

• 临床探讨 •

子痫前期血管内皮生长因子及 β -人绒毛膜促性腺激素水平与妊娠结局的相关性

李 萍, 姬白嫣

(河北省邯郸市第二医院产二科 056001)

摘要:目的 探究子痫前期孕妇血清中血管内皮生长因子(VEGF)及 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平与妊娠结局的相关性。方法 选择 2013 年 8 月至 2015 年 12 月邯郸市第二医院收治的 126 例子痫前期患者,采用酶联免疫吸附试验和电化学发光法对患者 VEGF、 β -hCG 进行检测,另选取邯郸市第二医院正常妊娠的 126 例孕妇血清检测结果作为对照组。结果 VEGF 与分娩孕周数呈正相关,与 β -hCG、剖宫产率、不良妊娠结局率呈负相关; β -hCG 与分娩孕周数呈负相关,与不良妊娠结局率、剖宫产率呈正相关。结论 VEGF 和 β -hCG 可以作为诊断孕妇是否患有子痫前期的重要指标,并有助于妊娠结局的判断。

关键词:子痫前期; 血管内皮生长因子; β -人绒毛膜促性腺激素; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)12-1722-03

子痫前期是妊娠期妇女常见和特有的疾病之一,对围生期妇女和围生儿的生命和健康存在巨大威胁,与此相对应,子痫前期的发病率也呈历年上升的趋势。随着医学的发展及病理分子学的深入研究,对子痫前期的发病机制有了新的解读:胎盘缺血、缺氧和血管内皮损伤、血管重建障碍是发生子痫前期的重要机制^[1]。胎盘缺血、缺氧主要是因为滋养层细胞不能够深入着床造成的胎盘细胞缺血、缺氧,同时 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)对滋养层细胞着床过程发挥重要作用^[2]。血管细胞损伤主要与血管内皮生长因子(VEGF)及其受体结构改变后造成的内皮细胞激活和损伤有关^[3]。本文从 2 个子痫前期发病机制的基础出发对在 2 个途径涉及的 2 项激素(VEGF 和 β -hCG)水平进行观察,对 2 项指标在子痫前期不同病情程度的水平变化与妊娠结局的相关性进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 8 月至 2015 年 12 月到本院产科就诊的子痫前期患者 126 例,中、轻度患者 68 例,重度患者 58 例。诊断标准和分级标准符合妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)所示相关内容^[4]。孕妇年龄 20~40 岁,平均(25.70±4.12)岁,孕周 31~39 周,平均(37.44±3.51)周。孕妇纳入标准:(1)初产妇;(2)无近期感染症状;(3)有剖宫产指征;(4)无原发性高血压、糖尿病、慢性肾炎、甲状腺功能亢进等疾病;(5)不合并免疫性疾病及相关传染病^[5]。另选取本院同期收治的临产健康孕妇 126 例作为对照组,对照组纳入标准:(1)产前检查一切正常;(2)年龄与子痫前期患者无差异。

1.2 标本收集 分娩前抽取产妇静脉血 3 mL,分离血清,收集于含有乙二氨四乙酸为抗凝剂的试管中。2 000 r/min 离心 10 min 备用,-20℃保存,待标本收集完成进行成批送检验科检测^[6]。

1.3 方法与试剂 (1)采用电化学发光法对 β -hCG 进行检

测^[6]。使用 ROCHE 公司 cobase 411(测定范围:0.500 0~100 000 mU/mL),使用上海罗氏公司生产的封闭式 β -hCG 试剂盒[100TEST/kit,国食药监械(进)字 2009 第 2403014 号,批号:032749190]^[7]。(2)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 VEGF 进行测量。试剂为上海严谨生物科技有限公司提供 ELASA 试剂盒。

