

- [9] ZHONG Q, YANG F, CHEN X, et al. Patterns of immune infiltration in endometriosis and their relationship to r-AFS stages[J]. Front Genet, 2021, 12: 631715.
- [10] 宣革, 张晶. 子宫内膜异位症的诊治研究进展[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(23): 58-60.
- [11] BOJE A D, EGERUP P, WESTERGAARD D, et al. Endometriosis is associated with pregnancy loss: a nationwide historical cohort study[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5): 826-835.
- [12] SCHLIEP K C, FARLAND L V, POLLACK A Z, et al. Endometriosis diagnosis, staging and typology and adverse pregnancy outcome history[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2022, 36(6): 771-781.
- [13] SIMOPOULOU M, RAPANI A, GRIGORIADIS S, et al. Getting to know endometriosis-related infertility better: a review on how endometriosis affects oocyte quality and embryo development[J]. Biomedicine, 2021, 9(3): 273.
- [14] LI Y, CAI L, GUO N, et al. Oviductal extracellular vesicles from women with endometriosis impair embryo development[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1171778.
- [15] PIRTEA P, CICINELLI E, DE-NOLA R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2021, 115(3): 546-560.
- [16] KOHL-SCHWARTZ A S, WÖLFLE M M, MITTER V, et al. Endometriosis, especially mild disease, a risk factor for miscarriages[J]. Fertil Steril, 2017, 108(5): 806-814.
- [17] PIRTEA P, CICINELLI E, DE NOLA R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2021, 115(3): 546-560.
- [18] STILLEY J A, BIRT J A, SHARPE-TIMMS K L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(3): 849-862.
- [19] TORRES-DE-LA-ROCHE L A, DEVASSY R, DE-WILDE M S, et al. A new approach to avoid ovarian failure as well function-impairing adhesion formation in endometrioma infertility surgery[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(5): 1113-1115.
- [20] BONAVIDA G, TAYLOR H S. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1020827.
- [21] PIRIYEV E, SCHIERMEIER S, RÖMER T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 263: 20-24.
- [22] LIANG Y, WU J, WANG W, et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 38(4): 549-559.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-01-12)

• 短篇论著 •

早发型重度子痫前期血清 HSPB1、HSPC1 水平变化及对并发胎儿生长受限的临床价值*

曾 玲, 冯春春

成都市新都区妇幼保健院妇产科, 四川成都 610500

摘要:目的 探讨早发型重度子痫前期(EOSP)血清热休克蛋白(HSP)B1 和 HSPC1 水平对并发胎儿生长受限(FGR)的预测价值。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月该院收治的 103 例 EOSP 患者(EOSP 组), 同时选取该院的 98 例健康孕妇为对照组。比较不同组别血清 HSPB1、HSPC1 水平差异。通过 Pearson 相关评估血清 HSPB1、HSPC1 水平与常规临床指标的相关性。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 HSPB1、HSPC1 水平对 EOSP 孕妇出现 FGR 的诊断价值。结果 EOSP 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较对照组明显升高(均 $P < 0.05$), 血清 HSPB1、HSPC1 水平与收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿呈正相关, 而与胎儿体重呈负相关(均 $P < 0.05$)。FGR 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较非 FGR 组明显升高(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 HSPB1、HSPC1 联合诊断 EOSP 患者出现 FGR 的曲线下面积(AUC)明显高于单一 HSPB1 或 HSPC1 的 AUC, 其联合诊断的灵敏度和特异度分别为 82.51% 和 88.89%。结论 EOSP 孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平升高, 且能够动态反映肾功能情况。HSPB1、HSPC1 联合检测对 EOSP 孕妇出现 FGR 具有良好的诊断效能, 且特异度较高, 这对于临床早期干预具有重要的指导价值。

关键词:早发型重度子痫前期; 热休克蛋白 B1; 热休克蛋白 C1**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.023**中图法分类号:**R714.25**文章编号:**1673-4130(2024)11-1395-04**文献标志码:**A

