

• 论 著 •

子痫前期患者血清中 PAPP-A 及 VEGF 与胎盘病理改变的相关性^{*}顾佳士, 杨晓宁, 戴海燕, 胡 花[△]

(复旦大学附属浦东医院妇产科, 上海 201399)

摘要:目的 研究子痫前期患者血清中妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)、血管内皮生长因子(VEGF)与胎盘病理变化、子痫前期病情严重程度的相关性。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在该院门诊行常规产前检查并分娩的子痫前期孕妇 128 例作为子痫前期组, 同期随机抽取该院门诊行产前检查并住院分娩的健康孕妇 156 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定孕妇血清中的 PAPP-A 和 VEGF 水平, 观察苏木精-伊红染色(HE 染色)后胎盘绒毛滋养细胞、合体滋养细胞结节性增生、绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少情况。结果 重度子痫前期组血清 PAPP-A 水平高于轻度子痫前期组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重度子痫前期组血清 VEGF 水平低于轻度子痫前期组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度子痫前期组血清 VEGF 水平和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。重度子痫前期组、轻度子痫前期组胎盘病理改变率均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析表示, 子痫前期组患者血清中 PAPP-A 水平与绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少等 2 种病理变化呈正相关。结论 PAPP-A 和 VEGF 均参与子痫前期胎盘血管重铸的发生及发展。

关键词:子痫前期; 妊娠相关血浆蛋白-A; 血管内皮生长因子; 胎盘病理

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.021 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3334-03

Correlation between serum PAPP-A and VEGF with placental pathological change in patients with preeclampsia^{*}GU Jiashi, YANG Xiaoning, DAI Haiyan, HU Hua[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Pudong Hospital of Fudan University, Shanghai 201399, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the changes of serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and vascular endothelial growth factor (VEGF) with the placental pathological change and preeclampsia severity in the patients with preeclampsia. **Methods** One hundred and twenty-eight preeclampsia pregnant women undergoing the routine prenatal examination and then delivery in this hospital from January 2013 to December 2015 were selected as the preeclampsia group, and contemporaneous 156 healthy pregnant women undergoing the prenatal examination in the out-patient department and hospitalization delivery were randomly extracted as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum concentrations of PAPP-A and VEGF. The situations of placental villous trophoblast, syncytiotrophoblast nodular hyperplasia, villous interstitial fibrosis, fibrinoid necrosis and villous vessels reduce were observed after HE staining. **Results** The serum of PAPP-A level of the severe preeclampsia group was higher than that of the mild preeclampsia group and the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the serum VEGF level of the severe preeclampsia group was lower than that of the mild preeclampsia group and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum VEGF level had no difference was statistically significant ($P > 0.05$). The Logistic regression analysis showed that serum PAPP-A level was positively correlated with the two kinds of pathological change villous interstitial fibrosis and villous vessels reduce in the preeclampsia group. **Conclusion** The serum of PAPP-A level of the severe preeclampsia group was higher than that of the mild preeclampsia group and the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the serum VEGF level of the severe preeclampsia group was lower than that of the mild preeclampsia group and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum VEGF level had no difference was statistically significant ($P > 0.05$). The Logistic regression analysis showed that serum PAPP-A level was positively correlated with the two kinds of pathological change villous interstitial fibrosis and villous vessels reduce in the preeclampsia group.

Key words: preeclampsia; pregnancy-associated plasma protein-A; vascular endothelial growth factor; placental pathological

子痫前期是妊娠期特有疾病, 初产妇发病率约为 3%~8%, 是导致母胎发病和死亡的重要原因, 但其发病原因未明^[1]。本研究通过测定子痫前期患者孕晚期血清中妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)和血管内皮生长因子(VEGF)水平, 分

析其与胎盘病理变化、子痫前期病情严重程度的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院门

^{*} **基金项目:**上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科技发展专项基金(PW2013B-10);上海市浦东新区卫生系统优秀青年人才培养计划(PWRq2015-18)。

作者简介:顾佳士,男,主治医师,主要从事围生医学方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: lotus660208@163.com。

