

# 子痫前期相关实验室检测指标的研究进展\*

王明辉, 田文君 综述 张炳昌<sup>△</sup> 审校

(山东大学附属省立医院检验科, 济南 250021)

**关键词:** 子痫前期; 标志物; 早期诊断**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.057 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)14-2150-03

子痫前期(PE)一直是妊娠期高血压研究的热点和重点, PE的发病机制复杂, 尚未完全阐明, 如何准确、及时地预测 PE 受到临床关注。PE 又称先兆子痫, 是妊娠期特发性疾病, 是妊娠高血压综合征的常见病。

## 1 PE 的概述及发病机制

PE 是一种妊娠期起源于胎盘的终末性疾病, 是导致孕产妇发病、病死及早产的主要原因之一。PE 在孕产妇的平均发病率约为 5%~8%, 主要临床表现为妊娠 20 周后突然出现血压升高并伴有轻微蛋白尿, 严重者可表现为母体脏器功能不全或胎儿并发症, 发达国家 PE 孕妇病死率 15%~20%, 发展中国家为 40%~80%<sup>[1]</sup>。目前, PE 治疗过程中, 出现病情难以控制或严重并发症时, 应及时终止妊娠, 但该方案增加医源性早产, 给母、胎带来诸多并发症和后遗症。因此, 有效预测、早期及时诊断及干预治疗 PE 尤为重要。PE 发病机制包括遗传因素、胎盘浅着床、血管生成不良、慢性炎性、内皮损伤、免疫系统失衡等<sup>[2]</sup>。随着 PE 发病机制的深入研究, “2 阶段模型”理论逐渐被学者认可: 第 1 阶段, 由一种或多种因素引起滋养细胞侵袭不足, 导致螺旋动脉重铸障碍, 从而使母胎界面血液供应不足, 孕妇此阶段无明显临床症状<sup>[3]</sup>; 第 2 阶段, 随着病情的进展, 当胎盘功能无法满足正常妊娠而致使母胎界面长期处于缺血缺氧状态时, 血液供应缺乏使母胎界面处于氧化应激状态, 胎盘过度释放各种因子进入血液循环, 引起母体血管内皮活化、炎性细胞因子释放, 随着胎盘缺血缺氧程度加重, 造成广泛血管内皮受损, 免疫系统失衡等, 导致高血压、蛋白尿等临床症状<sup>[4-5]</sup>。此理论认为胎盘在 PE 的发病过程中有很重要的作用, 随着螺旋动脉重铸的分子机制被逐渐揭示, 由螺旋动脉重铸不足而引起的胎盘缺血缺氧在 PE 的发病过程中的作用被逐渐重视, 胎盘与遗传因素、环境因素、行为因素的相互作用最终致使 PE 不同的妊娠结局, 因此 PE 患者体内异常的生化、免疫、遗传学等实验室检测指标可为 PE 的早期预测提供可靠依据。

## 2 PE 相关实验室检测指标

**2.1 凝血功能障碍相关指标** 很多研究表明 PE 患者凝血功能异常, 纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体在 PE 患者体内有升高的迹象。

**2.1.1 Fg** Fg 是糖蛋白的一种, 由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 对不同的多肽链组成, 多肽链间以二硫键相连。凝血酶作用下,  $\alpha$ 、 $\beta$  链分别释放出 A、B 肽, 最后形成不溶性的 Fg 以利于止血, 凝血过程中发挥重要作用。妊娠被认为是一种半同种异体移植现象, PE 患者不仅存在免疫炎症反应, 实验室检查发现 CRP 升高的同

时, PE 患者还存在凝血功能异常, 血浆 Fg 水平明显高于正常妊娠者<sup>[4]</sup>。结果表明 PE 患者血液处于高凝状态, 与血管内皮细胞损伤导致 PE 的发病机制相符: 血管内皮损伤可激活血小板及凝血因子, 加重 PE 高凝状态。

