

色素上皮衍生因子、血管内皮生长因子及其比值预测子痫前期的价值

戴 蕾 赵丽娜 董 武

摘 要 **目的** 分析色素上皮衍生因子(pigment epithelium - derived factor, PEDF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其比值(PEDF/VEGF)预测子痫前期(preeclampsia, PE)的临床价值。**方法** 对2016年1月~2018年1月于笔者医院行早期产检并分娩的398例孕妇进行研究,根据是否确诊为PE,将孕妇分为子痫前期组(86例)及对照组(312例),比较两组孕妇的临床资料和孕早期的血清可溶性fms样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)、PEDF、VEGF水平及PEDF/VEGF值,采用多因素Logistic回归分析PE发生的危险因素,并应用受试者工作曲线(ROC)分析不同指标预测PE的诊断效能。**结果** 子痫前期组孕妇的BMI值及血糖异常人数明显多于对照组(P 均 <0.05);子痫前期组孕妇孕早期的血清sFlt-1、PEDF水平及PEDF/VEGF值明显高于对照组,PLGF、VEGF水平明显低于对照组(P 均 <0.05);多因素Logistic回归分析显示,sFlt-1、PEDF、BMI及PEDF/VEGF值均是PE的独立危险因素;ROC曲线分析发现,PEDF/VEGF值预测PE的曲线下面积(AUC)为0.934,明显高于sFlt-1、PEDF及BMI(AUC=0.800、0.730、0.567, P 均 <0.05),其最佳截点为 >1.4 ,此时其敏感度和特异性分别为83.7%和92.6%。**结论** 孕早期的PEDF/VEGF值对预测子痫前期的发生具有较高的诊断效能及临床价值,可用于临床子痫前期的预测。

关键词 色素上皮衍生因子 血管内皮生长因子 子痫前期

中图分类号 R714.245

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.021

Value of Pigmented Epithelium - derived Factor, Vascular Endothelial Growth Factor and Their Ratio in Predicting Preeclampsia. Dai Lei, Zhao Lina, Dong Wu. Obstetrics Department, Urumqi First People's Hospital, Xinjiang 830011, China

Abstract **Objective** To analyze the clinical value of Pigment epithelium - derived factor (PEDF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and its ratio (PEDF/VEGF) in predicting preeclampsia (PE). **Methods** A total of 398 pregnant women who underwent early obstetric examination and delivery in hospital from January 2016 to January 2018 were studied. According to the diagnosis of PE, pregnant women were divided into preeclampsia group (86 cases) and control group (312 cases). The clinical data of the two groups were compared with the serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and Placental growth factor (PLGF) in the early pregnancy. The levels of PLGF, PEDF, VEGF and PEDF/VEGF were analyzed by multivariate Logistic regression, and the diagnostic efficacy of PE was predicted by using receiver operating curve (ROC). **Results** BMI and abnormal blood glucose in preeclampsia group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). Serum levels of sFlt-1, PEDF and PEDF/VEGF in preeclampsia group were significantly higher than those in control group, and levels of PLGF and VEGF were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that sFlt-1, PEDF, BMI and PEDF/VEGF were independent risk factors for PE. Curve analysis showed that the area under curve (AUC) of PEDF/VEGF predicted PE was 0.934, which was significantly higher than that of sFlt-1, PEDF and BMI (AUC=0.800, 0.730, 0.567, all $P < 0.05$). The best cut-off point was more than 1.4, and the sensitivity and specificity were 83.7% and 92.6% respectively. **Conclusion** The value of PEDF/VEGF in early pregnancy has high diagnostic efficiency and clinical value in predicting the occurrence of preeclampsia, and can be used to predict clinical preeclampsia.

