

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.002
文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0008-09

妊娠并发症专题·论著

子痫前期患者血清VEGF、PAPP-A水平 与妊娠结局的相关性研究*

鲍红玉¹, 朱俊平¹, 李日芳¹, 卓然然²

(1. 海南现代妇女儿童医院 产科, 海南 海口 570311; 2. 海南省妇女儿童医学中心
产科, 海南 海口 570216)

摘要: **目的** 探讨子痫前期(PE)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、妊娠相关蛋白A(PAPP-A)水平与妊娠结局的相关性。**方法** 选取2020年3月—2023年3月海南现代妇女儿童医院收治的100例PE患者, 根据病情程度分为PE组(68例)和重度PE组(32例), 另取该院同期体检无妊娠期高血压疾病的孕妇40例作为对照组。收集资料并检测血清VEGF、PAPP-A、CC趋化因子配体17(CCL17)水平和叉头盒蛋白A1(FOXA1)、HIPK3相对表达量; 采用多因素逐步Logistic回归模型分析影响PE患者妊娠结局的危险因素。**结果** 根据不同妊娠结局将100例PE患者分为结局不良组(38例)和结局良好组(62例)。对照组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3均高于PE组和重度PE组($P < 0.05$), PAPP-A水平低于PE组和重度PE组($P < 0.05$); PE组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3高于重度PE组($P < 0.05$), PAPP-A水平低于重度PE组($P < 0.05$)。结局良好组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3均高于结局不良组($P < 0.05$), PAPP-A水平低于结局不良组($P < 0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示, VEGF水平[$\hat{OR}=1.942(95\% \text{ CI}: 1.376, 2.741)$]、PAPP-A水平[$\hat{OR}=2.073(95\% \text{ CI}: 1.405, 3.059)$]、CCL17水平[$\hat{OR}=2.145(95\% \text{ CI}: 1.432, 3.213)$]、FOXA1 mRNA[$\hat{OR}=1.878(95\% \text{ CI}: 1.352, 2.609)$]和HIPK3[$\hat{OR}=1.793(95\% \text{ CI}: 1.284, 2.504)$]是影响PE患者妊娠结局的独立因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示, 血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3预测PE患者妊娠结局的临界值分别为260.050 pg/mL、735.250 $\mu\text{g/mL}$ 、426.505 ng/L、0.655和0.415, 敏感性分别为67.7%(95% CI: 0.593, 0.726)、69.4%(95% CI: 0.631, 0.743)、62.9%(95% CI: 0.584, 0.695)、75.8%(95% CI: 0.714, 0.803)和88.7%(95% CI: 0.815, 0.911), 特异性分别为86.8%(95% CI: 0.822, 0.913)、63.2%(95% CI: 0.575, 0.695)、86.8%(95% CI: 0.823, 0.927)、94.1%(95% CI: 0.908, 0.981)和97.4%(95% CI: 0.943, 0.994)。Spearman相关性分析结果显示, 血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3与PE患者病情程度均呈负相关($r_s = -0.374, -0.512, -0.435$ 和 -0.511 , 均 $P < 0.05$), 血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3与PE患者妊娠结局均呈负相关($r_s = -0.412, -0.446, -0.463$ 和 -0.492 , 均 $P < 0.05$), 血清PAPP-A水平与PE患者病情程度、妊娠结局均呈正相关($r_s = 0.487$ 和 0.503 , 均 $P < 0.05$)。**结论** PE患者血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3均呈异常表达, 并与病情程度、妊娠结局相关, 且对妊娠结局有一定预测价值。

关键词: 妊娠期高血压疾病; 子痫前期; 血管内皮生长因子; 妊娠相关蛋白A; CC趋化因子配体17; 叉头盒蛋白A1; 妊娠结局

中图分类号: R714.244

文献标识码: A

Correlation between serum levels of VEGF and PAPP-A and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia*

Bao Hong-yu¹, Zhu Jun-ping¹, Li Ri-fang¹, Zhuo Ran-ran²

(1. Department of Obstetrics, Hainan Modern Women and Children's Hospital, Haikou, Hainan 570311,

收稿日期: 2023-09-30

* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(No: 821MS0779); 海南省卫生行业科研项目(No: 19A200181)

