

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.12.017

❖ 临床研究 ❖

HDCP 患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 与疾病严重程度 的关系及其对不良妊娠结局的预测价值

罗玉萍, 张杨, 何晓焱, 钟媛

(泸州市人民医院产科, 四川 泸州 646000)

【摘要】目的: 探讨妊娠高血压疾病 (HDCP) 患者血清 miR-181b、胎盘生长因子 (PLGF)、白细胞介素 17 (IL-17) 与疾病严重程度的关系及对不良妊娠结局的预测价值。**方法:** 选取 126 例 HDCP 孕妇为研究对象, 根据 HDCP 严重程度不同分为妊娠期高血压组 ($n=61$)、子痫前期组 ($n=37$) 和重度子痫前期组 ($n=28$); 根据妊娠结局分为正常组 ($n=62$) 和不良妊娠组 ($n=64$)。比较不同疾病严重程度及不同妊娠结局患者血清 IL-17、PLGF、miR-181b 水平, 分析其与 HDCP 严重程度的关系及其对不良妊娠结局的预测价值。**结果:** 不同疾病严重程度组患者血清 miR-181b、IL-17 及 PLGF 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且患者血清 miR-181b 和 IL-17 水平比较: 重度子痫前期组 $>$ 子痫前期组 $>$ 妊娠期高血压组; PLGF 水平比较: 重度子痫前期组 $<$ 子痫前期组 $<$ 妊娠期高血压组。miR-181b 和 IL-17 水平与 HDCP 严重程度正相关 ($P < 0.05$), PLGF 水平与 HDCP 严重程度负相关 ($P < 0.05$)。早产和产后出血为主要不良妊娠结局, 重度子痫前期组不良妊娠结局发生率最高 ($P < 0.05$)。不良妊娠组患者 miR-181b、IL-17 水平高于正常组 ($P < 0.05$), PLGF 水平明显较低 ($P < 0.05$)。miR-181b ($AUC = 0.725, P < 0.05$)、IL-17 ($AUC = 0.692, P < 0.05$) 及 PLGF ($AUC = 0.698, P < 0.05$) 对不良妊娠结局均有预测价值, 三者联合检测的 $AUC = 0.792$, 敏感度为 85.94%, 特异度为 64.52%。**结论:** 血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与 HDCP 严重程度相关, 对不良妊娠结局有预测价值, 联合检测的预测价值更高。

【关键词】 妊娠期高血压疾病; 子痫前期; miR-181b; 胎盘生长因子; 白细胞介素 17; 妊娠结局

【中图分类号】 R714.25 **【文献标志码】** A

Relationship between serum miR-181b, PLGF, IL-17 and disease severity in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy and their predictive value for adverse pregnancy outcomes

LUO Yu-ping, ZHANG Yang, HE Xiao-yan, ZHONG Yuan

(Department of Obstetrics, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the relationship between serum miR-181b, placental growth factor (PLGF), interleukin 17 (IL-17) and disease severity in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) and their predictive value for adverse pregnancy outcomes. **Methods:** 126 pregnant women with HDCP were selected as the research subjects. According to the severity of HDCP, they were divided into gestational hypertension group ($n=61$), preeclampsia group ($n=37$) and severe preeclampsia group ($n=28$). According to pregnancy outcomes, they were divided into normal group ($n=62$) and adverse pregnancy group ($n=64$). The serum levels of IL-17, PLGF, and miR-181b in patients with different disease severity and pregnancy outcomes were compared, and their relationship with the severity of HDCP and their predictive value for adverse pregnancy outcomes were analyzed. **Results:** There were statistically significant differences in serum miR-181b, IL-17, and PLGF levels among patients with different disease severity groups ($P < 0.05$). The levels of serum miR-181b and IL-17 in severe preeclampsia group were the highest, and those in gestational hypertension group were the lowest. PLGF in severe preeclampsia group was the lowest, and that in the gestational hypertension group was the highest ($P < 0.05$). The severity of HDCP was positively correlated with levels of serum miR-181b and IL-17, while negatively correlated with PLGF ($P < 0.05$). Premature delivery and postpartum hemorrhage were main adverse pregnancy outcomes. The incidence of adverse pregnancy outcomes was the highest in severe preeclampsia group ($P < 0.05$). The levels of serum miR-181b and IL-17 in adverse pregnancy group were higher than those in normal group, while PLGF was significantly lower than that in normal group ($P < 0.05$). miR-181b ($AUC = 0.725, P < 0.05$), IL-17 ($AUC = 0.692, P < 0.05$) and PLGF ($AUC = 0.698, P < 0.05$) were all of predictive value for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$). AUC , sensitivity and specificity of combined detection were 0.792, 85.94%