Key words Pigment epithelium - derived factor; Vascular endothelial growth factor; Preeclampsia

子痫前期(PE)对母亲及胎儿均会产生负面影响,是孕妇围生期死亡的主要原因,并可导致包括脑

瘫、新生儿呼吸窘迫综合征在内的多种不良胎儿结局^[1-3]。目前PE的病因尚未明确,其发生、发展可能与肥胖、高血压、糖尿病等多种危险因素相关^[1]。研究表明,VEGF与PEDF间的不平衡是PE发病的重要因素之一^[4]。PEDF是具有抗增殖和促凋亡活性的内源性血管生成抑制剂,VEGF是一种二聚体蛋

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生和计划生育委员会青年科技人才专项科研项目(2016Y16)

作者单位:830011 乌鲁木齐市第一人民医院产科

通讯作者:董武,主任医师,电子信箱:lstl99@163.com

白,可促进血管新生,还能增加血管的通透性^[5,6]。目前应用 PEDF 及 VEGF 预测 PE 发生的相关研究相对较少,其应用价值尚未十分明确。因此,本研究通过比较 PE 孕妇与正常孕妇的临床资料和孕早期血清 PEDF、VEGF 水平及 PEDF/VEGF 值等情况,以分析其中影响 PE 发生的独立危险因素及其对 PE 发生预测的诊断效能。

资料与方法

1. 研究对象及分组:将 2016 年 1 月~2018 年 1 月于笔者医院行早期产检并分娩的 398 例孕妇为研究对象。纳入标准:①单胎妊娠;②规律产检;③临床资料完整。排除标准:①既往有高血压病史;②合并严重心脏、脑、肾脏疾病;③合并自身免疫系统疾病;④伴全身感染性疾病;⑤伴严重精神-神经系统疾病。本研究获得笔者医院伦理学委员会批准同意,全部孕妇均对研究知情,并在知情同意书上签字。依据妊娠结局和《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中 PE 的诊断标准^[7]:①妊娠 20 周后出现血压升高,收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 并伴有尿蛋白 $\geq 0.3\text{g}/24\text{h}$ 或尿蛋白/肌酐 ≥ 0.3 或随机尿蛋白 $\geq (+)$ 等情况中的任一种;②无蛋白尿但伴有以下任意一种的心脏、肺、肝脏、肾脏等重要靶器官损害,或伴血液系统、消化系统及神经系统的异常,或累及胎盘-胎儿等,将 398 例孕妇中确诊为 PE 的 86 例孕妇归为子痫前期组,剩余的 312 例正常孕妇归为对照组。

2. 临床资料分析:收集两组孕妇的年龄、孕次、产次、BMI 和血糖异常人数情况。

3. 血清指标检查:抽取两组孕妇孕早期(10~12 周)的空腹静脉晨血 4ml,置于无抗凝剂的试管中,待

其自然凝固 30min 后,在 4℃ 环境下以 3000r/min 的转速离心处理 10min,收集血清,置于-80℃ 的冰箱中保存备用,采用 ELISA 法检测血清中的 sFlt-1、PLGF、VEGF 及 PEDF 水平,并计算 PEDF/VEGF 值,仪器及试剂盒为深圳晶美生物有效公司产品,操作过程严格按照产品说明书进行。

4. 统计学方法:所有数据均使用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验;服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验进行,不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位距)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。使用多因素 Logistic 回归分析法探究 PE 发生的危险因素,应用受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标预测 PE 的诊断效能,并计算其曲线下面积(area under the curve, AUC),使用 DeLong 法比较曲线下面积的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组孕妇临床资料的比较:两组孕妇年龄、孕产次相比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),子痫前期组的 BMI 值及血糖异常人数明显高于对照组(P 均 <0.05),详见表 1。

2. 两组孕妇孕早期血清 sFlt-1 及 PLGF 水平的比较:子痫前期组孕早期的 sFlt-1 高于对照组($P<0.05$),PLGF 低于对照组($P<0.05$),详见表 2。

3. 两组孕妇孕早期血清 PEDF、VEGF 水平及 PEDF/VEGF 值比较:子痫前期组的 PEDF 及 PEDF/VEGF 值均明显高于对照组($P<0.05$),VEGF 明显低于对照组($P<0.05$),详见表 3。