China; 2. Department of Obstetrics, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan 570216, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 100 PE patients admitted to Hainan Modern Women and Children's Hospital from March 2020 to March 2023 were selected and divided into a PE group ($n = 68$) and a severe PE group ($n = 32$) based on the disease severity. Additionally, 40 pregnant women without hypertensive disorders of pregnancy undergoing health checkup during the same period were selected as the control group. The data were collected and serum levels of VEGF, PAPP-A, C-C motif chemokine ligand-17 (CCL17) as well as relative expression levels of forkhead box protein A1 (FOXA1) and HIPK3 were detected. The multivariable stepwise Logistic regression model was used to identify the risk factors for poor pregnancy outcomes in PE patients. **Results** According to different pregnancy outcomes, 100 PE patients were divided into a poor outcome group ($n = 38$) and a good outcome group ($n = 62$). The serum levels of VEGF and CCL17 and expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 were higher, and the serum level of PAPP-A was lower in the control group than those in the PE group and the severe PE group ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF and CCL17 and expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 were higher, and the serum level of PAPP-A was lower in the PE group than those in the severe PE group ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF and CCL17 and expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 were higher, and the serum level of PAPP-A was lower in the good outcome group than those in the poor outcome group ($P < 0.05$). The multivariable stepwise Logistic regression analysis showed that levels of VEGF [$\hat{OR} = 1.942$ (95% CI: 1.376, 2.741)], PAPP-A [$\hat{OR} = 2.073$ (95% CI: 1.405, 3.059)], CCL17 [$\hat{OR} = 2.145$ (95% CI: 1.432, 3.213)], FOXA1 mRNA [$\hat{OR} = 1.878$ (95% CI: 1.352, 2.609)], and HIPK3 [$\hat{OR} = 1.793$ (95% CI: 1.284, 2.504)] were independent factors contributing to poor pregnancy outcomes in PE patients ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis exhibited that cut-off values of serum levels of VEGF, PAPP-A and CCL17 and expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 for predicting adverse pregnancy outcomes in PE patients were 260.050 pg/mL, 735.250 μ g/mL, 426.505 ng/L, 0.655 and 0.415, with the sensitivities being 67.7% (95% CI: 0.593, 0.726), 69.4% (95% CI: 0.631, 0.743), 62.9% (95% CI: 0.584, 0.695), 75.8% (95% CI: 0.714, 0.803) and 88.7% (95% CI: 0.815, 0.911), and the specificities being 86.8% (95% CI: 0.822, 0.913), 63.2% (95% CI: 0.575, 0.695), 86.8% (95% CI: 0.823, 0.927), 94.1% (95% CI: 0.908, 0.981) and 97.4% (95% CI: 0.943, 0.994), respectively. Spearman correlation analysis demonstrated that serum levels of VEGF and CCL17 and expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 were negatively correlated with the disease severity ($r_s = -0.374, -0.512, -0.435$ and -0.511 , all $P < 0.05$) and pregnancy outcomes ($r_s = -0.412, -0.446, -0.463$ and -0.492 , all $P < 0.05$) of PE patients, and the serum level of PAPP-A was significantly correlated with the disease severity and pregnancy outcomes of PE patients ($r_s = 0.487$ and 0.503 , both $P < 0.05$). **Conclusions** The serum levels of VEGF, PAPP-A and CCL17 as well as the expressions of FOXA1 mRNA and HIPK3 are aberrant in PE patients, and are significantly correlated with the disease severity and the pregnancy outcome. Besides, they are of certain predictive value for pregnancy outcomes.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy; preeclampsia; vascular endothelial growth factor; pregnancy-associated plasma protein-A; C-C motif chemokine ligand-17; forkhead box protein A1; pregnancy outcome

子痫前期(Preeclampsia, PE)多发生在妊娠20周后,发病机制较复杂。目前临床研究认为,PE发病与胎盘着床浅、氧化应激、内皮细胞激活和功能障碍、胎儿胎盘组织与母体之间免疫耐受等有关^[1-2]。妊娠相关蛋白A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)是大分子蛋白,主要由胎盘滋养层细胞、蜕膜细胞合成分泌入血,参与胚胎早期发育、胎儿生长等过程。相关研究显示,PAPP-A与

多种不良妊娠事件有关^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有维持机体正常血管生长,增加血管内皮细胞透性的作用,还可以促进内皮细胞增殖、迁移。相关研究表明,VEGF在PE患者中低表达,与患者病情程度相关^[4]。CC趋化因子配体17(C-C motif chemokine ligand-17, CCL17)可与受体4(C-C chemokine receptor 4, CCR4)结合,发挥趋化T淋巴细胞活性作用,参与炎症反

