

血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平检测在预测子痫前期发生中的意义

贾冬丽¹, 方丽丽¹, 司晓辉²

(1. 漯河市中心医院, 河南 漯河 462000; 2. 焦作煤业集团中央医院, 河南 焦作 454150)

摘要:目的 探讨血清血小板衍生生长因子-B(PDGF-BB)、胎盘生长因子(PIGF)和可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)水平检测在预测子痫前期发生中的意义。方法 选取 138 例子痫前期患者,根据病情分为轻度组($n=75$)和重度组($n=63$),同期选取正常孕妇 58 例作为对照组,收集临床资料,检测血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和二元 Logistic 回归模型对血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平在预测子痫前期发生中的价值进行分析。结果 重度组患者血清 PDGF-BB、sFlt-1 和 sFlt-1/PIGF 比值均高于轻度组 and 对照组,且轻度组均高于对照组,重度组患者血清 PIGF 水平低于轻度组和对照组,且轻度组低于对照组,均差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 PDGF-BB 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.845(95% CI:0.791~0.899),取截点值 $71.50 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 72.5%,特异度 91.4%;血清 PIGF 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.844(95% CI:0.777~0.911),取截点值 $1.56 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 67.2%,特异度 94.2%;血清 sFlt-1 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.844(95% CI:0.789~0.900),取截点值 $25.53 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 67.4%,特异度 86.2%;sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.918(95% CI:0.880~0.956),取截点值 16.32,灵敏度 80.4%,特异度 100.0%;血清 PDGF-BB 和 sFlt-1/PIGF 比值联合时,曲线下面积 0.948(95% CI:0.919~0.977),灵敏度 98.3%,特异度 84.5%。结论 子痫前期患者血清 PDGF-BB、sFlt-1 水平和 sFlt-1/PIGF 比值升高,而 PIGF 水平降低,血清 PDGF-BB 水平联合 sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发病中具有较好的价值。

关键词:子痫前期;血小板衍生生长因子-B;胎盘生长因子;可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1;预测

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.028

Significances of serum levels of PDGF-BB, PIGF and sFlt-1 in predicting preeclampsia

JIA Dongli¹, FANG Lili¹, SI Xiaohui²

(1. Luohe Central Hospital, Luohe, Henan 462000, China;

2. Jiaozuo Coal Mining Group Central Hospital, Jiaozuo, Henan 454150, China)

Abstract: Objective To investigate the significances of serum levels of platelet-derived growth factor-B(PDGF-BB), placental growth factor(PIGF) and soluble Fms like tyrosine kinase 1(sFlt-1) in predicting preeclampsia. **Methods** 138 cases of patients with

基金项目:吴阶平医学基金(320.6750.14109)

- [8] REICH O, GRATZKE C, BACHMANN A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: A prospective multicenter evaluation of 10,654 patients [J]. The Journal of Urology, 2008, 180(1):246-249.
- [9] LEE YH, CHIU AW, HUANG JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate[J]. Urology, 2005, 65(3):498-503.
- [10] SANDHU JS, JAFFE WI, CHUNG DE, et al. Decreasing electrosurgical transurethral resection of the prostate surgical volume during graduate medical education training is associated with increased surgical adverse events[J]. J Urol, 2010, 183(4):1515-1519.
- [11] KIM KS, CHOI JB, BAE WJ, et al. Comparison of photoselective vaporization versus holmium laser enucleation for treatment of benign prostate hyperplasia in a small prostate volume [J]. PLoS One, 2016, 11(5):e0156133.
- [12] SCOFFONE CM, CRACCO CM. The en-bloc no-touch holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) technique [J]. World J Urol, 2016, 34(8):1175-1181.
- [13] LEE MH, YANG HJ, KIM DS, et al. Holmium laser enucleation of the prostate is effective in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia of any size including a small prostate [J]. Korean J Urol, 2014, 55(11):737-741.
- [14] MITCHELL CR, MYNDERSE LA, LIGHTNER DJ, et al. Efficacy of holmium laser enucleation of the prostate in patients with non-neurogenic impaired bladder contractility: results of a prospective trial [J]. Urology, 2014, 83(2):428-432.