诊行常规产前检查并分娩的子痫前期孕妇 128 例作为子痫前期组,根据病情严重程度其分为轻度子痫前期组(58 例)、重度子痫前期组(70 例)。同期随机抽取本院门诊行产前检查并住院分娩的健康孕妇 156 例作为对照组。子痫前期诊断标准参考妊娠期高血压诊断标准^[2]。3 组受检者均为单胎,均排除其他妊娠并发症及合并症,各组间年龄、孕产次比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有的待测者均于分娩前采集清晨空腹肘部静脉血 5 mL,于-4℃冰箱放置 1 h 后离心 10 min,取上层血清放置于-80℃冰箱待测。分娩时取胎盘母体面中央组织切成小块(避开钙化及肌化灶),大小约为 2 cm×2 cm×2 cm,经产妇知情同意后用无菌生理盐水反复冲洗,置 10%甲醛溶液固定 24~48 h,常规石蜡包埋后切片,并行苏木精-伊红染色(HE 染色)后观察胎盘病理改变。

1.2.2 标本检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,PAPP-A 及 VEGF 试剂盒均由上海冠泰生物科技有限公司提供,按试剂盒说明书严格操作,样品及标准品均设双孔检验。胎盘组织 HE 染色后观察胎盘绒毛滋养细胞、合体滋养细胞结节性增生、绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间均数比较采用方差分析,2 组间比较使用 q 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。相关性分析采用 Logistic 回归分析。

2 结 果

2.1 3 组血清 PAPP-A、VEFG 水平 重度子痫前期组血清 PAPP-A 水平均高于轻度子痫前期组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度子痫前期组血清 PAPP-A 水平高于对照组,差异有统计学意义($P=0.041$)。重度子痫前期组血清 VEGF 水平均低于轻度子痫前期组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度子痫前期组血清 VEGF 水平和对照组比较差异无统计学意义($P=0.095$)。见表 1。

表 1 3 组血清 PAPP-A、血清 VEGF 水平($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	PAPP-A($\mu\text{g/mL}$)	VEGF(pg/mL)
重度子痫前期组	70	942.6±379.0	3.2±1.2
轻度子痫前期组	58	702.8±204.7	5.3±1.4
对照组	156	592.9±222.9	5.8±2.8

2.2 3 组胎盘病理改变情况 重度子痫前期组、轻度子痫前期组胎盘病理改变率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,重度子痫前期组 4 种病理改变率均高于轻度子痫前期组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度子痫前期组在绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少等方面高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度子痫前期组在合体滋养细胞结节增生、细胞滋养增生等方面和对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。应用 Logistic 回归分析显示,子痫前期患者血清中 PAPP-A 水平与绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少 2 种病理变化呈正相关。见表 2。

表 2 3 组胎盘病理改变情况[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	出现明显病理改变	绒毛间质纤维化及纤维素样坏死	合体滋养细胞结节增生	细胞滋养增生	绒毛血管减少
重度子痫前期组	70	57(81.4)	48(68.5)	50(71.4)	34(48.5)	37(52.8)
轻度子痫前期组	58	47(81.0)	23(39.7)	24(41.4)	10(17.2)	19(32.8)
对照组	156	24(15.4)	10(6.4)	53(33.9)	27(17.3)	24(15.4)

注:校正 $\alpha=0.0167$

3 讨 论

子痫前期目前病因未明,但研究表明原因可能是胎盘滋养细胞侵袭能力下降,导致子宫螺旋动脉重塑障碍,胎盘血管内皮细胞损伤,引起缩血管分泌增加而扩血管物质分泌减少,其进入母体循环后全身小血管痉挛,引起一系列临床表现。去除胎盘后,大多数子痫前期患者临床症状明显减轻,提示子痫前期可能是胎盘源性疾病。