早发型重度子痫前期(EOSP)是一种常见于妊娠

20~34 周的妊娠期并发症, 以进行性高血压和蛋白尿

为主要特征,对母体和胎儿的安全构成严重威胁^[1]。EOSP 的发病早且进展快速,其并发胎儿生长受限(FGR)的概率约为 40%^[1]。因此,准确预测 EOSP,同时及时采取防治措施,这对于改善母婴结局至关重要。热休克蛋白(HSP)是一种机体受到有害因素刺激时诱导合成的蛋白质,其结构具有高度保守性,具有辅助蛋白质的合成与折叠、调控细胞生长、抵御应激反应及诱导细胞骨架聚集等功能^[2]。

研究表明,HSPB1 能够抑制基质金属蛋白酶(MMP)2 活化,维持细胞骨架蛋白结构,调控滋养细胞迁移,从而影响胎盘正常形成^[2]。有报道指出,HSPC1 能够稳定机体内缺氧诱导因子-1(HIF-1 α)水平,防止其过度表达,避免造成宫内严重缺氧,同时促进血管内皮生长因子(VEGF)生成,诱导新生毛细血管形成,增加胎盘血供^[3]。目前,有关 HSPB1、HSPC1 在 EOSP 中的研究较少,二者对 EOSP 的具体作用尚不明确。因此,本研究旨在探索 EOSP 患者血清 HSPB1、HSPC1 中的水平,并分析 HSPB1、HSPC1 对 EOSP 发生 FGR 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月本院收治的 103 例 EOSP 患者为 EOSP 组。纳入标准:(1)符合《妇产科学》^[4]关于 EOSP 的诊断标准,妊娠 34 周前发病;(2)患者均首次诊断为 EOSP,且为单胎妊娠;(3)既往无高血压病史;(4)受试者临床资料完备,自愿配合研究。排除标准:(1)伴有慢性肾脏疾病、糖尿病及先天性心脏病者;(2)半年内服用过降压药、阿司匹林及钙离子拮抗剂等药物者;(3)生殖助孕技术治疗者;(4)先天性免疫功能异常者;(5)伴有心、

肝、肾功能障碍者;(6)受试者伴有子宫肌瘤、宫内感染等生殖系统疾病者。同时选取本院的 98 例健康孕妇为对照组。本研究经本院伦理委员会批准,且研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有研究对象均于空腹状态下采集 10 mL 静脉血置于抗凝管中,通过 KA-2000 离心机(生产厂家:日本久保田公司)离心,条件为 3 000 r/min(4℃)、离心时间 5 min,收集上层清液,将其置于-80℃冰箱中保存。通过酶联免疫吸附试验检测血清 HSPB1、HSPC1 水平。HSPB1 试剂盒购自博士德生物科技公司。HSPC1 试剂盒购自烟台普罗吉生物科技发展有限公司。严格遵照试剂盒流程操作。

1.3 胎儿生长标准^[5] 若胎儿出生体重<2 500 g,或低于同孕周胎儿平均体重 2 个标准差,或低于同孕周平均体重第 10 百分位数,则定义为 FGR,将其分为 FGR 组($n=41$)。反之,则为非 FGR 组($n=62$)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理分析。数据均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关评估血清 HSPB1、HSPC1 水平其他临床指标的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 HSPB1、HSPC1 水平对 EOSP 发生 FGR 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、孕次、采血孕周及孕前 BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);EOSP 组收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿较对照组升高,胎儿体重较对照组降低,见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	孕次 (次)	孕前 BMI (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	24 h 蛋白尿 (g)	胎儿体重 (kg)	采血孕周 (周)
对照组	98	29.03 $\pm$ 5.22	1.58 $\pm$ 0.35	20.95 $\pm$ 2.03	111.69 $\pm$ 20.47	72.81 $\pm$ 15.37	0.26 $\pm$ 0.07	3.31 $\pm$ 0.46	28.35 $\pm$ 5.29
EOSP 组	103	28.32 $\pm$ 6.41	1.51 $\pm$ 0.24	21.06 $\pm$ 2.29	147.85 $\pm$ 22.63	115.01 $\pm$ 25.60	5.16 $\pm$ 1.32	2.16 $\pm$ 0.41	28.26 $\pm$ 5.17
t		1.060	1.646	0.360	11.861	14.247	37.618	18.731	0.122
P		0.290	0.102	0.719	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.903

