

本文引用格式:顾玉婵,贾丽华.血清STOX1、sFlt-1、TM对早发型重度子痫前期并发胎盘早剥的预测价值[J].安徽医学,2024,45(3):317-321.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.011

血清STOX1、sFlt-1、TM对早发型重度子痫前期并发胎盘早剥的预测价值

顾玉婵 贾丽华

[摘要] 目的 分析血清STOX1、可溶性血管内皮细胞生长因子受体1(sFlt-1)、血栓调节蛋白(TM)对早发型重度子痫前期(EOSP)并发胎盘早剥的预测价值。方法 选取2017年2月至2020年9月北京市通州区妇幼保健院收治的343例EOSP患者并于同期招募320例健康孕妇,分别记为疾病组和对照组。比较两组血清STOX1、sFlt-1、TM水平;探讨疾病组并发胎盘早剥的风险因子;根据是否并发胎盘早剥,将疾病组分为并发组($n=67$)和未并发组($n=276$),分析初诊时血清STOX1、sFlt-1、TM水平及三者联合对疾病组并发胎盘早剥的预测价值。结果 疾病组初诊时血清STOX1、sFlt-1、TM水平均高于对照组($P<0.05$);疾病组胎盘早剥发生率为19.53%,高于对照组($P<0.05$);疾病组胎盘早剥发生者血清STOX1、sFlt-1、TM水平均高于未发生者($P<0.05$);分娩史、初诊时血清STOX1水平、初诊时血清sFlt-1、初诊时血清TM水平、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短均是疾病组并发胎盘早剥的危险因素($OR=3.022, 5.936, 6.373, 7.352, 3.995, 3.174, 3.370, 2.121, P<0.05$);血清STOX1、sFlt-1、TM水平联合预测疾病组并发胎盘早剥的灵敏度和曲线下面积分别为94.03%和0.965(95%CI:0.940~0.982),均高于单独预测($P<0.05$)。结论 EOSP患者血清STOX1、sFlt-1、TM水平升高,血清STOX1、sFlt-1、TM水平及分娩史、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短均是胎盘早剥的危险因素,且血清STOX1、sFlt-1、TM水平联合预测EOSP并发胎盘早剥的效能高于单独预测。

[关键词] STOX1;可溶性血管内皮细胞生长因子受体1;血栓调节蛋白;早发型重度子痫前期;胎盘早剥

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.011

子痫前期是常见的妊娠合并症,其中早发型重度子痫前期(early onset severe preeclampsia, EOSP)发病率可高达0.3%^[1]。EOSP可并发胎盘早剥,导致死产^[2]。目前临床一般采用常规动态血压监测、血常规、凝血功能检查等预测EOSP并发胎盘早剥,但准确度不高^[3-5]。血清STOX1与绒毛外滋养细胞侵袭相关,影响胎盘早剥风险^[6]。可溶性血管内皮细胞生长因子受体1(soluble endothelial growth factor receptor 1, sFlt-1)可抑制胎盘血管生成^[7]。于国新等^[8]研究指出,子痫前期孕妇血清STOX1、sFlt-1水平升高,且与妊娠结局有关。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)升高与血管内皮细胞损伤相关,子痫前期胎盘早剥的TM水平高^[9]。表明推测血清STOX1、sFlt-1、TM水平可能与EOSP并发症及妊娠结局有关,但三者是否可预测EOSP并发胎盘早剥尚未见相关报道。因此,本研究选取343例EOSP患者进行临床试验,探讨上述问题,以期能够为EOSP患者胎盘早剥的预测提供一种高效准确的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2020年9月北

京市通州区妇幼保健院收治的343例EOSP患者并于同期招募320例健康孕妇,分别记为疾病组和对照组。健康孕妇根据倾向性评分匹配原则招募,匹配参数包括年龄、分娩史、孕周,卡钳值设为0.1。疾病组:年龄22~39岁,平均(29.00±4.32)岁;有分娩史(产次≥1次)163例;孕24~34周,平均(29.00±4.78)周;羊水过少16例;低妊娠增长体质量13例;贫血34例;脐带过短10例。对照组:年龄23~38岁,平均(29.15±4.33)岁;有分娩史157例;孕25~34周,平均(29.25±4.52)周。两组对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①疾病组患者符合子痫前期诊断标准,且为EOSP^[9];对照组为健康孕妇;②研究对象均拟在本院生产;③知情同意。排除标准:①患有其他孕期疾病者;②有高危妊娠情况,如合并心脏病者;③有传染性疾病者;④有其他可能干扰结果的因素者,如药物滥用史等。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 于患者确诊后开始治疗前清晨6:00~8:00、对照组纳入本研究后次日清晨6:00~

