

妊娠期高血压患者血清 TGF- β 1、PLGF、PAI-1 水平与病情程度及妊娠结局的关系

杨杰, 郭丽宁, 钟梅

(榆林市第一医院妇产科, 陕西 榆林 719000)

【摘要】目的: 探讨妊娠期高血压(HDCP)患者血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、胎盘生长因子(PLGF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平与病情程度及妊娠结局的关系。**方法:** 将90例HDCP单胎孕妇作为研究对象,根据病情程度将其分为妊娠期高血压组($n=30$)、轻度子痫前期组($n=30$)和重度子痫前期组($n=30$);另选同期30例正常单胎妊娠孕妇作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清TGF- β 1、PLGF和PAI-1水平,分析血清TGF- β 1、PLGF和PAI-1与病情程度的相关性及其对妊娠结局的预测价值。**结果:** 重度子痫前期组血清TGF- β 1、PAI-1水平最高,其次为轻度子痫前期组、妊娠期高血压组,对照组最低($P<0.001$);重度子痫前期组血清PLGF水平最低,其次为轻度子痫前期组、妊娠期高血压组,对照组最高($P<0.001$)。血清TGF- β 1、PAI-1与HDCP病情程度均呈正相关关系($P<0.001$),血清PLGF与HDCP病情程度负相关($P<0.001$)。妊娠结局统计显示,90例HDCP患者中,妊娠结局良好者53例,妊娠结局不良者37例。与妊娠结局良好组比较,妊娠结局不良组舒张压、收缩压、TGF- β 1和PAI-1水平均升高($P<0.001$),PLGF水平降低($P<0.001$)。多因素Logistic回归分析显示,TGF- β 1、PLGF和PAI-1的OR值分别为1.716、1.670、1.429,均是HDCP患者不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,TGF- β 1、PLGF和PAI-1及三者联合预测妊娠结局的曲线下面积分别为0.834、0.918、0.835、0.981,以三者联合预测价值最高。**结论:** 血清TGF- β 1、PLGF和PAI-1水平与HDCP病情程度及妊娠结局密切相关,有助于预测不良妊娠结局的风险,并为HDCP个体化治疗提供新的线索和可能性。

【关键词】 妊娠期高血压;转化生长因子 β 1;胎盘生长因子;纤溶酶原激活物抑制剂-1;病情程度;妊娠结局

【中图分类号】 R714.25 **【文献标志码】** A

Relationship between serum TGF- β 1, PLGF, PAI-1 levels and severity of disease and pregnancy outcome in patients with gestational hypertension

YANG Jie, GUO Li-ning, ZHONG Mei

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Yulin, Yulin 719000, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), placental growth factor (PLGF), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) and the severity of the disease and pregnancy outcome. **Methods:** A total of 90 HDCP singleton pregnant women were selected as the research subjects. According to the severity of the disease, they were divided into gestational hypertension group ($n=30$), mild preeclampsia group ($n=30$) and severe preeclampsia group ($n=30$). At the same time, 30 normal singleton pregnant women were selected as the control group. Serum TGF- β 1, PLGF and PAI-1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum TGF- β 1, PLGF and PAI-1 and the severity of the disease and the predictive value of serum TGF- β 1, PLGF and PAI-1 for pregnancy outcome were analyzed. **Results:** The levels of serum TGF- β 1 and PAI-1 in severe preeclampsia group were the highest, followed by mild preeclampsia group, gestational hypertension group and control group ($P<0.001$). The serum PLGF level in the severe preeclampsia group was the lowest, followed by the mild preeclampsia group, the gestational hypertension group, and the control group ($P<0.001$). Serum TGF- β 1 and PAI-1 were positively correlated with the severity of HDCP ($P<0.001$), serum PLGF was negatively correlated with the severity of HDCP ($P<0.001$). Pregnancy outcome statistics showed that among the 90 patients with HDCP, 53 had good pregnancy outcome and 37 had poor pregnancy outcome. Compared with the good pregnancy outcome group, the diastolic blood pressure, systolic blood pressure, TGF- β 1 and PAI-1 levels in the poor pregnancy outcome group increased ($P<0.001$), and the PLGF level decreased ($P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the OR value of TGF- β 1, PLGF and PAI-1 were 1.716, 1.670 and 1.429, respectively, which were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in HDCP patients

