

重度子痫前期患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达的相关性研究

谷孝月¹, 刘志明¹, 赵会新², 蒋天从¹, 戚桂杰¹

(1.唐山市妇幼保健院产前诊断遗传病诊断中心、唐山市出生缺陷筛查与诊断重点实验室,河北 唐山 063000;

2.华北理工大学附属医院药学部,河北 唐山 063000)

[摘要]目的 探讨重度子痫前期(PE)患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中多聚 ADP 核糖转移酶(PARP-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月唐山市妇幼保健院收治的 72 例 PE 患者为研究对象(PE 组),根据病情严重程度将其分为轻度 PE 组(37 例)与重度 PE 组(35 例),选取同期在院分娩的 41 例正常孕妇为对照组,比较重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组孕期子宫动脉血流动力学指标[血流速度峰谷比(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)];比较重度 PE 组与轻度 PE 组患者的临床资料;采用多因素 Logistic 回归分析发生重度 PE 的影响因素;采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测各组患者产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA 和 TNF- α mRNA 的表达水平;采用 Pearson 法分析重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达的相关性。结果 重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 69.993、25.111、16.369, $P < 0.05$);重度 PE 组与对照组(t 值分别为 16.624、9.988、8.080)、轻度 PE 组与对照组(t 值分别为 6.085、3.942、4.157)、重度 PE 组与轻度 PE 组(t 值分别为 10.373、5.958、3.889)的孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重度 PE 组患者的收缩压、舒张压及尿蛋白均明显高于轻度 PE 组,经比较差异均有统计学意义(t 值分别为 4.881、5.605、3.075, $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,尿蛋白($OR = 2.231, 95\%CI: 1.410 \sim 3.529$)、PI($OR = 1.973, 95\%CI: 1.344 \sim 2.897$)、RI($OR = 2.157, 95\%CI: 1.440 \sim 3.230$)、S/D($OR = 1.952, 95\%CI: 1.283 \sim 2.969$)均为影响重度 PE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 47.129、48.561, $P < 0.05$);重度 PE 组与对照组(t 值分别为 13.653、13.523)、轻度 PE 组与对照组(t 值分别为 5.094、9.302)、重度 PE 组与轻度 PE 组(t 值分别为 8.426、4.253)的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 法进行相关性分析,结果显示,重度 PE 组患者孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 与产后胎盘组织中 PARP-1、TNF- α 表达均呈正相关($r = 0.513 \sim 0.662, P < 0.05$)。结论 重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标及产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA 和 TNF- α mRNA 表达水平均较高,且孕期子宫动脉血流动力学指标与胎盘组织中 PARP-1、TNF- α 的表达均呈正相关,两者均与病情的发生及发展密切相关。

[关键词]子痫前期;多聚 ADP 核糖转移酶;肿瘤坏死因子- α ;子宫动脉血流动力学

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.009

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)02-0063-07

Correlation between uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy and the expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue in patients with severe preeclampsia

GU Xiaoyue¹, LIU Zhiming¹, ZHAO Huixin², JIANG Tiancong¹, QI Guijie¹

(1. Prenatal Diagnosis and Genetic Disease Diagnosis Center of Tangshan Maternal and Child Health Hospital,

Key Laboratory of Birth Defect Screening and Diagnosis in Tangshan, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of

Pharmacy of Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the hemodynamic indicators of uterine artery blood flow during pregnancy in patients with severe preeclampsia (PE) and the expression of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in postpartum placental tissue. **Methods** 72 PE patients admitted to Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the PE group. Based on the severity of the condition, the patients were

[收稿日期]2023-09-14

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划项目(20221770)

