

- 袭能力的实验研究[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(9): 647 - 656
- 2 张飞凤, 谭布珍. 大蒜素诱导卵巢癌耐顺铂细胞株 SKOV-3/DDP 凋亡机制的初步探讨[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 2029 - 2030
- 3 刘玲, 聂丹, 邹倩, 等. 大蒜素对人宫颈癌 HeLa 细胞周期和凋亡的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(33): 15 - 17
- 4 余玉清, 陈昱倩, 颜延凤, 等. 不同浓度苦参碱、大蒜素对人胃癌细胞株 MKN-45 杀伤作用的实验研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(11): 82 - 83
- 5 余思云, 黄彩梅, 胡国华. 紫草素通过 PI₃K/Akt 信号通路诱导子宫内腺癌 Ishikawa 细胞凋亡[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1303 - 1306
- 6 Ogura T, Tanaka Y, Tamaki H, *et al.* Docetaxel induces Bcl-2 - and pro - apoptosis caspase - independent death of human prostate cancer DU145 cells[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2330 - 2338
- 7 Vizetto - Duarte C, Custódio L, Gangadhar KN, *et al.* Isolololide, a carotenoid metabolite isolated from the brown alga *Cystoseira tamariscifolia*, is cytotoxic and able to induce apoptosis in hepatocarcinoma cells through caspase - 3 activation, decreased Bcl - 2 levels, increased p53 expression and PARP cleavage [J]. Phytomedicine, 2016, 23(5): 550 - 557
- 8 Farhadi F, Jahanpour S, Hazem K, *et al.* Garlic (Allium sativum) fresh juice induces apoptosis in human oral squamous cell carcinoma: the involvement of caspase - 3, bax and bcl - 2[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2015, 9(4): 267 - 273
- 9 张彦清, 刘保江, 田首元. 丙泊酚对大鼠离体缺血/再灌注心肌细胞凋亡和 Bcl-2/Bax 蛋白表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 55 - 57
- 10 Saeedi Borujeni MJ, Hami J, Haghiri H, *et al.* Evaluation of bax and bcl - 2 proteins expression in the rat hippocampus due to childhood febrile seizure[J]. Iran J Child Neurol, 2016, 10(1): 53 - 60
- 11 Renault TT, Dejean LM, Manon S, *et al.* A brewing understanding of the regulation of Bax function by Bcl - xL and Bcl - 2[J]. Mech Ageing Dev, 2016, S0047 - 6374(16): 30049 - 30045
- 12 Dolka I, Król M, Sapierzyński R. Evaluation of apoptosis - associated protein (Bcl - 2, Bax, cleaved caspase - 3 and p53) expression in canine mammary tumors: an immunohistochemical and prognostic study [J]. Res Vet Sci, 2016, 105: 124 - 133

(收稿日期: 2016 - 05 - 29)

(修回日期: 2016 - 05 - 31)

孕妇血清抗 AT₁ 受体自身抗体和 sEng 水平对预测子痫前期的临床意义

王 英 任洁宁 安晓娜 王丽菊

摘 要 目的 本研究旨在探索和评估可溶性 Endoglin (soluble Endoglin, sEng) 和抗 AT₁ 受体自身抗体 (angiotensin II type I receptor - activating antibody, AT₁ - AA) 作为新指标预测妊娠中期孕妇子痫前期发生的可能性。**方法** 选择 2014 年 8 月 ~ 2015 年 12 月诊断为子痫前期的剖宫产患者共 50 例, 依据诊断标准分为轻度组和重度组各 25 例并选入 30 例正常孕妇作为正常组。使用全自动生化分析仪检测妊娠中期以及分娩前后 AT₁ - AA 和 sEng 的水平以及 24h 尿蛋白、平均动脉压和谷丙转氨酶 (ALT) 等进行比较。**结果** 3 组孕妇的年龄、孕周以及体质量指数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 ALT、24h 蛋白尿和平均动脉压在轻重度子痫患者血清中的水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($F = 5.346, 8.567, 7.678, P = 0.012, 0.004, 0.009$); 孕妇妊娠中期、分娩前后血清中的 AT₁ - AA 和 sEng 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 妊娠中期和分娩前, 3 组间两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在分娩后对照组与轻度子痫组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); AT₁ - AA 的敏感度为 84%, 特异性为 92%, 而 sEng 的敏感度和特异性分别为 80% 和 88%, AT₁ - AA 的曲线下面积高于 sEng。**结论** AT₁ - AA 和 sEng 对子痫前期均具有预测价值且 AT₁ - AA 优于 sEng。

