

子痫前期患者血清 sFlt-1、 activin A 水平与氧化应激和新生儿结局的相关性

王瑞¹, 乔媛², 刘娟弟³

西北妇女儿童医院产科¹、高危产科²、妇科³, 陕西 西安 710061

【摘要】 目的 探讨子痫前期(PE)患者血清可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1)、激活素 A (activin A)水平与氧化应激、新生儿结局的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 10 月西北妇女儿童医院收治的 180 例 PE 患者为 PE 组,另选取同期来本院住院分娩的健康产妇 50 例作为对照组。检测并比较两组产妇的血清 sFlt-1、activin A、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及总抗氧化能力(T-AOC)水平,随访新生儿结局。采用相关性分析方法(Pearson、Spearman)分析 PE 组患者血清 sFlt-1、activin A 水平与氧化应激、新生儿结局之间的相关性。结果 PE 组患者的血清 sFlt-1、activin A 水平分别为(216.97±47.36) pg/mL、(5.75±1.51) ng/mL,明显高于对照组的(29.73±5.74) pg/mL、(2.44±0.70) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);PE 组患者的血清 MDA、SOD、T-AOC 水平分别为(4.70±1.60) $\mu\text{mol/L}$ 、(81.50±19.21) U/mL、(10.23±2.13) U/mL,对照组分别为(3.15±0.87) $\mu\text{mol/L}$ 、(103.29±24.77) U/mL、(13.63±2.41) U/mL,PE 组患者的血清 MDA 明显高于对照组,但 SOD、T-AOC 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PE 组患者的不良新生儿结局总发生率为 17.78%,明显高于对照组的 6.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);经 Pearson 和 Spearman 相关性分析结果显示,PE 组患者 sFlt-1、activin A 水平均与 MDA 水平($r=0.729\ 9$ 、 $0.771\ 8$, $P<0.01$)和新生儿结局($r=0.573\ 0$ 、 $0.632\ 9$, $P<0.001$)呈正相关,与 SOD ($r=-0.723\ 2$ 、 $-0.734\ 6$, $P<0.001$)、T-AOC 水平($r=-0.707\ 5$ 、 $-0.758\ 1$, $P<0.001$)呈负相关。结论 PE 患者血清 sFlt-1、activin A 水平异常升高,且与氧化应激、新生儿结局关系密切。

【关键词】 子痫前期;可溶性血管内皮生长因子受体-1;激活素 A;氧化应激;新生儿结局;相关性

【中图分类号】 R714.24⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)05—0567—03

Correlation between serum sFlt-1, activin A levels and oxidative stress, neonatal outcomes in pre-eclampsia patients. WANG Rui¹, QIAO Yuan², LIU Juan-di³. Department of Obstetrics¹, Department of High-risk Obstetrics², Department of Gynaecology³, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum soluble vascular endothelial cell growth factor receptor-1 (sFlt-1), activin A levels and oxidative stress, neonatal outcomes in patients with pre-eclampsia (PE). **Methods** A total of 180 patients with PE admitted to Northwest Women's and Children's Hospital were enrolled as PE group between January 2017 and October 2020, and other 50 healthy puerperae undergoing delivery during the same period were enrolled as control group. The levels of serum sFlt-1, activin A, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (T-AOC) in the two groups were detected and compared. Neonatal outcomes were followed up. The correlation between serum sFlt-1, activin A levels and oxidative stress, neonatal outcomes in PE group was analyzed by Pearson and Spearman analysis. **Results** The levels of serum sFlt-1 and activin A in PE group were (216.97±47.36) pg/mL and (5.75±1.51) ng/mL, significantly higher than (29.73±5.74) pg/mL and (2.44±0.70) ng/mL in the control group ($P<0.05$). The levels of serum MDA, SOD and T-AOC in PE group were (4.70±1.60) $\mu\text{mol/L}$, (81.50±19.21) U/mL, and (10.23±2.13) U/mL, versus (3.15±0.87) $\mu\text{mol/L}$, (103.29±24.77) U/mL, and (13.63±2.41) U/mL in the control group, respectively. The level of serum MDA in PE group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$), while SOD and T-AOC were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse neonatal outcomes in PE group was significantly higher than that in control group (17.78% vs 6.00%, $P<0.05$). The results of Pearson and Spearman correlation analysis showed that sFlt-1 and activin A levels were positively correlated with MDA level ($r=0.729\ 9$, $0.771\ 8$, $P<0.001$) and neonatal outcomes ($r=0.573\ 0$, $0.632\ 9$, $P<0.001$), while negatively correlated with SOD ($r=-0.723\ 2$, $-0.734\ 6$, $P<0.001$) and T-AOC ($r=-0.707\ 5$, $-0.758\ 1$, $P<0.001$) levels. **Conclusion** The levels of serum sFlt-1 and activin A are abnormally increased in PE patients, which are closely related to oxidative stress and neonatal outcomes.