(收稿日期:2017-06-25,修回日期:2017-07-06)

preeclampsia were selected, according to the disease. The patients were divided into mild group ($n=75$) and severe group ($n=63$). In the same period, 58 normal pregnant women were selected as the control group. The clinical data were collected. Serum levels of PDGF-BB, PIGF and sFlt-1 were measured. The values of serum levels of PDGF-BB, PIGF and sFlt-1 in predicting of preeclampsia were analyzed by using the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and the binary logistic regression model. **Results** The serum levels of PDGF-BB, sFlt-1 and the sFlt-1/PIGF ratio in the severe group were higher than the mild group and control group, and the mild group were higher than the control group. The serum level of PIGF in the severe group was lower than the mild group and control group, and the mild group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that, when the serum level of PDGF-BB in predicting preeclampsia, the area under the curve was 0.845 (95% CI: 0.791-0.899), the cutoff value was $71.50 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 72.5%, the specificity was 91.4%. When the serum level of PIGF in predicting preeclampsia, the area under the curve was 0.844 (95% CI: 0.777-0.911), the cutoff value was $1.56 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 67.2%, the specificity was 94.2%. When the serum level of sFlt-1 in predicting preeclampsia, the area under the curve was 0.844 (95% CI: 0.789-0.900), when the cutoff value was $25.53 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 67.4%, the specificity was 86.2%. When the sFlt-1/PIGF ratio in predicting preeclampsia, the area under the curve was 0.918 (95% CI: 0.880-0.956), the cutoff value was 16.32, the sensitivity was 80.4%, the specificity was 100.0%. The serum level of PDGF-BB combined with sFlt-1/PIGF ratio in predicting preeclampsia, the area under the curve was 0.948 (95% CI: 0.919-0.977), the sensitivity was 98.3%, the specificity was 84.5%. **Conclusions** The serum levels of PDGF-BB and sFlt-1 and the sFlt-1/PIGF ratio in patients with preeclampsia are increased, while the serum level of PIGF is decreased. The serum level of PDGF-BB combined with sFlt-1/PIGF ratio in predicting of preeclampsia is with a good value in predicting.

Keywords: preeclampsia; platelet-derived growth factor-B; placental growth factor; soluble Fms like tyrosine kinase 1; prediction

子痫前期作为妊娠期常见的并发症,是导致孕妇及胎儿患病及死亡的重要因素^[1],该病发病机制较为复杂、涉及多因素及多系统紊乱,具体机制尚未完全清楚。有研究指出^[2],早期发现子痫前期高危孕妇并采取有效的监护及处理措施,对防治子痫前期、改善妊娠结局具有重要意义。因此,积极寻找预测子痫前期发病的敏感指标已成为临床研究重点。研究表明^[3],胎盘形成不良、血流灌注减少及胎盘缺氧在子痫前期发病中发挥重要作用。本研究拟对孕妇血清中促血管生成因子血小板衍生生长因子-B (PDGF-BB) 和胎盘生长因子 (PLGF),以及抗血管生成因子可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1) 水平进行检测,探讨三者在于痫前期发病及进展中的作用,以及对子痫前期患者诊断的意义,以期为临床实践提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月—2016 年 9 月在漯河市中心医院治疗的子痫前期患者 138 例,纳入标准:(1)单胎;(2)年龄 19~40 岁,初产或经产妇;(3)均符合子痫前期诊断标准^[4]。排除标准:排除其他产科及内外科疾病,均无服用降压药物史。根据患者病情,将患者分为轻度组和重度组,其中,轻度组 75 例,平均年龄(29.7 ± 3.5)岁,平均孕周(36.8 ± 1.8)周,重度组 63 例,平均年龄(30.4 ± 3.9)岁,平均孕周(37.3 ± 2.1)周,同期从漯河市中心医院选取正常孕妇 58 例作为对照组,平均年龄

(29.9 ± 3.4)岁,平均孕周(37.0 ± 2.0)周,均为单胎妊娠,均排除其他妇科疾病及高血压疾病。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象均行知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有入选对象年龄、孕前身高和体质量、孕次、分娩孕周、新生儿出生体质量等临床一般资料。

