

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.019
文章编号: 1005-8982 (2019) 20-0096-05

子痫前期患者血清 STOX1、sFlt-1 与病情及妊娠结局的关系

刘筠, 李萍, 张敏

(天津市南开医院 产科, 天津 300100)

摘要: 目的 探讨子痫前期 (PE) 患者血清 STOX1、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1) 与病情及妊娠结局的关系。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月于天津市南开医院接受治疗的 PE 患者 92 例, 其中 50 例轻度 PE 患者作为轻度 PE 组、42 例重度 PE 患者作为重度 PE 组, 另选取同期在该医院进行产检的健康妊娠女性 50 例作为对照组。比较 3 组研究对象的平均动脉压、24 h 尿蛋白定量、血清 STOX1、sFlt-1 水平及妊娠结局, 分析 PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 水平与平均动脉压、24 h 尿蛋白定量的相关性, 分析 PE 患者不良妊娠结局的影响因素。**结果** 重度 PE 组和轻度 PE 组平均动脉压、24 h 尿蛋白定量及血清 STOX1 和 sFlt-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 重度 PE 组高于轻度 PE 组 ($P < 0.05$); 重度 PE 组胎儿死亡、羊水污染 \geq III 度、胎儿宫内窘迫、HELLP 综合征、胎盘早剥、子痫、心衰及肺水肿发生率均高于对照组和轻度 PE 组 ($P < 0.05$); 轻、重度 PE 组的血清 STOX1、sFlt-1 水平与平均动脉压、24 h 尿蛋白定量均呈正相关 ($P < 0.05$); 不同平均动脉压、24 h 尿蛋白定量、STOX1 及 sFlt-1 的不良妊娠结局发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 水平与病情及妊娠结局密切相关。

关键词: 子痫; 血蛋白质类; 妊娠结局

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

Relationship between serum STOX1, sFlt-1 and state of illness and pregnancy outcome in patients with preeclampsia

Yun Liu, Ping Li, Min Zhang

(Department of Obstetrics, Tianjin Hospital of ITCWM Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum STOX1, soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and state of illness and pregnancy outcome in patients with preeclampsia (PE). **Methods** Totally 92 patients with PE who were treated in our hospital from June 2017 to June 2018 were enrolled. Among them, 50 patients with mild PE were included in the mild PE group and 42 patients with severe PE were included in the severe PE group. Another 50 healthy pregnant women who underwent maternity examination in the hospital during the same period were selected as healthy control group. The mean arterial pressure, 24 h urine protein quantitation and serum STOX1, sFlt-1 levels and pregnancy outcome were compared in the three groups. The correlation between serum STOX1 and sFlt-1 levels and mean arterial pressure and 24 h urine protein quantitation were analyzed. The influencing factors of adverse pregnancy outcomes in patients with PE were analyzed. **Results** After t-test, the mean arterial pressure, 24 h urine protein quantitation and serum STOX1, sFlt-1 levels in the severe PE group and the

mild PE group were higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$), and those in the severe PE group were higher than those in mild PE group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After x2-test, the incidence of amniotic fluid pollution \geq III degree, intrauterine distress and HELLP syndrome in the severe PE group was higher than that in healthy control group and mild PE group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that serum STOX1 and sFlt-1 levels were positively correlated with mean arterial pressure and 24 h urine protein quantitation in the mild PE group and the severe PE group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that there were significant differences in mean arterial pressure, 24 h urinary protein quantification, STOX1 and sFlt-1 by x2-test ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum STOX1 and sFlt-1 in patients with PE are closely related to the state of illness and pregnancy outcome.

Keywords: eclampsia; blood proteins; pregnancy outcome

滋养细胞浸润子宫螺旋动脉过浅是子痫前期 (Preeclampsia, PE) 发病的关键原因^[1-2]。STOX1 是一种与绒毛外滋养细胞侵袭密切相关的母系印迹基因, 可调节绒毛外滋养细胞侵袭^[3]。Fms 样酪氨酸激酶-1 (fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1) 是一种促进新生血管形成的因子, 可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 是 Flt-1 的剪接形式, 保留了配体结合区域, 但不具有酪氨酸激酶活性, 可抑制胎盘血管生成^[4]。本研究旨在探讨 PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 与病情及妊娠结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月天津市南开医