1.4 观测指标 (1)记录分娩时血清 VEGF 和 β -hCG 值;(2)跟踪记录统计分娩孕周数、妊娠结局。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对本次研究所取得的数据进行整理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验及相关性分析采用直线线性相关分析,计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组各指标检测结果 见表 1。(1)孕妇血清 VEGF 水平随着子痫前期的严重程度而逐渐减少,而血清 β -hCG 水平则是逐渐增加;(2)轻度子痫与对照组分娩时的孕周数差异无统计学意义(*P*>0.05),而重度子痫前期则显著低于前两组,其中早发型比晚发型孕周数更小;(3)轻度子痫前期与重度子痫前期剖宫产率显著高于对照组,其中晚发型显著高于早发型与轻度子痫前期,而早发型与轻度子痫前期相比差异无统计学意义(*P*>0.05);(4)轻度子痫与对照组不良妊娠结局差异无统计学意义(*P*>0.05),而重度子痫前期则显著高于前两组,其中早发型比晚发型不良结局率更高。

2.2 各项指标相关性分析 相关性统计结果表明,血清 VEGF 与分娩时孕周数呈正相关(*r*=0.851,*P*<0.05),而与剖宫产率和不良妊娠结局呈负相关(*r*=-0.551,-0.925,*P*<0.05)。 β -hCG 与分娩时孕周数呈负相关(*r*=-0.635,*P*<0.05),而与剖宫产率和不良妊娠结局率呈正相关(*r*=0.628,0.521,*P*<0.05)。血清 VEGF 与 β -hCG 呈负相关(*r*=-0.254,*P*<0.05)。

表 1 各组孕产妇各项指标检测结果

组别	<i>n</i>	血清 VEGF 水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	血清 β -hCG 水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	分娩时孕周数 ($\bar{x} \pm s$, 周)	剖宫产 [<i>n</i> (%)]	不良妊娠结局 [<i>n</i> (%)]
对照组	126	35.82 ± 10.32	27.60 ± 16.50	38.92 ± 1.67	26(20.63)	4(3.17)
轻度子痫前期	68	31.11 ± 9.21 [#]	60.80 ± 17.50 [#]	38.01 ± 1.50	27(39.71) [#]	6(8.82)
重度子痫前期						

续表 1 两组孕产妇各项指标检测结果

组别	n	血清 VEGF 水平 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)	血清 β -hCG 水平 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)	分娩时孕周数 ($\bar{x} \pm s, \text{周}$)	剖宫产 [n(%)]	不良妊娠结局 [n(%)]
晚发型	28	26.05 \pm 9.37 ^{#*}	79.12 \pm 16.92 ^{#*}	36.42 \pm 1.42 ^{#*}	14(50.00) [#]	15(53.57) ^{#*}
早发型	30	20.01 \pm 5.71 ^{#*}	92.68 \pm 17.68 ^{#*}	32.68 \pm 3.98 ^{#*}	22(73.33) ^{#*}	25(83.33) ^{#*}
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与对照组相比,[#] $P < 0.05$;与轻度子痫组相比,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

