

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.010

文章编号: 1005-8982(2016)20-0044-04

论著

## 胎盘组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和内皮素-1 表达对糖尿病妊娠的影响

屈莉红, 荆鲁宁

(山东省海阳市人民医院 产科, 山东 海阳 265100)

**摘要:** **目的** 探究分析胎盘组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 和内皮素-1 (ET-1) 表达对糖尿病妊娠的影响。 **方法** 分别选取糖尿病妊娠患者 30 例 (糖尿病妊娠组)、妊娠期糖尿病患者 30 例 (妊娠糖尿病组) 以及正常孕妇 30 例 (对照组)。采用免疫组织化学法 SP 法测定 EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白的含量, 比较并分析各组检测结果差异及其对糖尿病妊娠结局的影响。 **结果** 糖尿病妊娠患者胎盘组织 EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白阳性表达率显著高于妊娠糖尿病患者及对照组 ( $P < 0.05$ ), 糖尿病妊娠患者的产后出血、胎儿生长受限及妊娠高血压等并发症发生率 (50.00%) 显著高于妊娠糖尿病患者 (30.00%) 及对照组 (10.00%), 各组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 胎盘组织 EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达情况对糖尿病妊娠患者的妊娠结局具有不良影响, EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白阳性表达率越高, 妊娠并发症发生率明显增加, 胎盘损害越严重。

**关键词:** 胎盘组织; HIF- $\alpha$ ; ET-1; 糖尿病妊娠

**中图分类号:** R714.256

**文献标识码:** A

## Influence of placental hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ and endothelin-1 in gestational diabetes patients

Li-hong Qu, Lu-ning Jin

(Department of obstetrics, Haiyang People's Hospital, Haiyang, Shandong 265100, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the the influence of placental hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) and endothelin-1 (ET-1) in gestational diabetes. **Methods** A number of 30 patients diabetes during pregnancy and 30 gestational diabetes patients were selected, and 30 cases of normal pregnant women were selected at the same time as a control group. Immune histochemical method and SP method were used to detect EF-1 and HIF-1 $\alpha$  protein content. Differences between groups of test result and its influence on pregnancy outcomes of diabetes were compared and analysis. **Results** The placental tissue EF-1 and HIF-1 $\alpha$  protein positive expression rate in patients with diabetes during pregnancy was significantly higher than that of gestational diabetes mellitus patients and the control group ( $P < 0.05$ ). Patients with diabetes during pregnancy had higher rate of postpartum hemorrhage, fetal growth restriction and higher incidence of complications ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expressions of EF-1 and HIF-1 $\alpha$  protein in placental tissue have adverse effects on patients with diabetes during pregnancy.

**Keywords:** placenta tissue; HIF-1 $\alpha$ ; ET-1; gestational diabetes

糖尿病是临床诊疗中较为常见的病症, 目前, 糖尿病患者的妊娠率也在不断增加, 对母婴健康存在

严重威胁<sup>[1]</sup>。胎盘组织在缺氧状态下可以促使缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )

收稿日期: 2016-04-06

表达,内皮素-1(endothelin-1,ET-1)是 HIF-1 $\alpha$  的下游靶基因,属于纤维化致炎因子,HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 共同参与糖尿病妊娠的进展过程<sup>[2-3]</sup>。胎盘功能对胎儿的健康起着至关重要的保护作用,其病理改变依赖于胎盘含氧量。本研究胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 表达对母婴结局的影响作用。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月-2015 年 10 月于山东省海阳市人民医院产科接收的 90 例孕妇为研究对象。其中,糖尿病妊娠患者 30 例(糖尿病妊娠组)、妊娠期糖尿病患者 30 例(妊娠糖尿病组)以及正常孕妇 30 例(对照组)。糖尿病诊断符合中华医学会糖尿病学会制定的糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>,糖尿病妊娠组在本次妊娠前均已确诊为糖尿病。所选 90 例研究对象均为单胎妊娠,排除具有贫血、精神障碍及其他心、肝、肾器官肿瘤疾病患者。3 组患者均对本研究知情并自愿参与研究,本次研究已经获得医院伦理委员会批准。3 组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

无菌操作状态下取 2 块处于娩出 30 min 内的 3 组胎盘组织母体面中央组织,注意避开组织钙化及坏死区域,胎盘组织块大小在 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm 左右,经甲醛固定后,进行石蜡包埋处理。EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白定位采用免疫组织化学法 SP 法进行半定量检测。兔抗人 ET-1 单克隆抗体及兔抗人 HIF-1 $\alpha$  多克隆抗体均由北京中杉金桥生物技术有限公司提供,检测操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 观察指标

观察各组妊娠并发症发生情况,观察胎盘组织

EF-1 及 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达及定位情况。

### 1.4 评价指标

免疫组织化学法染色结果判定:显微镜下观察到胞质或者胞膜出现棕黄色颗粒即为阳性表达。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用(%)表示,行  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组胎盘组织 HIF-1 $\alpha$ 和 ET-1 的表达情况