【Key words】 Pre-eclampsia; Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; Activin A; Oxidative stress; Neonatal outcome; Correlation

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠期特有疾病之一,患者血压可在短时间内迅速上升,并出现肝肾功能指标异常,患者主要表现为恶心、头疼及持续性的上腹部疼痛^[1-2]。该病严重威胁母婴生命健康,是导致孕产妇及围产儿死亡风险增大的重要原因之一^[3]。现阶段,PE的确切发病机制尚不完全清晰,如何治疗和预防此类疾病一直是临床工作的难点。近年来有研究显示,妊娠期高血压疾病的进展可能与血清中部分细胞因子水平的变化关系紧密,其中可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble vasoar endothelial cell growth factor receptor-1, sFlt-1)与PE的关系正受到医学界广泛关注^[4]。亦有学者研究发现,糖蛋白激素—激活素A(activin A)在调节胎盘滋养细胞的分化、浸润功能方面具有重要意义,其可能也参与了PE的发生、发展^[5]。然而,目前关于PE患者血清sFlt-1、activin A水平与氧化应激、新生儿结局的相关性的报道较少。为进一步明确PE患者血清sFlt-1、activin A水平变化及其与氧化应激、新生儿结局的相关性,本研究检测了近年来我院收治的PE患者和健康产妇的血清sFlt-1、activin A水平及氧化应激指标水平,并随访了新生儿结局,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2020年10月西北妇女儿童医院收治且符合以下纳入和排除标准的180例PE患者为PE组,另选取同期我院住院分娩的健康产妇50例作为对照组。观察组年龄20~38岁,平均(28.41±4.25)岁;孕周28~36周,平均(32.05±1.53)周;孕次1~4次,平均(1.99±0.65)次;BMI(28.25±2.31) kg/cm²。对照组年龄20~37岁,平均(27.96±4.04)岁;孕周28~35周,平均(31.99±1.49)周;孕次1~3次,平均(1.87±0.51)次;BMI(28.11±1.94) kg/cm²。两组受检者的年龄、孕周、孕次及BMI等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有受检者知情并签署知情同意书。

1.2 纳排标准 纳入标准:①PE组患者均符合2013年《妇产科学》^[6]中PE的相关诊断;②年龄不低于18周岁;③均为单胎妊娠;④孕前无高血压史和(或)高血压家族史;⑤配合度高,自愿检测相关指标。排除标准:①肝肾功能不全;②伴恶性肿瘤;③伴心脏病、慢性糖尿病、自身免疫性疾病;④伴其他妊娠并发症;⑤存在精神疾病或既往有精神疾病史。

1.3 血清学指标检测 采集PE组患者入院次日和对照组受检者体检时晨起空腹静脉血,离心分离血清,置于-80℃保存待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测sFlt-1、activin A水平,ELISA试剂盒分别购自上海江莱生物科技有限公司、上海西唐生物科技有限公司;采用比色法检测超氧化物歧化酶(superox-

ide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及总抗氧化能力(T-AOC)各氧化应激指标,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.4 随访 对所有研究对象进行随访,随访截止时间为新生儿出生,随访内容为新生儿结局,包括胎儿窘迫、新生儿窒息、低体质量儿(出生体质量低于2 500 g)及新生儿死亡等。

1.5 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,先进行正态性检验,满足正态性且两组间方差齐则采用两样本独立 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用Pearson相关性分析PE组患者血清sFlt-1、activin A水平与氧化应激之间的相关性,Spearman相关性分析PE组患者血清sFlt-1、activin A水平与新生儿结局之间的相关性。