表 1 两组孕妇一般资料的比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	产次		BMI (kg/m^2)	血糖异常	
				初产妇	经产妇		有	无
对照组	312	30.32 $\pm$ 4.98	1.84 $\pm$ 0.59	110(35.26)	202(64.74)	23.21 $\pm$ 3.98	14(4.49)	298(95.51)
子痫前期组	86	29.16 $\pm$ 5.76	1.72 $\pm$ 0.51	22(25.58)	64(74.42)	26.19 $\pm$ 4.23	18(20.93)	68(79.07)
t/χ^2		1.847	1.717		2.846	1.994		5.624
<i>P</i>		0.066	0.087		0.091	0.035		0.014

表 2 两组孕妇孕早期血清 sFlt-1、PLGF 水平的比较($\bar{x}\pm s, \text{pg}/\text{ml}$)

组别	<i>n</i>	sFlt-1	PLGF
对照组	312	2125.13 $\pm$ 967.05	516.12 $\pm$ 228.07
子痫前期组	86	3668.59 $\pm$ 2008.36	366.39 $\pm$ 164.21
<i>t</i>		10.731	6.397
<i>P</i>		0.000	0.000

表 3 两组孕妇孕早期血清 PEDF、VEGF 水平及 PEDF/VEGF 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PEDF($\mu\text{g}/\text{ml}$)	VEGF(pg/ml)	PEDF/VEGF 值
对照组	312	225.61 $\pm$ 17.75	223.37 $\pm$ 12.76	1.02 $\pm$ 0.29
子痫前期组	86	302.14 $\pm$ 65.94	181.72 $\pm$ 21.98	1.73 $\pm$ 0.39
<i>t</i>		8.430	6.436	18.556
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

4. PE 发生的多因素分析:多因素 *Logistic* 回归分析显示 sFlt - 1、PEDF、PEDF/VEGF 值及 BMI 均是

PE 的独立危险因素,而 PLGF 及 VEGF 则是其保护因素,详见表 4。

表 4 PE 发生的多因素分析

因素	β	标准误差	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
sFlt - 1	3.404	0.803	17.980	0.000	30.099	6.239 ~ 145.200
PLGF	-3.433	1.099	9.758	0.002	0.032	0.004 ~ 0.278
PEDF	2.325	0.777	8.964	0.003	10.225	2.232 ~ 46.841
VEGF	-3.040	1.192	6.507	0.011	0.048	0.005 ~ 0.494
PEDF/VEGF 值	6.730	0.973	47.822	0.000	837.392	124.311 ~ 5640.980
BMI	0.148	0.065	5.133	0.023	1.159	1.020 ~ 1.318
血糖	-0.981	0.870	1.270	0.260	0.375	0.068 ~ 2.065

5. 不同指标预测 PE 的 ROC 曲线分析:ROC 曲线分析显示,PEDF/VEGF 值预测 PE 的 AUC 明显高于 sFlt - 1、PEDF 及 BMI(*P* 均 <0.05),其最佳截点为 >1.4,此时其敏感度和特异性分别为 83.7% 和 92.6%,详见图 1、表 5。

当的产前保健、管理和治疗,以降低 PE 的发生率^[4]。PE 的筛查包括评估临床风险因素如年龄、BMI 及家族史等,但最近一项国际研究团队的研究项目证实临床风险因素预测 PE 的预测能力不高^[8]。PEDF 是目前已知的作用最强的血管生成抑制剂,VEGF 则是最重要的血管生成调节因子^[9,10]。江敏等^[9]研究结果表明,孕 20 周前孕妇体内的 PEDF 水平升高,提示 PEDF 可能与 PE 的发病密切相关。陶娅玲等^[11]研究则认为 VEGF 水平能预测 PE 的发生,且 VEGF 水平与 PE 的病情程度呈负相关。