子痫前期又称先兆子痫,是指孕妇在怀孕前血压是正常的,在妊娠期 20 周左右出现了高血压、蛋白尿等临床症状,这些症状出现能够破坏和影响多器官系统功能的正常运转。发病人数占全部妊娠孕妇的 4% 左右,严重威胁妊娠妇女和宫内胎儿的健康。随着对子痫前期疾病医学研究的发展,对子痫前期疾病的病理发生机制有了初步认识^[9]。多数文献资料认为,其机制主要是滋养层细胞的浅着床造成胎盘缺血缺氧和血管内皮的损伤激活及血管建立障碍性损伤 2 个方面。VEGF 是一种相对分子质量为 $(34 \sim 43) \times 10^3$ 的二聚体糖蛋白,在体内可诱导血管新生^[10-11]。VEGF 及其受体的变化在血管内皮损伤和修复过程中起极其重要的作用,同时对于增加血管内皮通透性,加强内皮细胞迁移能力、增生速度和存活时间都有重要作用^[12-13]。血管内皮因子与血管内皮细胞正常分裂息息相关,但这其中最主要的作用还是能够增加血管的通透性(这也可能是子痫前期蛋白尿形成的重要原因)。子宫、卵巢、肺、肾在滋养细胞中和合体滋养细胞中均能表达血管生长因子,其对于维持整个血管生成的平衡起至关重要的作用^[14]。相关资料表明,在正常妊娠的前 6 个月,VEGF 升高并随着妊娠的进展直至中期而逐渐降低,由于在初期新建立的血管需要大量的 VEGF 参与这个过程,随着血管体系的建立终止和可溶性血管内皮生长因子受体 1(SFlt-1)水平升高 VEGF 的水平就慢慢下降。SFlt-1 水平正好与 VEGF 相反,直到妊娠终止期才平稳升高^[15]。而子痫前期患者 SFlt-1 水平高于正常妊娠孕妇血清中的水平,通过抑制 VEGF,对血管内皮细胞造成损伤与破坏,通透性就会加大,相关因子刺激血管,造成收缩性增加。这些可能是子痫前期高血压、蛋白尿发病的主要病理学原因。

完整的 hCG 是由 α 和 β 2 个亚单位组成的,是由胎盘形成时滋养层细胞合成和分泌的一种糖蛋白激素。亚单位与其他垂体激素的 α 亚单位相同,只有 β 亚单位是特有的。故临床上常用 hCG 的 β 亚单位的抗体血清对血液中的 β -hCG 进行检测。 β -hCG 主要通过自分泌或旁分泌的方式调节胎盘细胞激素的合成和分泌,同时也参与调节滋养层细胞的增殖、分化,减弱其侵蚀能力。 β -hCG 在一方面通过其本身的激素作用降低滋养层细胞的侵蚀能力;另一方面通过增加子宫细胞间的间质纤维而使滋养层细胞侵入过程的阻力加大^[16]。本研究结果表明, β -hCG 水平在患有子痫前期孕妇组中和正常妊娠孕妇组中差异有统计学意义($P < 0.05$),且患有子痫前期孕妇组的水平高于正常孕妇组。 β -hCG 与新生儿体质量、分娩周数、平均动脉压也存在直线相关关系,也表明 β -hCG 水平变化在子痫前期的发病和发展中起重要作用。

本研究结果表明,VEGF、 β -hCG 与分娩周数、不良妊娠结局率、剖宫产率都有相关性,由此表明 VEGF 与 β -hCG 可能在子痫前期发生和发展过程中起到关键作用。

从病理生理学角度看,本研究孕妇血清中 VEGF 和 β -hCG

均与胎盘早期形成和形成血管的重铸、内皮损伤有关。在患有子痫前期时患者血清中由于 SFlt-1 水平增加,VEGF 水平就会下降,与此同时血清中 β -hCG 水平增加,二者作用的叠加就会加深对内皮细胞的损害,加深、加重胎盘组织的缺血缺氧情况。

综上所述,VEGF 和 β -hCG 在本研究中和子痫前期病变的发生存在一定联系,VEGF 和 β -hCG 在两种机制上具有代表性,可以作为子痫前期的诊断指标。由于子痫前期的发病机制复杂和本研究标本量偏小,对于孕妇血清中 VEGF 和 β -hCG 与子痫前期发生的整个过程需要进一步研究。

