

妊娠期高血压疾病患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 表达水平及临床意义

黎永娟, 邢维珍, 邢木煊, 张云云

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院妇产科, 海南 三亚 572000)

[摘要]目的 探讨妊娠期高血压疾病(HDP)患者血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、内皮细胞特异分子-1(ESM-1)及晚期糖基化终末产物(AGEs)的表达及临床意义。**方法** 选取2020年1月至2022年12月上海儿童医学中心海南医院收治的192例HDP患者(HDP组)和50例健康孕妇(对照组),检测血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平。HDP患者包括妊娠期高血压(GH)43例,慢性高血压合并妊娠(CHDP)26例,子痫前期(PE)92例,慢性高血压并发子痫前期(PSOCH)31例。根据妊娠结局情况分为不良妊娠结局(68例)和妊娠结局良好(124例)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平对HDP患者妊娠结局的预测价值。**结果** HDP组血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平均明显高于对照组($t=25.713, 11.125, 18.260, P<0.001$)。PSOCH组和PE组血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平均明显高于GH组和CHDP组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。不良妊娠结局组血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平均明显高于妊娠结局良好组($t=30.915, 14.813, 19.628, P<0.001$)。ROC曲线分析显示,sFlt-1、ESM-1及AGEs预测HDP患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.866、0.801、0.857,sFlt-1、ESM-1及AGEs联合的AUC=0.951。**结论** 血清sFlt-1、ESM-1及AGEs水平在HDP患者明显升高,与HDP严重程度有关,sFlt-1、ESM-1及AGEs联合可用于评估HDP患者不良妊娠结局发生。

[关键词] 妊娠期高血压;可溶性血管内皮生长因子受体-1;内皮细胞特异分子-1;晚期糖基化终末产物

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.10.09

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)10-0050-05

Expression levels and clinical significance of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs in patients with hypertensive disorders of pregnancy

LI Yongjuan, XING Weizhen, XING Muhuan, ZHANG Yunyun

(Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Hospital, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Hainan Sanya 572000, China)

[Abstract] Objective To investigate the expression and clinical significance of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and advanced glycation end products (AGEs) in patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP). **Methods** 192 patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP group) and 50 healthy pregnant women (control group) who were treated at Hainan Hospital, Shanghai Children's Medical Center, from January 2020 to December 2022, were selected to detect the serum levels of sFlt-1, ESM-1, and AGEs. HDP patients included 43 cases of gestational hypertension (GH), 26 cases of chronic hypertension complicated with pregnancy (CHDP), 92 cases of preeclampsia (PE) and 31 cases of preeclampsia superimposed on chronic hypertension (PSOCH). According to the pregnancy outcomes, the patients were divided into adverse pregnancy outcomes (68 cases) and good pregnancy outcomes (124 cases). Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive value of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs levels for pregnancy outcomes in HDP patients. **Results** The levels of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs in HDP group were significantly higher than those in the control group ($t=25.713, 11.125$ and 18.260 , respectively, $P<0.001$). The levels of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs in the PSOCH and PE groups were significantly higher than those in the GH and CHDP groups, with statistically significant differences ($P<0.001$). The levels of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs in the adverse pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group ($t=30.915, 14.813, 19.628$, respectively, $P<0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting adverse pregnancy outcomes in HDP patients was 0.866 for sFlt-1, 0.801 for ESM-1, and 0.857 for AGEs, with a combined AUC of 0.951 for sFlt-1, ESM-1, and AGEs. **Conclusion** The levels of serum sFlt-1, ESM-1, and AGEs are

[收稿日期] 2023-03-19

[基金项目] 海南省临床医学中心建设项目[琼卫(2021)75号]

[作者简介] 黎永娟(1987—),女,主管技师,主要从事临床妇产科疾病研究。

significantly increased in HDP patients and are related to the severity of HDP. The combination of sFlt-1, ESM-1, and AGEs can be used to evaluate the occurrence of adverse pregnancy outcomes in HDP patients.

