

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.016

# 重度子痫前期患者血清生长抑制特异性蛋白 6 水平变化与病情严重程度的相关性研究

刘 力<sup>1</sup>, 张敬蕊<sup>1</sup>, 侯晓琳<sup>2</sup>

河北省石家庄市第四医院(妇产医院):1. 检验科;2. 产前诊断中心, 河北石家庄 050000

**摘 要:**目的 分析重度子痫前期患者血清生长抑制特异性蛋白 6(GAS6)水平与病情严重程度的相关性,探讨 GAS6 能否作为诊断重度子痫前期患者病情的生物标志物。**方法** 选取 2018 年 1—6 月该院收治的重度子痫前期患者 53 例作为病例组,另选取同期正常妊娠妇女 32 例作为对照组。采用 ELISA 检测血清 GAS6 水平,其他实验室指标按常规检测方法实施。**结果** 病例组血清 GAS6 水平为  $(205.98 \pm 61.28)$  pg/mL,低于对照组的  $(296.77 \pm 68.17)$  pg/mL,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,血清 GAS6 和肌酐水平对重度子痫前期的诊断有一定价值。建立 ROC 曲线评价血清 GAS6 水平对重度子痫前期的诊断效能,其灵敏度和特异度分别为 92.5% 和 59.3%,切割值为 258.21 pg/mL。结合其他多项临床及实验室检测指标进行 Pearson 分析,结果显示,血清 GAS6 水平与收缩压呈负相关( $r = -0.349, P < 0.05$ ),与血小板计数呈正相关( $r = 0.391, P < 0.05$ )。**结论** 重度子痫前期患者血清 GAS6 水平明显降低,对重度子痫前期有保护作用,可作为评价其病情严重程度的实验室诊断标志物。

**关键词:**生长抑制特异性蛋白 6; 重度子痫前期; 炎症; ROC 曲线

中图法分类号:R714.24+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)23-3447-04

## Study on correlation between serum growth arrest specific protein 6 level and disease severity in patients with severe preeclampsia

LIU Li<sup>1</sup>, ZHANG Jingrui<sup>1</sup>, HOU Xiaolin<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Prenatal Examination Center, the Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

**Abstract: Objective** To investigate the level of serum growth arrest specific protein 6(GAS6) in the patients with severe preeclampsia (sPE) and its correlation with disease severity and to explore whether GAS6 serving as a bio-marker for diagnosing the severity for severe preeclampsia. **Methods** Eighty-five childbearing women from Jan. to Jun. of 2018 were selected in the hospital. Fifty-three cases of sPE served as the case group and 32 normal pregnant women as the control group. Serum GAS6 level was detected by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Other laboratory indexes were implemented according to the routine detection method. **Results** Serum GAS6 level in the case group was  $(205.98 \pm 61.28)$  pg/mL, which was lower than  $(296.77 \pm 68.17)$  pg/mL in the control group. The Logistic regression analysis showed that serum GAS6 and creatinine levels had a certain value for diagnosing sPE. The receiver operating characteristics (ROC) curve was established to evaluate the value of serum GAS6 level for diagnosing sPE, its sensitivity and specificity were 92.5% and 59.3%, respectively. The cut-off value was 258.21 pg/mL. The Pearson analysis was performed by combining with other multiple clinical and laboratory indexes, and the results showed that the serum GAS6 level was negatively correlated with systolic pressure( $r = -0.349, P < 0.05$ ) and positive correlated with platelet count ( $r = 0.391, P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum GAS6 level in the patients with sPE is significantly decreased. GAS6 could be considered to have the protective role for sPE and can serve as a laboratory diagnosis marker for evaluating the disease severity of sPE.