基金项目: 中华国际科学交流基金会 (z2023sc005)

作者简介: 罗玉萍 (1988 -), 女, 医师。E-mail: lyp181802996972022@163.com

and 64.52%, respectively. **Conclusion:** The levels of serum miR-181b, PLGF and IL-17 are correlated with the severity of HDCP, and have predictive value for adverse pregnancy outcomes. The combined detection has higher predictive value.

【Key words】 Hypertensive disorder complicating pregnancy; Preeclampsia; MiR-181b; Placental growth factor; Interleukin 17; Pregnancy outcome

妊娠高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是指在妊娠期出现血压升高的产科常见病,其临床表现多样,包括血压升高、蛋白尿和水肿等,严重者甚至出现抽搐和昏迷,是导致孕妇及新生儿死亡的主要原因之一^[1-2]。HDCP治疗的目的是控制疾病进展,预防重度子痫前期和子痫发生,降低围产期死亡率,改善母婴预后,故早期干预预防 HDCP 具有重要临床意义,筛选具有特征性的指标也尤为重要^[3]。胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)表达于胎盘,可以诱导滋养细胞和内皮细胞增殖,维持血管通透性,在正常妊娠胎盘的形和发生发展中起到了重要作用,分泌异常与 HDCP 密切相关^[4]。miR-181b 参与心血管疾病、免疫疾病和恶性肿瘤的发病过程,表达异常与炎症水平变化有关, HDCP 发病本质也与大量促炎因子释放有关^[5]。白细胞介素 17(IL-17)由 T 淋巴细胞分泌,在多种细胞中表达,在炎症反应和自身免疫疾病中表达异常^[6]。本研究旨在探讨 HDCP 患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与疾病严重程度的关系及对不良妊娠结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月泸州市人民医院收治的 126 例 HDCP 孕妇为研究对象,其中患者年龄(32.16 ± 2.83)岁;产前体质量指数(24.07 ± 2.51) kg/m^2 ;孕周(36.54 ± 2.58)周;孕次(1.56 ± 0.14)次;合并糖尿病 21 例。根据 HDCP 严重程度^[7]分为妊娠期高血压组($n = 61$)、子痫前期组($n = 37$)和重度子痫前期组($n = 28$);根据妊娠结局不同分为正常组($n = 62$)和不良妊娠组($n = 64$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则。纳入标准:(1)参照中华医学会妇产科学分会制定的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 年版)》^[8],确诊为 HDCP;(2)妊娠前血压正常;(3)均为单胎妊娠,头位。排除标准:(1)合并严重肝、肾功能不全,心脑血管系统疾病者;(2)神经功能障碍或无法配合者;(3)合并严重感染或恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测 酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 IL-17 水平,试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司;化学发光法检测血清