参考文献

- [1] 颜建英,曾小燕,刘青闽.子痫前期孕妇血清,胎盘组织 MMP-9 及 NGAL 表达变化及其意义的研究[J].实用妇产科杂志,2011,27(6):69-72.
- [2] 何颖颖,陈方红,兰文胜,等.超声监测子痫前期血流改变特点及与围生儿预后的关系[J].中国妇幼健康研究,2014,4(5):805-807.
- [3] 罗雪梅,王晨虹,刘大艳.重度子痫前期患者的血浆代谢组学研究[J].实用妇产科杂志,2011,27(12):928-932.
- [4] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)[J].中华妇产科杂志,2012,47(6):476-480.
- [5] 贺同强.子痫前期临床发病相关因素研究进展[J].实用妇产科杂志,2012,28(10):823-826.
- [6] Srevens H, Wide-Svensson D, Torffvit O, et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 62(2):141-147.
- [7] 黄翠芬,邱定周.血清 β -人绒毛膜促性腺激素和孕酮联合测定用于异位妊娠早期诊断的临床意义[J].中国实用医药,2011,6(34):56-57.
- [8] 周平,漆洪波.子痫前期与炎症关系的研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2012,8(4):428-430.
- [9] 孙金芳,赵小峰.子宫内厚度与黄体酮、 β -HCG 检测对异位妊娠早期诊断运用分析[J].中国性科学,2015,24(1):244-247.
- [10] 秦洁,潘升华,林小莉,等.硫酸镁治疗子痫前期患者血清 sFlt-1 水平及胎盘膜型 Flt-1 的表达[J].中国药业,2013,22(12):456-457.
- [11] 支佩颖,王雪舟,林素云,等.血清 CA125 水平与先兆流产预后的关系[J].中国基层医药,2012,19(4):509-510.
- [12] 张荣华.丹参注射液联合低分子量肝素治疗 48 例早发型子痫前期的疗效评价[J].中国药业,2013,22(14):15-16.
- [13] 魏丽娜,孙秀芹,乔岩岩.排卵后 15 天血清人绒毛膜促性

腺激素及孕酮值对妊娠结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(21): 3461-3463.

[14] Wald NJ, Bestwick JP, George LM, et al. Screening for pre-eclampsia using serum placental growth factor and endoglin with Down's syndrome Quadruple test markers [J]. J Med Screen, 2012, 19(2): 60-67.

[15] Forest JC, Charland M, Masse J, et al. Candidate biochem-
• 临床探讨 •

ical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6): 973-984.

[16] 罗莉, 陈江鸿. 早发型重度子痫前期终止妊娠时机及分娩方式与围生儿结局的关系研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(3): 267-268.

(收稿日期: 2015-12-25 修回日期: 2016-02-20)

P16 蛋白与人乳头瘤病毒分型检测在子宫黏液腺癌伴双侧卵巢转移中的诊断价值

秦雪梅

(四川省遂宁市第三人民医院检验科 629000)

摘要:目的 探讨应用免疫组化标记 P16 蛋白联合检测人乳头瘤病毒(HPV)分型在对子宫颈黏液腺癌伴双侧卵巢转移的鉴别和诊断中的价值。方法 收集遂宁市第三人民医院 2010 年 3 月至 2013 年 12 月收治的 30 例双侧卵巢转移性癌症患者的资料, 根据患者转移灶来源的不同分为宫颈癌转移组与其他癌转移组, 分析其临床病理特征, 并对所有患者的子宫颈癌与卵巢转移癌灶进行病理活检组织分析, 包括 P16 蛋白等多项标志物在内的免疫组化分析、HPV 分型检测。结果 宫颈癌转移组 4 例患者可观察到子宫颈不同程度的糜烂、肥大, 伴有阴道流血或接触性出血, 双侧卵巢肿大, 卵巢内有大小不一的癌转移灶; 对其进行病理组织活检可在镜下观察到腺体明显增多、腺体在子宫颈间质内浸润性生长、不同程度的异形性腺体细胞, 在患者阴道与宫颈交界处、卵巢内、闭孔淋巴结等处均可观察到明显转移灶; 免疫组化显示 4 例患者均强阳性表达 P16 蛋白、Ki-67, 2 例患者还强阳性表达 CK7; 4 例患者的子宫颈癌与卵巢转移癌 HPV 分型如下: 例 1 为 HPV16、18、33/16、33 型; 例 2 为 HPV16、18、31/18、33 型; 例 3 为 HPV16、18、58/16、18 型; 例 4 为 HPV16、18/18、58 型。其余癌转移组患者虽有卵巢转移癌灶, 且在宫颈脱落物检查中检测到 HPV16 型或 HPV18 型存在, 但无 P16 蛋白表达、未在卵巢转移灶检测到 HPV 病毒存在。结论 依据 P16 蛋白的表达与 HPV 的分型检测, 可辅助诊断子宫颈黏液腺癌伴双侧卵巢转移, 对其治疗与预后判断有积极意义。