**Key words:** growth arrest specific protein 6; preeclampsia; inflammation; ROC curve

子痫前期(PE)是一种发病率和病死率均很高的产科疾病,我国的发病率为 2%~6%<sup>[1]</sup>,临床诊断有轻度和重度之分。重度子痫前期(sPE)临床表现为突发性高血压、蛋白尿、水肿、低蛋白血症和血小板减少

症等。PE 的发病可分为胎盘不良和胎盘氧化应激 2 个阶段。在氧化过程中,许多胎盘因子被释放,导致血管内皮受损和系统炎性反应。受损的内皮细胞可引起纤维蛋白沉积,血小板活化,红细胞损伤,血管活

性物质释放<sup>[2]</sup>。

生长抑制特异性蛋白 6(GAS6)是一种由生长抑制特异性基因编码的分泌蛋白,属维生素 K 依赖蛋白家族,广泛存在于多种组织中,如小肠、肺、肾、胎盘和内皮细胞等,也可在血清或血浆中检测到。GAS6 在血管内稳态、细胞凋亡、炎症、代谢紊乱和动脉粥样硬化等病理生理过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。鉴于 GAS6 参与内皮细胞、凝血过程和血小板之间的相互作用,可推测 GAS6 可能参与 PE 的病理过程。STEPAN 等<sup>[4]</sup>研究显示,与年龄匹配的健康孕妇相比,PE 患者血清中 GAS6 水平显著增加。而 OZAKPINAR 等<sup>[5]</sup>研究显示,PE 患者血浆 GAS6 水平明显低于健康孕妇。因此,在 PE 病理过程中,血清 GAS6 水平是否发生变化,是否与病情严重程度有关,是否与其他临床参数相关,现有的研究结论不一致。基于上述问题及不同的研究结论,本文将开展 GAS6 相关检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—6 月在本院住院的 sPE 患者 53 例作为病例组,平均年龄(28.5±5.5)岁。纳入标准:年龄 18~40 岁;符合《妊娠期高血压疾病诊断指南(2015)》中对 sPE 的诊断标准,主要参考指标为血压≥160/110 mm Hg 和尿蛋白≥2.0 g/24 h<sup>[6]</sup>。排除标准:原发性高血压、心脏病、肾病、糖尿病、甲状腺功能亢进症等内科疾病。选取本院同期 32 例正常妊娠女性作为对照组,平均年龄(27.8±5.8)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究得到本院伦理委员会批准。

1.2 方法 入组孕晚期孕妇清晨空腹采集静脉血 3 mL,血液凝固后 3 500 r/min 离心 15 min。采用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)和肌酐;Beckman TOP 700 测定 D-二聚体;血小板计数和尿蛋白分别由 Mindray BC6800 和 Sysmex U-100 评估。

血清 GAS6 水平的测定:促凝管采集全血,分离血清。GAS6 的 ELISA 测定试剂盒来自美国 Cloud-Clone Corp 公司。血清的稀释比例为 1:100。将 100 μL 标准品和稀释后的样品加入相应的孔中,在 37℃下孵育 1 h。洗涤,将检测溶液 A 和 B 分别加入反应孔中,37℃下依次孵育 1.0 h 和 0.5 h。洗涤,加入反应底物,37℃下避光孵育 20 min。酶标仪 450 nm 测量吸光度。吸光度与 GAS6 水平呈正相关。GAS6 水平以 pg/mL 表示,检出限为 31.2~2 000.0 pg/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理及分析,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,应用 Levene 检验进行方差齐性检验,组间比较采用  $t$  检验。Spearman 相关分析用于评价血清 GAS6 水平与其他指标的相关性。以 GAS6 与 PE 诊断建立受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 GAS6 对 PE 诊断的灵敏度和特异度。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较 结果显示,病例组生产时的孕周、血小板计数显著低于对照组,收缩压、舒张压、血肌酐和尿蛋白半定量显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );见表 1。

表 1 两组临床资料的比较

| 组别  | <i>n</i> | 孕周<br>( $\bar{x}\pm s$ ,周) | 收缩压<br>( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg) | 舒张压<br>( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg) | 血小板计数<br>( $\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$ ) | 尿蛋白     | 肌酐<br>( $\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$ ) | ALT<br>( $\bar{x}\pm s,U/L$ ) |
|-----|----------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|---------|------------------------------------------|-------------------------------|
| 病例组 | 53       | 34.4±3.3*                  | 160.0±18.4*                     | 102.0±12.1*                     | 201.0±69.7*                               | ++~+++* | 98.0±68.5*                               | 21.4±8.8                      |
| 对照组 | 32       | 37.8±2.4                   | 114.0±12.5                      | 76.0±14.4                       | 295.0±59.8                                | -~+     | 55.6±20.3                                | 13.9±5.8                      |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