糖尿病妊娠组孕妇胎盘组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达阳性率为 66.67%,ET-1 蛋白表达阳性率为 73.33%,与妊娠糖尿病组及对照组胎盘组织 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 表达水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

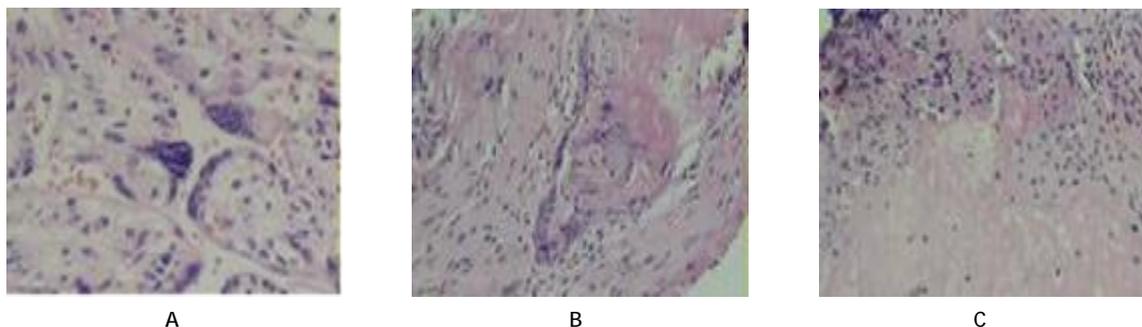
### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 和 ET-1 在各组胎盘组织中的定位情况

胎盘组织 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 蛋白表达定位在胎盘合体、细胞核及胞质部分,均可以见到棕黄色颗粒的阳性表达,糖尿病妊娠组的 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 蛋白表达明显增强,妊娠糖尿病组及对照组表达相对较弱,糖尿病妊娠组、妊娠糖尿病组及对照组中 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 蛋白表达的定位结果见附图。

表 1 3 组 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 蛋白表达阳性率比较 例(%)

组别	HIF-1 $\alpha$ 阳性		ET-1 阳性	
	例数	阳性率	例数	阳性率
糖尿病妊娠组( $n=30$ )	20	66.67 <sup>(1)2)</sup>	22	73.33 <sup>(1)2)</sup>
妊娠糖尿病组( $n=30$ )	16	53.33	13	43.33 <sup>2)</sup>
对照组( $n=30$ )	8	26.67	7	23.33

注:1)与对照组比较, $P<0.05$ ;2)与妊娠糖尿病组比较, $P<0.05$



附图 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 的定位 (SP $\times$ 100)  
A:HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 在糖尿病妊娠组胎盘组织中的定位;B:HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 在妊娠糖尿病组胎盘组织中的定位;C:HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 在对照组胎盘组织中的定位

附图 HIF-1 $\alpha$  和 ET-1 的定位 (SP $\times$ 100)

### 2.3 各组妊娠不良并发症发生率比较

糖尿病妊娠组孕妇出现胎儿生长受限 3 例, 并发症发生率为 50.00%, 较妊娠糖尿病组孕妇及对照组并发症高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 3 组妊娠结局比较结果 例(%)

组别	妊娠高血压	产后出血	羊水过多	胎儿生长受限	并发症发生率
糖尿病妊娠组 ( $n=30$ )	5(16.67)	3(10.00)	4(13.33)	3(10.00)	15(50.00) <sup>1)2)</sup>
妊娠糖尿病组 ( $n=30$ )	3(10.00)	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	9(30.00)
对照组 ( $n=30$ )	1(3.33)	1(3.33)	0(0)	1(3.33)	3(10.00)

注: 1)与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2)与妊娠糖尿病组比较,  $P < 0.05$

## 3 讨论

糖尿病妊娠是临床上造成孕产妇及围产儿死亡的重要原因, 糖尿病妊娠患者胎盘滋养细胞功能出现障碍。正常妊娠过程中, 孕 10 周左右时胚胎滋养叶细胞开始逐渐侵入母体蜕膜, 增加血流动力, 确保胎盘和胚胎发育的营养需求<sup>8</sup>。糖尿病妊娠患者存在不同程度的糖耐量异常, 女性妊娠期会出现胰岛素代谢异常将造成糖代谢异常。糖尿病妊娠会对孕妇和胎儿产生较大的不良影响, 妊娠晚期妇女的血糖代谢障碍导致先兆子痫、妊娠期糖尿病、妊娠期抑郁症、细菌性阴道病、影响胎儿的宫内发育, 增加新生儿患心血管疾病、免疫系统疾病和糖尿病等慢性疾病的风险, 例如造成早产、子痫前期等等, 影响着孕妇和胎儿的健康。而糖尿病的发生, 有很多的危险因素, 例如高血糖、高血脂等等。糖尿病妊娠孕妇的机体状态往往呈现高血糖状态, 这将在一定程度上造成胚胎组织细胞缺氧, 进而导致机体发生血管增生、间质纤维等效应<sup>6</sup>。HIF 可以对机体缺氧状态进行适应调节, 调控缺氧反应基因的表达。HIF 主要在缺氧环境下活化, 同时在富氧环境下降解, 所以 HIF 表达可以提高机体缺氧的适应能力。妊娠胎盘发育早期长期处于缺氧状态, 滋养细胞分泌 HIF-1 $\alpha$  激活靶基因 ET-1 表达, 从而促进胎盘心血管生成, 维持营养供应。临床研究表明, 血管内皮生长因子、ET-1 等基因均受 HIF-1 $\alpha$  调控, HIF-1 $\alpha$  能够促进血管生成、调节血管舒缩功能, 维持机体的氧稳态<sup>7-9</sup>。ET-1 是由血管内皮细胞合成的纤维化因子, 可以在缺氧环境中与 HIF-1 $\alpha$  实现特异性结合。ET-1 参与糖尿病并发症的发生与发展过程, 通过引发胎盘滋养细胞的