应、血管内皮损伤所有阶段,还参与母体与胎儿免疫微环境形成,与胎儿异常发育有关^[5]。另有研究显示,PE发病与环状RNA(circRNA)异常表达有关,而HIPK3是circRNA家族一员,且在PE患者胎盘组织中低表达,可能是治疗PE的分子靶点^[6]。同时有研究表明,叉头盒蛋白A1(forkhead box protein A1, FOXA1)在PE患者血清中异常表达,调控滋养细胞增殖、侵袭等过程^[7]。但目前临床有关血清CCL17、HIPK3、FOXA1对PE患者妊娠结局影响的研究尚少,与PE患者不良妊娠结局关系尚不明确。基于此,本研究通过检测PE患者血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1、HIPK3水平,分析其与病情程度、妊娠结局的关系,以期临床早期防治PE提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月—2023年3月海南现代妇女儿童医院收治的100例PE患者为研究对象。患者年龄22~38岁,平均(30.87±5.24)岁;孕周20~30周,平均(25.23±3.54)周。根据病情程度分为中轻度PE组(68例)和重度PE组(32例)。另取同期本院体检无妊娠期高血压疾病的孕妇40例作为对照组。3组年龄、孕周、孕前体质量指数(body mass index, BMI)、孕次比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经院医学伦理委员会批准,研究对象对本研究内容均知情同意。

表 1 3组临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周 ($\bar{x} \pm s$)	孕前BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕次 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	40	31.05 ± 5.63	25.42 ± 3.36	24.03 ± 2.65	2.50 ± 0.50
中轻度PE组	68	30.24 ± 5.43	24.87 ± 4.56	24.15 ± 2.73	2.54 ± 0.53
重度PE组	32	30.75 ± 5.52	24.71 ± 4.67	24.08 ± 2.58	2.53 ± 0.48
F值		0.290	0.297	0.026	0.078
P值		0.749	0.743	0.974	0.925

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[8]中PE诊断标准;②临床资料完整,可进行随访调查;③单胎自然妊娠;④孕周20~30周。

1.2.2 排除标准 ①糖尿病、肾炎;②胎儿畸形;③精神系统疾病;④重要脏器功能障碍;⑤妊娠前有高血压史或其他心血管病史;⑥合并恶性肿瘤;⑦自身免疫缺陷或生殖器官畸形;⑧其他妊娠并发症或合并症;⑨凝血功能异常、烟酒不良嗜好。

1.3 分组

根据妊娠结局不同将100例患者分为两个亚组:结局不良组(38例)和结局良好组(62例)。不良妊娠结局情况参考《妇产科学》^[9]进行评定,包括胎儿宫内死亡、胎儿窘迫、新生儿呼吸窘迫或死亡、羊水过少、早产、胎盘早剥、HELLP综合征等与子痫前期相关的危及胎儿或新生儿生命健康情况,发生以上之一视为不良妊娠结局。

1.4 酶联免疫吸附试验检测血清VEGF、PAPP-A、CCL17水平

采集PE患者入院次日(对照组体检当日)空腹静脉血5 mL,4 000 r/min离心5 min,离心半径10 cm,取上层血清采用酶联免疫吸附试验检测血清VEGF、PAPP-A和CCL17水平。试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司。

1.5 实时荧光定量聚合酶链反应检测FOXA1 mRNA和HIPK3的表达

采用TRIzol LS Reagent提取血清总RNA(美国默赛飞公司),并转录为cRNA, iScript cDNA Synthesis kit逆转录试剂盒购自美国Bio-Rad公司,配制实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应体系,采用qRT-PCR仪(美国伯乐公司CFX96型)扩增cRNA,获取循环阈值(Ct值)。以GAPDH为内参,qRT-PCR引物序列见表2。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,60℃退火1 min,72℃延伸30 s,共40个循

环,实验重复3次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算FOXA1 mRNA、HIPK3相对表达量。

表2 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列	长度/ bp
FOXA1	正向: 5'-CGGATCCAACCGTAGCATAATAAA-3'	197
	反向: 5'-CCTCGAGGGAGGAGAATTTTCATATA TATAC-3'	
HIPK3	正向: 5'-TTCAACATATCTACAATCTCGGT-3'	186
	反向: 5'-ACCATTACATAGGTCGGT-3'	
GAPDH	正向: 5'-CTCTCTGCTCCTCTGTTCGACAG-3'	165
	反向: 5'-AGGGGTCTTACTCTTGGAGGCCA-3'	

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或方差

分析,两两比较用Bonferroni法;多因素逐步Logistic回归模型分析影响PE患者妊娠结局的危险因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;相关性分析采用Spearman法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3比较

