

## sEng、sFlt-1 在子痫前期患者血清中的表达及意义

陈云霞<sup>1</sup>, 孙丽洲<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第二附属医院妇产科, 江苏 南京 210011; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨可溶性内皮因子(sEng)与可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)在子痫前期发病及预测中的作用。方法:选择实验组 30 例[子痫前期中孕组 8 例(采血时尚未发病),子痫前期晚孕组 22 例],对照组 40 例(正常妊娠中、晚孕各 20 例)。采用 ELISA 法测定孕妇血清 sEng 与 sFlt-1 表达水平。结果:子痫前期中孕组血清 sEng、sFlt-1 表达明显高于正常妊娠中孕组 ( $P < 0.05$ );子痫前期晚孕组血清 sEng、sFlt-1 表达明显高于正常妊娠晚孕组 ( $P < 0.05$ );子痫前期组血清 sEng 表达量与 sFlt-1 表达量呈正相关。结论:血清 sEng、sFlt-1 与子痫前期的发病密切相关,血清 sEng 和 sFlt-1 可望成为子痫前期的预测指标,血清 sEng 和 sFlt-1 在促进子痫前期的发生发展中起协同作用。

**[关键词]** 子痫前期;可溶性内皮因子;可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1;预测

**[中图分类号]** R446.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)08-1149-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150820

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种常见且严重影响母婴健康的妊娠期特有疾病,发病机制复杂,是多种因素共同作用的结果。近年大多数学者开始关注血管内皮损伤及胎盘缺血缺氧与子痫前期发病的关系。可溶性内皮因子(sEng)、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)是重要的抗血管生成因子,本研究检测正常妊娠及子痫前期患者血清 sEng、sFlt-1 的表达,探讨 sEng 与 sFlt-1 在子痫前期发病及预测中的作用。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

实验组为 PE 患者 30 例(中孕组 8 例,晚孕组 22 例)。采集 2009 年 7 月至 10 月在南京医科大学第一附属医院产科门诊建档产前的 923 例孕妇的中孕期血清,随访至分娩结束发生子痫前期的孕妇共 8 例,取其中孕期血清做为 PE 中孕组的标本(采血时尚未出现子痫前期的临床症状)。PE 晚孕组为 2009 年 7 月至 2010 年 3 月在南京医科大学第一附属医院产科住院的子痫前期患者(纳入研究对象时未使用任何药物),均符合全国统编教材《妇产科学》第 7 版<sup>[1]</sup>诊断标准。PE 中孕组采血孕周为  $(22.0 \pm 0.7)$  周,PE 晚孕组采血孕周为  $(37.0 \pm 0.3)$  周。以同期在本院门诊定期产检或住院的正常妊娠(normotensive pregnant, NP)孕妇 40 例为对照组,分为 NP 中孕组 20 例,采血孕周  $(21.8 \pm 0.7)$  周, NP 晚孕组 20 例,采血孕周  $(36.7 \pm 0.7)$  周。以上研究对

象采集标本时分娩未发动,未破膜,均无原发性高血压、冠心病、急慢性肾炎、免疫系统疾病、糖尿病、传染病等病史,均无吸烟嗜好,随防至产后 12 周。

#### 1.2 方法

受检者均于清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,自凝后取血清以 2 500 r/min,离心 8 min,取上层血清置  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱冷冻保存待测。所有标本同时以 ELISA 法测定其血清 sEng 及 sFlt-1 表达水平。试剂盒均由南京圣比澳生物科技有限公司提供,操作按试剂盒说明书进行。所有标本均行复孔检测且为同批测定,均值为最终浓度,批内变异  $< 5\%$ 。

#### 1.3 统计学方法

所有数据使用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组均数间的比较采用独立样本  $t$  检验,多组均数间的比较采用单因素方差分析,组间均数差别有统计学意义后再用组间  $t$  检验比较,相关性分析采用 Pearson 相关分析,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 一般临床资料比较

NP 中孕组与 PE 中孕组年龄、孕前体重指数(BMI)、采血孕周、采血时最高收缩压(systolic blood pressure, SBP)、最高舒张压(diastolic blood pressure, DBP)比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。NP 晚孕组与 PE 晚孕组年龄、孕前 BMI、采血孕周、新生儿出生体重比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );两组

间采血时最高 SBP、最高 DBP 比较,有统计学差异 ( $P < 0.01$ ,表 1)。

2.2 正常妊娠和子痫前期患者血清 sEng、sFlt-1 表达水平比较

PE 晚孕组血清 sEng、sFlt-1 表达高于 NP 晚孕组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),PE 中孕组血清 sEng、sFlt-1 表达高于 NP 中孕组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 各组间一般临床资料比较 (x ± s)