**2.1.2 D-二聚体** D-二聚体是 Fg 降解产物, Khalil 等<sup>[5]</sup>发现 PE 患者血浆 D-二聚体显著高于正常孕妇, 是 Fg 溶解功能亢进的表现, 也间接证明 Fg 在 PE 患者体内过表达, 与 PE 患者血液处于高凝状态的结果相符。PE 患者应常规检测凝血功能, 对有高危因素的 PE 患者应及早干预治疗。检测 Fg 及 D-二聚体能很好地反映患者凝血功能, 在排除其他因素影响凝血功能的情况下, 检测血浆 Fg 及 D-二聚体水平为 PE 的预测提供了一个新思路。

**2.2 胎盘因素相关指标** 胎盘是维持胎儿宫内生长的重要器官, 具有物质交换、合成及免疫防御等功能。很多学者认为胎盘缺血及浅着床是 PE 发病的关键因素, 以下因子可能与胎盘缺血及浅着床有关。

**2.2.1 可溶性内皮因子(sEng)** sEng 又称 CD105, 主要表达于新生血管内皮细胞和胎盘合体滋养层细胞的表面, 低氧可诱导其表达<sup>[6]</sup>。血清 sEng 能抑制血管生成, PE 患者血清 sEng 水平显著增加, 因此推断 sEng 可能通过抑制胎盘血管生成, 导致胎盘缺血从而参与 PE 的发病过程<sup>[7]</sup>。

**2.2.2 可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)** sFlt-1 即可溶性类 fms 酪氨酸激酶-1, 是 III 型受体酪氨酸激酶家族的一员, 是血管内皮生长因子受体 1(Flt-1)的可溶性形式。Flt-1 通过与血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子(PLGF)结合, 作为 VEGF 和 PLGF 参与胎盘血管的形成、重塑、再植及促绒毛细胞的增殖、侵袭、迁移, sFlt-1 虽然缺少跨膜区和胞质区, 丧失了酪氨酸激酶活性, 但是保留了与 VEGF 和 PLGF 高亲和力的特性<sup>[8]</sup>。PE 患者体内高水平的 sFlt-1 可竞争性地与 VEGF 和 PLGF 结合, 但不能发挥正常生物学作用, 从而参与 PE 的病理过程<sup>[9]</sup>。Pillar 等<sup>[10]</sup>发现 sEng 升高的同时常伴有 sFlt-1 升高, 认为同时检测 sEng 和 sFlt-1 对预测 PE 的价值要高于检测单个因子。Witwer<sup>[11]</sup>通过纵向观察 sEng 在 PE 患者中的表达水平, 监测 PE 患者 sEng/sFlt-1 比值, 可更好地预测 PE 的发生与进展。

**2.2.3 妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)** PAPP-A 属于金属蛋白酶超家族, 主要由绒毛膜外滋养层细胞产生的一种大分子糖蛋白, 是近年来发现的与 PE 发病密切相关的血清标志物之一<sup>[12]</sup>。胰岛素样生长因子(IGF)在滋养层细胞侵袭生长的过程中起非常重要的作用, 在胎盘血管及胎盘着床形成的早期阶

\* 基金项目: 山东省科技发展计划(2014GGH218041)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhangbingchangb@163.com。

段扮演重要角色, IGF 水平降低会直接导致胎盘功能不足, PAPP-A 是一种 IGF 结合蛋白酶类, 具有促进释放 IGF 的作用<sup>[13]</sup>。众多研究表明, PE 患者妊娠早期, 血清 PAPP-A 水平已明显低于正常孕妇, 这与 PE 起源于胎盘源性疾病的认识相符<sup>[14]</sup>。Goerke 等<sup>[15]</sup>认为 PAPP-A 联合视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 可以作为 PE 的一个血清筛查指标, RBP4 可作为肾功能早期损伤的指标, RBP4 在 PE 患者体内水平明显高于正常妊娠孕妇。PAPP-A 联合 RBP4 虽不足以诊断 PE, 但为 PE 血清筛查标志物的寻找提供了新思路。