PAPP-A 是由 2 个相对分子质量为(200~250)×10³ 的等比例亚基与 2 个嗜酸粒细胞主要碱性蛋白前体组成的大分子糖蛋白化合物。其通过二硫键结合形成大分子化合物(PAP-PA/ProMBP),并通过胰岛素样生长因子轴发挥生物学作用^[3]。最新研究认为,血清 PAPP-A 不仅可以作为子痫前期发病的指标,更可以反映子痫前期的病情严重程度^[4]。连李斌等^[5]研究认为,子痫前期组患者血清中 PAPP-A 水平高于健康妊娠组,且随着病情的加重,血清中 PAPP-A 水平逐渐上升。本研究结果表明,在孕晚期,重度子痫前期组患者和轻度子痫前期组患者血清 PAPP-A 水平均高于对照组,重度子痫

前期组血清 PAPP-A 水平高于轻度子痫前期组,说明孕晚期血清 PAPP-A 水平对判断子痫前期的病情严重程度有一定的预测价值。吴克琴等^[6]将子痫前期组与健康妊娠组患者的血清、胎盘组织进行检测,子痫前期组妊娠晚期血清和胎盘组织的 PAPP-A 水平及胎盘病理变化明显高于健康妊娠组,认为妊娠晚期血清和胎盘组织的 PAPP-A 水平对高血压及其与胎盘病理改变具有重要预测作用。本研究中,重度子痫前期组、轻度子痫前期组胎盘病理改变率均高于对照组,相关性分析显示子痫前期组患者血清中 PAPP-A 水平与胎盘的绒毛间质纤维化及纤维素样坏死、绒毛血管减少等 2 种病理变化呈正相关,表明血清 PAPP-A 参与了子痫前期患者胎盘血管的重铸和绒毛间质纤维化及纤维素样坏死过程,这与前者的研究结论一致。其原因可能是在缺氧环境下,PAPP-A 释放胰岛素样生长因子,促进血管平滑肌细胞的迁徙、增殖和分化,导致血管内皮的增生和狭窄、大量炎性细胞的释放、内皮细胞的迁移和胎盘毛细血管网的重塑,进而导致胎盘的病理改变,促进子痫前期的发生。

(下转第 3339 页)

中比例组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能与中比例组患者的稀释性降低有关。在输注量方面,低比例组围术期 FFP、RBC、血小板的输注量均明显低于另外 2 组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示低比例组也更容易出现凝血功能障碍,处于低凝状态。预后方面,本研究中 3 组患者的总住院时间、治愈率和病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与 3 组患者的一般资料相仿有关,且本研究仅记录患者住院期间的生存状况,未对所有患者出院后的生存状况进行随访。本研究中 120 例患者中共有 8 例患者病死,总病死率为 6.7%,低于以往研究的结果。究其原因,一方面这可能是由于本研究纳入的患者多来自普外科,择期手术较多,占 75%,病情危重程度总体不高,而以往研究的对象主要是创伤患者,病情更急,术前准备相对不充分;另一方面与本研究对大量输血患者输注 RBC 早期即给予 FFP 输注有关。本研究为单中心的回顾性研究,患者例数较少,其研究方式本身存在局限性,有待进行大样本的多中心前瞻性研究。

综上所述,对围术期需要大量输血的患者,按照 FFP 与 RBC 输注比例为(1:2)~(1:1)进行输血,有助于预防凝血功能障碍的发生,减少输注总量,节约医疗资源,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Bayat B, Sachs UJ. Transfusion-related acute lung injury: an overview[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(22): 3236-3240.
[2] 项嘉亮,黄伟刚,陈炎添. 输注不同比例的血浆、冷沉淀、

红细胞对大量输血患者凝血功能的影响[J]. 中国医学工程, 2015, 63(5): 86-87.

[3] 刘芬,汪泱,詹以安,等. 大量输血时血浆与浓缩红细胞不同比例输注对产后大出血患者凝血功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(6): 1000-1002.
[4] Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management—fresh frozen plasma[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010, 24(1): 51-64.
[5] Wafaisade A, Maegele M, Lefering R, et al. High plasma to red blood cell ratios are associated with lower mortality rates in patients receiving multiple transfusion ($4\leq$ red blood cell units <10) during acute trauma resuscitation[J]. J Trauma, 2011, 70(1): 81-88.
[6] Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Transfusion, 2010, 50(6): 1370-1383.
[7] 吴小梅. 血浆与红细胞不同比例输注对大量输血患者凝血功能的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 435-436.
[8] 周洁,吕科,滕方,等. 血浆与红细胞不同输注比例对创伤性失血患者大量输血救治的影响[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(10): 844-847.