[作者简介]谷孝月(1987—),女,主治医师,硕士,主要从事高危妊娠风险预测及其发病机制的研究。

[通讯作者]戚桂杰,主任医师。

divided into a mild PE group (37 cases) and a severe PE group (35 cases), with 41 normal pregnant women who delivered in the same period serving as the control group. To compare the hemodynamic parameters of uterine artery blood flow during pregnancy among the severe PE group, mild PE group, and control group, including the peak-to-end diastolic flow velocity ratio (S/D), resistance index (RI), and pulsatility index (PI). To compare the clinical data of patients in the severe PE group and the mild PE group. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of severe PE, and qRT-PCR method was used to detect the expression of PARP-1 mRNA and TNF- α mRNA in postpartum placental tissue of three groups. Pearson method was used to analyze the correlation between uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy and the expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue in severe PE patients. **Results** The differences in PI, RI and S/D of uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy were statistically significant in the comparison of patients in the severe PE group, mild PE group and control group (F -values were 69.993, 25.111, and 16.369, respectively, $P < 0.05$); the differences in uterine artery hemodynamic parameters (PI, RI, and S/D) between the severe PE group and the control group (t -values were 16.624, 9.988 and 8.080, respectively), the mild PE group and the control group (t -values were 6.085, 3.942 and 4.157, respectively), and the severe PE group and the mild PE group (t -values were 10.373, 5.958 and 3.889, respectively) were statistically significant ($P < 0.05$). The systolic blood pressure, diastolic blood pressure and urinary protein of patients in the severe PE group were significantly higher than those in the mild PE group, and the differences were all statistically significant (t -values were 4.881, 5.605 and 3.075, respectively, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that urinary protein ($OR = 2.231$, 95% $CI: 1.410-3.529$), PI ($OR = 1.973$, 95% $CI: 1.344-2.897$), RI ($OR = 2.157$, 95% $CI: 1.440-3.230$), S/D ($OR = 1.952$, 95% $CI: 1.283-2.969$) were all independent risk factors influencing the occurrence of severe PE ($P < 0.05$). The differences in PARP-1 mRNA and TNF- α mRNA expression levels were statistically significant in the comparison of patients in the severe PE group, mild PE group and control group (F -values were 47.129, and 48.561, respectively, $P < 0.05$). The differences in PARP-1 mRNA and TNF- α mRNA expression levels in postpartum placental tissue between the severe PE group and the control group (t -values were 13.653 and 13.523, respectively), the mild PE group and the control group (t -values were 5.094 and 9.302, respectively), and the severe PE group and the mild PE group (t -values were 8.426 and 4.253, respectively) were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation showed a positive correlation between the uterine artery hemodynamic parameters including PI, RI, and S/D during pregnancy in severe PE patients and the expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue ($r = 0.513-0.662$, $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with severe PE have higher uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy and the expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue, and there was a positive correlation between uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy and the expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue, both factors are closely related to the occurrence and development of disease.

[Key words] preeclampsia; poly (ADP-ribose) polymerase; tumor necrosis factor- α ; uterine artery hemodynamics

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种与妊娠有关的多系统疾病,它是由胎盘功能不全引发的,也被称为胎盘疾病^[1]。PE是导致孕产妇发病和死亡、胎儿和新生儿死亡及早产的主要原因之一,约10%的围产期死亡是由于PE造成的^[2]。研究表明,在PE发生及发展过程中,炎性因子起重要作用,并影响滋养层细胞的增殖、分化,且参与胎盘血管的形成^[3]。研究表明,通过多普勒超声检测子宫动脉血流动力学指标可以反映胎盘质量,并对不良妊娠患者进行干预,改善不良妊娠结局,且子宫动脉血流动力学指标常作为判断PE发生的临床指标,也是预测产后新生儿情况的重要指标^[4]。多聚ADP核糖转移酶[poly (ADP-ribose polymerase), PARP-1]在DNA修复和

基因调控方面都发挥着作用,可识别各种DNA损伤,如单链和双链断裂^[5];其参与非生物和生物应激反应、DNA修复,细胞的死亡、分裂和分化,以及炎症和免疫反应^[6]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种具有多种活性的细胞因子,主要负责趋化因子、前列腺素和其他促炎细胞因子的合成,还参与淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞的活化,并增强粘附分子的表达^[7]。有研究表明, TNF- α 作为炎症过程的关键介质,其表达变化与炎症反应过程有关^[8]。本研究通过检测PE患者孕期子宫动脉血流动力学指标及产后胎盘组织中PARP-1 mRNA和TNF- α mRNA的表达水平,以探讨重度PE患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中