($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of TGF-β1, PLGF, PAI-1 and their combined prediction of pregnancy outcome were 0.834, 0.918, 0.835 and 0.981, respectively, and the combined prediction value of the three was the highest. **Conclusion:** The levels of serum TGF-β1, PLGF and PAI-1 are closely related to the severity of HDCP and pregnancy outcome, which can help to predict the risk of adverse pregnancy outcome and provide new clues and possibilities for individualized treatment of HDCP.

[Key words] Gestational hypertension; tGF-β1; pLGF; pAI-1; Degree of illness; Pregnancy outcome

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是指孕妇在妊娠 20 周后血压升高,而之前无高血压病史的一种妊娠并发症,它通常分为妊娠期高血压、子痫前期和子痫^[1]。HDCP 是妊娠期最常见的并发症之一,对孕妇和胎儿的健康都会产生不良影响^[2]。目前, HDCP 的病因尚不完全清楚,但研究^[3-5]表明,炎症、内皮细胞功能异常及血管收缩等因素在其发生发展中起着重要作用。转化生长因子 β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等生物标志物被认为与 HDCP 的发病机制密切相关。

TGF-β1 是一种多功能生长因子,参与多个生物过程的调控,包括细胞增殖、分化、胚胎发育和免疫反应等。研究^[6]表明, HDCP 患者血清中 TGF-β1 水平升高,这与血管收缩、内皮细胞损伤以及肾功能异常等病理改变有关。PLGF 是一种主要由胎盘分泌的细胞因子,参与血管生成和修复过程,对胎盘发育至关重要。研究^[7]发现, HDCP 患者血清中 PLGF 水平降低,这可能导致血管内皮功能障碍和异常血流分布,影响胚胎发育。PAI-1 是一种与凝血系统相关的蛋白质,它抑制纤溶酶原的激活,从而影响凝血和纤溶平衡。研究^[8]表明, HDCP 患者血清中 PAI-1 水平升高,可能导致血栓形成风险增加。虽然有关 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 与 HDCP 发病机制的研究已经进行了一些探索,但目前尚缺乏关于这些生物标志物与病情程度及妊娠结局之间关系的详细研究。因此,本研究旨在探讨 HDCP 患者血清中 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 水平与病情程度以及妊娠结局之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取 2021 年 2 月至 2022 年 2 月榆林市第一医院产科收治的 90 例 HDCP 单胎孕妇为研究对象,根据病情程度不同将其分为妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组,每组各 30 例。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020 版)》^[9]中有关 HDCP 的诊断和分类标准;(2)首次诊断 HDCP;(3)自然受孕;(4)认知功能正常;(5)

临床资料完整。另选同期 30 例健康单胎妊娠孕妇作为对照组。排除标准:(1)有吸烟史;(2)多胎妊娠;(3)合并恶性肿瘤;(4)存在重要脏器功能不全;(5)存在其他妊娠期合并症;(6)有高血压病史或家族史。各组孕前体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得榆林市第一医院医学伦理委员会批准,患者自愿参与本研究并签署知情同意书。见表 1。

表 1 各组对象一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	孕周(周)	孕前 BMI (kg/m ²)
对照组(n=30)	31.55±4.14	2.65±1.03	1.51±0.72	25.82±3.47	23.97±2.09
妊娠期高血压组(n=30)	32.08±4.37	2.81±1.12	1.61±0.56	25.41±3.69	24.51±2.14
轻度子痫前期组(n=30)	31.09±4.18	2.97±1.09	1.59±0.73	24.93±3.74	24.17±2.06
重度子痫前期组(n=30)	31.71±4.26	2.53±1.14	1.48±0.69	25.26±3.58	23.86±2.15
F 值	3.297	6.028	3.201	3.655	4.473
P 值	0.374	0.132	0.426	0.343	0.245