2 结果

2.1 两组受检者的血清sFlt-1、activin A水平比较 PE组患者的血清sFlt-1、activin A水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组受检者的血清sFlt-1、activin A水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	sFlt-1 (pg/mL)	activin A (ng/mL)
PE组	180	216.97±47.36	5.75±1.51
对照组	50	29.73±5.74	2.44±0.70
t 值		51.971	22.139
P 值		<0.01	<0.01

2.2 两组受检者的氧化应激指标水平比较 PE组患者的血清MDA水平明显高于对照组,但SOD、T-AOC明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组受检者的氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (U/mL)	T-AOC (U/mL)
PE组	180	4.70±1.60	81.50±19.21	10.23±2.13
对照组	50	3.15±0.87	103.29±24.77	13.63±2.41
t 值		9.064	5.755	9.040
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组受检者的不良新生儿结局比较 PE组患者的不良新生儿结局总发生率为17.78%,明显高于对照组的6.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.207, P=0.040<0.05$),见表3。

表3 两组受检者的不良新生儿结局比较(例)

组别	例数	胎儿窘迫	新生儿窒息	低体质量儿	新生儿死亡	总发生率(%)
PE组	180	10	5	15	2	17.78
对照组	50	2	0	1	0	6.00

2.4 PE组患者血清sFlt-1、activin A水平与氧化应激、新生儿结局的相关性 Pearson和Spearman相关性分析(赋值方式:新生儿结局不良=1,新生儿结局良好=0)结果显示,PE组患者sFlt-1、activin A水平均

与MDA水平、新生儿结局呈正相关($P<0.05$),与SOD、T-AOC水平呈负相关($P<0.05$),见表4。

表4 PE组患者血清sFlt-1、activin A水平与氧化应激、新生儿结局的相关性

指标	sFlt-1		activin A	
	r值	P值	r值	P值
MDA	0.729 9	0.001	0.771 8	0.001
SOD	-0.723 2	0.001	-0.734 6	0.001
T-AOC	-0.707 5	0.001	-0.758 1	0.001
新生儿结局	0.573 0	0.001	0.632 9	0.001

3 讨论

妊娠期内,孕产妇的循环系统会随妊娠进展而发生变化,胎盘循环建立,母体代谢提升,因而对氧及循环血液的需求也大幅增大,在血流动力学、血容量等方面表现出一系列变化^[7]。PE是妊娠期特有的一种疾病,可导致多器官功能障碍等严重并发症,对母婴造成的危害性极大,甚至导致母婴死亡^[8]。现阶段多数学者认同PE的发病受到多种因素的影响,其具有母体异质性,有学者研究发现可能与患者氧化应激易感性较强有关,此类患者较他人更易受到自由基攻击,因而氧化损伤风险及程度更大^[9-11]。

sFlt-1经血管内皮生长因子受体(VEGFR-1)选择性剪接而成,游离于血清中,正常妊娠时,孕妇血清中的sFlt-1呈相对低水平稳定状态,其对VEGF家族成员PLGF具有高度亲和力,能减少促血管生成因子与其受体的结合,影响滋养层细胞的增殖和血管生成^[12-13]。activin A主要源于骨髓细胞及骨髓内免疫细胞中,是一种可触发多种细胞活性的蛋白质,其可调节卵泡刺激素,触发血红蛋白合成,并能在血管细胞生长中起发挥重要作用^[14]。本研究结果显示,PE患者血清sFlt-1、activin A较正常妊娠孕妇明显升高,提示血清activin A水平在PE患者中出现异常升高。对于sFlt-1高水平患者而言,当sFlt-1与VEGF结合后,可阻断VEGF的生物学效应,进而导致血管内皮功能紊乱,毛细血管痉挛,使胎盘局部缺氧缺血,引发PE的发生。此外,胎盘功能障碍是PE的主要特征,其病理过程主要是滋养细胞异常浸润,导致胎盘缺血,而PE患者在胚胎植入早期,由于滋养层细胞向子宫肌层浸润不足,activin A水平升高可能是一种局部代偿机制,通过促进activin A的分泌来促进滋养层细胞的增殖、分化和浸润。