PARP-1 和 TNF- α 表达的相关性。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月唐山市妇幼保健院收治的 72 例 PE 患者为 PE 组, 年龄为 24~39 岁, 平均年龄为 (31.24 ± 6.78) 岁; 孕前体质量指数 (body mass index, BMI) 为 $21.5 \sim 23.5 \text{ kg/m}^2$, 平均孕前 BMI 为 $(22.75 \pm 4.37) \text{ kg/m}^2$; 其中具有 PE 家族史 24 例, 吸烟史 18 例, 饮酒史 21 例。根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[9] 中的相关标准, 按病情严重程度将患者分为轻度 PE 组 (37 例) 与重度 PE 组 (35 例)。另选取同时间段在院分娩的 41 例正常孕妇为对照组, 年龄为 25~36 岁, 平均年龄为 (30.51 ± 4.96) 岁; 孕前 BMI 为 $21.00 \sim 23.5 \text{ kg/m}^2$, 平均孕前 BMI 为 $(22.18 \pm 6.87) \text{ kg/m}^2$; PE 组与对照组孕妇的年龄和孕前 BMI 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合相关文献^[10]中对 PE 的诊断标准; ②研究对象及其家属详知本研究内容, 并自愿签署知情同意书; ③自然受孕; ④临床资料完整。

排除标准: ①伴有精神疾病; ②伴有其他严重的先天性疾病; ③有反复流产史; ④伴有重大器官功能障碍。

本研究经唐山市妇幼保健院医学伦理委员会批准 (2021-031-01)。

1.3 研究方法

1.3.1 子宫动脉血流动力学指标的检测

采用 DC-N3S 多普勒超声诊断仪 (迈瑞医疗国际股份有限公司) 进行超声检测, 探头频率为 4MHz, 检测孕期子宫动脉收缩期峰值流速 (peak systolic flow velocity, S) 和舒张末期流速 (end diastolic velocity, D)、平均流速、血流速度峰谷比 (systolic/diastolic ratio, S/D)、阻力指数 (resistive index, RI)、搏动指数 (pulsatility index, PI)。

1.3.2 PARP-1 mRNA 和 TNF- α mRNA 水平的检测

在产后迅速收集所有研究对象的胎盘组织 2~5cm³, 置于液氮罐中速冻, 然后置于一 80℃ 冰箱中保

存, 检测前使用匀浆机将待测组织搅拌处理, 采用实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, qRT-PCR) 法对胎盘组织 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 水平进行检测。

具体操作如下:

按照 Trizol 试剂盒 (上海源叶生物科技有限公司) 说明书进行总 RNA 的提取分离; 然后根据 FSQ-101 反转录试剂盒 (山东莱宝生物科技有限公司) 说明书得到相应的 cDNA; 并以 cDNA 为模板, 以 GHPDH 为内参, 配制反应体系: 正向和反向引物各 10 $\mu\text{mol/L}$ 、10 μL Mix (SYBR Green qPCR Super Mix, Invitrogen 公司)、25ng cDNA, 按照 qRT-PCR 检测试剂盒 (上海联祖生物科技有限公司) 说明书扩增, 并进行检测 (T100 PCR 仪, 美国 Bio-Rad)。

引物序列分别为:

PARP-1 正向: 5'-TAAGGACCCCATCGATGTCA-3', 反向: 5'-CTTGTAGCGTTGGCTCTCTC-3'; TNF- α 正向: 5'-CAAGAGCCCTTGCCCTAA-3', 反向: 5'-CAGAGCAATGACTCCAAAGTA-3'; GHPDH 正向: 5'-TCGGTGTGAACGGATTTGGC-3', 反向: 5'-CCTTCAGGTGAGCCCCAGC-3'。

采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 相对表达水平的计算。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 并进一步采用 SNK- q 检验进行两两比较; 计数资料用例 (百分率) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析重度 PE 发生的影响因素; 采用 Pearson 分析重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1、TNF- α 表达的相关性, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 重度 PE 组和轻度 PE 组及对照组的孕期子宫动脉血流动力学指标的对比

重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 随着病情的加重, PI、RI 及 S/D 均逐渐升高, 重度 PE 组与对照组、轻度 PE 组与对

照组、重度 PE 组与轻度 PE 组的孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的孕期子宫动脉血流动力学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy among the severe PE group, mild PE group, and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	PI	RI	S/D
重度 PE 组	35	1.36±0.29	0.67±0.13	2.79±0.51
轻度 PE 组	37	0.97±0.25	0.56±0.12	2.43±0.61
对照组	41	0.75±0.11	0.49±0.08	2.06±0.54
F		69.993	25.111	16.369
P		<0.001	<0.001	<0.001
t_1		16.624	9.988	8.080
P_1		<0.05	<0.05	<0.05
t_2		6.085	3.942	4.157
P_2		<0.05	<0.05	<0.05
t_3		10.373	5.958	3.889
P_3		<0.05	<0.05	<0.05

