

妊娠期高血压疾病患者血清纤维胶凝蛋白3和免疫补体表达水平与预后的相关性研究

赵 聪,朱志敏,赵 芳,宋洋洋,王婷婷,杨春红

(保定市妇幼保健院妇产科,河北 保定 071000)

[摘要]目的 探讨妊娠期高血压疾病患者血清纤维胶凝蛋白3(ficolin-3)与免疫补体表达水平及其对妊娠结局的影响,为临床治疗和病情监测提供参考依据。方法 选择2019年1月至2023年1月在我院进行常规产检的517例孕妇作为研究对象,根据妊娠期间是否发生妊娠期高血压疾病,分为妊娠期高血压组($n=94$),子痫前期组($n=38$),以及无妊娠期高血压疾病组(对照组)($n=385$);妊娠期高血压疾病孕妇依据妊娠结局分为不良妊娠结局组和正常妊娠结局组。测定并比较各组血清 ficolin-3 与免疫补体(C3、C4)表达水平。采用 Pearson 相关性分析血清 ficolin-3 与补体 C3、C4 表达之间的相关性;采用 Spearman 相关性分析上述指标与不良妊娠结局的相关性;通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ficolin-3 对不良妊娠结局的诊断价值。结果 子痫前期组分娩孕周小于妊娠期高血压组及对照组(F 值为33.565, $P<0.001$),且分娩前平均动脉压高于妊娠期高血压组及对照组(F 值为478.620, $P<0.001$);子痫前期组 ficolin-3 水平显著高于妊娠期高血压组及对照组,且妊娠期高血压组显著高于对照组(F 值为55.171, $P<0.05$);子痫前期组补体(C3、C4)表达水平也显著高于妊娠期高血压组及对照组,且妊娠期高血压组显著高于对照组(F 值分别为160.568、333.316,均 $P<0.05$)。妊娠期高血压疾病孕妇中:Pearson 相关性分析显示,血清 ficolin-3 与补体 C3、C4 均呈正相关性($r=0.598、0.524,P<0.05$);正常妊娠结局组孕妇的血清 ficolin-3,补体(C3、C4)表达水平均低于不良妊娠结局组孕妇(t 值分别为8.350、8.226、14.103, $P<0.05$);Spearman 相关性分析显示,血清 ficolin-3 表达水平与新生儿不良妊娠结局呈正相关性($r=0.538,P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示血清 ficolin-3 以 $12.65\mu\text{g/mL}$ 为截断值时,诊断不良结局的灵敏度为82.14%,特异度为73.68%,ROC 曲线下面积为0.816(95%CI:0.768~0.864)。结论 妊娠期高血压疾病患者血清 ficolin-3、免疫补体 C3、C4 与不良妊娠结局存在密切关系,可作为预测不良妊娠结局发生的潜在标志物。

[关键词]妊娠期高血压;纤维胶凝蛋白3;免疫补体;妊娠结局;相关性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.08.008

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)08-0049-05

Correlations between expression levels of ficolin-3 and immune complements in serum of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy and prognosis of the disease

ZHAO Cong, ZHU Zhimin, ZHAO Fang, SONG Yangyang, WANG Tingting, YANG Chunhong
(Baoding Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze correlations of expression levels of ficolin-3 and immune complements in serum of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP) with prognosis of the disease, so as to provide reference basis for treatment and monitoring of the disease in clinic. **Methods** 517 pregnant women who received routine prenatal examination in our hospital from January 2019 to January 2023 were selected as study subjects. According to whether the pregnant woman had HDCP or not, they were divided into HDCP group ($n=94$), preeclampsia group ($n=38$), and non-HDCP group (control group, $n=385$). Again, the pregnant women with HDCP were divided into adverse pregnancy outcome group and normal pregnancy outcome group according to pregnancy outcome of the pregnant woman. The expression levels of serum ficolin-3 and immune complements (C3, C4) were detected and compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze correlations between serum ficolin-3 and serum immune compliments (C3, C4). Spearman correlation analysis was used to analyze correlations of ficolin-3 and immune compliments C3, C4 with adverse pregnancy outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze diagnostic value of serum ficolin-3 for adverse pregnancy outcome. **Results** The gestational week at delivery of the patients in the preeclampsia group was lesser than that those in the HDCP group and the control group ($F=33.565, P<0.001$), while the mean arterial pressure before delivery was higher than those in the HDCP group and the control group ($F=478.620, P<0.001$). The

[收稿日期]2024-01-08

[基金项目]保定市科技计划项目(2041ZF136)