3组血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3均高于PE组和重度PE组($P < 0.05$),PAPP-A水平低于PE组和重度PE组($P < 0.05$);PE组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3高于重度PE组($P < 0.05$),PAPP-A水平低于重度PE组($P < 0.05$)。见表3。

表3 3组血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF/(pg/mL)	PAPP-A/(μ g/mL)	CCL17/(ng/L)	FOXA1 mRNA	HIPK3
对照组	40	458.55 \pm 90.72	592.84 \pm 160.92	863.04 \pm 125.73	1.02 \pm 0.10	0.93 \pm 0.15
PE组	68	297.04 \pm 55.73	703.05 \pm 182.73	487.82 \pm 76.54	0.70 \pm 0.08	0.61 \pm 0.13
重度PE组	32	208.47 \pm 52.64	942.54 \pm 225.35	421.04 \pm 75.65	0.57 \pm 0.07	0.38 \pm 0.08
<i>F</i> 值		133.725	31.904	265.057	289.581	173.061
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 影响PE患者妊娠结局的单因素分析

结局良好组与结局不良组年龄、孕前BMI、孕周、孕次、收缩压、舒张压、总蛋白、分娩方式、肌酐比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结局良好组与结局不良组血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),结局良好组血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3均高于结局不良组,PAPP-A水平低于结局不良组。见表4。

2.3 影响PE患者妊娠结局的多因素逐步Logistic回归分析

以PE患者不良妊娠结局为因变量(否=0,是=1),VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3(均赋值实测值)为自变量,进行多因素逐步Logistic回归分析($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$),结果显示:VEGF水

平[OR=1.942(95% CI: 1.376, 2.741)]、PAPP-A水平[OR=2.073(95% CI: 1.405, 3.059)]、CCL17水平[OR=2.145(95% CI: 1.432, 3.213)]、FOXA1 mRNA [OR=1.878(95% CI: 1.352, 2.609)]和HIPK3 [OR=1.793(95% CI: 1.284, 2.504)]是影响PE患者妊娠结局的独立因素($P < 0.05$)。见表5。

2.4 血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3预测PE患者妊娠结局的价值

经ROC曲线分析结果显示,血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3预测PE患者妊娠结局的临界值分别为260.050 pg/mL、735.250 μ g/mL、426.505 ng/L、0.655和0.415,敏感性分别为67.7%(95% CI: 0.593, 0.726)、69.4%(95% CI: 0.631, 0.743)、62.9%(95% CI: 0.584, 0.695)、75.8%(95% CI: 0.714, 0.803)和88.7%(95% CI: 0.815, 0.911);特异性

表 4 结局良好组与结局不良组临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	孕前BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕周 ($\bar{x} \pm s$)	孕次 ($\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	总蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
结局良好组	62	30.68 ± 4.87	24.65 ± 3.82	23.92 ± 2.45	2.49 ± 0.53	155.88 ± 16.53	99.27 ± 10.53	53.01 ± 5.43
结局不良组	38	31.03 ± 5.12	25.34 ± 4.03	24.13 ± 2.51	2.52 ± 0.42	154.12 ± 19.48	96.15 ± 10.61	53.41 ± 6.62
t/χ ² 值		0.342	0.859	0.412	0.296	0.483	1.434	0.329
P 值		0.733	0.393	0.681	0.768	0.631	0.155	0.743

组别	分娩方式 例(%)		肌酐/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	VEGF/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	PAPP-A/(μg/mL, $\bar{x} \pm s$)	CCL17/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	FOXA1 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	HIPK3 ($\bar{x} \pm s$)
	剖宫产	顺产						
结局良好组	50(80.65)	12(19.35)	67.45 ± 15.32	280.21 ± 60.42	645.43 ± 173.52	434.51 ± 38.76	0.71 ± 0.09	0.59 ± 0.12
结局不良组	33(96.84)	5(13.16)	64.05 ± 15.68	213.04 ± 50.31	938.75 ± 251.46	392.03 ± 34.87	0.58 ± 0.06	0.32 ± 0.07
t/χ ² 值		0.641	1.068	5.739	6.897	5.522	7.887	12.603
P 值		0.423	0.288	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 影响 PE 患者妊娠结局的因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
VEGF	0.664	0.176	14.256	0.000	1.942	1.376	2.741
PAPP-A	0.729	0.198	13.494	0.000	2.073	1.405	3.059
CCL17	0.763	0.206	13.703	0.000	2.145	1.432	3.213
FOXA1 mRNA	0.630	0.168	14.128	0.000	1.878	1.352	2.609
HIPK3	0.584	0.170	11.747	0.001	1.793	1.284	2.504