注: F 、 P 为重度 PE 组与轻度 PE 组及对照组的比较; t_1 、 P_1 为重度 PE 组与对照组的比较, t_2 、 P_2 为轻度 PE 组与对照组的比较, t_3 、 P_3 为重度 PE 组与轻度 PE 组的比较。

2.2 重度 PE 组与轻度 PE 组患者临床资料的对比

重度 PE 组患者的收缩压、舒张压及尿蛋白均明显高于轻度 PE 组,经比较差异均有统计学意义

($P<0.05$);重度 PE 组与轻度 PE 组患者的年龄、孕前 BMI、孕期增重、孕次和产次,以及 PE 家族史、吸烟史、饮酒史的分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 重度 PE 组与轻度 PE 组患者临床资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

Table 2 Comparison of clinical data between patients in the severe PE group and the mild PE group [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

临床资料	轻度 PE 组(n=37)	重度 PE 组(n=35)	t/χ^2	P
年龄(岁)	30.86±6.61	31.64±6.96	0.488	0.627
孕前 BMI(kg/m ²)	22.41±4.26	23.11±4.48	0.680	0.499
PE 家族史	10(27.03)	14(40.00)	1.362	0.243
吸烟史	8(21.62)	10(28.57)	0.463	0.496
饮酒史	9(24.32)	12(34.29)	0.864	0.353
孕期增重(kg)	18.65±3.85	20.37±5.16	1.609	0.112
收缩压(mmHg)	132.58±15.97	152.62±18.82	4.881	<0.001
舒张压(mmHg)	92.43±10.34	108.37±13.65	5.605	<0.001
尿蛋白(g/24h)	2.38±0.38	2.67±0.42	3.075	0.003
孕次(次)	2.16±0.27	2.31±0.41	1.843	0.070
产次(次)	0.51±0.08	0.54±0.10	1.496	0.139

2.3 影响重度 PE 发生的多因素 Logistic 回归分析

以病情是否发展为重度 PE 为因变量(是=1,否=0),以尿蛋白、收缩压、舒张压、PI、RI、S/D 的实

测值为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,尿蛋白、PI、RI、S/D 均为影响重度 PE 发生的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响重度 PE 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of severe PE

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
尿蛋白	0.802	0.234	11.760	0.001	2.231	1.410~3.529
收缩压	0.568	0.308	3.396	0.065	1.764	0.965~3.226
舒张压	0.453	0.271	2.794	0.095	1.573	0.925~2.676
PI	0.680	0.196	12.021	0.001	1.973	1.344~2.897
RI	0.769	0.206	13.925	<0.001	2.157	1.440~3.230
S/D	0.669	0.214	9.769	0.002	1.952	1.283~2.969

2.4 重度 PE 组和轻度 PE 组及对照组的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA 和 TNF- α mRNA 表达水平的对比

重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度 PE 组与对照组、轻度 PE 组与对照组、重度 PE 组与轻度 PE 组的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组的产后胎盘组织中 PARP-1 mRNA 和 TNF- α mRNA 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of PARP-1 mRNA and TNF- α mRNA expression levels in postpartum placental tissues of patients in the severe PE group, mild PE group, and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	PARP-1 mRNA	TNF- α mRNA
重度 PE 组	35	1.69 $\pm$ 0.44	1.93 $\pm$ 0.55
轻度 PE 组	37	1.26 $\pm$ 0.28	1.64 $\pm$ 0.42
对照组	41	1.01 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.21
F		47.129	48.561
P		<0.001	<0.001
t ₁		13.653	13.523
P ₁		<0.05	<0.05
t ₂		5.094	9.302
P ₂		<0.05	<0.05
t ₃		8.426	4.253
P ₃		<0.05	<0.05

注:F、P 为重度 PE 组与轻度 PE 组及对照组的比较;t₁、P₁ 为重度 PE 组与对照组的比较,t₂、P₂ 为轻度 PE 组与对照组的比较,t₃、P₃ 为重度 PE 组与轻度 PE 组的比较。

2.5 重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达的相关性分析

采用 Pearson 法进行相关性分析,结果显示,重度 PE 组患者孕期子宫动脉血流动力学指标 PI、RI 及 S/D 与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达均呈正相关($P<0.05$),见表 5。

表 5 重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达的相关性

Table 5 Correlation between uterine artery hemodynamic parameters during pregnancy and expression of PARP-1 and TNF- α in postpartum placental tissue in patients with severe PE