2.2 两组血清 HSPB1、HSPC1 水平比较 EOSP 组血清 HSPB1、HSPC1 水平较对照组明显升高(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 HSPB1、HSPC1 水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	n	HSPB1	HSPC1
对照组	98	35.26 $\pm$ 9.63	30.15 $\pm$ 7.67
EOSP 组	103	100.89 $\pm$ 17.58	82.82 $\pm$ 15.19
t		32.594	30.791
P		<0.001	<0.001

2.3 两组血清 HSPB1、HSPC1 水平与常规临床指标

的相关性 血清 HSPB1、HSPC1 水平与收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿呈正相关,与胎儿体重呈负相关(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血清 HSPB1、HSPC1 水平与常规临床指标的相关性

指标	HSPB1		HSPC1	
	r	P	r	P
收缩压(mmHg)	0.632	<0.001	0.675	<0.001
舒张压(mmHg)	0.645	<0.001	0.633	<0.001
24 h 蛋白尿(g)	0.626	<0.001	0.641	<0.001
胎儿体重(kg)	-0.637	<0.001	-0.608	<0.001

2.4 FGR 组和非 FGR 组血清 HSPB1、HSPC1 水平比较 FGR 组血清 HSPB1、HSPC1 水平较非 FGR 组明显升高(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 FGR 组和非 FGR 组血清 HSPB1、HSPC1 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	HSPB1	HSPC1	
FGR 组	41	113.03±20.15	95.78±17.03	
非 FGR 组	62	92.86±16.33	74.25±13.69	
<i>t</i>		5.585	9.641	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

2.5 血清 HSPB1、HSPC1 水平对 EOSP 孕妇发生 FGR 的预测价值 以 EOSP 孕妇是否出现 FGR 为前提绘制 ROC 曲线。血清 HSPB1、HSPC1 联合诊断的曲线下面积(AUC)明显高于单一 HSPB1 或

HSPC1 的 AUC($P<0.05$),见表 5、图 1。

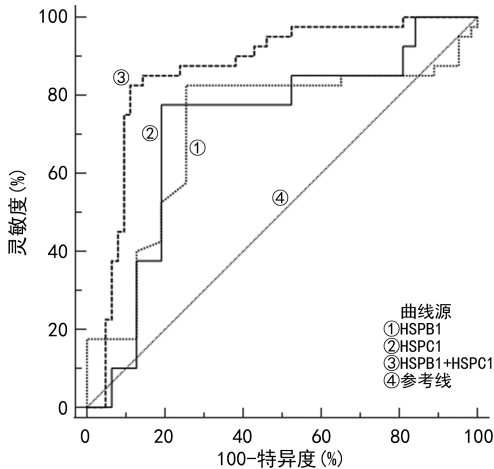


图 1 血清 HSPB1、HSPC1 水平预测 EOSP 孕妇发生 FGR 的 ROC 曲线

表 5 血清 HSPB1、HSPC1 水平对 EOSP 孕妇发生 FGR 的预测价值					
指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
HSPB1	0.714(0.602~0.827)	109.43 $\mu\text{g/L}$	0.571	82.50	74.60
HSPC1	0.719(0.612~0.830)	91.86 $\mu\text{g/L}$	0.585	77.50	80.95
HSPB1+HSPC1	0.862(0.785~0.940)	—	0.714	82.51	88.89

注:—为此项无数据。

3 讨 论

EOSP 是一种累及肝、肾及神经系统等多个组织器官的系统性疾病,也是导致医源性早产和母婴围生期死亡的主要因素^[1]。据有关报道指出,妊娠期 EOSP 的发生率在 5%~8%,且由于人们生活方式和生育政策的改变,其发病率呈逐年增加趋势^[6]。若 EOSP 控制不当,常导致胎盘早剥、心力衰竭、产后大出血、肺水肿、极低体重儿及胎儿宫内窘迫(或死亡)等严重后果^[6]。目前,EOSP 的病理生理学机制仍不清楚,但可能与炎症因子异常分泌、胎盘功能不良、内皮功能障碍、母体免疫耐受降低及血小板持续激活有关。早期诊断、早期干预是有效治疗、阻碍进展的关键。本研究结果显示,EOSP 组中收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿较对照组升高,而胎儿体重较对照组降低,表明 EOSP 是一种累及多组织器官的疾病,而且能够导致发育受限,提示在临床工作中应重视产前所引发的其他器官系统并发症,及时控制病情,尽力保证胎儿正常发育。