院收治的 PE 患者 92 例。其中 50 例轻度 PE 患者作为轻度 PE 组、42 例重度 PE 患者作为重度 PE 组, 另选取同期在本院进行产检的健康妊娠女性 50 例作为对照组。纳入标准: ① PE 患者均参考第 8 版《妇产科学》^[5] 关于轻度 PE 和重度 PE 的诊断标准进行诊断, 对照组女性均无妊娠相关疾病; ② 研究对象均为自然受孕、单胎妊娠; ③ 研究对象均在本院生产。排除标准: ① 合并有恶性肿瘤者; ② 合并有其他妊娠期疾病者; ③ 患有肝炎、结核等传染病者; ④ 合并免疫功能障碍、凝血功能障碍者; ⑤ 有嗜烟、嗜酒等不良习惯者。各组研究对象的年龄、孕周及孕次比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究已获得天津市南开医院伦理委员会批准, 研究对象对本研究内容均知情同意。

表 1 各组研究对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	BMI / (kg/m^2)	孕周	孕次
对照组	50	27.68 \pm 4.54	23.82 \pm 2.67	32.98 \pm 3.02	1.31 \pm 0.36
轻度 PE 组	50	29.64 \pm 5.04	25.05 \pm 3.68	32.54 \pm 2.97	1.43 \pm 0.35
重度 PE 组	42	28.37 \pm 4.98	25.37 \pm 3.41	32.45 \pm 2.92	1.48 \pm 0.47
F 值		1.819	3.051	0.435	2.330
P 值		0.166	0.036	0.648	0.101

1.2 方法

采用水银血压计测量所有研究对象的舒张压和收缩压, 计算平均动脉压, 平均动脉压 = (收缩压 + 2 \times 舒张压) / 3, 收集研究对象的 24 h 尿液, 采用双缩脲法测定 24 h 尿蛋白定量。抽取所有研究对象的空腹静脉血 5 ml, 在室温下静置 1 h, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验检测血

清中的 STOX1、sFlt-1 水平, 相关试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司, 检测步骤均遵循相关试剂盒说明书进行, 并由高资历的检验医生进行操作。对所有研究对象进行随访, 记录母亲及新生儿健康情况, 若产妇出现胎儿死亡、羊水污染 \geq III 度、胎儿宫内窘迫、HELLP 综合征、胎盘早剥、子痫、心衰及肺水肿, 则认为存在不良妊娠结局。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 进一步两两比较用 χ^2 分割法, 相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组平均动脉压、24 h 尿蛋白定量及血清 STOX1 和 sFlt-1 水平比较

各组平均动脉压、24 h 尿蛋白定量及血清

STOX1 和 sFlt-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度 PE 组和轻度 PE 组均高于对照组 ($P < 0.05$), 重度 PE 组高于轻度 PE 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组妊娠结局比较

92 例 PE 患者中有 27 例存在不良妊娠结局。各组胎儿死亡、羊水污染 \geq III 度、胎儿宫内窘迫、HELLP 综合征、胎盘早剥、子痫、心衰及肺水肿发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度 PE 组均高于对照组和轻度 PE 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组平均动脉压、24 h 尿蛋白定量及血清 STOX1 和 sFlt-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	平均动脉压 /mmHg	24 h 尿蛋白定量 /g	STOX1/ (pg/ml)	sFlt-1/ (ng/L)
对照组	50	94.35 \pm 3.98	0.11 \pm 0.02	41.65 \pm 5.24	205.65 \pm 73.52
轻度 PE 组	50	106.38 \pm 6.37 ^①	1.26 \pm 0.32 ^①	57.63 \pm 6.25 ^①	645.38 \pm 156.34 ^①
重度 PE 组	42	114.87 \pm 8.64 ^{①②}	4.86 \pm 1.23 ^{①②}	65.89 \pm 7.58 ^{①②}	842.15 \pm 195.48 ^{①②}
<i>F</i> 值		117.414	568.526	175.685	228.703
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与轻度 PE 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组妊娠结局比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	胎儿死亡	羊水污染 \geq III 度	胎儿宫内窘迫	HELLP 综合征	胎盘早剥	子痫	心衰及肺水肿
对照组	50	0 (0.00)	2 (4.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
轻度 PE 组	50	0 (0.00)	9 (18.00)	4 (8.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
重度 PE 组	42	4 (9.52)	16 (38.10) ^{①②}	12 (28.57) ^{①②}	8 (19.05) ^{①②}	4 (9.52)	4 (9.52)	5 (11.90)
χ^2 值		9.800	17.283	19.461	20.185	9.800	9.800	12.339
<i>P</i> 值		0.007	0.000	0.000	0.000	0.007	0.007	0.002

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与轻度 PE 组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 水平与平均动脉压、24 h 尿蛋白定量的相关性

经 Pearson 分析显示, 轻度 PE 组、重度 PE 组的血清 STOX1、sFlt-1 水平与平均动脉压、24 h 尿蛋白定量均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 PE 患者不良妊娠结局的单因素分析