项目	子宫动脉血流动力学指标		
	PI	RI	S/D
PARP-1			
r	0.549	0.513	0.662
P	0.001	0.006	<0.001
TNF- α			
r	0.653	0.593	0.529
P	<0.001	<0.001	0.004

3 讨论

3.1 重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标的变化及临床意义

PE 是一种妊娠期特有的疾病,是孕产妇围产期发病和死亡的主要原因之一,且患有 PE 的妇女未来罹患心血管疾病和发生急性事件的风险明显增加^[11]。一般认为,妊娠早期螺旋动脉重塑不足是导致 PE 的原因,滋养层细胞侵袭不足、胎盘血管发育异常,以及由此导致的胎盘灌注不足已被认为与 PE

的病理学有关^[12]。有研究表明,许多炎症和血管活性因子在PE的发生及发展中起着关键作用^[13]。另有研究表明,子宫动脉血流动力学指标PI、RI及S/D的动态变化能够反映胎盘质量,且能够评估子宫动脉阻力的敏感性,并能预测PE的发生,与新生儿情况密切相关;该研究还发现,PE患者的PI、RI及S/D均显著高于对照组^[4]。Yu等^[14]研究发现,RI超过0.58表明血流阻力增加,有PE发生的风险。本研究显示,重度PE组患者的孕期子宫动脉血流动力学指标PI、RI及S/D均明显高于轻度PE组和对照组。这提示孕期子宫动脉血流动力学指标与患者疾病的发生及发展有关,且能够反映患者病情的严重程度。本研究显示,重度PE组患者的收缩压、舒张压及尿蛋白均明显高于轻度PE组,通过多因素Logistic回归分析发现,尿蛋白、PI、RI、S/D均为影响重度PE发生的独立危险因素。这一结果再次表明PE患者病情严重程度能够通过孕期子宫动脉血流动力学指标得到体现。

3.2 PARP-1 和 TNF- α 在 PE 相关疾病中的表达

PARP-1是目前研究最为广泛的PARP超家族中的核酶,其具有促进DNA复制过程中修复损伤的功能,另一方面,PARP-1过度表达会导致大量DNA断裂,并引发内在的PARP-1依赖性细胞死亡程序,即不同的神经和非神经疾病^[15]。有研究显示,PARP-1参与了炎症过程的调控,在功能上与重要的转录因子相关,并导致多种慢性炎症性疾病的发生^[16]。Pazzaglia等^[6]研究发现,在缺血再灌注损伤疾病中,DNA损伤不断累积,并导致退行性过程,从而诱导PARP-1的活化表达。TNF- α 是一种炎性细胞因子,已被确定为炎症反应的主要调节因子,并参与了一些炎症、神经、心血管、肺和自身免疫性等疾病的发病机制^[17];其可通过核转录因子- κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)通路发出信号,触发一系列炎症分子的异常释放(包括其他细胞因子和趋化因子),调节炎性和存活基因的表达^[18]。朱宇等^[19]研究表明,PE患者胎盘组织中TNF- α 呈高表达,且重度PE组患者的TNF- α 表达均明显高于轻度PE组和空白对照组,并可作为临床治疗的靶点。

3.3 重度 PE 患者孕期子宫动脉血流动力学指标与产后胎盘组织中 PARP-1 和 TNF- α 表达关系

本研究显示,重度PE组患者产后胎盘组织中PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA表达水平均明显高于轻度PE组和对照组。这一结果提示,患者胎盘组织中PARP-1、TNF- α 表达与PE的发生及发展密切相关。本研究显示,随着病情的加重,孕期子宫动脉血流动力学指标PI、RI及S/D逐渐升高,并且产后胎盘组织中的PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA表达水平逐渐上升。推测患者胎盘组织中PARP-1的异常表达可能是由于不断累积的DNA损伤激活了修复机制,诱导PARP-1过度活化,大量消耗三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),从而促进炎症反应,导致疾病的发生^[6]。TNF- α 的表达上调可能会激活各种炎症信号通路,进而促使炎症因子的过度表达,引起炎症反应的发生,干扰了螺旋动脉的正常形成,造成胎盘血管发育异常、胎盘缺氧,影响产妇和新生儿的生命安全^[13,19]。另外,本研究显示,重度PE组患者孕期子宫动脉血流动力学指标PI、RI及S/D与产后胎盘组织中PARP-1、TNF- α 表达均呈正相关。这一结果提示患者孕期子宫动脉血流动力学指标可能与产后胎盘组织中PARP-1 mRNA、TNF- α mRNA表达水平有关,推测其异常升高可能会增加PE患者体内炎症水平,诱导炎症因子大量表达,影响滋养层细胞功能,导致子宫螺旋动脉的重铸过程受限,影响了子宫动脉血流动力学指标,造成胎盘血流灌注不足,胎儿宫内发育受限,进而促使疾病的发生及发展^[19-21]。