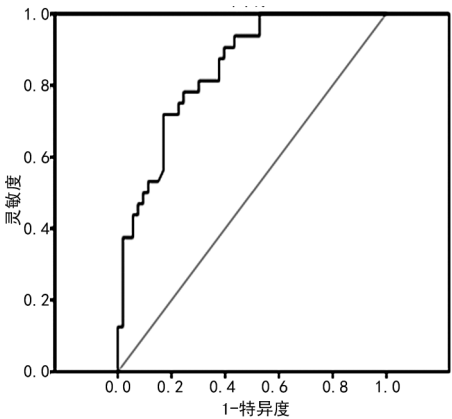


图 1 GAS6 诊断 PE 的 ROC 曲线

2.2 两组 GAS6 水平比较 病例组 GAS6 水平

[(205.98±61.28) pg/mL]明显低于对照组 [(296.77±68.17) pg/mL],差异有统计学意义( $t=6.342,P<0.05$ )。以 GAS6 为 sPE 诊断因子,建立 ROC 曲线(图 1)。ROC 曲线下面积为 0.845( $P<0.001$ ),95%CI 为 0.775~0.914。统计学数据表中,选择灵敏度(71.9%)和特异度(83.0%)之和的最大值为切割点,此切割值为 258.21 pg/mL,提示,该试剂盒检测的 GAS6 血清水平可用于 sPE 的诊断参考。

2.3 多指标联合检测对 sPE 的诊断效能 采用 Logistic 回归分析年龄、ALT、血小板计数、D-二聚体、肌酐、GAS6 对 sPE 的诊断价值,结果显示,GAS6 和肌酐对 sPE 的诊断有一定的贡献( $\chi^2=34.725,P<0.001$ ),见表 2。本研究 53 例患者中有 49 例确诊为

sPE,灵敏度为 92.5%。32 例对照组中有 19 例被排除在外,特异度为 59.3%。提示,GAS6 联合多项常规指标对诊断 sPE 的灵敏度优于特异度。

**2.4 GAS6 与其他临床相关指标的相关性** 见表 3。Pearson 分析显示,血清 GAS6 水平与收缩压呈负相关( $P<0.05$ ),与血小板计数呈正相关( $P<0.05$ )。

表 2 对 sPE 诊断有价值的检验项目

| 项目   | OR     | 95%CI         | P      |
|------|--------|---------------|--------|
| 肌酐   | 19.161 | 3.653~100.512 | <0.001 |
| GAS6 | 0.127  | 0.039~0.409   | 0.001  |

表 3 GAS6 与其他相关临床指标的相关性分析

| 项目    | r      | P     |
|-------|--------|-------|
| 年龄    | -0.258 | 0.062 |
| 孕周    | 0.027  | 0.847 |
| 收缩压   | -0.349 | 0.011 |
| 舒张压   | -0.054 | 0.700 |
| 血小板计数 | 0.391  | 0.004 |
| 尿蛋白   | -0.073 | 0.602 |
| D-二聚体 | 0.135  | 0.336 |
| 肌酐    | -0.126 | 0.368 |
| ALT   | 0.013  | 0.926 |

3 讨 论

PE 的病因学包括胎盘因素、免疫机制、内皮损伤机制及遗传易感性等<sup>[7]</sup>,其中血管炎性反应造成的血管内皮损伤是 PE 重要的病理基础。炎性条件下,GAS6 及其受体在内皮细胞中发挥调节稳态的作用<sup>[8]</sup>,而 GAS6 虽然参与炎性反应,但发挥抗炎还是致炎作用尚存在争议。如 Axl 敲除模型发现,增加 GAS6 可通过减少白细胞外渗发挥抗炎作用<sup>[8]</sup>,而 GAS6/Axl 通过蛋白激酶 B 磷酸化信号途径活化内皮型一氧化氮合酶,释放炎症因子,促进血管形成<sup>[9]</sup>。针对临床病例的研究显示,2 型糖尿病患者血浆 GAS6 水平降低,与空腹血糖、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素-6 等炎症因子呈负相关,高血清 GAS6 水平可降低 2 型糖尿病炎性反应和内皮损伤风险<sup>[10]</sup>。血清 GAS6 用于疾病诊断或监测病情变化也见于肾损伤和系统性红斑狼疮等疾病<sup>[11-12]</sup>。本研究病例组血清 GAS6 水平低于对照组,提示在 PE 炎症病理过程中,GAS6 可能发挥保护性作用。

sPE 病情严重程度包括患者血压升高、神经系统异常、各脏器受累情况及胎儿受累情况等,具体实验室指标包括蛋白尿、血肌酐、血小板计数、ALT 等<sup>[6]</sup>。本研究比较了病例组与对照组上述实验室指标的差异,只有 ALT 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),肝酶升高是 PE 肝脏损伤的表现,所以,此结果可能与标本量