根据目前对子痫发病机制的研究认为,子痫前期分为两个阶段,第一阶段是患者无明显临床症状,但胎盘血管已出现形成不良的病理表现。第二阶段是胎盘功能损伤,胎盘合成受损并释放多种循环因子,致使孕产妇出现子痫的临床症状。在第一阶段,孕妇体内就可能存在胎盘血管发育不良的病理改变,因此理论上即可从孕妇体内检测出相应的循环因子,且大量研究表明,孕早、中期的血清生化标志物等在预测子痫前期方面具有重要意义^[12]。为尽早对 PE 进行有效预测,本研究分析了孕妇孕早期血清 PEDF、VEGF 水平及 PEDF/VEGF 值等指标预测 PE 的诊断效能。

PEDF 是具有多种生物作用的丝氨酸蛋白酶抑制剂,是一种有效的内源性血管生成抑制剂^[13,14]。研究表明,PEDF 在健康孕妇的滋养细胞及血管内皮细胞内高度表达,而 PEDF 表达水平下降会导致死胎及胎盘血管生成失衡^[15]。有研究显示,在 PE 组孕妇胎盘组织中的 PEDF 水平显著上升,提示 PEDF 可能与 PE 的发生、发展密切相关^[16]。VEGF 被认为是 PE 发病机制的重要分子系统之一,VEFG165 是 VEGF 家族中最常见的同种型物质,其与 VEGFR - 2 受体相结合可以增加血管通透性,使血管舒张及血管合

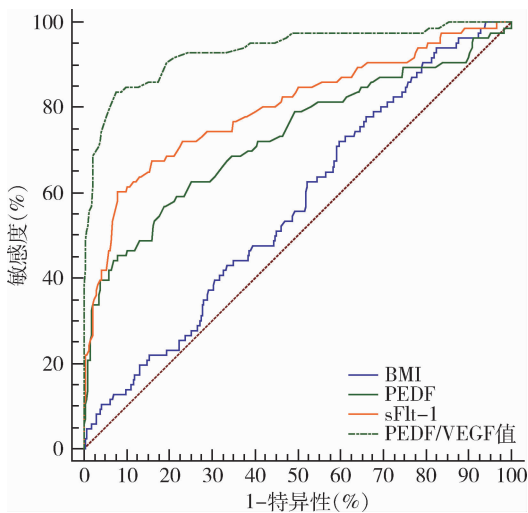


图 1 不同指标预测 PE 的 ROC 曲线

表 5 不同指标预测 PE 的曲线下面积

变量	AUC	标准误	95% CI
PEDF/VEGF 值	0.934	0.0172	0.905 ~ 0.956
sFlt - 1	0.800	0.0305	0.757 ~ 0.838
PEDF	0.730	0.0348	0.684 ~ 0.773
BMI	0.567	0.0337	0.517 ~ 0.616
PEDF/VEGF 值 vs sFlt - 1 (Z/P)		3.799/0.000	
PEDF/VEGF 值 vs PEDF (Z/P)		5.121/0.000	
PEDF/VEGF 值 vs BMI (Z/P)		8.987/0.000	

讨 论

PE 的发病机制尚不明确,胎盘的娩出是目前 PE 唯一有效的治疗方式,而对有 PE 风险的孕妇进行筛查及早期鉴定,可及时对具有患病风险的孕妇进行适

成^[17,18]。有研究表明 VEGF 蛋白家族在 PE 的病理生理过程中发挥了重要作用,是具有高度临床价值的 PE 的风险标志物^[17]。PLGF 具有诱导血管内皮细胞增殖、迁移并激活血管内皮细胞的生物学特性,可促进血管生成,并抑制内皮细胞凋亡^[19]。而 sFlt-1 可抑制并下调 PLGF 的生物活性,从而影响血管壁的完整性及通透性,导致血管生成障碍,此外,其还能阻断 VEGF 的生物学效应,具有抑制血管生长的作用。相关研究表明,子痫前期组孕妇血清中的 sFlt-1 明显上升,提示 sFlt-1 可能参与了 PE 的病理生理过程。