分别为 86.8% (95% CI: 0.822, 0.913)、63.2% (95% CI: 0.575, 0.695)、86.8% (95% CI: 0.823, 0.927)、94.1% (95% CI: 0.908, 0.981) 和 97.4% (95% CI: 0.943, 0.994)。见表 6 和图 1。

2.5 血清 VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3 与 PE 患者病情程度、妊娠结局的相关性

Spearman 相关性分析结果显示, 血清 VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3 与 PE 患者病情程度、妊娠结局均呈负相关 ($P < 0.05$); 血清 PAPP-A 水平

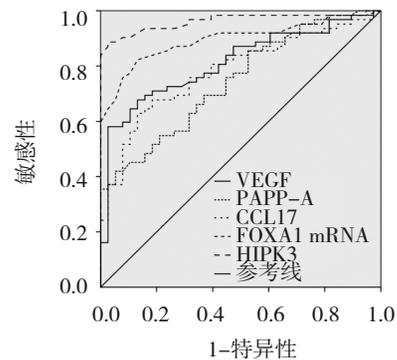


图 1 血清 VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3 预测 PE 患者妊娠结局的 ROC 曲线

表 6 血清 VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3 预测 PE 患者妊娠结局的效能分析

指标	最佳截断值	S _b	P 值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
					下限	上限		下限	上限		下限	上限
VEGF	260.050 pg/mL	0.043	0.000	0.811	0.727	0.895	67.7	0.593	0.726	86.8	0.822	0.913
PAPP-A	735.250 μg/mL	0.048	0.000	0.746	0.652	0.841	69.4	0.631	0.743	63.2	0.575	0.695
CCL17	426.505 ng/L	0.046	0.000	0.781	0.691	0.871	62.9	0.584	0.695	86.8	0.823	0.927
FOXA1 mRNA	0.655	0.032	0.000	0.895	0.833	0.957	75.8	0.714	0.803	94.1	0.908	0.981
HIPK3	0.415	0.019	0.000	0.962	0.926	0.999	88.7	0.815	0.911	97.4	0.943	0.994

与PE患者病情程度、妊娠结局均呈正相关($P < 0.05$)。见表7。

表7 血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3与PE患者病情程度、妊娠结局的相关性

指标	病情程度		妊娠结局	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
VEGF	-0.374	0.000	-0.412	0.000
PAPP-A	0.487	0.000	0.503	0.000
CCL17	-0.512	0.000	-0.446	0.000
FOXA1 mRNA	-0.435	0.000	-0.463	0.000
HIPK3	-0.511	0.000	-0.492	0.000

3 讨论

PE作为妊娠期特有疾病,是多种因素、机制、途径参与的疾病,其发病机制尚未明确。有研究认为,妊娠期滋养层细胞功能异常患者易出现PE,这可能是PE发病原因之一^[10]。另有研究表明,PE患者常伴有内皮细胞功能障碍,这可能也是PE发病原因之一^[11]。目前病理学研究尚未给出明确结论,因此临床诊断PE患者仍以实际病情为参考,并予以相应药物治疗,但部分重度PE患者病情进展急骤,妊娠结局并不理想。有研究指出,以滋养层细胞功能异常和内皮细胞功能障碍为表现的PE患者,常伴有多种血清指标改变,因而精准筛选有效血清学指标,做到早发现、早防治,对改善不良妊娠结局有积极意义^[12]。

本研究结果显示,对照组、PE组、重度PE组患者血清VEGF、CCL17、HIPK3、FOXA1 mRNA逐渐降低,PAPP-A水平逐渐升高,且不同妊娠结局PE患者中也存在显著差异,提示血清VEGF、PAPP-A、CCL17、HIPK3、FOXA1 mRNA可能参与PE发生、发展过程,并与患者妊娠结局有关。VEGF可诱导内皮细胞增殖、分裂、迁移,调控血管生成、滋养细胞增殖和分化及浸润,维持血管内皮功能。临床研究发现,VEGF参与胎盘血管形成与重铸过程^[13]。且动物实验结果表明,PE大鼠血清和胎盘中VEGF表达明显低于正常对照组^[14]。而GUO等^[15]研究表明,PE患者血清VEGF水平显著低于正常对照组,且随着PE病情加重,VEGF水平呈降低趋势,与PE患者病情呈负相关,