8:00 空腹抽取静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min。采用酶联免疫法检测试剂盒测定血清 STOX1、sFlt-1、TM 指标水平,检测仪器为美国伯乐 Bio-rad Beckmark 酶标仪,试剂盒为该公司配套产品(批号:1704101 和 1905238、1703244 和 1902196、1703126 和 1902107)。

1.2.2 疾病组治疗方法 卧床休息,解痉,25% 硫酸镁溶液(上海浦津林州制药有限公司,批号:1701104 和 1812175) 20 mL+10% 葡萄糖(武汉滨湖双鹤药业有限责任公司,批号:1704103 和 1901118) 20 mL,静脉注射,15~20 min 推注;收缩压 \geq 160 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa)、舒张压 \geq 110 mmHg 时,口服降压药(硝苯地平,浙江泰利森药业有限公司,批号:20170311 和 20190117),维持收缩压在 140~150 mmHg,舒张压在 90~100 mmHg。治疗中严格监测患者自觉症状及胎儿宫内状况,适时终止妊娠^[10-11]。

1.2.3 监测内容 关注患者自觉症状;血压及尿蛋白变化;血常规、肝肾功能、电解质以及凝血功能检测,1~2次/周;眼底检查、心电图、胎儿超声心动图及必要时 CT 检查。胎儿的监测:每日的胎心率和胎动;28~34 周者每日 1 次的无负荷试验;每周 1 次超声检查。

1.2.4 胎盘早剥判断标准 按照《妇产科学》标准诊断^[12],分为轻型、中型及重型 3 种。轻型胎盘早剥:以外出血为主,一般情况下不会危及母胎生命,胎心音正常。产后才能诊断,产后可发现胎盘有压积凝血块;中型胎盘早剥:孕妇出现腰腹胀痛,B 超下可发现胎盘剥离面积,胎盘与宫壁间可能出现液性的暗区,子宫宫底发硬、子宫压痛;重型胎盘早剥:孕妇可能出现面色苍白、休克、出冷汗的情况。B 超可发现胎盘与宫壁间出现大量液性暗区,胎盘有可能完全剥离。将疾病组中并发胎盘早剥的患者记为并发组,否则记为未并发组。

1.2.5 疾病组并发胎盘早剥的影响因素分析 调查患者一般资料,包括年龄、分娩史、孕周、初诊时血清 STOX1 水平、初诊时 sFlt-1 水平、初诊时血清 TM 水平、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短等,分析并发胎盘早剥的因素。

1.3 观察指标 比较两组对象初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平;分析疾病组胎盘早剥的影响因素;分析血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平单独及联合对疾病组胎盘早剥的预测价值,其中任一项指标预测胎盘早剥发生即为联合预测发生。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件处理数据。经 K-S 检验符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用频数或率表示,采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析探讨 EOSP 并发胎盘早剥的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver op-

erating characteristic, ROC) 曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评价不同指标或方法对不良事件的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平比较 疾病组初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 两组对象初诊时血清STOX1、sFlt-1、TM水平比较
($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数	STOX1	sFlt-1	TM
疾病组	343	67.11 \pm 10.41	818.19 \pm 157.36	23.85 \pm 3.78
对照组	320	40.37 \pm 7.12	204.73 \pm 35.47	15.21 \pm 1.68
<i>t</i> 值		38.339	68.138	37.571
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:STOX1 为 storkhead box 1, sFlt-1 为可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1, TM 为血栓调节蛋白。

2.2 两组对象胎盘早剥发生率比较 疾病组胎盘早剥发生率为 19.53%(67/343),其中轻型胎盘早剥 31 例,中型胎盘早剥 22 例,重型胎盘早剥 14 例;对照组胎盘早剥发生率为 1.56%(5/320),其中轻型胎盘早剥 3 例,中型胎盘早剥 1 例,重型胎盘早剥 1 例;两组差异有统计学意义($\chi^2=55.231, P<0.001$)。