小有关。另外,孕周是影响母婴预后的重要因素,病例组发病孕周平均少于对照组,提示母婴结局较正常差。相关性分析结果显示,GAS6 与收缩压呈负相关,与血小板计数呈正相关,血清 GAS6 水平改变可提示 sPE 病情严重程度。GAS6 用于诊断 sPE 建立的 ROC 曲线下面积区域大,灵敏度高,对 sPE 的诊断有参考价值。因此 GAS6 被认为是诊断和评价 PE 病情严重程度的新的血清标志物。

关于 GAS6 水平在病例组降低的现象,有文献从基因水平上分析了 GAS6 基因水平的可能机制,2 型糖尿病组 A 等位基因频率低于对照组<sup>[13]</sup>。GAS6 基因水平的这种变化对 2 型糖尿病发挥保护作用。另一个因素与 Axl 有关,Axl 是 GAS6 的主要配体,PE 患者受收缩压和蛋白尿的影响,血浆 sAxl 水平较高,增加的 sAxl 可结合更多的 GAS6,造成血清中的游离 GAS6 减少<sup>[14]</sup>。

综上所述,GAS6 在 sPE 患者血浆水平发生改变,可作为血清学标志性分子用于病情严重程度的评价。后续的研究可将 GAS6 协同血清尿酸和胱抑素 C 等指标联合分析,提高对 PE 的诊断能力<sup>[15-17]</sup>。

**参考文献**

[1] 乔宠,杨小梅,林其德.子痫前期的流行病学研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2013,5(6):5-8.

[2] SIRCAR M, THADHANI R, KARUMANCHI S A. Pathogenesis of preeclampsia[J]. Curr pin Nephrol Hypertens,2015,24(2):131-138.

[3] TJWA M, BELLIDO-MARTIN L, LIN Y, et al. Gas6 promotes inflammation by enhancing interactions between endothelial cells, platelets, and leukocytes [J]. Blood,2008,111(8):4096-4105.

[4] STEPAN H, RICHTER J, KLEY K, et al. Serum levels of growth arrest specific protein 6 are increased in pre-eclampsia[J]. Regul Pept,2013,182;7-11.

[5] OZAKPINAR O B, SAHIN S, VERIMLI N, et al. Association between the growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c. 834 + 7G>A and preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2016,29(7):1149-1153.

[6] 杨孜,张为远.妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J/CD].中华产科急救电子杂志,2015,4(4):206-213.

[7] 陶娅玲,漆洪波.子痫前期/子痫病因学进展[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2007,3(3):174-176.

[8] KORSHUNOV V A, DAUL M, MASSETT M P, et al. Axl mediates vascular remodeling induced by deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. Hypertension, 2007,50(6):1057-1062.

[9] HASANBASIC I, CUERQUIS J, VARNUM B, et al. Intracellular signaling pathways involved in Gas6-Axl-mediated survival of endothelial cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2004,287(3):H1207-1213.

（下转第 3453 页）

加局部复发率。因此,在对乳腺癌患者进行放疗时,可加强对乳腺癌患者血清 YKL-40 水平的关注,从而评估患者的治疗效果及后期复发的风险。

# 参考文献

[1] 程浩,董杰杰,翟博,等. siRNA 干扰 YKL-40 对乳腺癌增殖能力影响的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2017,24(3):169-173.

[2] 李芙瑶,吴友义,原少斐,等. 左侧乳腺癌术后逆向调强放疗引起放射性心脏损伤的临床研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2016,27(7):856-858.

[3] MULARCZYK A, GONCIARZ M. Neoadjuvant telera-diotherapy decreases cancer tissue and serum concentra-tion of prostaglandin E2 and cyclooxygenase-2 expression in patients with rectal cancer[J]. Pol Merkur Lekarski, 2016,41(242):58-59.