应激化反应导致胎盘局部损伤<sup>10</sup>。本组糖尿病妊娠组 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达量相对较高, 其胎盘绒毛微血管内皮细胞胞质中的 ET-1 蛋白表达也显著高于对照组和妊娠糖尿病组 ( $P < 0.05$ ), 说明糖尿病妊娠组孕妇血糖水平存在较大的波动, 高血糖状态下 HIF-1 $\alpha$  水平升高, 进而刺激 ET-1 表达的增多, 导致孕妇胎盘结构功能出现严重损害, 影响妊娠结局。糖尿病是典型的血糖代谢障碍疾病, 对患者的血液微循环及流变性造成了一定影响, 容易导致患者出现缺血、缺氧甚至水肿等并发症<sup>11-12</sup>。糖尿病患者妊娠后将导致胎盘滋养细胞及胎盘绒毛发生间质纤维化, 引发胎盘缺血缺氧。本组研究结果显示, 糖尿病妊娠患者的 HIF-1 $\alpha$  及 ET-1 蛋白表达水平升高导致妊娠并发症的发生率增加, 说明 HIF-1 $\alpha$  及 ET-1 表达情况引发了糖尿病妊娠患者的不良妊娠结局。

综上所述, 糖尿病妊娠患者胎盘组织 HIF-1 $\alpha$  及 ET-1 表达参与了妊娠结局的发生、发展, 临床治疗中应关注以 HIF-1 $\alpha$  及 ET-1 为靶点的抗糖尿病并发症治疗, 积极改善预后。

### 参 考 文 献:

- [1] 杨晓菊, 孙玲玲, 张萌, 等. 糖尿病患者妊娠后胎盘组织缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  及内皮素 -1 的表达及与妊娠结局关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(1): 15-17.
- [2] VICENTE G C, CORREIA-SANTOS A M, SUZUKI A, et al. Maternal exposure to diets containing flaxseed flour or flaxseed oil during pregnancy and lactation protects the aortic remodeling in adult male offspring of diabetic rat dams[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2015, 95(14): 2973-2980.
- [3] 许焯. 高危因素早期干预对 108 例妊娠期糖尿病妊娠结局的影响[J]. 糖尿病新世界, 2015, 11(4): 83.
- [4] 唐琳, 张翠翠, 郭青, 等. 血管紧张素 II、内皮素 1 及缺氧诱导因子 1 $\alpha$  在糖尿病肾病肾组织的表达及意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(5): 374-375.
- [5] 杨晓菊, 杨宗利, 王学芹, 等. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 在妊娠期糖尿病胎盘组织中的表达及其与胎儿缺氧的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(11): 962-966.
- [6] TAL R, SHAIKH A, BARSHACK I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction[J]. American Journal of Pathology: Official Publication of the American Association of Pathologists, 2010, 177(6): 2950-2962.
- [7] 朱雅文, 耿正惠. 缺氧诱导因子 -1 在妊娠期高血压疾病发病中的作用[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(7): 22-23.
- [8] 杨晓菊, 徐琳, 杨宗利, 等. 妊娠期糖尿病胎盘组织缺氧诱导因子 1 $\alpha$  及血管内皮生长因子的表达与妊娠结局的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(5): 287-292.

- [9] GRAZUL-BILSKA A T, LYNN M J, BOROWICZ P P, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: effects of embryo origin on vascularization [J]. *Reproduction: The Official Journal of the Society for the Study of Fertility*, 2014, 147(5): 639-648.
- [10] MATHIESEN R. Diabetic nephropathy in pregnancy: new insights from a retrospective cohort study [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4): 649-650.
- [11] VOLPATO G T, DAMASCENO D C, SINZATO Y K, et al. Oxidative stress status and placental implications in diabetic rats undergoing swimming exercise after embryonic implantation [J]. *Reproductive Sciences*, 2014, 22(5): 602-608.
- [12] 黄艳丽, 王晶, 徐东方, 等. 缺氧诱导因子在异位子宫内膜中的表达意义 [J]. *山东医药*, 2009, 49(7): 72-73.

(张蕾 编辑)