[Key words] hypertensive disorder of pregnancy; soluble fms-like tyrosine kinase-1; endothelial cell specific molecule-1; advanced glycosylation end product

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是一种常见的妊娠期并发症,可造成孕妇发生不良妊娠结局或死亡,给家庭和社会带来沉重负担^[1]。临床早期评估 HDP 患者严重性,并采取有效的干预方法,对该病防治具有重要临床意义。可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)是一种血管性因子,可使内皮细胞功能紊乱,并致使血管收缩,参与了 HDP 的发生发展^[2]。内皮细胞特异分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)是一种反映内皮细胞功能的细胞因子,参与机体缺氧及炎症反应,在高血压内皮功能紊乱中起着关键作用^[3]。晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)是一种具有多种配体的免疫球蛋白超家族成员,可诱导氧化应激和炎症级联反应,进而对 HDP 产生影响^[4]。然而,关于 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 在 HDP 中的临床应用价值尚未清楚。本研究通过分析 HDP 患者和正常孕妇血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平差异,进而探讨 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 对 HDP 患者不良妊娠结局的预测价值,以期为 HDP 的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月上海儿童医学中心海南医院收治 HDP 患者 192 例,年龄为 23~41 岁,孕周为 34~41 周。纳入标准:①符合人民卫生出版社《妇产科学(第 9 版)》的 HDP 标准;②孕妇年龄>18 岁;③单胎妊娠;④孕检资料完整。排除标准:①既往有反复流产史;②合并其他严重的妇科疾病或恶性肿瘤。另选取正常妊娠的女性 50 例,作为对照组,年龄 22~39 岁,孕周 36~39 周。所有研究对象对本研究均知情同意。

1.2 分组方法

根据 HDP 分类标准,分为妊娠期高血压(gesta-

tional hypertension, GH)43 例,慢性高血压合并妊娠(chronic hypertensive disorders of pregnancy, CHDP)26 例,子痫前期(preeclampsia, PE)92 例,慢性高血压并发子痫前期(preeclampsia superimposed on chronic hypertension, PSOCH)31 例。根据 HDP 患者妊娠结局,分为不良妊娠结局组 68 例和妊娠结局良好组 124 例。

1.3 观察指标

HDP 组和对照组孕妇在妊娠 25 周时空腹采集静脉血 5mL, 3 500r/min 离心 10min, 取血清保存在-70℃冰箱待检。sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自上海生物工程有限公司。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计软件分析数据,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析进行多组间比较,两两比较采用 SNK-*q*, 两组间比较采用 *t* 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平对 HDP 患者不良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 一般临床资料比较

较对照组, HDP 组收缩压和舒张压升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 1。

2.2 血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较

与对照组相比, HDP 组血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 2。

2.3 不同程度 HDP 患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较

PSOCH 组和 PE 组血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平均明显高于 GH 组和 CHDP 组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$), 见表 3。

表 1 HDP 和对照组临床一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical general data between HDP and control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	孕周 (周)	孕前体质指数 (kg/m ²)	心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)	空腹血糖 (mmol/L)
对照组	50	28.10 $\pm$ 2.64	38.20 $\pm$ 1.08	22.34 $\pm$ 2.50	68.36 $\pm$ 6.90	117.60 $\pm$ 8.17	76.15 $\pm$ 6.24	11.18 $\pm$ 4.25	119.70 $\pm$ 8.64	4.72 $\pm$ 0.58
HDP 组	192	28.53 $\pm$ 3.47	37.50 $\pm$ 1.52	22.53 $\pm$ 2.71	71.52 $\pm$ 7.46	160.52 $\pm$ 8.40	106.72 $\pm$ 6.93	12.16 $\pm$ 5.37	117.20 $\pm$ 8.75	5.10 $\pm$ 0.64
<i>t</i>		0.592	1.106	0.790	1.175	19.726	16.741	0.728	1.304	0.527
<i>P</i>		0.790	0.435	0.563	0.408	<0.001	<0.001	0.614	0.262	0.851

表 2 HDP 组和对照组血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs levels between HDP group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sFlt-1(pg/mL)	ESM-1(μ g/L)	AGEs(ng/mL)
对照组	50	260.28 $\pm$ 24.75	0.85 $\pm$ 0.26	34.28 $\pm$ 2.96
HDP 组	192	1 284.36 $\pm$ 72.40	1.80 $\pm$ 0.71	52.65 $\pm$ 6.24
<i>t</i>		25.713	11.125	18.260
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同严重程度 HDP 患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs levels in patients with HDP of different severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sFlt-1(pg/mL)	ESM-1(μ g/L)	AGEs(ng/mL)
GH 组	43	557.92 $\pm$ 40.60	1.17 $\pm$ 0.40	43.92 $\pm$ 5.30
CHDP 组	26	584.25 $\pm$ 37.53	1.38 $\pm$ 0.51	46.70 $\pm$ 6.12
PE 组	92	1 740.72 $\pm$ 91.28 ^{ab}	2.25 $\pm$ 0.78 ^{ab}	58.12 $\pm$ 8.14 ^{ab}
PSOCH 组	31	1 905.34 $\pm$ 87.25 ^{ab}	2.51 $\pm$ 0.86 ^{ab}	62.30 $\pm$ 7.61 ^{ab}
<i>F</i>		36.715	15.612	21.428
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:^a表明与 GH 组比较, $P<0.001$;^b表明与 CHDP 组比较, $P<0.001$ 。