HSPB1 属于小分子 HSP 家族,又称 HSP27,包含 250 个氨基酸残基,参与调控细胞凋亡、氧化应激反应及炎症因子分泌等过程^[2]。生理状态下,HSPB1 常以二聚体或四聚体形成的寡聚物形式存在,主要存在于肾上腺、卵巢及睾丸中,当细胞受到应激源刺激时,内质网可迅速转录合成大量的 HSPB1,以减轻细胞的损伤程度^[2]。一项动物研究表明,采用 RNA 干扰技术沉默 HSPB1 编码基因时,核因子 κB 中的 P65 亚单位通过自体磷酸化,使平滑肌细胞增殖过程异

常,造成血管收缩异常,影响机体血压稳定^[7]。研究表明,HSPB1 能够激活磷脂酰肌醇-3 激酶,抑制线粒体释放细胞色素 c,减少细胞凋亡相关蛋白 Bax 转录,阻碍线粒体膜孔形成且清除机体内自由基,使机体内的活性氧水平下降,减轻机体的氧化应激损伤^[8]。HSPC1 又称 HSP90 α ,属于 HSP90 家族,是一种同型二聚体蛋白质,其相对分子质量约为 90 000,主要存在于细胞质中,通过激活抗原提呈细胞和树突细胞激活适应性免疫,在维持蛋白质正常结构、调控细胞分化及凋亡、控制细胞周期等过程中发挥重要作用^[3]。WU 等^[9]发现,HSPC1 能够拮抗血管紧张素 II 1 型受体自身抗体,降低循环中白细胞介素-6 和可溶性血管内皮生长因子受体 1,有利于改善部分 EOSP 症状。研究表明,异常激活的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)能够诱导滋养细胞浸润不当,同时诱发内皮细胞功能障碍,使血管收缩和舒张失衡,增加高血压风险,通过进一步分析发现,HSPC1 对 eNOS 具有负反馈调节作用,是调控内皮细胞功能的关键因子^[10]。

本研究结果显示,EOSP 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较对照组明显升高,提示 HSPB1 和 HSPC1 可能在 EOSP 中发挥一定作用。这与 MARTIN 等^[11]的研究结果相似。COORAY 等^[12]发现,HSPB1 能够促进血小板反应蛋白-1 和具有抗炎作用的白细胞介素-10 释放,减轻血管内的炎症反应,修复血管内皮细胞,在稳定机体血压过程中具有重要作用。HSPC1 能够稳定血管内皮细胞正常结构,同时抑制血管内单核细胞趋化蛋白 1 表达,阻碍血小板附

着和聚集,降低血液黏滞性,防止血管内血栓形成,降低 EOSP 的发生风险^[13]。由此笔者推测,当 EOSP 发生时,机体由于自我调节功能,促进热休克调节元件和热休克反应因子(HSF)结合,激活转录因子 HSF-1,使细胞内大量合成 HSPB1 和 HSPC1,从而导致血清中 HSPB1 和 HSPC1 代偿性升高^[11,14]。

本研究结果显示,血清 HSPB1、HSPC1 水平与收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿呈正相关,而与胎儿体重呈负相关,表明血清 HSPB1、HSPC1 水平能够动态反映 EOSP 孕妇血压情况,并能够在一定程度上反映其肾功能。本研究结果显示,FGR 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较非 FGR 组明显升高,提示 HSPB1、HSPC1 可能参与调控 EOSP 孕妇出现 FGR 的过程。EOSP 发病的核心环节是缺血再灌注损伤,当氧自由基大量侵入胎盘供血血管时,促进螺旋动脉重铸过程,加剧胎盘缺血情况,导致胎儿缺氧,出现 FGR 情况,当有害的应激刺激逐渐增强时,机体在自我保护机制的调节下,迅速合成大量的 HSPB1 和 HSPC1,拮抗并清除氧自由基,阻碍病情进一步恶化^[11,15]。此外,机体代偿增加的 HSPB1 和 HSPC1 能够结合血管紧张素Ⅱ,抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 分泌,缓解内皮细胞功能障碍,改善胎盘血流灌注,这对降低 FGR 发生风险具有重要意义^[16]。