(收稿日期:2017-04-25 修回日期:2017-07-11)

(上接第 3335 页)

VEGF 是由 8 个外显子、7 个内显子组成的单一基因,全长 14 kb,定位于染色体 6p21.3^[7]。王喜慧等^[8]采用 ELISA 检测产妇血清中 VEGF 水平,并采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测胎盘中 VEGF 基因的表达,结果表明子痫前期患者血清和胎盘中 VEGF 的表达均明显低于健康对照组,且其表达与子痫前期的病情严重程度呈正相关。李玉芳等^[9]通过检测子痫前期患者胎盘组织的 VEGF 表达,证实 VEGF 主要表达于胎盘组织绒毛的滋养细胞,其在缺血缺氧时会导致滋养细胞浸润不足,造成胎盘血管发育受限,最终导致子痫前期的发生。本研究结果表明,重度子痫前期组血清 VEGF 水平均低于轻度子痫前期组和对照组,且重度子痫前期组胎盘病理改变率高于轻度子痫前期组和对照组,提示子痫前期患者在缺氧环境下,VEGF 表达会明显增强,并参与诱导血管内皮细胞迁徙,诱使血管内皮细胞和绒毛细胞侵入,导致众多生理性和病理性血管的生成。轻度子痫前期组和对照组血清 VEGF 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与笔者选取的轻度子痫前期患者病情较轻,患者例数相对较少产生的偏倚有关。

综上所述,PAPP-A 和 VEGF 均参与了子痫前期胎盘血管重铸的发生及发展;胎盘的缺血缺氧及其释放的多种蛋白因子可以相互影响,导致胎盘病理改变,加重子痫前期的病情严重程度。对 PAPP-A 和 VEGF 介导通路的研究,将有助于了解子痫前期的病因及发病机制,为进一步预测子痫前期的病情及预后提供新的线索。

参考文献

[1] Naimy Z, Grytten J, Mokerud L, et al. The prevalence of pre-

eclampsia in migrant relative to native Norwegian women: a population-based study[J]. BJOG, 2015, 122(6): 859-865.

[2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 66-67.
[3] Philippe M, Claus O. PAPP-A and the IGF system[J]. Ann Endocrinol(Paris), 2016, 77(2): 90-96.
[4] 顾玮,林婧,侯燕燕. 妊娠早中期孕妇血清中 β -hCG、PAPP-A、AFP 及 uE3 水平检测在联合预测子痫前期中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(2): 101-107.
[5] 连李斌,杜冬青. PAPP-A、Cys-C、D-D 在妊娠期高血压孕妇中的表达及其意义[J]. 医学临床研究杂志, 2016, 33(9): 1715-1717.
[6] 吴克琴,涂燕平. 妊娠晚期血清和胎盘组织 PAPP-A 水平对高血压预测作用及其与胎盘病理的关系[J]. 中国妇幼保健杂志, 2015, 30(24): 4117-4119.
[7] Pavlova OV, Niaurib DA, Selutina AV, et al. Coordinated expression of TNF α -and VEGF-mediated signaling components by placental macrophages in early and late pregnancy[J]. Placenta, 2016, 42(8): 28-36.
[8] 王喜慧,金延泽. 子痫前期发病及严重程度与 VEGF 和 p53 表达的相关性研究[J]. 中国妇幼保健杂志, 2015, 30(27): 4715-4717.
[9] 李玉芳,彭丽平,曾艳花,等. 重度子痫前期患者血管内皮生长因子及其受体-1 水平变化及意义[J]. 中华实用诊断及治疗杂志, 2014, 28(7): 683-686.

(收稿日期:2017-05-08 修回日期:2017-07-27)