 (soluble fms-Like tyrosine kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a pre-eclampsia mouse model[J]. Hypertension, 2021, 78(4): 1067-1079.
- [14] 李洪英, 丁雪梅, 高洁, 等. 孕期血清维生素 A、E 和氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(4): 517-520.
- [15] 田华, 庞颖, 马娜, 等. 重度子痫前期患者血清 CXCL10、CXCL16 水平与肝肾功能损害的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(22): 4396-4400.
- [16] SINGH M, ACHARYA N, SHUKLA S, et al. Comparative study of endometrial & subendometrial angiogenesis in unexplained infertile versus normal fertile women[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(1): 99-107.
- [17] BENLAHFID M, TRABOULSI W, SERGENT F, et al. Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF) and its receptor PROKR2 are associated to human colorectal cancer progression and peritoneal carcinomatosis [J]. Cancer Biomark, 2018, 21(2): 345-354.
- [18] NIKOLOV A G, POPOVSKI N K, BLAZHEV A B, et al. Comparison of serum levels of collagen type I turnover markers in early-onset preeclampsia and healthy pregnant women[J]. Folia Med (Plovdiv), 2021, 63(4): 519-526.
- [19] TANI K, MITSUI T, MISHIMA S, et al. EG-VEGF induces invasion of a human trophoblast cell line via PROKR2[J]. Acta Med Okayama, 2021, 75(6): 677-684.
- [20] UJVARI D, GRAELLS BRUGALLA C, HIRSCHBERG A L. Dihydrotestosterone potentiates insulin to up-regulate prokineticin-1 in decidualizing human endometrial stromal cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 3242-3245.
- [21] NEGRI L, FERRARA N. The prokineticins: neuromodulators and mediators of inflammation and myeloid cell-dependent angiogenesis[J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 1055-1082.