并在一定程度上影响妊娠结局。PISKUN等^[16]研究发现,VEGF与PE发病有关,并通过影响胎盘血供而影响妊娠结局。以上研究结果证实血清VEGF参与PE发生、发展过程,并与患者妊娠结局有关。可能是因为VEGF水平降低会影响滋养层细胞分化,导致内皮细胞侵袭、增殖能力下降,造成小动脉重塑障碍,影响内皮细胞发育,导致胎盘缺血、缺氧,诱导PE发生及发展,并且VEGF低表达可导致胎盘血供障碍,增加不良妊娠结局风险^[17]。

PAPP-A在妊娠期由蜕膜大量产生并进入血循环,在滋养细胞生长、胎儿生长发育中起到重要作用。NEUMAN等^[18]研究发现,PAPP-A与部分妊娠期并发症有关。目前多数研究认为,PE患者PAPP-A水平较健康对照组偏高,且随着病情加重,其水平也会逐渐上升,说明PAPP-A可作为判断PE病情程度的指标之一^[19-20]。可能因为PE病理改变以全身小血管痉挛为主,易累及胎盘、肾脏等,造成滋养层细胞缺氧、缺血损伤,促进PAPP-A分泌入血循环;同时PAPP-A的纤溶抑制效应也可能是其随着病情加重而逐渐上升的原因^[21]。刘佩琳等^[22]通过Logistic回归分析发现,血清PAPP-A异常表达与PE患者不良妊娠结局有关,PAPP-A是评估PE患者妊娠结局的潜在指标。但有研究结果显示,PAPP-A低表达可导致胎盘血流灌注增加,不利于临床妊娠,同时PAPP-A减少可影响滋养层细胞增殖、分化,导致胎盘功能异常及损伤加重,影响妊娠结局^[23]。CHANG等^[24]研究显示,PAPP-A异常与胎儿窘迫、自发性流产等不良事件有关,PAPP-A水平降低可增加PE患者不良妊娠结局风险。一项有关PAPP-A基因多态性的研究显示,妊娠高血压疾病患者妊娠早期血清PAPP-A水平较低,低PAPP-A水平可导致胎盘血管发育缺陷,而PE孕妇血清PAPP-A水平升高,并通过局部调节IGF-I活性促进损伤,且重度PE患者PAPP-A位点基因频率明显高于轻度PE组^[25]。由此说明,PAPP-A与PE病情程度相关,并与PE患者不良妊娠结局有关。

趋化因子及其受体是调节细胞免疫和维持免疫稳定的重要部分,CCL17可通过CCL17/CCR4轴广泛参与免疫调节和炎症反应过程,同时CCL17在

母体和胎儿免疫调节中也发挥关键作用,有助于维持、建立母体和胎儿局部免疫耐受,保证两者之间物质交换和正常妊娠^[26]。孙白云等^[27]研究发现,CCL17可通过CCL17/CCR4轴促进Th17细胞分化过程,进而参与Th17细胞介导免疫失调和胎盘血管炎症反应,促进PE发生、发展,同时该研究还发现CCL17还与母婴结局有关,低CCL17水平是PE患者妊娠结局不良的危险因素。TANABE等^[28]研究发现,CCL17可同时趋化Th17和调节性T细胞,参与局部免疫调节。另一项研究结果显示,CCL17和CCR4表达下降会破坏母-胎界面特殊免疫耐受状态,致使母体对胎儿免疫耐受力降低,导致自然流产,而高水平的CCL17、CCR4在维持胎儿正常发育中有着重要作用^[29]。由此说明CCL17缺失可促使Th17细胞分泌炎症因子IL-17,破坏母-胎免疫耐受平衡,导致胎儿发育不良或胎盘小血管炎症,促进PE病情进展,导致PE患者不良妊娠结局。

circRNA在血液中稳定存在。近期有研究显示,circRNA 0085296可调控滋养细胞增殖、侵袭,影响血管形成,从而影响PE进展^[30-31];而circRNA 0007121在PE患者胎盘组织中表达下调,其可调节滋养层细胞侵袭、迁移等,抑制PE进展,说明circRNA表达异常与PE发病有关,而HIPK3作为circRNA成员之一,也可能参与PE的发生、发展。ZHANG等^[32]研究发现,HIPK3可通过调控miR-346表达,影响滋养层细胞迁移、侵袭,参与PE的发生、发展。沈家慧等^[33]研究发现,PE患者血清HIPK3异常表达,并且妊娠结局良好的PE患者血清HIPK3水平显著高于结局不良患者,说明HIPK3表达下降与PE病理变化有关。推测其可能机制为HIPK3与miRNA靶向结合,调节滋养层细胞迁移、侵袭,抑制其浸润,造成血管阻力增加和胎盘血管减少,从而调控PE进展,影响妊娠结局,但其具体作用机制还需深入研究。FOXA1是转录因子FOX家族成员之一,可参与调控细胞周期,与激素依赖性癌症发生、发展有关。且有研究显示,FOXA1水平与PE患者血压呈负相关,与孕周和新生儿出生体重呈正相关,并参与滋养层细胞的迁移、侵袭和凋亡等过程^[34]。沈敦隽等^[35]研究发现,血清FOXA1 mRNA在轻、重度PE患者中逐渐降低,同时妊娠结局不良患者血清