综上所述,PE患者孕期子宫动脉血流动力学指标与疾病的发生及发展密切相关,且与患者胎盘组织中PARP-1、TNF- α 表达均呈正相关。两者均为诊断PE的发生及发展提供了一定的依据和指导。本研究不足之处为样本量较少,PARP-1、TNF- α 共同导致PE发生的具体作用机制尚不清楚,因此还需加大样本量进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Helmo F R, Lopes A M M, Carneiro A C D M, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(1): 7-14.

- [2] Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, et al. Preeclampsia: pathophysiology and management [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(2):101975.
- [3] Lee S, Shin J, Kim J S, et al. Targeting TBK1 attenuates LPS-induced NLRP3 inflammasome activation by regulating of mTORC1 pathways in trophoblasts [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:743700.
- [4] 颜露春, 朱广源, 李小林, 等. 子痫前期孕妇外周血 sFlt-1、PIGF、PP-13、sEng 的表达及其与子宫动脉血流的相关性研究 [J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(3):237-240.
- [5] Edwards A D, Marecki J C, Byrd A K, et al. G-Quadruplex loops regulate PARP-1 enzymatic activation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(1):416-431.
- [6] Pazzaglia S, Pioli C. Multifaceted role of PARP-1 in DNA repair and inflammation: pathological and therapeutic implications in cancer and non-cancer diseases [J]. *Cells*, 2019, 9(1):41.
- [7] Song Y, Jo S, Chung J Y, et al. RNA interference-mediated suppression of TNF- α converting enzyme as an alternative anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2021, 330:1300-1312.
- [8] Koper-Lenkiewicz O M, Sutkowska K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF- α) single nucleotide polymorphisms in rheumatoid arthritis-a literature review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2106.
- [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] 杨怡珂, 漆洪波. 美国妇产科医师学会 (ACOG) “妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读 (第一部分) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(8):895-899.
- [11] 王小凤, 韩程成, 康瑛, 等. CircPAPPA、miR-3127-5p 表达与子痫前期妊娠结局的相关性分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(3):35-40.
- [12] Chen H, Meng T, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 is downregulated in preeclampsia and regulates proliferation, apoptosis, migration and invasion of JEG-3 trophoblast cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10):12718-12727.
- [13] Jin J, Gao L, Zou X, et al. Gut dysbiosis promotes preeclampsia by regulating macrophages and trophoblasts [J]. *Circ Res*, 2022, 131(6):492-506.
- [14] Yu N, Cui H, Chen X, et al. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(3):358-361.
- [15] Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 81:102651.
- [16] Gao Y, Bai L, Zhou W, et al. PARP-1-regulated TNF- α expression in the dorsal root ganglia and spinal dorsal horn contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rats [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88:482-496.
- [17] Li K, Qiu H, Yan J, et al. The involvement of TNF- α and TNF- β as proinflammatory cytokines in lymphocyte-mediated adaptive immunity of Nile tilapia by initiating apoptosis [J]. *Dev Comp Immunol*, 2021, 115:103884.
- [18] Woznicki J A, Saini N, Flood P, et al. TNF- α synergises with IFN- γ to induce caspase-8-JAK1/2-STAT1-dependent death of intestinal epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):864.
- [19] 朱宇, 王素萍, 史彦涛, 等. TNF- α 、COX-2 及 CXCL12 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(11):2608-2611.
- [20] Zhang D, Hu X, Li J, et al. DNA damage-induced PARP1 activation confers cardiomyocyte dysfunction through NAD⁺ depletion in experimental atrial fibrillation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1307.
- [21] 庄万祝, 戚怀钻, 张果, 等. 早发重度子痫前期患者子宫动脉血流动态监测对胎儿生长受限的预测效能 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(5):526-527.
- [专业责任编辑: 李春芳]
[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 冯佳圆]