[作者简介]赵 聪(1983—),主治医师,主要从事高危妊娠相关研究。

[通讯作者]杨春红,主任医师。

serum ficolin-3 and complements (C3,C4) levels of the patients in the preeclampsia group were significantly higher than those in the HDCP group and the control group, and the serum ficolin-3 and complements (C3,C4) levels in the HDCP group were significantly higher than those in the control group (for ficolin-3: $F=55.171, P<0.05$; for compliment C3: $F=160.568, P<0.05$; for compliment C4: $F=333.316, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that in the HDCP group, the serum ficolin-3 level was positively correlated with serum compliments C3, C4 levels ($r=0.598$ and 0.524 respectively, both $P<0.05$). Adverse pregnancy outcomes occurred in 56 of 132 pregnant women with HDCP. And the serum levels of ficolin-3, compliments C3, C4 of the patients in the normal pregnancy outcome group were significantly lower than those in the adverse pregnancy outcome group ($t=8.350, 8.226$ and 14.103 respectively, all $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum ficolin-3 expression level was positively correlated with neonatal adverse pregnancy outcomes and maternal adverse pregnancy outcomes ($r=0.538$ and 0.547 respectively, both $P<0.05$). ROC curve analysis showed that when the cut-off value of the serum ficolin-3 level was $12.65\mu\text{g/mL}$, the sensitivity of serum ficolin-3 for diagnosing adverse outcomes was 82.14% , the specificity was 73.68% , and the area under the ROC curve was 0.816 ($95\%CI: 0.768-0.864$). **Conclusion** In patients with HDCP, the serum ficolin-3 and compliments C3, C4 are closely correlated with adverse pregnancy outcomes, so these two indexes can be used as potential markers for predicting occurrence of adverse pregnancy outcomes in mothers and infants.

[Key words] hypertensive disorder complicating pregnancy; fibrin-3; immune complement; pregnancy outcome; correlation

妊娠期高血压疾病是女性孕期特有的疾病之一,包括妊娠期高血压、子痫、子痫前期以及慢性高血压合并妊娠,病情进展迅速且并发症较多,可危及母体及胎儿生命安全^[1]。尽管目前关于妊娠期高血压疾病的研究逐年增加,但该疾病的发病机制仍未完全揭示。遗传因素、血管内皮损伤、氧化应激以及胎盘缺血均是影响妊娠期高血压疾病发生发展的重要病因,且多种细胞因子参与该疾病的发生发展^[2-3]。纤维胶凝蛋白 3(ficolin-3)可通过甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)途径而作用于相关丝氨酸蛋白酶,进而激活补体系统,并参与原发性高血压的病理过程^[4]。免疫补体 C3、C4 在调控高血压病程中发挥重要作用,既往研究发现补体 C3 与高血压患者的血压值呈正相关性,可诱导血管平滑肌收缩进而参与动脉流动阻力增加的病理过程,最终升高机体血压^[5]。目前,关于 ficolin-3,补体 C3、C4 在妊娠高血压疾病中的表达情况及其与疾病预后的相互关系尚不明确。因此,本研究旨在分析妊娠期高血压疾病产妇中 ficolin-3 与补体 C3、C4 的相关性,以及 ficolin-3 对妊娠结局的影响,为临床治疗和病情监测提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择 2019 年 1 月至 2023 年 1 月在我院进行常规产检的 517 例孕妇作为研究对象,根据妊娠期间是否发生妊娠期高血压疾病,分为妊娠期高

血压组($n=94$),子痫前期组($n=38$),以及无妊娠期高血压疾病组即对照组($n=385$)。

研究对象的纳入标准为:①妊娠期高血压患者符合妊娠期高血压诊断标准:符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中的诊断标准^[6],妊娠 20 周后首次出现高血压,收缩压、舒张压分别 $\geq 140\text{mmHg}$ 、 90mmHg ,尿蛋白检测阴性。子痫前期患者符合子痫前期诊断标准^[6]:收缩压、舒张压分别 $\geq 140\text{mmHg}$ 、 90mmHg ,且 24h 尿蛋白 $\geq 300\text{mg}$;②孕前、孕期检查以及分娩均于我院完成;③单胎妊娠初产妇。排除标准:孕前存在糖尿病、高血压、自身免疫性疾病等疾病史。所有研究对象均签署知情同意书,本研究获得我院伦理委员会批准。

最终将妊娠期高血压疾病组产妇是否发生不良妊娠结局分为正常妊娠结局组($n=76$)和不良妊娠结局组($n=56$)。

1.2 血清纤维胶凝蛋白 3(ficolin-3)表达与免疫补体水平检测

于孕 10~12 周清晨空腹采集孕妇静脉血 3mL,室温静置 1h,3 500r/min 离心 10min,取血清保存于一 20°C 待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 ficolin-3 水平,采用散射比浊法测定补体(C3、C4)水平。

所用到的仪器及试剂包括:热电 FC 酶标仪(赛默飞, Multiskan FC); 散射比浊分析仪(诺尔曼, NORMAN 1); ficolin-3 检测试剂盒(Abcam 公司),补体(C3、C4)检测试剂盒(中山标佳生物科技有限公司)。