FOXA1 mRNA低于结局良好患者,说明血清FOXA1参与PE发生、发展,并与不良妊娠结局有关。ZHU等^[36]研究也发现,PE患者血清FOXA1异常表达,并与患者病情程度、妊娠结局有关。但目前临床研究多为FOXA1表达与癌症的关系,关于FOXA1对PE患者妊娠结局的影响少见报道,因此FOXA1参与PE发生、发展及影响妊娠结局的具体机制还尚需进一步研究。

Spearman相关性分析结果显示,血清VEGF、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3与PE患者病情程度、妊娠结局均呈负相关,这为临床早期诊治PE患者提供了新方向。多因素逐步Logistic回归分析结果显示,VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3是影响PE患者妊娠结局的独立因素;ROC曲线结果分析表明,血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3预测PE患者妊娠结局的敏感性和特异性均较高,这提示上述血清指标对PE患者妊娠结局均有一定预测价值,同时CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3或可成为评估PE患者妊娠结局不良新的有效血清学标志物。

综上所述,PE患者血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3异常表达,且均与病情程度、妊娠结局有关;同时也是PE患者妊娠结局不良的影响因素,对PE患者妊娠结局均有一定预测价值。因此,早期检测血清VEGF、PAPP-A、CCL17、FOXA1 mRNA、HIPK3有助于评估PE患者病情和妊娠结局,及时实施干预措施,对改善母婴结局有重要意义。但FOXA1 mRNA、HIPK3在PE发生、发展中的具体机制尚不明确,并且由于样本量较少,未能深入分析FOXA1 mRNA、HIPK3与PE患者妊娠结局的关系,后续研究有待增加样本量,进一步深入探究。

参考文献:

- [1] 周蓓,谢恺刚.子痫前期发病机制研究进展[J].中南大学学报(医学版),2020,45(9):1136-1141.
- [2] 漆洪波,童超.从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):61-64.
- [3] KHANAM Z, MITTAL P, SURI J. Does the addition of serum PAPP-A and β -hCG improve the predictive value of uterine artery pulsatility index for preeclampsia at 11-14 weeks of gestation? A prospective observational study[J]. J Obstet Gynaecol India, 2021,