氧化应激作为血管内皮受损的重要原因之一,已获得广泛关注^[15]。MDA是氧自由基与生物膜不饱和脂肪酸反应后的代谢产物,其表达水平间接地反映着组织细胞受自由基攻击的损伤程度;SOD是机体清除氧自由基所必需的酶,能抗氧化拮抗自由基损害,其水平间接反映机体抗氧化应激损伤的能力;T-AOC则是反映机体抗氧化能力的重要指标,三者的水平可提示机体的氧化应激程度^[16]。本研究结果显示,PE组血清MDA水平明显高于对照组,但SOD、T-AOC明显低

于对照组,提示PE患者体内存在高氧化应激状态。本研究进一步探讨了血清sFlt-1、activin A水平与氧化应激之间的关系发现,PE组患者sFlt-1、activin A水平均与MDA水平呈正相关,与SOD、T-AOC水平呈负相关,相关系数有统计学意义,提示氧化应激可能参与了PE的发病过程。推测其原因可能是,PE患者存在滋养细胞浸润能力下降,继而使胎盘形成不良浅着床,导致胎盘血液灌注不足,引发大量炎性因子释放,出现局部高氧化应激状态,而脂质的过氧化及氧自由基的释放会加重血管内皮损伤,进而加重PE进展。此外,本研究还发现PE组患者新生儿不良结局发生率明显升高,sFlt-1、activin A水平均与新生儿结局呈正相关关系,提示血清sFlt-1、activin A水平还可作为评估新生儿不良结局的重要临床参考指标。

综上所述,PE患者血清sFlt-1、activin A水平异常升高,且与氧化应激、新生儿结局关系密切。

参考文献

- [1] 朱薇,肖美群,刘颖娜.早发型重度子痫前期合并低血清白蛋白患者的妊娠结局研究[J].海南医学,2020,31(10):51-53.
- [2] 黄桂琼,刘兴会.子痫前期预防和预测的方法及评价[J].实用妇产科杂志,2020,36(12):10-13.
- [3] 朱大伟,刘阳,黄洁,等.532例子痫前期患者妊娠结局探讨[J].解放军医学杂志,2019,44(11):37-41.
- [4] 林莉,杨慧霞.sFlt-1基因的表达调控及作为子痫前期治疗靶点的研究进展[J].中华妇产科杂志,2019,54(4):271-275.
- [5] 李丽洁,王梁萍,郑艳鹏.抑制素A、激活素A与子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的效果分析[J].浙江预防医学,2017,29(3):251-254,259.
- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:36-38.
- [7] 陈自力,杨莉莉,杨孜,等.发病前重度子痫前期患者临床预警因素分析[J].中华医学杂志,2019,99(31):2459-2462.
- [8] 姚守润,崔海斌,孔令丹.子痫前期患者血清PLGF、 β -HCG水平变化及临床意义[J].海南医学,2020,31(23):92-94.
- [9] 杨孜.子痫前期-子痫的临床识症辨析之路——谈中国的理论与实践和突破与拓展[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):849-854.
- [10] 杨怡珂,漆洪波.美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南2019版”要点解读(第一部分)[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):895-899.
- [11] 蓝湘鑫,宋宁宇,张迅,等.2019年国际妇产科联盟(FIGO)子痫前期的妊娠早期筛查与预防指南要点解读[J].现代妇产科进展,2020,29(5):67-70.
- [12] 王奋勤,张调平,王苗苗,等.子痫前期孕妇孕中期血清sEng、sFlt-1水平与妊娠结局的关系研究[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(5):95-96.
- [13] 史娜娜,周芳芳.PP13,PIGF,sFlt-1联合检测诊断及预测早期子痫前期价值[J].中国计划生育学杂志,2020,28(5):734-738.
- [14] 李江宁,刁海丹,关鑫.Inhibin A、Activin A、 β -hCG联合检测在异位妊娠早期诊断和治疗中的价值[J].中国妇幼保健,2017,32(21):5264-5266.
- [15] 杨建会,宋光辉,潘子红,等.轻度子痫前期孕妇胎盘中维生素E及氧化应激损伤指标的监测[J].中国妇幼保健,2018,33(15):74-76.
- [16] 王玉婷.子痫前期患者血清PTEN水平变化及其与氧化应激和妊娠结局的关系[J].山东医药,2019,59(18):67-69.

(收稿日期:2021-04-09)