指标	NP 中孕组(n=20)	NP 晚孕组(n=20)	PE 中孕组(n=8)	PE 晚孕组(n=22)
年龄(岁)	28.1 ± 2.2	28.1 ± 2.2	31.8 ± 2.4	30.3 ± 4.2
采血孕(周)	21.8 ± 0.7	36.7 ± 0.7	22.0 ± 0.7	37.0 ± 0.3
孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.4 ± 2.2	20.4 ± 2.2	22.3 ± 2.4	22.3 ± 2.8
新生儿体重(kg)	-	3.3 ± 0.4	-	3.1 ± 0.6
最高 SBP(mmHg)	109.2 ± 6.3	109.2 ± 6.3	110.8 ± 5.6	147.0 ± 4.9*
最高 DBP(mmHg)	67.3 ± 5.6	67.3 ± 5.6	68.2 ± 7.3	101.3 ± 7.6*

与 NP 晚孕组比较, \* $P < 0.01$ 。

表 2 sEng、sFlt-1 在 NP 及 PE 组血清中的表达 (ng/mL, x ± s)

组别	sEng	sFlt-1
NP 中孕组(n=20)	1.62 ± 0.10	1.00 ± 0.04
PE 中孕组(n=8)	2.69 ± 0.21*	3.63 ± 0.12*
NP 晚孕组(n=20)	3.46 ± 0.23	2.20 ± 0.06
PE 晚孕组(n=22)	5.22 ± 0.25 <sup>Δ</sup>	5.12 ± 0.40 <sup>Δ</sup>

与 NP 晚孕组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与 NP 中孕组比较, \* $P < 0.05$ 。

2.3 血清 sEng 与 sFlt-1 表达量的相关性及其与血

压的相关性研究

PE 晚孕组血清 sEng 与血清 sFlt-1 的表达量呈明显正相关( $r=0.69, P < 0.01$ ), 在 NP 晚孕组两者无相关性( $P > 0.05$ )。PE 组血清 sEng 表达与最高收缩压及最高舒张压均呈正相关( $r=0.89, 0.59, P < 0.01$ ), 血清 sFlt-1 表达与最高收缩压呈正相关( $r=0.58, P < 0.01$ ), 而与舒张压无明显相关性 ( $P > 0.05$ ), NP 组血压与血清 sEng、sFlt-1 表达无相关性( $P > 0.05$ ,表 3)。

表 3 PE 及 NP 组血清 sEng、sFlt-1 的表达与血压的关系

	NP 组 sEng		NP 组 sFlt-1		PE 组 sEng		PE 组 sFlt-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
最大舒张压	0.26	0.41	-0.32	0.31	0.59	<0.01	1.18	0.31
最大收缩压	-0.28	0.38	-0.43	0.16	0.89	<0.01	0.58	<0.01

3 讨论

PE 是妊娠期特发性疾病, 目前大多数学者认为 PE 发病的中心环节与血管内皮损伤相关, 血管内皮损伤是由于胎盘缺血缺氧等原因所引起的血管源性因子表达失衡所致, 表现为抗血管生成因子(sFlt-1、sEng 等)表达增加, 伴随促血管生成因子[胎盘生长因子(PLGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等]表达下降<sup>[2]</sup>。sFlt-1, 又称作可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sVEGF-R1), 是一种有效的 VEGF 和 PLGF 的抑制因子。sFlt-1 竞争性结合外周血循环中及一些靶器官(如肾脏等)中的 VEGF 和 PLGF, 从而抑制其正常的血管生成功能。研究发现, PE 患者血清中 sFlt-1 表达大量升高, 并与疾病严重程度呈正相关<sup>[3]</sup>。给孕鼠转染 sFlt-1 能够使小鼠发生高血压、蛋白尿等类似子痫前期的临床症状。体外实验证明外源性 VEGF、PLGF 或 sFlt-1 的抑制物能够对抗子痫前期患者血清的抗血管生成作用<sup>[4]</sup>, 降低循环中 sFlt-1 的量能够有效降低 PE 的发病率。

Endoglin 是由 633 个氨基酸组成的跨膜糖蛋

白, 通过与转化生长因子(TGF)-β1 结合, 调节内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性和局部血管的活动, 参与血管新生并维持血管收缩和舒张的动态平衡。sEng 是 Endoglin 胞外域部分的一种可溶性结构, 缺少跨膜区和胞质区, 保留了配体结合域, sEng 竞争性结合 TGF-β1, 进而阻断 TGF 通路参与血管内皮损伤。Venkatesha 等<sup>[3]</sup>研究显示, 血清 sEng 水平在子痫前期轻度组、子痫前期重度组及 HELLP 综合征组明显升高, 分别是同期正常妊娠组的 3、5、10 倍。也有学者采用 PE 患者和正常孕妇配对对照性临床研究发现, PE 组血清 sEng 水平明显高于正常妊娠组, 与平均动脉压、尿蛋白等临床表现有明显相关性<sup>[5]</sup>, 与本研究结果相同。