关键词: P16 蛋白; HPV 分型检测; 子宫黏液腺癌伴双侧卵巢转移; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)12-1724-03

卵巢转移癌在卵巢癌中发病率较高, 占卵巢癌的 6%~28%^[1-3]。卵巢转移癌来源较多, 主要见于大网膜种植性转移、大肠癌血道转移、子宫内腺癌转移、宫颈癌的血道及淋巴结转移等。子宫颈癌转移盆腔、阴道多见, 但临床上少见转移至卵巢, 更少见转移至双侧卵巢^[4-5]。本研究选取 2010 年 3 月至 2013 年 12 月收治 30 例双侧卵巢转移癌患者, 其中 4 例患者转移灶来源于子宫颈癌。为与其他转移性卵巢癌区分, 本研究对其进行乳头瘤病毒(HPV)分型检测与免疫组化 P16 蛋白表达研究, 准确将其区分, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 3 月至 2013 年 12 月收治 30 例双侧卵巢转移癌患者, 根据患者转移灶来源的不同分为宫颈癌转移组与其他癌转移组, 其中宫颈癌转移组 4 例, 年龄 31~46 岁, 平均(41.0±2.0)岁; 病程 1.0~3.5 年, 平均(2.0±0.3)年。其他癌转移组 26 例, 年龄 28~54 岁, 平均(40.0±2.5)岁; 病程 1.0~5.0 年, 平均(2.5±0.5)年。两组患者年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本制作与观察 所有患者的活体取材标本均经多聚甲醛溶液固定, 脱水后经包埋剂包埋, 其后进行石蜡切片, 置光学显微镜下进行观察^[6]。

1.2.2 免疫组化标记 P16 蛋白 对所有患者的病理切片进行免疫组化操作, 即进行免疫组化染色, 一抗为 P16 蛋白单克

隆抗体, 购于南京建成生物技术公司; 阴性对照统一采用缓冲液代替一抗操作。其后根据其显色强弱鉴别 P16 蛋白表达的强弱, 标准如下: (1) 强阳性表达表现为免疫组化标记后, 标本被染成棕黄色的范围大于 75%; (2) 阳性表达表现为免疫组化标记后, 标本被染成棕黄色的范围为 10%~75%; (3) 阴性表达表现为免疫组化标记后, 标本被染成棕黄色的范围在 10% 以下^[7-8]。

1.2.3 HPV 检测与分型 HPV 分型检测技术采用原位杂交技术, 对所有患者标本进行 HPV 分型检测。HPV 探针购于南京建成生物技术公司, 其探针包括 HPV16、18、31、33、58 型等。对 HPV 分型检测的步骤按照生物试剂盒说明书进行, 若检测标本的细胞核中出现点状物, 则证明标本被感染了 HPV 某一类型, 具体分型参见说明书。

1.3 统计学处理 本次研究所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 检验标准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肉眼观察结果 宫颈癌转移组肉眼观察结果显示, 4 例患者均有不同程度的宫颈糜烂与出血点, 双侧卵巢体积大小为 12 cm×11 cm×3 cm 以上, 癌灶无包膜, 不可滑动, 一侧癌灶呈菜花状、一侧呈蕈状; 其他癌转移组肉眼观察结果显示, 患者宫颈无糜烂、无出血现象, 双侧卵巢体积小于 12 cm×11 cm×3 cm, 两侧卵巢均无包膜, 推动时不易相对滑动, 癌灶多呈菜花型、溃疡型。