**2.3 血管内皮功能障碍指标** 不对称二甲精氨酸 (ADMA) 正常妊娠时, 母体子宫螺旋动脉重塑可降低血管阻力, 增加子宫胎盘的血液灌注。母体和胎儿血液中的一氧化氮 (NO) 有助于子宫胎盘的血管改造和子宫血流量的增加, 而 PE 患者血浆中检测到高水平 NO 合成酶抑制剂——ADMA, 提示 ADMA 可能通过抑制 NO 的合成, 对抗血管扩张进而损伤血管内皮功能, 而血管内皮功能损伤在 PE 的发生、发展过程中起重要作用。Spradley 等<sup>[16]</sup>发现早期 PE 患者 ADMA 水平高于晚期 PE 患者和正常妊娠女性, 但晚期 PE 患者 ADMA 水平跟正常妊娠女性无差别, 提示 ADMA 在 PE 早期预测中有一定的作用, 但需要大样本进一步验证。

**2.4 微小 RNA (miRNA)** miRNA 是一类长约 22 个核苷酸的单链非编码 RNA。通过与靶 mRNA 完全或不完全互补配对, 导致靶基因降解或抑制其翻译, 从而在基因的表达调控中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。近来研究发现 miRNA 可能参与了 PE 的病理过程<sup>[18]</sup>。

**2.4.1 miR-126** miR-126 是主要存在于内皮细胞中的一种 miRNA, 在胚胎期血管发生和缺血组织血管生成过程中起重要的调控作用<sup>[19]</sup>。内皮祖细胞 (EPCs) 主要存在于骨髓、脐血、外周血中, 能够分化为内皮细胞, 有助于维护血管的完整性。有研究表明, PE 患者外周血 EPCs 数量下降且功能受损。张秀群等<sup>[20]</sup>也证实 miR-126 在 PE 患者脐血 EPCs 中的表达较正常孕妇明显降低。由此推断, miR-126 的低表达能够抑制 EPCs 的分化、迁移、管腔形成能力, 不利于血管的形成和修复, 从而造成血管内皮细胞功能障碍, 导致胎盘供血不足, 参与 PE 的病理过程。miR-126 表达水平对 PE 的预测有一定作用, 有可能成为早期诊断 PE 的一个标志物, 靶向 miR-126 的促血管新生治疗, 或可改善 PE 患者胎盘的供血情况, 降低 PE 的发生率。

**2.4.2 miR-210** miR-210 是一种在缺氧条件下以依赖低氧诱导因子  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) 的方式表达上调的 miRNA, 在人胎盘组织中大量表达。HIF 是低氧传感机制和调节转录的一个核心因子。而 miR-210 是 HIF 的一个稳定靶点, 在低氧环境下, HIF- $\alpha$  发生稳定化, 诱导 miR-210 的表达上调。很多研究显示 PE 患者胎盘组织中的 miR-210 表达升高, 而胎盘缺血缺氧是 PE 进展中的一个重要因素, 提示 PE 患者胎盘缺血缺氧导致 miR-210 高表达, 检测 miR-210 对 PE 预测有一定的意义<sup>[21]</sup>。

近年来很多学者研究发现多种 miRNA 在 PE 患者体内存在异常, 但研究结果不完全相同, 可能与各自实验室 miRNA 检测技术的敏感性和样本量有关, 且 miRNA 在 PE 发病过程中的机制尚未完全阐明, miR-126 和 miR-210 有望成为早期检测 PE 的标志物, 但仍需要大样本量研究。