PLGF 水平,检测仪器为 Roche cobas E610 免疫分析仪,试剂盒为 Roche 配套试剂盒。

1.2.2 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)检测血清 miR-181b 表达水平^[9] 采集清晨空腹静脉血 5 mL, 4 000 r/min 离心 10 min 取上层血清,加入 Trizol 提取总 RNA,逆转录试剂盒(Invitrogen 公司)将其逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板,PCR 扩增试剂盒(Takara 公司)进行 PCR 扩增。以 U6 为内参,U6 引物序列为:上游:5'-ATTGGAACGATACAGAGA AG-ATT-3'; 下游:5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'。miR-181b 引物序列为:上游:5'-AACATTCATTGCT-GTCGGTGGG-3', 下游:5'-GCGAAGCACAGAATTA-ATACGACTCAC-3',长度 78 bp;PCR 反应体系:反应体积 20 μL , 95 $^{\circ}\text{C}$ 3 min、95 $^{\circ}\text{C}$ 12 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 40 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,共 40 个循环。重复实验 3 次,取平均值,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算相对表达量。

1.3 观察指标

(1)不同 HDCP 严重程度患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平;(2)不同妊娠结局 HDCP 患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平;(3)血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与 HDCP 严重程度的关系;(4)不同 HDCP 严重程度孕妇的妊娠结局;(5)血清 miR-181b、PLGF、IL-17 对 HDCP 不良妊娠结局的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;预测价值采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 HDCP 严重程度患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平比较

不同 HDCP 严重程度患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平有统计学差异($P < 0.05$)。血清 miR-181b 和 IL-17 水平比较:重度子痫前期患者 > 子痫前期组 > 妊娠期高血压组;PLGF 水平比较:重度子痫前期患者 < 子痫前期组 < 妊娠期高血压组。见表 1。

表 1 不同 HDCP 严重程度患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-181b	IL-17 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF(ng/L)
妊娠期高血压组($n=61$)	5.62 \pm 1.38	7.14 \pm 1.64	40.38 \pm 15.89
子痫前期组($n=37$)	8.97 \pm 1.46*	11.65 \pm 1.83*	22.73 \pm 11.21*
重度子痫前期组($n=28$)	15.32 \pm 1.57*#	16.68 \pm 1.92*#	10.38 \pm 6.72*#
F 值	431.725	273.254	56.030
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与妊娠期高血压组相比;# $P < 0.05$,与子痫前期组相比。

2.2 不同 HDCP 妊娠结局患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平比较

不良妊娠组患者血清 miR-181b、IL-17 水平高于正常组($P < 0.05$);PLGF 水平低于正常组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HDCP 妊娠结局患者血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-181b	IL-17 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF(ng/L)
不良妊娠组($n=64$)	11.88 \pm 1.62	15.63 \pm 1.87	18.53 \pm 10.71
正常组($n=62$)	8.35 \pm 1.37	11.04 \pm 1.68	33.42 \pm 15.16
t 值	13.187	14.478	6.384
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与 HDCP 严重程度的相关性

相关性分析显示,血清 miR-181b 和 IL-17 水平与 HDCP 严重程度正相关($P < 0.05$),血清 PLGF 水平与 HDCP 严重程度负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与 HDCP 严重程度的相关性

指标	r 值	95% CI	P 值
miR-181b	0.223	0.028 ~ 0.402	0.026
PLGF	-0.757	-0.830 ~ 0.659	<0.001
IL-17	0.335	0.148 ~ 0.499	<0.001

2.4 不同 HDCP 严重程度孕妇妊娠结局比较

126 例 HDCP 患者发生不良妊娠结局 64 例,占 50.79%,其中合并多种不良妊娠结局患者 8 例。重度子痫前期组孕妇早产、新生儿体重过低、新生儿窒息、胎儿窘迫和产后出血的发生率高于妊娠期高血压组和子痫前期组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 miR-181b、PLGF、IL-17 对 HDCP 不良妊娠结局的预测价值

以是否发生不良妊娠结局为因变量进行变量赋值(发生不良妊娠结局 = 1,未发生不良妊娠结局 =

0),ROC 曲线分析显示,miR-181b、IL-17 及 PLGF 对 HDCP 不良妊娠结局均有预测价值($P < 0.05$),且三者联合检测的预测价值更高($P < 0.05$)。见表 5 及图 1。

表 4 不同 HDCP 严重程度孕妇妊娠结局比较 [$n(\%)$]