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 所有研究对象空腹静脉采血 2 mL,置于含适量抗凝剂的采血管中,3 800 r/min 离心 10 min,收集血清。采用酶联免疫吸附法测定血清 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 水平,试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司。

1.2.2 妊娠结局统计 流产、死胎、早产、低出生体重儿、巨大儿、先天性异常、新生儿窒息、产妇产后出血和子宫切除等均为不良妊娠结局。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验;采用 Spearman 秩相关系数分析血清 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 与病情程度的相关性;采用 Logistic 回归模型分析导致不良妊娠结局的危险因素;应用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 对妊娠结局的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDCP 患者血清 TGF-β1、PLGF 和 PAI-1 水平与病情程度的关系

重度子痫前期组血清 TGF-β1、PAI-1 水平最高,其次为轻度子痫前期组、妊娠期高血压组,对照组最低($P < 0.05$);重度子痫前期组血清 PLGF 水

平最低,其次为轻度子痫前期组、妊娠期高血压组,对照组最高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1 (ng/mL)	PLGF (pg/mL)	PAI-1 (ng/dL)
对照组 ($n=30$)	6.25 \pm 1.08	294.38 \pm 34.59	18.51 \pm 1.83
妊娠期高血压组 ($n=30$)	7.62 \pm 1.34 *	257.96 \pm 32.38 *	20.86 \pm 1.91 *
轻度子痫前期组 ($n=30$)	8.981.51 * #	173.15 \pm 24.94 * #	23.61 \pm 2.04 * #
重度子痫前期组 ($n=30$)	10.912.09 * # Δ	110.51 \pm 20.13 * # Δ	29.79 \pm 2.16 * # Δ
F 值	40.849	100.164	84.823
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与妊娠期高血压组比较; $\Delta P < 0.05$ 与轻度子痫前期组比较。

血清 TGF- β 1、PAI-1 与 HDCP 病情程度均呈正相关($r = 0.427, 0.293, P < 0.001$),血清 PLGF 与 HDCP 病情程度呈负相关($r = -0.373, P < 0.001$)。

2.2 HDCP 患者血清 TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 水平与妊娠结局的关系

妊娠结局统计显示,90 例 HDCP 患者中,妊娠结局良好者 53 例,妊娠结局不良者 37 例。与妊娠结局良好组比较,妊娠结局不良组舒张压、收缩压、TGF- β 1 和 PAI-1 水平均升高($P < 0.05$),PLGF 水平降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同妊娠结局者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

资料	妊娠结局良好组 ($n=53$)	妊娠结局不良组 ($n=37$)	t 值	P 值
年龄(岁)	31.96 \pm 4.11	31.58 \pm 4.23	0.426	0.671
孕次(次)	2.83 \pm 1.02	2.69 \pm 1.04	0.636	0.527
产次(次)	1.53 \pm 0.35	1.61 \pm 0.38	1.030	0.306
孕周(周)	25.37 \pm 3.19	25.06 \pm 3.21	0.452	0.652
孕前 BMI(kg/m ²)	24.12 \pm 2.59	24.25 \pm 2.66	0.232	0.817
舒张压(mmHg)	146.896.07	154.366.25	5.675	<0.001
收缩压(mmHg)	97.514.34	106.125.19	8.540	<0.001
TGF- β 1 (ng/mL)	7.99 \pm 1.67	10.78 \pm 2.06	7.080	<0.001
PLGF (pg/mL)	201.21 \pm 28.55	150.24 \pm 20.63	9.291	<0.001
PAI-1 (ng/dL)	23.25 \pm 2.01	26.83 \pm 2.08	8.196	<0.001