**2.5 免疫失衡指标** 免疫系统失衡是 PE 发生的主要原因之一, 现代生殖免疫学认为, 妊娠是一种半同种异体移植现象, 胎儿具有来自父本和母本的抗原, 妊娠的成功有赖于母-胎间

免疫平衡的建立和维持。

**2.5.1 辅助性 T 细胞 (Th)** 正常妊娠是一种“Th2 现象”, 即正常妊娠孕妇表现为 Th2 细胞免疫占优势, 避免 Th1 细胞分泌的因子对胎儿的损伤作用。而 PE 患者体内 Th1 细胞占优势, 且 Th1/Th2 细胞比值明显高于正常妊娠女性。Th1 细胞分泌白细胞介素 (IL)-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子, 参与细胞免疫反应; Th1 型细胞因子可促使中性粒细胞黏附在血管内皮上, 造成血管内皮细胞损伤, 致使血管内皮细胞形态改变、细胞膜及细胞器受损, 引起内皮细胞功能紊乱, 最终导致内皮细胞释放血管内皮收缩因子使血压升高; Th1 型细胞占优势还可导致蜕膜局部的 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞大量激活, 攻击浸润的滋养细胞, 导致胎盘血管重塑障碍, 产生胎盘“浅着床”, 引发 PE; Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-10 等细胞因子, 参与体液免疫反应; Th2 型细胞因子对胚胎具有保护作用, 有利于妊娠的维持。因此检测 Th1/Th2 细胞比例有助于早期预测 PE。

**2.5.2 Treg/Th17 细胞** 调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 在维持母亲对胎儿的免疫耐受方面与 Th2 细胞有相似之处, Treg 细胞通过维持自身免疫耐受和控制自身活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖来抑制免疫病的发展, 而 Th17 细胞可引起自身免疫病。不少研究表明 Treg 细胞、Th17 细胞及其表达的相关因子参与许多感染、自身免疫性疾病的发生、发展。据此推测, Treg/Th17 细胞的免疫失衡在 PE 的发展过程中也有一定作用, 有研究发现重度 PE 患者外周血中 Th17 细胞数量升高, Treg 细胞数量减少; 有报道 PE 患者脐带血内 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比率均高于正常妊娠孕妇, 同时检测两者比例能更好地反映 PE 患者的免疫状况。同时检测 Th1/Th2、Treg/Th17 细胞比率可能更有利于 PE 的预测。

**2.6 联合检测** PE 发病因素复杂, 至今还未完全阐明, 目前研究认为其病因主要包括: 遗传因素、胎盘浅着床、血管生成不良、慢性炎症、内皮损伤、免疫系统失衡等, 因此单一指标对 PE 的预测可能存在局限性。近年来大量应用孕早期孕妇的临床因素、体格检查、子宫动脉多普勒及母血生物学指标等联合预测子痫前期模型的研究表明, 孕早、中期联合筛查策略具有比单个指标较高的预测价值且具有互补性。有学者以孕早期联合孕妇特点、平均动脉压 (MAP)、子宫动脉多普勒 PI、PLGF、PAPP-A 的联合检测模型, 发现能识别超过 90% 的早发型 PE; 有实验数据显示, 联合检测孕妇早、中期血清  $\beta$ -HCG、sFlt-1、sEng 及子宫动脉多普勒 PI 预测 PE, 发现联合检测预测值均高于单一指标检测的预测值。有研究表明, 结合母体特征、物理学方法 (超声多普勒) 与血清学指标, 采用计分的方式预测 PE, 有较高的敏感性和特异性。联合检测对 PE 早期预测有很重要的意义, 但是建立合理有效的联合检测方案仍是亟待解决的问题。

### 3 小 结

PE 如不及时治疗可发展为子痫, 严重者可伴有脑、心、肝、肾等重要脏器的功能损害, 是导致母胎围生期病死的重要原因, 因此早期准确预测 PE 是现代医学很重要的一个挑战, PE 病因学的复杂性在临床可实施的条件下, 是建立单一可行的实验室检测的主要难题之一。目前, 临床 PE 患者确诊时, 均有明显的高血压和蛋白尿, 错过了早期干预治疗的最佳时机, 上述实验室指标虽对 PE 的早期预测有一定意义, 但仅限于试验阶段, 对 PE 的早期预测价值还需更深入的研究, 因此对妊娠具有高危因素的女性, 建立合理有效的联合检测方案对 PE 早期预测、早期干预治疗具有指导意义, 对改善母、婴预后均有重