组别	妊娠结局				
	早产	新生儿体重过低	新生儿窒息	胎儿窘迫	产后出血
妊娠期高血压组($n=61$)	1(1.64)	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
子痫前期组($n=37$)	3(4.92)	2(5.41)	1(2.70)	1(2.70)	2(5.41)
重度子痫前期组($n=28$)	18(64.29)	12(42.86)	5(17.86)	10(35.71)	15(53.57)
χ^2 值	55.440	33.198	13.983	33.109	45.652
P 值	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 miR-181b、PLGF、IL-17 对 HDCP 不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC 值	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
miR-181b	0.725	0.639 ~ 0.801	9.51	76.56	64.52	<0.001
IL-17	0.692	0.604 ~ 0.771	13.68 $\mu\text{g/L}$	65.62	74.19	0.001
PLGF	0.698	0.610 ~ 0.777	26.01 $\mu\text{g/L}$	64.06	67.74	<0.001
三者联合检测	0.792	0.711 ~ 0.859	-	85.94	64.52	<0.001

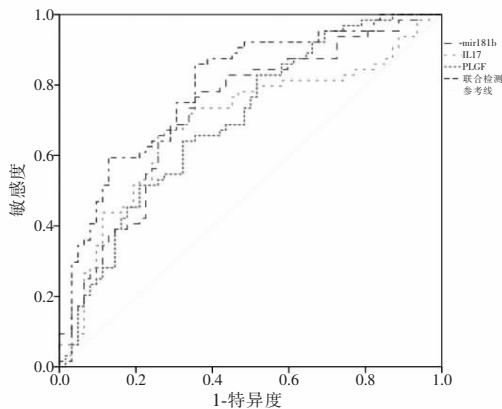


图 1 不良妊娠结局的预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

HDCP 是妊娠期特有且常见的严重威胁孕产妇生命安全的产科并发症,其发病率呈现逐渐上升趋势^[10]。HDCP 对母婴健康影响大,易诱导不良妊娠结局,未及时干预可发展为重度子痫前期甚至子痫,产生更严重后果^[11]。

本研究结果显示,重度子痫前期患者血清 miR-181b 和 IL-17 水平高于妊娠期高血压组和子痫前期组($P < 0.05$),血清 PLGF 水平低于妊娠期高血压组和子痫前期组($P < 0.05$);子痫前期患者血清 miR-181b 和 IL-17 水平高于妊娠期高血压组($P < 0.05$),血清 PLGF 水平明显低于妊娠期高血压组($P < 0.05$),表明 HDCP 越严重,患者血清 miR-181b 和 IL-17 水平越高,PLGF 水平越低。相关性分析显

示,血清 miR-181b 和 IL-17 水平与 HDCP 严重程度正相关($P < 0.05$),血清 PLGF 水平与 HDCP 严重程度负相关($P < 0.05$),证实了血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平与 HDCP 严重程度间具有相关性,提示临床可以通过检测血清 miR-181b、PLGF、IL-17 水平评估患者 HDCP 严重程度及发生 HDCP 的可能性。血清 PLGF 是血管内皮生长因子的一员,与胎盘有密切关系,可通过刺激内皮细胞和滋养细胞增殖浸润,促进胎盘血管生成^[12]。既往研究^[13-14]显示,HDCP 孕妇血清 PLGF 水平较低,会使胎盘正常功能发生紊乱,母体血供异常,从而导致孕妇的营养物质供应减少,进而诱发胎儿窒息、早产等不良妊娠结局。HDCP 发病时,诱导机体释放大量炎症因子,激活炎症反应,损伤血管内皮细胞,加重 HDCP 严重程度,可能与 miR-181b 表达上调有关^[15]。

本研究中,重度子痫前期组孕妇早产、新生儿体重过低、新生儿窒息、胎儿窘迫和产后出血等不良妊娠结局发生率高于妊娠期高血压组和子痫前期组($P < 0.05$),表明不良妊娠结局发生概率与患者 HDCP 严重程度有关,患者 HDCP 越严重,发生不良妊娠结局的可能性也越高。