ROC 曲线结果显示,血清 HSPB1、HSPC1 联合诊断的 AUC 明显高于单一 HSPB1 或 HSPC1 的 AUC,联合诊断的灵敏度和特异度分别为 82.51% 和 88.89%。这提示 HSPB1、HSPC1 联合诊断能够提高 EOSP 孕妇出现 FGR 的诊断效能,且特异度明显提高,这对提高早期筛查的准确度具有重要意义。但由于试验设备的限制,HSPB1、HSPC1 的具体变化机制尚不清楚,需要通过基础实验中进一步证实。同时,后续将继续扩大样本量,以此来验证之前的研究成果并进一步对数据进行深入分析。

参考文献

[1] GRACIA P V, LUDMIR J. Conservative management of early-onset severe preeclampsia: comparison between randomized and observational studies a systematic review [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35 (16): 3182-3189.

[2] TARTAKOVER-MATALON S, CHEREPNIN N, KUCHUK M, et al. Impaired migration of trophoblast cells caused by simvastatin is associated with decreased membrane IGF-1 receptor, MMP2 activity and HSP27 expression[J]. Hum Reprod, 2007, 22(4): 1161-1167.

[3] TEJERA E, CRUZ-MONTEAGUDO M, BURGOS G, et al. Consensus strategy in genes prioritization and com-

bined bioinformatics analysis for preeclampsia pathogenesis[J]. BMC Med Genomics, 2017, 10(1): 50-57.

[4] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-89.

[5] BULLETIN A P. ACOG practice bulletin no. 204: fetal growth restriction[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(2): e97-e109.

[6] LIU Y F, HUANG J Z, YU N, et al. Involvement of WNT2 in trophoblast cell behavior in preeclampsia development [J]. Cell Cycle, 2020, 19(17): 2207-2215.

[7] KIM J Y, JEON S, YOO Y J, et al. The Hsp27-Mediated IκBα-NFκB signaling axis promotes radiation-induced lung fibrosis[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (17): 5364-5375.

[8] LI Z, PENG X L, JIA X Q, et al. Spinal heat shock protein 27 participates in PDGFRβ-mediated morphine tolerance through PI3K/Akt and p38 MAPK signalling pathways [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(22): 5046-5062.

[9] WU C H, GE J, YANG M, et al. Resveratrol protects human nucleus pulposus cells from degeneration by blocking IL-6/JAK/STAT3 pathway[J]. Eur J Med Res, 2021, 26 (1): 81-87.

[10] PÁNCZÉL Z, KUKOR Z, SUPÁK D, et al. Pravastatin induces NO synthesis by enhancing microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 426-431.

[11] MARTIN R L, SOTTILE M L, REDONDO A L, et al. Circulating heat shock protein 27 (HSPB1) levels in prediction of pre-eclampsia: a pilot study[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 158(1): 93-100.

[12] COORAY S N, GOBBETTI T, MONTERO-MELENDEZ T, et al. Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines proresolving functional responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(45): 18232-18237.

[13] HUANG H H, LIAO D, ZHOU G H, et al. Antiviral activities of resveratrol against rotavirus in vitro and in vivo [J]. Phytomedicine, 2020, 77(10): 15330-15339.

[14] LAI H, NIE L J, ZENG X M, et al. Enhancement of heat shock protein 70 attenuates inducible nitric oxide synthase in preeclampsia complicated with fetal growth restriction[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(13): 2555-2563.

[15] 韩贞艳, 关红琼. 子痫前期患者的胎盘环状 RNA 表达谱及与病情的相关性[J]. 天津医药, 2023, 51(5): 513-517.

[16] ZHAO S, SONG T Y, WANG Z Y, et al. S-nitrosylation of Hsp90 promotes cardiac hypertrophy in mice through GSK3β signaling[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43 (8): 1979-1988.