关键词 子痫前期 可溶性 Endoglin 抗 AT₁ 受体自身抗体

中图分类号 R271.41

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.034

Clinical Significance of Angiotensin II Type I Receptor - activating Antibody and Soluble Endoglin in Serum Level of Pregnant Women on Predicting Preeclampsia. Wang Ying, Ren Jiening, An Xiaona, *et al.* Department of Obstetrics, Central Hospital of Weinan City, Shaanxi

作者单位: 714399 渭南市中心医院产科

通讯作者: 王英, 电子信箱: yingwanghard@126.com

714399, China

Abstract Objective To explore and evaluate the possibility of predicting preeclampsia of soluble Endoglin and angiotensin II type1 receptor – activating antibody as the new indexes in pregnancy. **Methods** A total of 50 patients diagnosed with preeclampsia were divided into the light group(25 cases) and the severe group(25 cases) between August 2014 to December 2015 according to diagnostic criteria, and another 30 cases of normal pregnant women served as normal group. $AT_1 - AA$, sEng, urinary protein in 24 hours, mean arterial pressure and alanine aminotransferase were detected using automatic biochemistry analyzer in pregnancy medium, before and after childbirth. **Results** The maternal age, gestational age and body mass index of three groups showed no significant difference ($P > 0.05$). ALT, 24h proteinuria and mean arterial pressure in patients with preeclampsia in serum levels were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($F = 5.346, 8.567, 7.678; P = 0.012, 0.004, 0.009$). There were obvious differences in $AT_1 - AA$ and sEng in pregnant metaphase, before and after delivery ($P < 0.05$). In mid pregnancy and parturition, differences between any two groups were statistically significant, and after birth control group and no significant difference between mild preeclampsia group ($P > 0.05$). The sensitivity of $AT_1 - AA$ was 84%, the specificity was 92% and the sensitivity and specificity of sEng was 80% and 88%. The area under the curve of $AT_1 - AA$ was higher than that of sEng. **Conclusion** $AT_1 - AA$ and sEng have predictive value in preeclampsia and $AT_1 - AA$ is better than sEng.

Key words Preeclampsia; Soluble Endoglin; Angiotensin II type1 receptor – activating antibody

子痫前期一般指怀孕前血压正常的孕妇在妊娠 20 周以后因滋养细胞侵袭、免疫调节功能异常或血管内皮损伤等原因出现高血压和蛋白尿等症状^[1, 2]。目前,在我国发生率为 10%,可导致胎死宫内以及危及孕产妇生命的严重后果^[3]。因此,尽早发现导致子痫前期的危险因素并加以调节和预防对优生优育极为重要。关于子痫前期的发病机制目前存在多种说法,主要为内皮损伤和免疫失调,使可溶性 endoglin(soluble endoglin, sEng)和抗 AT_1 受体自身抗体(angiotensin II type1 receptor – activating antibody, $AT_1 - AA$)成了子痫前期发病的重要影响因素。sEng 是一种抗血管生成因子,可通过阻断其他因子导致血管通透性增加,在患者体内可出现显著升高,而抗 $AT_1 - AA$ 具有受体激动性,可通过激活血管紧张素受体导致血管内皮损伤^[4-6]。目前研究仅显示两者在患者血清中的变化而未对其关系进行深入分析^[7]。因此本研究收集子痫前期患者的血清进一步分析两者的相关性与发病可能以探索和评估抗 $AT_1 - AA$ 和 sEng 作为新指标预测疾病发生的可信性。

对象与方法

1. 实验对象:选择 2014 年 8 月~2015 年 12 月于渭南市中心医院妇产科诊断为子痫前期的剖宫产患者共 50 例,依据人民卫生出版社第 8 版《妇产科学》所提出的诊断标准分为轻度组和重度组各 25 例。入组标准:①患者年龄 23~28 岁,单胎妊娠且无感染和胎膜早破;②于笔者医院定期产检,留 24~27 周的血标本;③排除慢性高血压、糖尿病和吸烟及酗酒患