2.4 不同妊娠结局 HDP 患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较

与妊娠结局良好组相比,不良妊娠结局组血清

sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 4。

表 4 不同妊娠结局 HDP 患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum sFlt-1, ESM-1 and AGEs levels in HDP patients with different pregnancy outcomes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sFlt-1(pg/mL)	ESM-1(μ g/L)	AGEs(ng/mL)
妊娠结局良好组	124	782.46 $\pm$ 47.35	1.48 $\pm$ 0.51	49.15 $\pm$ 6.12
不良妊娠结局组	68	2 016.72 $\pm$ 94.36	2.80 $\pm$ 0.97	63.74 $\pm$ 8.46
<i>t</i>		30.915	14.813	19.628
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平对 HDP 患者不良妊娠结局的预测价值

血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平预测 HDP 患者不良妊娠结局的最佳截断值分别为 1 537.62pg/mL、

2.25 μ g/L、58.40ng/mL,三者联合预测 HDP 患者不良妊娠结局的曲线下面积(area under the curve, AUC)高达 0.951(95%CI:0.894~0.997),其敏感度为 97.4%,特异度为 83.5%,见表 5 和图 1。

表 5 血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平对 HDP 患者不良妊娠结局的预测价值

变量	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
sFlt-1(pg/mL)	1 537.62	0.866(0.807~0.928)	<0.001	86.4	84.2	87.3	83.6
ESM-1(μg/L)	2.25	0.801(0.732~0.856)	<0.001	81.0	76.8	79.4	78.5
AGEs(ng/mL)	58.40	0.857(0.797~0.920)	<0.001	84.5	82.7	85.3	82.4
三项联合	—	0.951(0.894~0.997)	<0.001	97.5	83.6	86.0	95.8

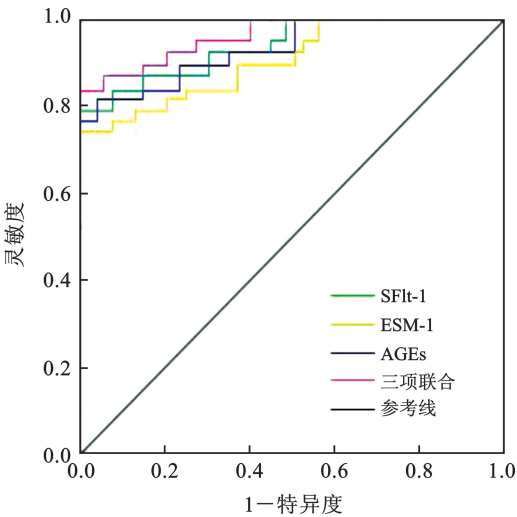


图 1 血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平预测 HDP 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sFlt-1,ESM-1 and AGEs levels in predicting adverse pregnancy outcomes in HDP patients

3 讨论

3.1 HDP 与 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs

HDP 是一种常见的产科疾病,可导致早产、产后出血及并发症,严重者危及孕产妇和围生儿的生命健康。研究表明,HDP 的发生发展与炎症反应、氧化应激、血管损伤及胎盘缺血、缺氧有关^[5-6]。sFlt-1 是一种具有酪氨酸激酶活性的糖蛋白,能加速血管内皮损伤,抑制血管新生,参与子痫前期的发生发展^[7]。也有研究发现,sFlt-1 是一种胎盘生长因子,通过参与滋养层细胞增殖、迁移及胎盘血管生成,在 HDP 中发挥作用^[8]。ESM-1 作为血管内皮细胞的特异性因子,具有维持血管内皮细胞功能的重要作用,参与胎盘血管形成及炎症免疫激活,可能与 HDP 发生发展有关^[9]。AGEs 是一类结构多样的免疫分子,通过参与氧化应激、炎症反应及血管发育,进而影响胎盘功能,在 HDP 发病中起着关键作用^[10]。