1.2.2 血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平检测 所有研究对象均留取晨起空腹肘静脉血 6 mL, 30 min 内于 1760 g 离心力下离心 15 min,留取血清,保存于 -70°C 冰箱内。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA 法) 对血清中 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平进行检测,PDGF-BB 试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司,PIGF 试剂盒购自上海博升生物科技有限公司,sFlt-1 试剂盒购自上海科顺生物科技有限公司。所有检测均在标准实验室按照试剂盒说明完成操作。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 17.0 统计分析软件对数据进行分析。所有数据均进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。此外,利用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 对血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平在预测子痫前期发生中的价值进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇临床资料比较 三组孕妇在年龄、孕前体质量指数(BMI)、孕次、孕周均差异无统计学意义($P>0.05$),重度组患者新生儿出生体质量轻于轻度组和对照组,且轻度组轻于对照组,均差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 各组孕妇血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平比较 重度组患者血清 PDGF-BB、sFlt-1 和 sFlt-1/PIGF 比值均高于轻度组和对照组,且轻度组均高于对照组,重度组患者血清 PIGF 水平低于轻度组和对照组,且轻度组低于对照组,均差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平、sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发生中的价值 ROC 曲线分析显示,血清 PDGF-BB 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.845(95% CI:0.791~0.899),取截点值 $71.50 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 72.5%,特异度 91.4%;血清 PIGF 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.844(95% CI:0.777~0.911),取截点值 $1.56 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 67.2%,特异度 94.2%;血清 sFlt-1 水平在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.844(95% CI:0.789~0.900),取截点值 $25.53 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,灵敏度 67.4%,特异度 86.2%;sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发生中曲线下面积 0.918(95% CI:0.880~0.956),取截点值 16.32 时,灵敏度 80.4%,特异度 100.0%;血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平联合时,曲线下面积 0.782(95% CI:0.718~

0.845),灵敏度 93.1%,特异度 53.6%;血清 PDGF-BB 和 sFlt-1/PIGF 比值联合时,曲线下面积 0.948(95% CI:0.919~0.977),灵敏度 98.3%,特异度 84.5%,详见图1。

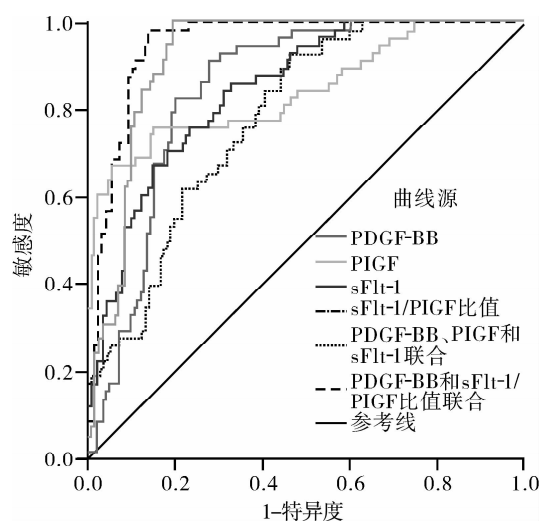


图1 血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平、sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发生中的价值

3 讨论

子痫前期作为严重威胁孕妇及新生儿健康的全身疾病,以蛋白尿、水肿、高血压为主要症状,可伴发全身多脏器损伤,是导致孕妇死亡的重要原因^[5]。目前,子痫前期临床诊断主要依靠非特异性的症状及体征,但由于个体病情存在差异性,因此,不利于早期发现及治疗。研究表明^[6],胎盘血管新生与子痫前期发病密切相关,而血管新生受血管活

表1 三组研究对象一般临床资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	孕前 BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	孕次/次	孕周/周	新生儿出生体质量/kg
对照组	58	29.9 ± 3.4	23.0 ± 2.3	1.0 ± 0.3	37.0 ± 2.0	3.2 ± 0.4
轻度组	75	29.7 ± 3.5	22.8 ± 2.1	1.1 ± 0.4	36.8 ± 1.8	2.4 ± 1.1^a
重度组	63	30.4 ± 3.9	22.6 ± 1.8	1.2 ± 0.5	37.1 ± 2.1	2.1 ± 0.9^{ab}
F 值		0.531	0.730	2.950	1.976	38.018
P 值		0.589	0.483	0.055	0.141	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与轻度组相比,^b $P<0.05$ 。

表2 各组孕妇血清 PDGF-BB、PIGF 和 sFlt-1 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PDGF-BB/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	PIGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	sFlt-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	sFlt-1/PIGF
对照组	58	58.91 ± 15.82	1.63 ± 0.37	16.53 ± 7.62	10.14 ± 4.18
轻度组	75	79.32 ± 19.41^a	1.24 ± 0.23^a	24.62 ± 6.83^a	19.83 ± 7.74^a
重度组	63	121.73 ± 39.45^{ab}	1.14 ± 0.32^{ab}	36.41 ± 11.34^{ab}	31.85 ± 8.52^{ab}
F 值		65.241	115.274	74.071	358.595
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与轻度组相比,^b $P<0.05$ 。