单因素分析显示, 不同平均动脉压、24 h 尿蛋白定量、STOX1 及 sFlt-1 的不良妊娠结局发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 水平与平均动脉压、24 h 尿蛋白定量的相关性分析

组别	STOX1		sFlt-1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
轻度 PE 组				
平均动脉压	0.348	0.004	0.326	0.006
24 h 尿蛋白定量	0.496	0.012	0.439	0.005
重度 PE 组				
平均动脉压	0.369	0.001	0.378	0.000
24 h 尿蛋白定量	0.312	0.009	0.412	0.000

表 5 PE 患者不良妊娠结局的单因素分析 例 (%)

因素	n	不良妊娠结局	χ^2 值	P 值
年龄				
<30 岁	54	15 (27.78)	0.155	0.693
≥ 30 岁	38	12 (31.58)		
BMI				
<25 kg/m ²	42	13 (30.95)	0.096	0.757
≥ 25 kg/m ²	50	14 (28.00)		
孕周				
<32 周	43	15 (34.88)	1.193	0.275
≥ 32 周	49	12 (24.49)		
孕次				
<2 次	50	11 (22.00)	2.852	0.091
≥ 2 次	42	16 (38.10)		
平均动脉压				
<110 mmHg	51	10 (19.61)	5.236	0.022
≥ 110 mmHg	41	17 (41.46)		
24 h 尿蛋白定量				
<2 g	44	8 (18.18)	5.071	0.024
≥ 2 g	48	19 (39.58)		
STOX1				
<60 pg/ml	46	9 (19.57)	4.246	0.039
≥ 60 pg/ml	46	18 (39.13)		
sFlt-1				
<750 ng/L	49	10 (20.41)	4.041	0.044
≥ 750 ng/L	43	17 (39.53)		

3 讨论

PE 是妊娠期高血压疾病中的一种, 是导致孕妇和围产儿死亡的重要原因之一, 邹郁松等^[6]对 7 794 例高危及危重孕产妇所患的危重疾病进行统计分析, 结果显示重度 PE 和 / 或子痫排在第 1 位, 占比为 59.25%, 由此可见 PE 已成为威胁孕产妇生命健康的重要疾病。目前 PE 的具体发病机制尚无统一定论, 两阶段学说是学术界普遍认可的理论, 该理论认为 PE 的发病可分为两个阶段, 第一阶段为滋养层细胞浸润能力下降, 导致螺旋动脉重铸障碍, 使得胎盘出现缺血、缺氧现象, 进而释放大量的胎盘因子; 第二阶段为胎盘因子进入母体血液循环, 激活炎症和氧化应激反应, 对血管内皮细胞造成损伤, 引起血管内皮细胞

功能障碍, 进而引发一系列的病变^[7-8]。从两阶段学说可以看出, 滋养细胞浸润子宫螺旋动脉过浅是 PE 的重要病理基础。

PE 与遗传因素密切相关, 10q22 是与 PE 密切相关的易感位点, *STOX1* 是位于人类染色体 10q22 区的母系印迹基因, 具有调节绒毛外滋养细胞侵袭的功能^[9]。本研究结果显示, *STOX1* 在 PE 患者血清中水平较高, 且与患者的平均动脉压、24 h 尿蛋白定量及病情严重程度有关。*STOX1* 可上调绒毛外滋养细胞中的 α -T-连环蛋白的表达, 降低绒毛外滋养细胞的侵袭能力, 此外 *STOX1* 还可激活磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路, 导致绒毛外滋养细胞再次进入核内周期, 使得细胞只进行 DNA 复制, 而不发生胞质分裂, 进一步导致绒毛外滋养细胞的侵袭性降低^[10-11]。赵鸽等^[12]研究显示, *STOX1* 在 PE 患者胎盘中呈高表达。DORIDOT 等^[13]研究证实, 过表达的 *STOX1* 可导致 PE 小鼠血管内皮功能障碍。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子均是常见的促血管生成因子, 可增强滋养细胞的浸润能力和迁移能力, 参与了子宫螺旋动脉重铸^[14-15]。

sFlt-1 是一种抑制血管生成因子, 在妊娠过程中, sFlt-1 由滋养细胞产生, 可抑制胎盘血管生成^[16]。本研究结果显示, sFlt-1 在 PE 患者血清中水平较高, 且与患者的平均动脉压、24 h 尿蛋白定量、病情严重程度有关。sFlt-1 是 VEGF、胎盘生长因子的天然拮抗剂, 其与 VEGF、胎盘生长因子具有高亲和力, 可与胎盘生长因子、VEGF 结合, 但由于 sFlt-1 不具有络氨酸激酶活性, 因此在结合后会导致胎盘生长因子、VEGF 的生物学功能受到明显的抑制, 进而抑制血管生成、降低滋养细胞的浸润能力和迁移能力^[17-18]。ZEISLER 等^[19]研究显示, sFlt-1/ 胎盘生长因子比值可用于 PE 的预测。而郭雪晶等^[20]研究发现, sFlt-1 与螺旋动脉重铸障碍密切相关。