血清 sEng 与 sFlt-1 的表达升高可能与胎盘缺血缺氧相关<sup>[6]</sup>, sFlt-1、sEng 基因都包含有低氧诱导因子-1(HIF-1)结合位点, 低氧环境能够诱导 HIF-1 高表达, 从而导致 sFlt-1、sEng 表达增多<sup>[7]</sup>。PE 孕妇的子宫胎盘血供较正常妊娠孕妇的少, 其胎盘中 HIF-1α 及 HIF-2α 蛋白的表达水平明显升高。初级细胞滋养层细胞及绒毛侵入过程中的低氧环境亦能够诱

导 sFlt-1、sEng 的表达增加<sup>[8]</sup>。

Levine 等<sup>[9]</sup>进行的大样本前瞻性研究表明血清 sEng 的表达在 PE 临床症状出现前 2~3 个月即开始增高, sFlt-1 的表达水平在子痫前期临床症状出现前 5 周开始升高<sup>[10]</sup>, 提示 sEng、sFlt-1 可能是检测子痫前期的生物学指标, 且 sEng 可以更早预测子痫前期。子痫前期患者血清中的抗血管生成因子(sEng、sFlt-1 等)表达增加, 同时伴有促血管生成因子的表达下降(VEGF、PLGF 等), 故测定 sFlt-1/PLGF 预测子痫前期将更加敏感<sup>[11]</sup>。Kim 等<sup>[12]</sup>研究表明监测血清 sEng、sFlt-1 的变化趋势较单纯测定其绝对值有更好的预测价值。

本研究显示血清 sEng 与 sFlt-1 在子痫前期患者血清的表达呈正相关, 提示 sEng 及 sFlt-1 共同促进子痫前期的发生, 虽然两者的作用机制不同, 但两者对于子痫前期的发生发展具有协同作用<sup>[13]</sup>。Venkatesha 等<sup>[3]</sup>经腺病毒表达体系将 sEng 转染孕鼠, 结果出现高血压、血管形成障碍、血管通透性增加等效应, 当与 sFlt-1 共转染时, 此效应被扩大, 并出现 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)等类似人类子痫前期的症状。sEng 与循环中的 TGF- $\beta$ 1 结合后, 使 TGF- $\beta$ 1 不能将 NOS 中 Thr495 去磷酸化, 导致 NOS 激活被抑制, NO 生成减少, 引起血管舒缩失调。sFlt-1 与 VEGF 结合, 使 VEGF 不能将 NOS 中 Ser1177 去磷酸化, 导致 NOS 激活被抑制, 阻断 NOS 依赖的血管舒张。可见 sEng 与 sFlt-1 通过不同作用机制协同性的引起 NO 减少, 导致血管舒张障碍<sup>[14]</sup>。

目前对子痫前期的临床处理尚处于早期诊断和对症治疗阶段, 因此建立一套可靠的预测方法是改善本病预后、降低发病率的关键环节。本研究显示血清 sEng、sFlt-1 的表达水平在子痫前期患者中异常升高, 因此检测孕期血清 sEng、sFlt-1 水平变化, 对子痫前期的早期诊断、治疗及预测病情发展有重要的临床意义。在子痫前期临床发病前检测到血清 sEng 和(或)sFlt-1 表达水平过高, 采取有效的预防及治疗措施控制其过表达, 将可能减缓或阻断该病的进一步发展, 改善病情, 最终获得良好的妊娠结局及母儿预后。

#### [参考文献]

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:92-101  
[2] 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  
[3] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia[J]. Nat Med, 2006, 12(6):642-649  
[4] Rajakumar A, Powers RW, Hubel CA, et al. Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women[J]. Placenta, 2009, 30(1):25-34  
[5] Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, et al. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):267-269  
[6] Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1(VEGFR-1)but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast[J]. Hum Reprod, 2008, 23(6):1407-1415  
[7] Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression[J]. Hypertension, 2007, 50(6):1142  
[8] Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia[J]. Endocrinology, 2004, 145(11):483-485  
[9] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(10):992-1005  
[10] Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, et al. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3):191-197  
[11] Bdoah Y, Lam C, Rajakumar A, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(4):421-426  
[12] Kim SY, Ryu HM, Yang JH, et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(5):873-875  
[13] Reddy A, Suri S, Sargent IL, et al. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia[J]. PLoS One, 2009, 4(2):e44-53  
[14] Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, et al. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble Fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia[J]. Hypertension, 2008, 52(2):4027

[收稿日期] 2014-11-17