性物质失衡等多种因素的影响。PDGF-BB 是血管内皮生长因子家族成员,功能类似于血管内皮细胞生长因子(VEGF),在平滑肌细胞生长、血管新生、纤维化等多种生物学功能中发挥重要作用^[7],PDGF-BB 在组织损伤早期从血小板中释放出来,参与创伤组织修复,并引起血管收缩,刺激内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等分裂增殖^[8]。有研究指出^[9],子痫前期孕妇胎盘蜕膜血管中 PDGF-BB 基因表达上调,可能阻碍胎盘重构而加剧血管收缩及局部缺血、缺氧。本研究显示,在排除临床基础资料对研究的影响后,重度组患者血清 PDGF-BB 水平高于轻度组和对照组,且轻度组均高于对照组,说明 PDGF-BB 在子痫前期孕妇血清中水平升高,可能在子痫前期发病、进展中发挥重要作用。

PIGF 是 VEGF 家族成员之一,在诱导血管内皮细胞激活、增殖、迁移,以及促进血管新生中发挥重要作用,可促进胎盘滋养层细胞的增殖和侵袭^[10]。sFlt-1 是由 Flt-1 胞外域剪接后形成的保留了与 PIGF 和 VEGF 高亲和力特性的物质,可使 PIGF 和 VEGF 丧失活性^[11],研究表明^[12],sFlt-1 高表达可抑制 PIGF 表达,而使血管生成障碍,加速内皮损伤,破坏血管壁完整性及通透性。本研究显示,子痫前期孕妇血清 sFlt-1 水平升高,而 PIGF 水平降低,sFlt-1/PIGF 比值升高,说明 sFlt-1 在子痫前期孕妇血清中升高,而竞争性与 PIGF 结合,使 PIGF 水平降低,sFlt-1/PIGF 比值升高,提示 sFlt-1 和 PIGF 表达失衡可能参与了子痫前期发生及进展过程。ROC 曲线分析显示,在预测子痫前期发生时,血清 PDGF-BB、PIGF、sFlt-1 和 sFlt-1/PIGF 比值曲线下面积分别为 0.845、0.844、0.844 和 0.918,灵敏度分别为 72.5%、67.2%、67.4% 和 80.4%,特异度分别为 91.4%、94.2%、86.2% 和 100.0%,说明血清 PDGF-BB 和 sFlt-1/PIGF 比值在具有较高的预测价值,联合预测结果显示,血清 PDGF-BB 和 sFlt-1/PIGF 比值联合时,曲线下面积 0.948 (95% CI: 0.919~0.977),灵敏度 98.3%,特异度 84.5%,进一步说明血清 PDGF-BB 和 sFlt-1/PIGF 比值联合在预测孕妇发生子痫前期时具有较高的灵敏度和特异度。

综上所述,子痫前期患者血清 PDGF-BB、sFlt-1

水平和 sFlt-1/PIGF 比值升高,而 PIGF 水平降低,血清 PDGF-BB 水平联合 sFlt-1/PIGF 比值在预测子痫前期发病中具有较好的价值。

参考文献

- [1] BOKSLAG A, VAN WEISSENBRUCH M, MOL BW, et al. Pre-eclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate [J]. *Early Hum Dev*, 2016, 102: 47-50.
- [2] MASTROLIA SA, NOVACK L, THACHIL J, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 868-878.
- [3] KARUMANCHI SA, GRANGER JP. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders [J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 238-242.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-71.
- [5] 杨艳, 龚云辉, 周容. 自噬与子痫前期发病的相关性研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 55-58.
- [6] LIBERIS A, STANULOV G, ALI EC, et al. Pre-eclampsia and the vascular endothelial growth factor; a new aspect [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2016, 43(1): 9-13.
- [7] GIANNI-BARRERA R, BARTOLOMEO M, VOLLMAR B, et al. Split for the cure: VEGF, PDGF-BB and intussusception in therapeutic angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(6): 1637-1642.
- [8] YOUNGER A, PENNER M, MONTIJO HE. Vancouver experience of recombinant human platelet-derived growth factor [J]. *Foot Ankle Clin*, 2016, 21(4): 771-776.
- [9] FOX CE, LASH GE, PRETLOVE SJ, et al. Maternal plasma and amniotic fluid cytokines in monochorionic, diamniotic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 35(4): 280-288.
- [10] STEPAN H, HERRAIZ I, SCHLEMBACH D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(3): 241-246.
- [11] SALEH L, VERDONK K, VISSER W, et al. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10(5): 282-293.
- [12] VAN HELDEN J, WEISKIRCHEN R. Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(16/17): 1113-1119.

(收稿日期: 2016-12-05)