由此可见, *STOX1*、sFlt-1 在 PE 的发生、发展中起到了重要的作用, 而 *STOX1*、sFlt-1 可能是通过参与 PE 的疾病进展来影响平均动脉压和 24 h 尿蛋白定量的水平。此外, 本研究还显示, *STOX1*、sFlt-1 与 PE 患者不良妊娠结局有关, 这可能是由于高水平的 *STOX1*、sFlt-1 可严重影响滋养细胞的侵袭, 导致螺旋动脉重铸障碍, 加重 PE 患者的病情, 进而导致不良妊娠结局。

综上所述, PE 患者血清 STOX1、sFlt-1 水平较高, 其水平与患者的病情和不良妊娠结局密切相关, 临床可通过检测 PE 患者血清中的 STOX1、sFlt-1 的水平来辅助评估患者的病情, 预测患者的妊娠结局。

参 考 文 献:

- [1] YOU S H, CHENG P J, CHUNG T T, et al. Population-based trends and risk factors of early-and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001-2014[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 199.
- [2] 王咏梅, 崔月欣, 范立加, 等. 产前监测血清脂氧素 A4 和热休克蛋白 70 水平对诊断子痫前期的临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(21): 109-112.
- [3] COLLINOT H, MARCHIOL C, LAGOUTTE I, et al. Preeclampsia induced by STOX1 overexpression in mice induces intrauterine growth restriction, abnormal ultrasonography and BOLD MRI signatures[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6): 1399-1406.
- [4] MAJOR H D, CAMBELL R A, SILVER R M, et al. Synthesis of sFlt-1 by platelet-monocyte aggregates contributes to the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(6): 547. 1-7.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 139-140.
- [6] 邹郁松, 路军丽, 丁小英, 等. 2012 ~ 2014 年 7794 例高危及危重孕产妇救治管理与分析 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(28): 59-62.
- [7] 李淑媛, 邢焱玲, 孙敬霞, 等. 子痫前期患者血清对脐静脉内皮细胞 CD40 和 NF- κ B 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(1): 117-120.
- [8] WANG Y, GU Y, ALEXANDER J S, et al. Histone deacetylase inhibition disturbs the balance between ACE and chymase expression in endothelial cells: a potential mechanism of chymase activation in preeclampsia[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(2): 155-164.
- [9] DORIDOT L, CHÂTRE L, DUCAT A, et al. Nitroso-redox balance and mitochondrial homeostasis are regulated by STOX1, a preeclampsia-associated gene[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(6): 819-834.
- [10] 赵应梅, 戴海燕. 印迹基因 STOX1 在子痫前期中的研究进展 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2014, 25(1): 152-155.
- [11] VAIMAN D, MIRALLES F. Targeting STOX1 in the therapy of preeclampsia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(12): 1433-1443.
- [12] 赵鹤, 孟涛, 陈海英. STOX1 在子痫前期胎盘中的表达及意义 [J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(6): 481-484.
- [13] DORIDOT L, PASSET B, MÉHATS C, et al. Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment[J]. *Hypertension*, 2013, 61(3): 662-668.
- [14] 杨倩, 卢丽莉, 梁珊, 等. 早期自然流产绒毛外滋养细胞 VEGF 的表达及意义 [J]. *河北医药*, 2015, 37(12): 1864-1865.
- [15] 洪喜萍, 奚杰. 子痫前期孕妇尿液中 sFlt-1/PLGF 比值与滋养细胞侵袭、凋亡异常的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(14): 1351-1354.
- [16] LECARPENTIER É, VIEILLEFOSSE S, HADDAD B, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: Physiology, assay and interest in preeclampsia[J]. *Ann Biol Clin(Paris)*, 2016, 74(3): 259-267.
- [17] SCHOOF K, GRITNER U, ENGELS T, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction[J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(1): 61-68.
- [18] 冯颖琳, 黄莉萍. 子痫前期中 sFlt-1 的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(4): 314-315.
- [19] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(18): 13-22.
- [20] 郭雪晶, 倪鑫, 黄鹰, 等. 妊娠中期子宫动脉切迹与子痫前期发病风险及血清内皮损伤、胎盘灌注不足的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(20): 2455-2458.

(李科 编辑)