

孕早期胎盘生长因子、Metastin和壳三糖酶活性对预测子痫前期的价值

黄容弟¹, 王莹¹, 赖放颖¹, 梁媚珍¹, 梁广智¹, 顾仕媛¹, 王勇彬², 聂玉梅^{1*} (广东省东莞市石碣医院 1. 妇产科; 2. 检验科, 广东东莞 523290)

摘要: **目的** 探讨孕早期血清胎盘生长因子(PLGF)、Metastin和壳三糖酶活性对预测子痫前期的价值。**方法** 157例孕妇根据随访至分娩前是否诊断子痫前期分为病例组和对照组, 比较两组孕妇在孕11~14周血清PLGF、Metastin和壳三糖酶活性的差异, 并分析其预测子痫前期的价值。**结果** 病例组PLGF水平低于对照组, Metastin水平、壳三糖酶活性高于对照组(均 $P<0.01$)。血清PLGF、Metastin和壳三糖酶活性在诊断子痫前期的阳性判断值分别为323 ng/L、1 708 pmol/L和600 mmol/L, 敏感度分别为82.69%、79.25%和68.27%, 特异度分别为73.58%、75.00%和84.91%。**结论** 在妊娠11~14周时检测PLGF、Metastin和壳三糖酶活性可作为预测子痫前期发生的指标。

关键词: 胎盘生长因子; Metastin; 壳三糖酶活性; 子痫前期

中图分类号: R 714.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)05-0532-04

Value of placental growth factor, metastin and chitotriosidase activity in early pregnancy in predicting preeclampsia

HUANG Rong-di¹, WANG Ying¹, LAI Fang-yin¹, LIANG Mei-zhen¹, LIANG Guan-zhi¹, GU Shi-yuan¹, WANG Yong-bin², NIE Yu-mei^{1*} (1. Department of Gynaecology and Obstetrics; 2. Laboratory Department, Dongguan Shijie Hospital, Dongguan 523290, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum PLGF, metastin and chitotriosidase activity in predicting preeclampsia during early pregnancy. **Methods** In this study, 157 pregnant women were divided into the Case Group and Control Group according to whether they were diagnosed with preeclampsia from being followed up until delivery. The serum PLGF, metastin and chitotriosidase activity at 11th to 14 th week of gestation were compared between the two groups. The value of the differences in the prediction of the preeclampsia was analyzed. **Results** The PLGF level in the Case Group was lower than that in the Control Group, and metastin level and chitotriosidase activity in the Case Group were higher than those in the Control Group ($P<0.01$ for all). The positive values of serum PLGF, metastin and chitotrisaccharide activity in the diagnosis of preeclampsia were 323 ng/L, 1 708 pmol/L and 600 mmol/L, respectively. The sensitivity of serum PLGF, metastin and chitotrisaccharide activity was 82.69%, 79.25% and 68.27%, and their specificity was 73.58%, 75.00% and 84.91%, respectively. **Conclusion** Detection of the PLGF, Metastin and chitotriosidase activity at the 11th to 14 th week of gestation can serve as indicators to predict the occurrence of preeclampsia.

Key word: PLGF; metastin; chitosanase activity; preeclampsia

子痫前期是妊娠期高血压疾病中一种严重疾病状态, 可导致孕产妇和胎儿死亡, 发病率为1.7%~8.0%^[1]。由于子痫前期发病往往比较隐蔽, 当出现症状时, 孕妇及胎儿已经有不同程度的损伤, 因此寻找一种能够在症状出现之前预测子痫前期发生的方法意义重大^[2]。子痫前期是一个多病因的疾病,

其发病机制与胎盘血管形成障碍、胎盘氧化应激反应及母体异常免疫反应有关。研究发现胎盘生长因子(PLGF)^[3]、KISS-1 基因编码产物Metastin^[4]、壳三糖酶活性^[5]等与子痫前期发病机制有密切联系。本研究探讨PLGF、Metastin和壳三糖酶活性在预测子痫前期的价值。

基金项目: 东莞市社会科技发展一般项目
(No.201750715011314)