3.2 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 与 HDP 发生发展的关系

本研究显示,HDP 组血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平明显升高,且 PSOCH 组和 PE 组 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平高于 GH 组和 CHDP 组。提示 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平升高与 HDP 进展和病情加重有关。Tataru-Copos 等^[11] 研究发现,sFlt-1 在 PE 患者中呈高表达,而且疾病越严重其水平越高,sFlt-1 对 PE 病情评估具有一定价值。Yan 等^[12] 研究指出,PE 患者血清 ESM-1 及 AGEs 水平显著高于轻度 PE 和 GH,ESM-1 及 AGEs 水平升高与病情加重有关,对指导 HDP 病情评估有很大的参考价值。本研究显示,不良结局患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平显著升高,提示 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平高表达的 HDP 患者预后较差,发生不良妊娠结局的风险较高。Hastie 等^[13] 研究认为,随着 PE 疾病严重程度增加,sFlt-1 水平显著升高,sFlt-1 是 PE 病情加重和不良妊娠结局的驱动因素。曹巧红等^[14] 研究发现,HDP 患者血清 ESM-1 水平明显升高,ESM-1 水平高的患者,病情较重,发生不良妊娠结局的风险增加。

3.3 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 对 HDP 患者不良妊娠结局的预测价值

本研究 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 三项联合预测 HDP 患者不良妊娠结局的 AUC 最大,其效能较高。sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平可在不同程度上预测 HDP 患者的不良妊娠结局,三项联合比单一指标的预测价值更高。有文献报道,与对照组相比,PE 和严重患者的 sFlt-1 水平显著升高,sFlt-1 高表达是影响 HDP 病情进展及不良预后的重要因素^[15]。另有研究认为,AGEs 水平升高与 HDP 的发生及严重性有关,AGEs 能够判断 HDP 患者的病情变化情况^[16]。

综上所述, HDP 患者血清 sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 水平明显升高, 与 HDP 患者疾病严重性有关, 三者联合可用于评估 HDP 患者发生不良妊娠结局的风险。但本研究仅进行单中心临床分析, sFlt-1、ESM-1 及 AGEs 参与 HDP 发生进展的机制仍需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Ford N D, Cox S, Ko J Y, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and mortality at delivery hospitalization-United States, 2017-2019[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(17): 585-591.
- [2] 任良强, 侯晓晓, 乔平, 等. 血清不规则趋化因子和内皮细胞特异性分子 1 水平与高血压患者左心室收缩功能的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(8): 762-765.
- [3] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(2): 168-180.
- [4] García-Gómez E, Bobadilla-Bravo M, Díaz-Díaz E, et al. High plasmatic levels of advanced glycation end products are associated with metabolic alterations and insulin resistance in preeclamptic women [J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(9): 751-759.
- [5] Qiu D, Wu J, Li M, et al. Impaction of factors associated with oxidative stress on the pathogenesis of gestational hypertension and preeclampsia: a Chinese patients based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(11): e23666.
- [6] 朱志敏, 赵芳, 宋洋洋, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清指标与妊娠结局的相关性[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(3): 29-34.
- [7] Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Serum levels of soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and endothelial glycocalyx components in early- and late-onset pre-eclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 7466-7470.
- [8] 宋姗姗, 杨洋, 陈阳, 等. 外周血 miR-152、PlGF、sFlt-1 和 sEng 水平对子痫前期患者不良孕产结局的预测分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(2): 45-49.
- [9] Cross S N, Buhimschi I A, Buniak C D, et al. Endocan, a soluble marker of endothelial cell activation is a molecular marker of disease severity in women with pre-eclampsia [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(8): 2310-2321.
- [10] Akasaka J, Naruse K, Sado T, et al. Involvement of receptor for advanced glycation endproducts in hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5462.
- [11] Tataru-Copos A F, Popescu M I, Murvai R, et al. Efficiency of sFlt-1/PlGF ratio in preeclampsia diagnosis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(9): 1196.
- [12] Yan Y, Luan L, Xu J. Serum expression of ESM-1, HMWA, and AGEs and its relationship with disease severity in patients with gestational hypertension [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 9545857.
- [13] Hastie R, Bergman L, Walker S P, et al. Associations between soluble fms-Like tyrosine kinase-1 and placental growth factor and disease severity among women with preterm eclampsia and preeclampsia [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(16): e024395.
- [14] 曹巧红, 马聪. 妊娠期高血压疾病血清内皮细胞特异分子-1 水平及临床意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(2): 145-148.
- [15] Nóbrega L, Katz L, Lippo L, et al. Association of sFlt-1 and C-reactive protein with outcomes in severe pre-eclampsia: a cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(11): e29059.
- [16] 栾继红, 王霞, 安文茜. 妊娠期高血压患者血清可溶性内皮因子、晚期糖基化终末产物、半乳糖凝集素-1 联合检测的临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(1): 35-38.

[专业责任编辑: 李 力]

[中文编辑: 向婉婉; 英文编辑: 刘昕田]