- 71(3): 226-234.
- [4] 李晓琼,季东林,胡海琴,等.孕早期胎盘生长因子、同型半胱氨酸及血管内皮生长因子对妊娠期高血压疾病的预测价值[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(1): 87-88.
- [5] FENG G, BAJPAI G, MA P, et al. CCL17 Aggravates myocardial injury by suppressing recruitment of regulatory T cells[J]. *Circulation*, 2022, 145(10): 765-782.
- [6] WANG W, LIU J, PAN E. CircHIPK3 contributes to human villous trophoblast growth, migration and invasion via modulating the pathway of miR-346/KCMF1[J]. *Placenta*, 2022, 118: 46-54.
- [7] WANG Y, ZHANG Y, WANG H, et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(9): 973-982.
- [8] 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(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4): 227-238.
- [9] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版,北京:人民卫生出版社,2013: 273-275.
- [10] 刘岩,陈琪珍,邹倩茹,等. CircPVT1在子痫前期中的表达意义及其对胎盘绒毛外滋养层细胞的功能影响和作用机制[J].南昌大学学报(医学版),2023,63(2): 59-65.
- [11] 崔静,朱俊美,张燕.血管内皮功能指标与子痫前期严重程度关系及对孕妇流产预测效能研究[J].陕西医学杂志,2023,52(5): 608-612.
- [12] 陈凤霞,周春. TRAIL在子痫前期患者胎盘滋养细胞及人脐静脉内皮细胞中的表达及作用研究[J].华南国防医学杂志,2022,36(6): 417-421.
- [13] 陈嵘,林小红,麦彩园,等.母血和脐血中HIF-1 α 、VEGF-A、PIGF的表达和胎儿生长受限的相关性分析[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(3): 287-288.
- [14] 熊智慧,王欣晨,官海涟,等. hucMSCs-Exo对子痫前期孕妇血清sFlt-1 VEGF的影响[J].浙江临床医学,2019,21(4): 439-441.
- [15] GUO X, YI H, LI TC, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 253.
- [16] PISKUN A, DMYTRO K, HONCHARENKO O, et al. Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia[J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(12): 3041-3045.
- [17] 杨慧,崔海峰.血清IF116、sFlt-1、VEGF在子痫前期孕妇中的表达和相关性探究[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(5): 530-531.
- [18] NEUMAN R I, ALBLAS van der MEER M M, NIEBOER D, et al. PAPP-A2 and Inhibin A as novel predictors for pregnancy complications in women with suspected or confirmed preeclampsia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(19): e018219.
- [19] 王程锦,邢忠兴,刘静. PP13、PAPP-A联合PLGF对子痫前期早期筛查的价值分析[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(1): 74-75.
- [20] URIEL M, ROMERO INFANTE X C, RINCÓN FRANCO S, et al. Higher PAPP-A values in pregnant women complicated with preeclampsia than with gestational hypertension[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(8): 2503-2511.
- [21] 王艳丽,杨亚培,宋欢欢. PAPP-A与子宫动脉多普勒在早发型子痫前期和胎儿生长受限预测中的价值[J].广东医学,2021,42(5): 582-585.
- [22] 刘佩琳,马丽丽,高万里.血清PLGF、PAPP-A、 β -HCG与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(5): 1154-1158.
- [23] 顾玮,林婧,侯燕燕.妊娠早中期孕妇血清中 β -hCG、PAPP-A、AFP及uE3水平检测在联合预测子痫前期中的价值[J].中华妇产科杂志,2015,2: 101-107.
- [24] CHANG K J, SEOW K M, CHEN K H, et al. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 2994.
- [25] 龙隽,刘德强,邓俊彪,等. PAPP-A基因多态性与妊娠期糖尿病及子痫前期的相关性研究[J].中国妇幼保健,2018,33(5): 1018-1021.
- [26] 刘玉昆,刘梅兰,王蕴慧,等.母胎界面树突状细胞CCL17和CCL22在母胎免疫耐受中的作用[J].中国病理生理杂志,2012,28(6): 1061-1065.
- [27] 孙白云,蒋瑶,张荣,等.血清CCL17、CXCR4与重度子痫前期患者Th17细胞的相关性分析及对母婴结局的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(7): 1304-1308.
- [28] TANABE H, SAKURAI K, NAKANISHI Y, et al. Association of the maternal gut microbiota/metabolome with cord blood CCL17[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2837.
- [29] 张伟,汪宏良,柏晶妹,等.不明原因复发性自然流产患者CCL17和CCR4水平的变化及意义[J].山东医药,2015,55(25): 69-70.
- [30] LIU J, YANG Y, LIU W, et al. Circ_0085296 inhibits the biological functions of trophoblast cells to promote the progression of preeclampsia via the miR-942-5p/THBS2 network[J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 577-588.
- [31] ZHOU F, LIU H, ZHANG R, et al. Circ_0007121 facilitates trophoblastic cell proliferation, migration, and invasion via the regulation of the miR-421/ZEB1 axis in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(1): 100-109.
- [32] ZHANG Y, CAO L, JIA J, et al. CircHIPK3 is decreased in preeclampsia and affects migration, invasion, proliferation, and tube formation of human trophoblast cells[J]. *Placenta*. 2019, 85(9): 1-8.
- [33] 沈家慧,胡海珊,欧曼颖,等.子痫前期患者血清环状RNA HIPK3水平变化及其对妊娠结局的预测效能[J].山东医药,2022,62(32): 74-77.
- [34] ZHU J, WEI Y, WANG Z, et al. Down-regulated FOXA1 in early-onset pre-eclampsia induces apoptosis, and inhibits

migration and invasion of trophoblast cells[J]. J Gene Med, 2020, 22(12): e3273.

- [35] 沈敦隽, 王听, 黄晓林. 子痫前期患者血清FOXA1、TRAF6水平及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11): 2604-2610.
- [36] ZHU H, WANG C. HDAC2-mediated proliferation of trophoblast cells requires the miR-183/FOXA1/IL-8 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(4): 2544-2558.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 鲍红玉, 朱俊平, 李日芳, 等. 子痫前期患者血清VEGF、PAPP-A水平与妊娠结局的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(4): 8-16.

Cite this article as: BAO H Y, ZHU J P, LI R F, et al. Correlation between serum levels of VEGF and PAPP-A and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(4): 8-16.