收稿日期: 2019-04-17; **修订日期:** 2019-06-20

作者简介: 黄容弟(1981-), 女, 硕士, 副主任医师

通信作者: 聂玉梅, E-mail: 78054533@qq.com

1 资料和方法

1.1 对象与分组

选取2017年5月至2018年12月在东莞市石碣医院产科产检并分娩者。纳入标准: 年龄18~35岁、单胎

妊娠、孕产妇孕前无慢性高血压、贫血、糖尿病及肾脏疾病史、临床资料完整。排除标准:合并原发性高血压、心脏病、肾病、甲状腺功能异常者;合并糖尿病、孕前严重的蛋白尿者;多胎妊娠、重大胎儿畸形、胎死宫内者。根据随访至分娩诊断子痫前期的病例分为病例组,无子痫前期表现,血压、

尿蛋白正常的孕妇作为对照组。子痫前期的诊断标准采用《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》。本研究共纳入病例组53例(初产妇15例),对照组104例(初产妇27例),两组在年龄、BMI、入组孕周和初产妇比例的差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

表1 两组孕妇的基本情况

 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	入组孕周	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照组	104	25.3±2.6	27.2±3.4	12.3±0.8	111.9±7.8	78.1±8.7
病例组	53	25.7±2.4	27.3±3.0	12.2±0.7	156.8±12.0 ^a	108.2±12.5 ^a

1.2 方法

在孕11~14周时收集孕妇血清,检测两组血清PLGF、Metastin和壳三糖酶活性。对比两组孕妇的妊娠结局及孕早期PLGF、Metastin和壳三糖酶活性,并分析其预测子痫前期的价值。

1.3 统计学处理

使用SPSS 22.0软件,选用双侧独立样本 t 检验、 χ^2 检验、ROC曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局

病例组新生儿出生体质量为(3 418±421)g,低于对照组的(2 823±446)g,差异有统计学意义($P<0.05$),剖宫产率、早产儿发生率及新生儿住院率均高于对照组($P<0.01$),详见表2。

表2 两组孕妇妊娠结局的比较

例(%)

组别	<i>n</i>	剖宫产	早产儿	新生儿窒息	新生儿住院
对照组	104	18(17.3)	10(9.6)	5(4.8)	17(16.3)
病例组	53	36(67.9) ^a	17(32.1) ^a	4(7.5)	24(45.3) ^a

与对照组比较:^a $P<0.01$

2.2 血清PLGF、Metastin及壳三糖酶活性

表3 两组孕妇PLGF、Metastin、壳三糖酶活性比较

 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PLGF/(ng/L)	Metastin/(pmol/L)	壳三糖酶活性/(mmol/L)
对照组	104	402.1±90.8	1 462.0±370.6	524.0±208.4
病例组	53	291.0±74.3 ^a	1 991.5±412.9 ^a	702.4±209.9 ^a

与对照组比较:^a $P<0.01$

表4 PLGF、Metastin和壳三糖酶活性诊断价值比较

项目	AUC	95%CI	阳性判断值	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
PLGF	0.826	0.760~0.892	323	82.69	73.58	64.5	86.0
Metastin	0.834	0.768~0.899	1 708	79.25	75.00	61.8	87.6
壳三糖酶活性	0.794	0.722~0.854	600	68.27	84.91	69.2	88.0

对照组血清PLGF水平低于病例组, Metastin水平和壳三糖酶活性高于对照组($P<0.01$),见表3。

2.3 血清PLGF、Metastin、壳三糖酶活性诊断子痫前期疾病的价值

PLGF、Metastin、壳三糖酶活性在诊断子痫前期有良好的价值,曲线下面积分别是0.826、0.897和0.794,95%可信区间下限均大于70%。在取Youden指数最大值时的结果作为最佳阳性判断值,三者的阳性判断值分别为:323 ng/L、1 708 pmol/L和600 mmol/L,见表4。

3 讨论

子痫前期存在复杂的病发病机制,由多种因素参与,目前研究发现子痫前期主要是与胎盘血管形成障碍、胎盘氧化应激反应及母体异常免疫反应有关^[6]。由于子痫前期的病因和病理生理发生发展过程复杂,所以被纳入研究预测子痫前期的生物标志物的种类较多^[7]。虽然多种生物标志物在子痫前期的发生发展过程都有变化^[8],但是目前研究发现很难单纯使用一种生物标志物对子痫前期进行预测,尝试联合多种生物标志物对子痫前期预测是目前研究的热点。