2.3 疾病组并发与未并发胎盘早剥患者一般资料比较 并发组与未并发组患者分娩史、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短、初诊时血清 STOX1 水平、初诊时血清 sFlt-1 水平、初诊时血清 TM 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 疾病组并发胎盘早剥的影响因素分析 将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的因素作为自变量,将是否发生胎盘早剥作为因变量(变量赋值见表 3),采用逐步向前法进行 logistic 回归分析。结果显示,分娩史、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短、初诊时血清 STOX1 水平、初诊时血清 sFlt-1、初诊时血清 TM 水平均是疾病组并发胎盘早剥的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平单独及三者联合对疾病组胎盘早剥的预测价值分析 以初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平为检验变量,以是否并发胎盘早剥为状态变量,默认状态变量数值为 1,将各指标在各水平时预测疾病组并发胎盘早剥的灵敏度作为纵坐标、100%-特异度作为横坐标绘制 ROC 曲线,约登指数最大时对应的指标水平即为截断值。初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平预测疾病组并发胎盘早剥的截断点为 76.51、868.97 和 28.04 pg/mL,灵敏度为

表 2 并发组与未并发组患者一般资料比较

指标	并发组(n=67)	未并发组(n=276)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	30.03±5.12	28.75±4.87	1.910	0.057
分娩史[例(%)]				
有	21(31.34)	142(51.45)	8.739	0.003
无	46(68.66)	134(48.55)		
孕周(周)	27.97±4.82	29.25±4.84	1.943	0.053
羊水过少[例(%)]				
是	13(19.40)	3(1.09)	36.656	<0.001
否	54(80.60)	273(98.91)		
低妊娠增长体质量[例(%)]				
是	11(16.42)	2(0.72)	32.236	<0.001
否	56(83.58)	274(99.28)		
贫血[例(%)]				
是	21(31.34)	13(4.71)	42.824	<0.001
否	46(68.66)	263(95.29)		
脐带过短[例(%)]				
是	9(13.43)	1(0.36)	28.086	<0.001
否	58(86.57)	275(99.64)		
初诊时血清 STOX1 水平(pg/mL)	82.97±13.70	63.26±11.06	12.457	<0.001
初诊时血清 sFlt-1 水平(pg/mL)	914.23±115.15	794.88±98.78	8.579	<0.001
初诊时血清 TM 水平(pg/mL)	31.61±7.27	21.97±4.15	14.413	<0.001

注:STOX1 为 storkhead box 1, sFlt-1 为可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1, TM 为血栓调节蛋白。

表 3 变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
分娩史	有=1, 无=0	初诊时血清 TM 水平	实测值
羊水过少	是=1, 否=0	初诊时血清 STOX1 水平	实测值
低妊娠增长体质量	是=1, 否=0	初诊时 sFlt-1 水平	实测值
贫血	是=1, 否=0	胎盘早剥	发生=1, 未发生=0
脐带过短	是=1, 否=0		

注:STOX1 为 storkhead box 1, sFlt-1 为可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1, TM 为血栓调节蛋白。

表 4 影响疾病组并发胎盘早剥的 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI) 值
常数项	2.398	0.342	49.164	<0.001	-
分娩史	1.106	0.296	13.961	<0.001	3.022(2.978~3.412)
羊水过少	1.385	0.378	13.425	<0.001	3.995(3.534~4.125)
低妊娠增长体质量	1.115	0.351	10.828	<0.001	3.174(3.012~3.527)
贫血	1.423	0.512	7.724	<0.001	4.150(3.961~4.375)
脐带过短	1.821	0.683	7.109	<0.001	6.178(6.054~6.354)
初诊时血清 STOX1 水平	1.741	0.342	25.915	<0.001	5.703(5.125~5.982)
初诊时血清 sFlt-1 水平	1.612	0.339	22.612	<0.001	5.013(4.967~5.341)
初诊时血清 TM 水平	1.781	0.307	33.655	<0.001	5.936(5.761~6.125)

注:STOX1 为 storkhead box 1, sFlt-1 为可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1, TM 为血栓调节蛋白。

73.13%、76.12% 和 71.64%，特异度为 90.22%、88.41% 和 92.03%，AUC 为 0.877 (95%CI: 0.838 ~ 0.910)、0.811 (95%CI: 0.765 ~ 0.851) 和 0.863 (95%CI: 0.832 ~ 0.898)，3 者联合预测的灵敏度、特异度及 AUC 分别为 94.03%、87.68% 和 0.965 (95%CI: 0.940 ~ 0.982)，其灵敏度与 AUC 均高于单独预测(P