此外,本研究结果显示,不良妊娠组患者血清 miR-181b、IL-17 水平高于正常组($P < 0.05$),PLGF 水平低于正常组($P < 0.05$),表明血清 miR-181b 和 IL-17 水平越高、PLGF 水平越低的患者,越容易发生不良妊娠结局,临床需对这类患者加以关注。妊娠期孕妇发生独特的免疫改变,表现为细胞平衡被打破,IL-17 为 Th17 细胞分泌的代表性细胞因子,在体内广泛参与炎症反应和免疫应答^[16]。Ito 等^[17]研究发现,IL-17 可激活 ROS/NF- κ B 信号途径诱导胎膜破裂,增加不良妊娠结局风险,本研究结果与之基本一致。ROC 曲线分析显示,miR-181b、IL-17 和 PLGF 均对 HDCP 不良妊娠结局有预测价值($P < 0.05$),三者联合检测的预测价值更高($P < 0.05$),表明联合检测能够更灵敏地预测 HDCP 患者发生不良妊娠结局的风险。

综上,血清 miR-181b、IL-17 水平与 HDCP 严重程度正相关,PLGF 水平与 HDCP 严重程度负相关。同时血清 miR-181b、IL-17 水平越高,PLGF 水平越低,发生不良妊娠结局的几率越大。因此临床可通过检测血清 miR-181b、PLGF 和 IL-17 水平预测 HDCP 进展和妊娠结局。

参考文献

[1] Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive disorders in preg-

- nancy[J]. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2018, 45(2):333-347.
- [2] Magalhães ESDS, Méio MDBB, Peixoto-Filho FM, et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels [J]. *European Journal of Pediatrics*, 2020, 179(8):1239-1246.
- [3] Folk DM. Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations [J]. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2018, 63(3):289-300.
- [4] 郭艳军,朱嘉琦. 妊娠各期血红蛋白浓度、铁蛋白的变化与不良妊娠结局的关系[J]. *中国医师杂志*, 2020(8):1148-1152.
- [5] Guo F, Tang C, Li Y, et al. The interplay of lncRNA ANRIL and miR-181b on the inflammation-relevant coronary artery disease through mediating NF- κ B signalling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(10):5062-5075.
- [6] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):892-906.
- [7] Hypertension in pregnancy. report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2013, 122(5):1122-1131.
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(3):161-169.
- [9] Gao Z, Wang L, Wang J, et al. Molecular mechanism of miR-181b in heart disease due to pregnancy-induced hypertension syndrome [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(4):2953-2959.
- [10] 黄梦威,梅劼. 妊娠期高血压疾病孕产妇转诊问题探讨[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(4):17-20.
- [11] 韩芳,潘丽莉. 随机尿蛋白/肌酐与妊娠高血压的关系及其对预测不良妊娠结局的作用[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(11):1490-1492.
- [12] Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, et al. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: current research and future perspectives [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2018, 39:102-115.
- [13] 高翠玲,陈井丽. 维生素 D 和 PLGF 在妊娠期糖尿病患者中的表达及对妊娠结局及新生儿的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(4):496-499,629.
- [14] 张丽,赵莉娜,彭静,等. 子痫前期孕妇血清白细胞介素 17 和 肽素及血小板内皮细胞黏附分子 1 水平检测及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(11):1515-1518,1526.
- [15] 任娜,季景环. 血清 miR-181b、miR-210 表达与妊娠期高血压疾病患者炎症因子的关系[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(35):82-85,89.
- [16] 王健,杨晶,张年萍,等. 妊娠期高血压疾病患者外周血中 Th22/Th17/Th1 细胞变化及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(1):74-78,83.
- [17] Ito M, Nakashima A, Hidaka T, et al. A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour [J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2010, 84(1):75-85.

(收稿日期:2023-05-16

修回日期:2023-08-02)