既往研究证实,妊娠早期PLGF可用预测妊娠晚期子痫前期的发生^[6]。最近的一项多中心研究结果显示,对于具有高危因素的孕妇在孕11~13周检测PLGF联合子宫动脉搏动指数(Uterine Artery Pulsatility Index, UTPI)对于预测在<37周发生子痫前期几率达75%以上^[9]。我们研究发现子痫前期孕妇在孕早期血清PLGF较对照组下降,当取PLGF 323 ng/L时,敏感度为82.69%、特异度为73.58%,AUC超过75%,提示PLGF预测价值高。这可能与PLGF参与孕早期胎盘血管形成过程有关^[10]。PLGF与滋养细胞增殖分化、迁移和凋亡等有关^[11]。PLGF表达水平降低将影响胎盘滋养细胞增殖、分化、浸润和胎盘血管网络的形成,导致胎盘功能不足。

滋养细胞向母体子宫内层和肌层的成功浸润是人类胎盘形成的关键^[12],肿瘤转移抑制基因KISS-1基因在滋养细胞中表达随孕周增加而逐渐增强,可能作为滋养细胞浸润抑制基因调控早孕滋养细胞浸润行为,蛋白肽Metastin是由KISS-1基因编码的一段残基肽片段,是由胎盘组织自身合成,参与整个妊娠期滋养细胞的浸润调控^[13]。一些与滋养细胞肿瘤的研究发现滋养细胞浸润活性与KISS-1基因及其蛋白质Metastin表达密切相关^[14]。对于子痫前期患者胎盘组织进行蛋白分析,发现Metastin蛋白的表达量高于正常产妇($P<0.05$)^[15]。本研究子痫前期孕妇在孕早期Metastin已经开始升高,当Metastin取1708 pmol/L时,敏感度为79.25%,特异度为75.00%,AUC超过75%,提示KISS-1基因编码产物Metastin对于预测子痫前期价值高。

国外学者发现子痫前期孕妇脐带血壳三糖酶的活性升高,提示巨噬细胞与子痫前期有关。本研究子痫前期孕妇在孕早期壳三糖酶活性升高,但与PLGF和Metastin相比,壳三糖酶活性预测子痫前期其ROC缺陷AUC低。

综上,在妊娠11~14周时检测PLGF、Metastin和壳三糖酶活性可作为预测子痫前期发生的指标,但由于样本量有限,预测可靠性还需进一步探讨。

参考文献:

- [1] UMESAWA M, KOBASHI G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis[J]. Hypertension Res, 2017, 40(3): 213-220.
- [2] DAVISON J M, HOMUTH V, JEYABALAN A, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 15(9): 2440-2443.
- [3] 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.
- [4] ZHANG Y, HOU Y, WANG X, et al. The effects of kisspeptin-10 on serum metabolism and myocardium in rats[J]. Plos One, 2017, 12(7): e179164.
- [5] MADAZLI R, BULUT B, TUTEN A, et al. First-trimester maternal serum metastin, placental growth factor and chitotriosidase levels in preeclampsia[J]. Eur J Obstet Gyn R B, 2012, 164(2): 146-149.
- [6] 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.
- [7] RĂDULESCU C, BACĂREA A, HUȚANU A, et al. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, soluble endoglin, il-6, and il-16 as biomarkers in preeclampsia[J]. Mediat Inflamm, 2016: 1-8.
- [8] DUCKWORTH S, GRIFFIN M, SEED P T, et al. Diagnostic biomarkers in women with suspected preeclampsia in a prospective multicenter study[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(2): 245-252.
- [9] O' G N, WRIGHT D, POON L C, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(6): 756-760.
- [10] MATHUR P, MATHUR P, MARU L, et al. A prospective study of placental growth factor assay as a novel biomarker in predicting early-onset preeclampsia in high-risk patients[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(Suppl 1): 98-103.
- [11] 李鹏云,王艳,闫欢,等.子痫前期中lncRNA对滋养细胞的作用及机制研究[J].现代妇产科进展,2017,26(1): 70-72.
- [12] CARTER A M, ENDERS A C. Placentation in mammals: Definitive placenta, yolk sac, and paraplacenta [J]. Theriogenology, 2016, 86(1): 278-287.
- [13] STAVROS G, MARIA S, FRANCO G, et al. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? [J]. Cell Adhes Migr, 2016, 10(1-2): 208-225.
- [14] 王宏. Kiss-1蛋白metastin在子宫内膜癌组织中的表达及其意义[J].医学临床研究,2016,33(8): 1588-1590.
- [15] 汪家燕.子痫前期产妇胎盘组织中metastin表达量及其对滋养细胞增殖、凋亡的影响[J].海南医学院学报,2018,24(4): 433-436.