[4] 秦子淋,曾健滢,行艳丽,等. 乳腺癌术后患者三氧治疗对血清 TK1 水平变化的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2017,25(18):60-63.

[5] 王春宇,王铁君,毛铁铸,等. 角度变化对乳腺癌术后电子线放疗剂量分布影响研究[J]. 中国辐射卫生, 2016,25(1):11-14.

[6] 王璐,林清,陆春花,等. EGFR 在三阴性乳腺癌中的表达及放疗后表达变化的意义[J]. 医学研究杂志, 2017,24(3):126-129.

[7] 王慧杰. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清癌胚抗原、糖链抗原 19-9 水平的影响研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017,23(20):2974-2976.

[8] SAGE E K, SCHMID T E, SEDELMAYR M, et al. Com-parative analysis of the effects of radiotherapy versus ra-

diotherapy after adjuvant chemotherapy on the composi-tion of lymphocyte subpopulations in breast cancer pa-tients[J]. Radiother Oncol, 2016,118(1):176-180.

[9] 孙亚华,张延勇,李娜. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清 CEA、CA-199 水平的影响研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,25(5):123-124.

[10] 芦玉婷,王坚,林涛,等. 乳腺癌术后锁骨上淋巴引流区不同照射方式剂量学比较及其对生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016,20(19):34-36.

[11] 刘玉,高炳玉,夏立平,等. 绝经后雌激素变化对乳腺癌组织中 TGF- $\beta$ 1、Bcl-2 表达水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017,25(17):4049-4051.

[12] 于洋,吕峰,梁栋,等. 乳腺癌患者化疗后肺部感染与复发转移相关指标的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(15):3513-3515.

[13] EBEID S A, MONEIM N A, EL-BENHAWY S A, et al. Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New per-spective for an old honey bee product[J]. J Radiat Res Appl Sci, 2016,9(4):431-440.

[14] 刘峥,谢春华,杨基鹏,等. 乳腺癌患者血清内 IL-6 和 CCL-18 表达及其与临床病理因素的关系[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(4):759-762.

[15] 夏冰,王钢,张晨芳,等. 基于血清肽谱的乳腺癌诊断模型的初步建立[J]. 检验医学与临床, 2017,14(12):101-103.

[16] 邵军,范威,马彪,等. 早期乳腺癌患者术前血清癌胚抗原和 CA15-3 水平及其与病理学特征的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2016,28(9):600-603.

(收稿日期:2019-03-21 修回日期:2019-06-02)

(上接第 3449 页)

[10] HUNG Y J, LEE C H, CHU N F, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunc-tion[J]. Diabetes Care, 2010,33(8):1840-1844.

[11] CHEN L W, CHEN W, HU Z Q, et al. Protective Effects of Growth Arrest-Specific Protein 6 (Gas6) on Sepsis-In-duced Acute Kidney Injury[J]. Inflammation, 2016,39(2):575-582.

[12] KIM H A, NAM J Y, JEON J Y, et al. Serum growth ar-rest-specific protein 6 levels are a reliable biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Immunol, 2013,33(1):143-150.

[13] FOUAD N A, ELTAHER S M, ABDULLAH O A, et al. Serum Level of Growth Arrest Specific 6 (Gas6) Protein and Genetic Variations in the Gas6 Gene in Patients with

Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Egypt J Immunol, 2015,22(1):41-47.

[14] LIU X, GONG Y, JIA J, et al. Plasma concentrations of sAxl are associated with severe preeclampsia[J]. Clin Biochem, 2014,47(3):173-176.

[15] BELLOMO G. Serum uric acid and pre-eclampsia; an up-date[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012,10(6):701-705.

[16] NOVAKOV MIKIC A, CABARKAPA V, NIKOLIC A, et al. Cystatin C in pre-eclampsia[J]. J Matern Fetal Neo-natal Med, 2012,25(7):961-965.

[17] ANDERSON U D, GRAM M, ÅKERSTRÖM B. First trimester prediction of preeclampsia[J]. Curr Hypertens Rep, 2015,17(9):584-586.

(收稿日期:2019-03-24 修回日期:2019-06-16)