将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,舒张压、收缩压、TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 的 OR 值分别为 1.933、1.550、1.716、1.670、1.429,均是 HDCP 患者不良妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

ROC 曲线分析显示,TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 及三者联合预测妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.834、0.918、0.835、0.981,以三者联合预测价值最高。见表 5 及图 1。

表 4 HDCP 患者不良妊娠结局影响因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
舒张压(mmHg)	0.659	0.304	4.699	0.031	1.933	1.065 ~ 3.507
收缩压(mmHg)	0.438	0.142	9.514	0.002	1.550	1.173 ~ 2.047
TGF- β 1 (ng/mL)	0.540	0.211	6.550	0.011	1.716	1.135 ~ 2.595
PLGF (pg/mL)	-0.513	-0.148	-12.015	0.001	1.670	1.250 ~ 2.232
PAI-1 (ng/dL)	0.357	0.135	6.993	0.008	1.429	1.097 ~ 1.862

表 5 血清 TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 及三者联合对不良妊娠结局的预测价值

因素	截断值	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
TGF- β 1	8.84 ng/mL	0.834	<0.001	0.741 ~ 0.904	83.78	73.58
PLGF	164.31 pg/mL	0.918	<0.001	0.841 ~ 0.965	81.08	94.34
PAI-1	24.01 ng/dL	0.835	<0.001	0.741 ~ 0.905	91.89	62.26
三者联合		0.981	<0.001	0.926 ~ 0.998	97.30	88.68

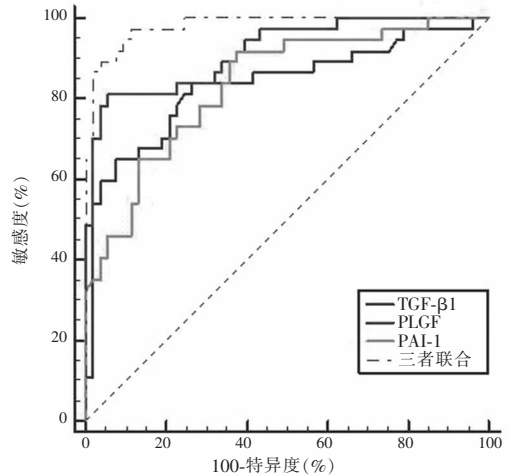


图 1 血清 TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 及三者联合预测不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

本研究发现,TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 水平在 HDCP 患者中存在显著变化。随着 HDCP 病情加重血清 TGF- β 1、PAI-1 水平逐渐升高,而 PLGF 水平则呈下降趋势。Spearman 秩相关系数分析显示,血清 TGF- β 1、PAI-1 与 HDCP 病情程度呈正相关。TGF- β 1 已被证实^[10]在炎症反应和纤维化过程中发挥了重要作用。在 HDCP 患者中,TGF- β 1 可能参与血管壁重塑和纤维化过程,导致血管功能异常。因此,高 TGF- β 1 水平可能与 HDCP 患者的病情加重相关。HDCP 患者中 PAI-1 水平增加可能导致血管内皮功能异常和血栓形成的增加,进一步加重血管损伤和病情恶化^[11]。血清 PLGF 水平与 HDCP 患者的病情程度呈负相关,这可能是由于 PLGF 下调导致胎盘血管异常,血流减少和母体血压升高,从而促进 HDCP 发展。

本研究显示,TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 水平与妊娠结局存在一定的关联。较高水平的 TGF- β 1 和