本研究中两组的对比结果显示,PE 组的 BMI 值、血糖异常人数、血清 sFlt-1 水平、血清 PEDF 水平及 PEDF/VEGF 值均明显高于对照组 ($P < 0.05$),血清 PLGF 和 VEGF 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,sFlt-1、PEDF、PEDF/VEGF 值及 BMI 是 PE 的独立危险因素,PLGF 及 VEGF 则是其保护因素。ROC 曲线分析显示,PEDF/VEGF 值预测 PE 的 AUC 明显高于 BMI、sFlt-1 及 PEDF ($P < 0.05$),其诊断的最佳截点为 > 1.4 ,此时其敏感度和特异性分别为 83.7% 和 92.6%。结果分析认为可能与 PEDF 及 VEGF 间存在的反馈机制相关,即 VEGF 可与 VEGF-R 受体相结合,使血管内皮细胞分化,而 PE 孕妇体内的 VEGF 水平下降,会阻碍内皮细胞增生及浸润;PEDF 又可抑制血管紧张素 II 上调 VEGF,表明 PEDF 是 VEGF 的负性调节剂,PEDF 的上调会使 VEGF 水平降低,使胎盘内皮细胞增生、浸润不良,阻碍胎盘形成。同时,采用二者的比值能够获得更大的差异性,故 PEDF/VEGF 值在预测 PE 发生方面具有较高的诊断效能。

综上所述,孕早期的 PEDF/VEGF 值对预测 PE 的发生具有较高的诊断效能及临床价值,可用于 PE 的预测。但本试验为单中心、小样本研究,具有一定的局限性,因此应继续开展多中心、大样本的研究进一步证实。此外,还应对其他指标的联合检测进一步分析,以便比较其诊断效能,为临床预测 PE 提供高效、敏感的预测指标。

参考文献

- Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, *et al.* Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:973
- Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, *et al.* Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49(3):242-246
- Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: syndrome or disease? [J]. *Curr*

- Hypertens Rep*, 2015, 17(11):83
- Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, *et al.* Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(8):466-480
- Falero-Perez J, Park S, Sorenson CM, *et al.* PEDF expression affects retinal endothelial cell proangiogenic properties through alterations in cell adhesive mechanisms [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(4):405-420
- Rath G, Tripathi R. VEGF and its soluble receptor VEGFR-2 in hypertensive disorders during pregnancy: the Indian scenario [J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(3):196-204
- 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):206-213
- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol Annu*, 1972, 1:177-191
- 江敏, 杨红玲, 龙燕, 等. 孕 20 周前孕妇血浆中色素上皮衍生因子表达变化与子痫前期关联性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(20):4119-4122
- 赵虎, 张凌, 蔡一玲, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 VEGF 与 MMP-9 表达水平与子痫前期病情的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(15):63-65
- 陶娅玲, 漆洪波. 子痫前期孕妇血清及尿液中 VEGF、PLGF、sFlt-1 水平变化及意义 [J]. *实用妇产科杂志*, 2008, 8:496-498
- 叶云贞, 周琼洁, 李笑天. 孕早中期血清学指标及超声血流监测对子痫前期的预测价值 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(10):744-748
- Becerra SP, Notario V. The effects of PEDF on cancer biology: mechanisms of action and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):258-271
- He X, Cheng R, Benyajati S, *et al.* PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases [J]. *Clin Sci: Lond*, 2015, 128(11):805-823
- Plunkett BA, Fitchew P, Doll JA, *et al.* Decreased expression of pigment epithelium derived factor (PEDF), an inhibitor of angiogenesis, in placentas of unexplained stillbirths [J]. *Reprod Biol*, 2008, 8(2):107-120
- 吴英, 余艳红, 钟梅, 等. 胎盘组织中色素上皮衍生因子蛋白的表达变化与子痫前期发病的关系 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(7):490-493
- Bills VL, Varet J, Millar A, *et al.* Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia [J]. *Clin Sci: Lond*, 2009, 116(3):265-272
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4):581-611
- 张洪文, 陈菁, 王玲, 等. sFlt-1 联合 sEng 预测子痫前期的意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(5):814-817

(收稿日期:2019-04-05)

(修回日期:2019-04-24)