<0.05)。见图 1。

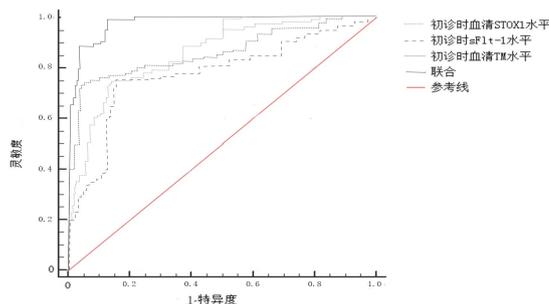


图 1 初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平单独及 3 者联合对疾病组胎盘早剥的预测 ROC 曲线

3 讨论

胎盘早剥是 EOSP 常见并发症^[13-15]。本研究结果显示,疾病组胎盘早剥发生率为 19.53%,略高于杨楷等^[16]研究结果,可能由所选对象病情存在个体差异性、机体损伤不同所致,但均表明 EOSP 有胎盘早剥发生风险。因此,探讨其影响因素及预测指标具有重要的临床价值。

本研究结果显示,疾病组血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均高于对照组,表明血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平与 EOSP 相关;疾病组胎盘早剥发生者血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均高于未发生者,表明血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平有可能与 EOSP 患者并发胎盘早剥有关。过度表达的 STOX1 可导致 EOSP 患者血管内皮功能障碍^[17-18];sFlt-1 可与血管内皮细胞生长因子结合阻碍其信号传导,引发血管功能异常^[19-20];TM 也是血管内皮损伤的重要标志^[21-22],在 EOSP 患者中其水平越高提示胎盘血管损伤的风险越高,胎盘早剥的发生率也越高。本研究 logistic 回归分析显示,血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均是疾病组并发胎盘早剥的危险因素,与上述分析相符。此外,本研究发现,血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平联合预测疾病组并发胎盘早剥的灵敏度均高于单独预测,AUC 均高于单独预测,灵敏度相当,表明血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平联合预测 EOSP 并发胎盘早剥的效果更佳。sFlt-1 与 VEGF 膜受体在正常机体中保持平衡状态,组成血管生成的反馈机制,当机体出现异常则这种动态平衡即被打破^[23]。TM 主要存在于血管内皮细胞表面,是一种蛋白辅助指标,当内皮细胞损伤时大量释放,且与损伤程度呈正相关^[24]。3 种血清细胞因子单独预测 EOSP 并发胎盘早剥的灵敏度都较低,而 3 者联合能够从不同角度反映 EOSP 并发胎盘早剥的风险,因此可减少漏测、提高灵敏度和预测效能。

本研究发现,分娩史、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短均可增加 EOSP 胎盘早剥的风险。研究显示,产次越多,胎盘早剥概率越大,这可能与分娩对女性生殖系统造成的不可逆损伤有关^[25-26]。患者羊水过少易缺氧,缺氧导致胎动异常,而胎盘早剥后胎盘无法为胎儿提供营养,导致羊水循环中断,羊水减少。低妊娠增长体质量孕妇营养状态不佳,子宫平滑肌收缩差,且容易发生胎儿生长受限,免疫力与抵抗力低。贫血易影响胎盘氧分供给,减弱胎盘功能,减少胎儿营养摄入并影响其发育。脐带过短造成弹性空间狭窄,可导致胎盘早剥。

综上所述,EOSP 患者胎盘早剥发生率高,且患者初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均高于健康孕妇,分娩史、羊水过少、低妊娠增长体质量、贫血、脐带过短、初诊时血清 STOX1、sFlt-1、TM 水平均是其危险因素,且 3 者联合可预测 EOSP 并发胎盘早剥。但是对于筛查出的并发胎盘早剥高风险患者如何干预以降低该并发症的发生率仍需进一步研究,建议作为后期研究的方向以保障 EOSP 患者的母婴安全。

参考文献

- [1] 顾蔚蓉,李笑天.子痫前期的干预与管理[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(2):29-32.
- [2] FADL S A, LINNAU K F, DIGHE M K. Placental abruption and hemorrhage—review of imaging appearance[J]. Emerg Radiol, 2019,26(1):87-97.
- [3] 冷逸玫.重度子痫前期患者血清 Galectin-1 和 Galectin-3 表达与胎盘早剥[J].中国计划生育学杂志,2019,27(10):1377-1381.
- [4] 肖景华,李亚妮,徐叶红.胎盘早剥早期筛查诊断的研究[J].中国妇幼健康研究,2019,30(1):37-41.
- [5] RIDDER A, GIORGIONE V, KHALIL A, et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and tropho-