者。同时,选择同段年龄和孕周的健康孕妇 30 例作为对照组。本研究经笔者医院伦理委员会批准并与患者或家属签署知情同意书。

2. 方法:收集所有孕妇 24~27 周进行妊娠期糖尿病的废弃血样以及剖宫产前 1 天和产后第 1 天的血样,室温放置 2h 后以 3000r/min 离心 10min(Avanti JXN 离心机,美国贝克曼公司),取上清液置于 -80°C 保存。血清标本于检测当日置于 4°C 冰箱中融化备检。

3. 评价标准:使用全自动生化分析仪(AU8500, 美国贝克曼公司)检测抗 $AT_1 - AA$ 和 sEng 的水平以及 24h 尿蛋白、平均动脉压和谷丙转氨酶(ALT)等。

4. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 20.0 进行处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组独立样本使用 t 检验,3 组间使用单因素方差(ANOVA)分析,进一步两两比较使用 q 检验。计数资料使用 χ^2 检验或四格表确切概率分析。采用 Pearson 进行相关分析,所有统计检验均为双侧概率检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组孕妇一般临床特征比较:对 3 组孕妇的年龄、孕周以及体质量指数进行统计分析,发现其差异均无统计学意义($P > 0.05$);而 ALT、24h 蛋白尿和平均动脉压在轻重度子痫患者血清中的水平均高于对照组,差异具有统计学意义($F = 5.346, 8.567, 7.678, P = 0.012, 0.004, 0.009$, 表 1)。

表 1 3 组孕妇一般临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	体质量(kg/m ²)	ALT(U/L)	24h 蛋白尿(g)	平均动脉压(mmHg)
对照组	30	29.4 ± 3.1	37.7 ± 1.7	24.7 ± 2.5	26.8 ± 4.8	0.1 ± 0.1	90.7 ± 4.8
轻度组	25	28.4 ± 2.7	36.7 ± 3.0	25.1 ± 3.0	36.9 ± 2.9	0.9 ± 0.2	116.7 ± 7.9
重度组	25	30.1 ± 2.3	36.1 ± 2.5	25.3 ± 2.9	48.0 ± 8.3	4.6 ± 1.0	129.8 ± 9.3
<i>F</i>	—	0.335	0.486	0.266	5.346	8.567	7.678
<i>P</i>	—	0.756	0.557	0.887	0.012	0.004	0.009

2. 孕妇妊娠中期、分娩前及分娩后血清中 AT₁ - AA 水平比较:分别统计 3 组孕妇妊娠中期、分娩前后血清中的 AT₁ - AA 水平,发现在 3 个时期子痫患者的 AT₁ - AA 水平差异有统计学意义 ($F = 23.667$ 、 124.679 、 7.769 , $P = 0.000$ 、 0.000 、 0.005),妊娠中期轻、重度组均明显高于对照组且重度组高于轻度组,差异均具有统计学意义。而在分娩后,轻度组与对照组间差异无统计学意义(表 2)。

表 2 3 组孕妇血清中 AT₁ - AA 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	妊娠中期	分娩前	分娩后
对照组	30	42.5 ± 8.0	68.7 ± 5.6	45.4 ± 3.7
轻度组	25	59.5 ± 9.4 *	132.5 ± 13.4 *	47.1 ± 4.7
重度组	25	67.3 ± 7.3 *#	178.4 ± 15.6 *#	49.7 ± 5.8 *
<i>F</i>	—	23.667	124.679	7.769
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.005

与对照组相比, * $P < 0.01$; 与轻度组相比, # $P < 0.01$

3. 孕妇妊娠中期、分娩前及分娩后血清中 sEng 水平比较:分别统计 3 组孕妇妊娠中期、分娩前后血清中的 sEng 水平,发现在 3 个时期子痫患者的 sEng 水平差异有统计学意义 ($F = 35.664$ 、 65.774 、 6.908 , $P = 0.000$ 、 0.000 、 0.008);在妊娠中期和分娩前,3 组间两两比较差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$),而在分娩后对照组与轻度子痫组差异无统计学意义(表 3)。

表 3 3 组孕妇血清中 sEng 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	妊娠中期	分娩前	分娩后
对照组	30	9.1 ± 1.1	11.7 ± 2.1	9.5 ± 1.5
轻度组	25	11.5 ± 5.6 *	19.7 ± 4.7 *	10.1 ± 1.6
重度组	25	16.6 ± 8.5 *#	26.6 ± 7.5 *#	11.8 ± 1.2 *
<i>F</i>	—	35.664	65.774	6.908
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.008