要的临床价值。

## 参考文献

- [1] Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester maternal serum levels of sFLT1, PGF and ADMA predict preeclampsia [J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1-12.
- [2] Redman C. The six stages of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(3): 246-246.
- [3] Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia; missing links[J]. Curr Hypertens Rep, 2013, 15(6): 590-599.
- [4] Van R, Veerbeek JH, Scholtens LC, et al. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia; a prospective cohort study[J]. J Hypertens, 2014, 32(2): 408-414.
- [5] Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, et al. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiotensin-2 in women at risk for pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 44(4): 402-410.
- [6] Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, et al. Innate Immune System and Preeclampsia [J]. Front Immunol, 2014, 5(1): 244-251.
- [7] Yliniemi A, Nurkkala MM, Kopman SA, et al. First trimester placental retinol-binding protein 4 (RBP4) and pregnancy-associated placental protein a (PAPP-A) in the prediction of early-onset severe pre-eclampsia [J]. Metabolism, 2015, 64(4): 521-526.
- [8] Saxena AR, Seely EW, Rich-Edwards JW, et al. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(1): 85-94.
- [9] Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, et al. Assessment of arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia [J]. Nitric Oxide-Biol Chem, 2013, 33(1): 81-82.
- [10] Pillar N, Yoffe L, Hod M, et al. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29(2): 176-182.
- [11] Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions [J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 56-63.
- [12] Luo R, Shao X, Xu P, et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1 [J]. Hypertension, 2014, 64(4): 839-845.
- [13] Ura B, Feriotto G, Monasta L, et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(2): 232-234.
- [14] Yan T, Liu Y, Cui K, et al. MicroRNA-126 regulates EPCs function; implications for a role of miR-126 in preeclampsia [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(9): 2148-2159.
- [15] Goerke SM, Kiefer LS, Stark GB, et al. MiR-126 modulates angiogenic growth parameters of peripheral blood endothelial progenitor cells [J]. Biol Chem, 2015, 396(3): 245-252.
- [16] Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia [J]. Biomolecules, 2015, 5(4): 3142-3176.
- [17] 汪勤, 赵春辉, 夏良萍, 等. 重度子痫前期患者外周血 Th17 和 Treg 细胞及相关细胞因子的表达及意义 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(20): 3040-3043.
- [18] Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia [J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016, 29(10): 1642-1645.
- [19] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers [J]. Fetal Diagn Ther, 2013, 33(1): 8-15.
- [20] 张秀群, 关海兰. 孕早、中期血清  $\beta$ -HCG、sFlt-1、sEng 联合子宫动脉多普勒搏动指数预测子痫前期的诊断价值 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(3): 448-450.
- [21] Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, et al. Development and validation of a risk factor scoring system for First-Trimester prediction of preeclampsia [J]. Am J Perinatol, 2014, 31(12): 1049-1055.

(收稿日期: 2017-03-14 修回日期: 2017-05-22)

· 综 述 ·

## 外泌体与泌尿系统疾病相关研究进展

陈 莺<sup>1</sup>, 张玉波<sup>1</sup>综述, 姜大朋<sup>2△</sup>审校

(上海交通大学医学院附属新华医院: 1. 消化内镜诊治中心; 2. 小儿外科, 上海 200092)

**关键词:** 外泌体; 生物学标志物; 干细胞; 泌尿系统疾病

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2152-04**

外泌体(Exosomes)是由细胞内多泡体与细胞膜融合后释放到细胞外基质中直径为 30~100 nm 的膜性小囊泡, 其携带着相应来源细胞的生物信息, 如 mRNAs、microRNAs 及蛋白

等多种信号分子<sup>[1-3]</sup>。Exosomes 是纳米级的单层膜结构, 可由机体多种类型细胞释放, 并广泛分布于唾液、血浆、乳汁、尿液等体液中, 其作为一种分子媒介, 可以促进细胞间或器官间的

△ 通信作者, E-mail: jdp509@163.com。