- blast function[J].*Int J Mol Sci*,2019,20(13):3263.
- [6] MIRALLES F, COLLINOT H, BOUMERDASSI Y, et al. Long-term cardiovascular disorders in the STOX1 mouse model of preeclampsia[J].*Sci Rep*,2019,9(1):11918.
- [7] GRAUPNER O, KARGE A, FLECHSENHAR S, et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia [J].*Arch Gynecol Obstet*,2020,301(2):375-385.
- [8] 于国新,任蓉.子痫前期孕子宫动脉彩色多普勒参数与血清内皮损伤标志物,胎盘凋亡基因的相关性研究[J].*医学综述*,2019,25(19):3935-3943.
- [9] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2014:252-271.
- [10] 张幼林.拉贝洛尔联合硫酸镁治疗早发型重度子痫前期的效果分析[J].*实用临床医药杂志*,2019,23(2):56-59.
- [11] 王晓艳,陶峰,陈红波.35例胎盘早剥患者临床特点及妊娠结局分析[J].*安徽医学*,2019,40(11):40-42.
- [12] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:66-75.
- [13] LI Y, TIAN Y, LIU N, et al. Analysis of 62 placental abruption cases: risk factors and clinical outcomes[J].*Taiwan J Obstet Gynecol*,2019,58(2):223-226.
- [14] TAKEDA J, TAKEDA S. Management of disseminated intravascular coagulation associated with placental abruption and measures to improve outcomes[J].*Obstet Gynecol Sci*,2019,62(5):299-306.
- [15] 颜雪萍,韩春苗,吴青京,等.三维彩色多普勒超声诊断在胎盘早剥诊断中的应用价值研究[J].*中国医学装备*,2020,17(4):105-108.
- [16] 杨楷,叶巍,童艳.血清PLGF,乳酸脱氢酶及uE3水平对晚发型子痫前期患者胎盘早剥预测价值[J].*中国计划生育学杂志*,2020,28(3):362-365.
- [17] 赵应梅,丁海英,胡花,等.STOX1在正常妊娠不同阶段绒毛及胎盘组织中的表达及意义[J].*中华医学杂志*,2019,99(13):1003-1007.
- [18] CHEN X, XI X, CUI F, et al. Abnormal expression and clinical significance of 25-hydroxyvitamin D and sFlt-1 in patients with preeclampsia[J].*J Int Med Res*,2019,47(10):4673-4682.
- [19] ALESE M O, MOODLEY J, NAICKER T A. Signalling of ERK1/2, P38MAPK and P90RSK in HIV-associated pre-eclampsia[J].*J Obstet Gynaecol*,2019,39(5):612-618.
- [20] 刘筠,李萍,张敏.子痫前期患者血清STOX1,sFlt-1与病情及妊娠结局的关系[J].*中国现代医学杂志*,2019,29(20):12-18.
- [21] 柳月霞,王东旭,魏菊红,等.妊娠晚期母体血清VEGF,PlGF和sFlt-1对胎盘植入性疾病的预测价值[J].*中国计划生育学杂志*,2019,27(11):134-137.
- [22] 张静,刘永保,张楠,等.探讨孕11周~14周血妊娠相关蛋白A,癌胚抗原125,甲胎蛋白联合血栓调节素对胎盘早剥的预测价值[J].*中国性科学*,2020,29(5):54-57.
- [23] HASTIE R, BROWNFOOT F C, PRITCHARD N, et al. EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1(soluble FMS-like tyrosine kinase-1) secretion[J].*Hypertension*,2019,73(3):659-670.
- [24] GUO X, LIU Y, LI D, et al. Plasma thrombomodulin levels are associated with endothelial injury in patients with bacterial infections[J].*Clin Lab*,2019,65(9):25-31.
- [25] 乔媛,贺同强,吕艳香,等.重度子痫前期围产儿结局影响因素的分析[J].*中国妇幼健康研究*,2020,31(10):657-661.
- [26] 林琳,陈艳红,杜丽丽,等.单胎妊娠发生胎盘早剥的危险因素及母儿结局分析——一项9年的回顾性临床研究[J].*中国妇幼健康研究*,2020,31(12):7-13.

(2023-06-05收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)