PAI-1 以及较低水平的 PLGF 与不良妊娠结局之间呈现出一定的相关性。多因素 Logistic 回归分析显示, TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 均是 HDCP 患者不良妊娠结局的独立危险因素, 表明这些因子可能参与了胎盘功能异常和胎儿发育受限的机制, 进而影响妊娠结局。PLGF 是一种主要在胎盘组织中表达的生长因子, 对血管新生和修复具有重要的调节作用。研究^[12]发现, PLGF 能够通过促进内皮细胞增殖和血管生成, 提高胎盘血流, 从而维持正常妊娠的进行。然而, 在 HDCP 患者中, PLGF 水平下降, 可能导致胎盘功能异常和血流减少, 从而影响胎儿的正常发育^[13]。PAI-1 能够抑制纤溶酶原的激活, 导致血栓形成和血液循环障碍。研究^[14]显示, HDCP 患者的血清 PAI-1 水平升高, 可能导致血液流变学异常和血栓形成的增加。因此, 高水平的 PAI-1 可能增加了不良妊娠结局的风险, 如胎儿发育迟缓、早产和新生儿疾病等。ROC 曲线分析显示, TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 对妊娠结局有一定的预测价值, 有助于预测不良妊娠结局的风险, 且三者联合时预测价值最高。说明临床通过监测血清 TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 水平, 可以对 HDCP 患者的妊娠结局进行早期评估和干预, 并为个体化治疗提供新的线索和可能性, 从而改善孕妇和胎儿的健康状况。

综上, TGF- β 1、PLGF 和 PAI-1 与 HDCP 病情程度和妊娠结局存在关联性。血清 TGF- β 1、PAI-1 升高, PLGF 降低, 可能会加重 HDCP 的病情, 并增加不良妊娠结局的风险。

参考文献

- [1] 李承秋, 吕文艺, 金凡, 等. 蛋白 Z、蛋白 Z 依赖蛋白酶抑制剂及血小板参数与妊娠期高血压疾病严重程度及预后相关性研究[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(3): 316-319.
- [2] Chen WX, Tang LY. Relationship between subclinical hypothyroidism during pregnancy and hypertensive disorder complicating pregnancy and its poor prognosis[J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2020, 47(1): 111.
- [3] Avallone CM, Nuzzo M, Rota I, et al. 603 Endothelial dysfunction

is associated with hypertensive disorder during pregnancy[J]. European Heart Journal Supplements, 2021, 23(Supplement_G): su-ab141.

- [4] Lodge J, Flatley C, Kumar S. The fetal cerebroplacental ratio in pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy[J]. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2021, 61(6): 898-904.
- [5] Hayes-Ryan D, Meaney S, Hodnett A, et al. The maternal and perinatal implications of hypertensive disorders of pregnancy in a multiple pregnancy cohort[J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2020, 99(4): 525-536.
- [6] 张丽, 彭静, 金璟, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清和胎盘组织中血管内皮生长因子、糖基化终末产物、转化生长因子- β 1 表达及其与病情严重程度相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(8): 953-956, 960.
- [7] 朱念念, 赵敏, 夏丙. 妊娠期高血压疾病患者孕晚期血清 PLGF、VEGF 水平与胎儿生长受限的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 31-34.
- [8] 刘杰, 梁玉贞. 妊娠期高血压疾病患者血清 UA、PAI-1 水平与血液流变学指标关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(12): 1697-1699, 1703.
- [9] 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(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [10] Wang J, Liu X, Zhuang Q, et al. Long noncoding RNA homeobox A11 antisense promotes transforming growth factor β 1 γ induced fibrogenesis in cardiac fibroblasts[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(4): 2817-2824.
- [11] 游金凤, 李丰悦, 朱秋敏. 妊娠期高血压疾病患者 D-二聚体凝血功能及纤溶相关指标的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(4): 790-792.
- [12] 徐晓锋, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca²⁺, 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- [13] 刘佩琳, 马丽丽, 高万里. 血清 PLGF、PAPP-A、 β -HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1154-1158.
- [14] Jacobs A, Schutte AE, Ricci C, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and the 4G/5G polymorphism are prospectively associated with blood pressure and hypertension status[J]. Journal of Hypertension, 2019, 37(12): 2361-2370.

(收稿日期: 2023-06-24

修回日期: 2023-08-07)