与对照组相比, * $P < 0.01$; 与轻度组相比, # $P < 0.01$

4. 妊娠中期 AT₁ - AA 和 sEng 的相关性及对子痫前期的预测价值:利用妊娠中期 AT₁ - AA 进行预测时,敏感度为 84%,特异性为 92%;而 sEng 的敏感

度和特异性分别为 80% 和 88%,比较两者曲线下面积可发现,AT₁ - AA 预测的价值优于 sEng。

表 4 妊娠中期 AT₁ - AA 和 sEng 的相关性及对子痫前期的预测价值

变量	曲线 下面积	敏感度 (%)	特异性 (%)	阳性 预测值	阴性 预测值
AT ₁ - AA	0.902	84.0	92.0	0.913	0.851
sEng	0.794	80.0	88.0	0.870	0.815

讨 论

子痫前期是我国母婴的高发生率和致死率疾病,可表现为严重的心脏、肝脏以及肾脏等疾病,严重者导致胎盘功能下降,可出现胎儿生长受限甚至宫内死亡^[8,9]。而妊娠时,胎儿可被认为是一种异体的移植物,刺激母体发现排异导致免疫系统失衡,从而促进 AT₁ - AA、sEng 等多种特异性因子的释放^[10,11]。所以研究妊娠中期相关因素的变化并分析其与分娩前后变化的关系具有重要的临床意义。

在 3 组孕妇年龄、孕周及体质量指数基础资料一致的情况下,其 ALT、24h 蛋白尿以及平均动脉压水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),重度患者高于轻度患者。结果进一步对分组标准的准确性进行了验证,说明子痫前期对患者的肝肾功能产生严重影响,患病程度越重其损害水平越高。而这一系列的功能变化与体内因子的变化具有重要关联,主要是血管内皮调节系统^[12,13]。AT₁ 受体是一种分布于心肾以及血管的膜受体,可参与血压和电解质的平衡对肾素 - 血管紧张素系统发挥调节作用。而人类 Endoglin 是另一种高度糖基化的膜蛋白,主要分布于血管内皮细胞以及胎盘中,sEng 可启动细胞内与血管生成有关的通路维持血管的内环境稳定进而对患者的血压发挥调节作用^[14,15]。笔者进一步提取 3 个时期患者的血清进行分析探索两种因子与子痫发生的相关性。

国内外多项研究表明 AT₁ - AA 和 sEng 与子痫前期关系密切^[4,16,17]。笔者分别统计 3 组孕妇妊娠中期以及分娩前后血清中 AT₁ - AA 和 sEng 的水平,

发现子痫前期的轻重与其高低呈正相关,但在分娩期轻度组和对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。AT₁ - AA 可通过刺激血管平滑肌激活连环凝血反应并减少纤维蛋白原的降解,从而加速血栓的形成,同时其对胎盘滋养层细胞的刺激可促进活性氧的产生,导致严重的氧化应激反应^[18, 19]。活性氧对胎儿有严重的致畸作用,在器官形成关键时期导致严重后果。在分娩后轻度子痫前期迅速下降恢复至正常水平,说明当妊娠终止后对孕妇的免疫影响得到改善,胎盘产出后 AT₁ - AA 水平降低^[11, 20]。除免疫调节外,血管生成因子的不平衡也是子痫前期发生的重要原因,sEng 可竞争性地结合促生长因子,阻断相关信号转导,导致内皮损伤以及血管通透性增加等后果,同时可抑制一氧化氮合成酶的激活,引起肾功能受损及血压升高^[15]。在以上结果中发现子痫前期患者的妊娠中期 sEng 水平明显上升,说明对疾病发生的预测作用具有重要意义。与 AT₁ - AA 相似,sEng 主要来自于胎盘,胎盘娩出后大幅度下降至正常孕妇水平。以上结果提示临床医生应在妊娠中期密切监测 AT₁ - AA 和 sEng 的血清水平,当出现异常升高时应及时采取措施预防子痫前期的发生^[1, 19]。进一步做敏感度和特异性的分析发现 AT₁ - AA 的敏感度为 84.0%,特异性为 92.0%;而 sEng 的敏感度和特异性分别为 80.0% 和 88.0%,结合曲线下面积可说明两者对子痫前期均具有预测价值且 AT₁ - AA 优于 sEng。因此对于存在子痫前期高危因素的患者,就在孕中期检测 AT₁ - AA 和 sEng 的水平,针对升高水平提高进行干预以延缓病情发展,降低病死率。

综上所述,AT₁ - AA 和 sEng 既可参与子痫前期的发病又对后期疾病进展存在调节作用。两者对子痫前期均具有预测价值且 AT₁ - AA 优于 sEng,可作为症状发生前的生物学标志物对疾病治疗具有重要的临床意义。

参考文献

- Gallardo - Vara E, Blanco FJ, Roque M, *et al.* Transcription factor KLF6 upregulates expression of metalloprotease MMP14 and subsequent release of soluble endoglin during vascular injury [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2): 155 - 171
- 刘丹丹, 罗欣, 漆洪波. 子痫前期胎盘中生长阻滞和 DNA 损伤 45α 基因及 p38 丝裂原活化蛋白激酶的表达 [J]. *中华围产医学杂志*, 2011, 14(7): 396 - 402
- 刘蔚, 庞春蓉, 傅晓冬. 子痫前期患者血清中 sEng 水平的研究 [J]. *西部医学*, 2011, 23(5): 862 - 864
- 张亚楠, 齐卫红. 子痫前期患者血清中 sEng, LXRα 的表达及意义 [J]. *潍坊医学院学报*, 2015, 4: 292 - 294

- Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, *et al.* Soluble endoglin, transforming growth factor - Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97632
- Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, *et al.* Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2): 383 - 388
- Hastie R, Tong S, Cannon P, *et al.* Peptides do not prevent cleavage of endoglin to produce soluble endoglin [J]. *Preg Hyp*, 2014, 4(4): 255 - 258
- 刘蔚, 傅晓冬. 血清中 sFlt - 1, sEng 水平及胎盘中 Endoglin 表达的变化与子痫前期相关性研究 [J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(7): 1105 - 1106, 1109
- Brownfoot FC, Hannan N, Onda K, *et al.* Soluble endoglin production is upregulated by oxysterols but not quenched by pravastatin in primary placental and endothelial cells [J]. *Placenta*, 2014, 35(9): 724 - 731
- 张立军, 韩玉环, 韩玉植. 早发型重度子痫前期合并器官功能障碍患者可溶性内皮抑素、内皮素 - 1 与凝血功能的变化及意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(6): 371 - 374
- Del CG, Sanchez - Blanco E, Martin - Villar E, *et al.* Soluble endoglin antagonizes Met signaling in spindle carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(2): 212 - 222
- Morgan ES, Wilson E, Melody T, *et al.* An observational study of haemostatic changes, leptin and soluble endoglin during pregnancy in women with different BMIs [J]. *Blood Coagul Fibrinol*, 2016, 49: 371 - 379
- 何平, 郑婕. sEng 与 sFlt - 1 在子痫前期患者血清中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2011, 32(24): 3206 - 3208
- 赵小云, 尚守亮, 黄梅. 孕中期孕妇血清 sEng, sFlt - 1 联合检测预测子痫前期的探讨 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(21): 2850 - 2851, 2853
- 陈云霞, 应小燕. 孕妇血清中 sEng 的表达与子痫前期的相关性分析 [J]. *医学信息*, 2014, 37: 17
- Li N, Fu Y, Chen W, *et al.* IFI16 mediates soluble Flt - 1 and endoglin production by trophoblast cells [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(8): 1658 - 1665
- 黄凤凤, 张东妹. 孕妇血清 sEng, sFlt - 1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值 [J]. *广东医学*, 2015, (4): 597 - 598
- 张立军, 韩玉环, 吴莹. 妊娠晚期孕妇血清可溶性 endoglin 水平与子(痫)或子(痫)前期的关系 [J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(6): 401 - 403
- Nemeckova I, Serwaczak A, Oujou B, *et al.* High soluble endoglin levels do not induce endothelial dysfunction in mouse aorta [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e119665
- Abdelhalim RM, Ramadan DI, Zeyada R, *et al.* Circulating maternal total cell - free DNA, cell - free fetal DNA and soluble endoglin levels in preeclampsia: predictors of adverse fetal outcome? A cohort study [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 23: 379 - 385

(收稿日期: 2016 - 03 - 03)

(修回日期: 2016 - 04 - 03)