1.3 研究结局

观察患有妊娠期高血压疾病孕产妇不良妊娠结局的情况,不良妊娠结局包括胎儿窘迫、胎儿生长受限、新生儿窒息、胎死宫内等。

1.4 统计分析方法

计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验和方差分析;采用 Pearson 相关性分析血清 ficolin-3 与 C3、C4 水平的相关性;采用 Spearman 相关性分析血清 ficolin-3 与 C3、C4 水平与不良妊娠结局相关性;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 ficolin-3 对不良妊娠结局的预估价值,并采用 Hanley-McNeil 方法计算 ROC 曲线下面积。所有统计分析采用 SPSS 23.0 完成,以 $P < 0.05$ 表示

差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间一般资料比较

妊娠期高血压组最终共纳入 94 例患者,确诊妊娠高血压的平均孕周为 (35.29 ± 2.33) 周;子痫前期组最终共纳入 38 例患者,确诊子痫前期的平均孕周为 (33.52 ± 3.46) 周;对照组最终共纳入 385 例孕妇。三组孕妇的年龄、产前体质指数(body mass index, BMI)、孕次、产次比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),子痫前期组分娩孕周小于妊娠期高血压组及对照组(F 值为 33.565, $P < 0.001$),且分娩前平均动脉压高于妊娠期高血压组及对照组(F 值为 478.620, $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 三组间一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information of the pregnant women among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

变量	对照组(n=385)	妊娠期高血压组(n=94)	子痫前期组(n=38)	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	28.01±3.21	27.25±3.12	27.25±3.12	2.794	0.06
产前 BMI(Kg/m ²)	28.94±2.63	29.23±2.55	29.48±2.46	1.075	0.34
孕次(次)	2.38±0.86	2.23±0.77	2.14±0.82	2.302	0.10
产次(次)	1.39±0.41	1.43±0.35	1.54±0.42	2.594	0.08
分娩孕周(周)	38.49±1.36 ^b	38.19±1.37 ^{ab}	36.59±1.48 ^a	33.565	<0.001
分娩前动脉压(mmHg)	95.43±5.56 ^b	109.79±4.46 ^{ab}	116.86±5.68 ^a	478.620	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与子痫组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 三组血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平比较

三组血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平比较差异有统计学意义,其中子痫前期组 ficolin-3 水平显著高于妊娠期高血压组及对照组,且妊娠期高血

压组显著高于对照组(F 值为 55.171, $P < 0.05$)。同样,子痫前期组补体(C3、C4)表达水平也显著高于妊娠期高血压组及对照组,且妊娠期高血压组显著高于对照组(F 值分别为 160.568、333.316,均 $P < 0.05$)见表 2。

表 2 三组血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of expression levels of serum ficolin-3, complements (C3, C4) among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=385)	妊娠期高血压组(n=94)	子痫前期组(n=38)	<i>F</i>	<i>P</i>
ficolin-3($\mu\text{g/mL}$)	9.61±3.25 ^b	12.25±3.42 ^{ab}	14.76±4.73 ^a	55.171	<0.001
C3(g/L)	1.04±0.13 ^b	1.23±0.15 ^{ab}	1.38±0.16 ^a	160.568	<0.001
C4(g/L)	0.23±0.05 ^b	0.32±0.06 ^{ab}	0.44±0.07 ^a	333.316	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与子痫前期组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 妊娠期高血压疾病患者血清 ficolin-3 与补体(C3、C4)相关性分析

Pearson 相关性分析显示,在妊娠期高血压疾病患者中,血清 ficolin-3 表达与补体 C3、C4 表达均

呈正相关性($r = 0.598、0.524, P < 0.05$)。

2.4 不同妊娠结局孕产妇的血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平比较

在 132 例妊娠期高血压疾病孕产妇中,其中 56

例发生不良妊娠结局,其中胎儿窘迫 22 例、胎儿生长受限 18 例、新生儿窒息 14 例、胎死宫内 2 例。正常妊娠结局组产妇的血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平均低于不良妊娠结局产妇(t 值分别为 8.350、8.226、14.103, $P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同妊娠结局孕产妇的血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of maternal serum ficolin-3, complements (C3,C4) expression levels between the two pregnancy outcome groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常妊娠结局组 (n=76)	不良妊娠结局组 (n=56)	t	P
ficolin-3($\mu\text{g/mL}$)	11.36 $\pm$ 3.86	16.97 $\pm$ 3.75	8.350	<0.001
C3(g/L)	1.22 $\pm$ 0.15	1.45 $\pm$ 0.17	8.226	<0.001
C4(g/L)	0.32 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.07	14.103	<0.001

2.5 血清 ficolin-3 水平与不良妊娠结局的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,血清 ficolin-3 与新生儿不良妊娠结局呈正相关性($r=0.538$, $P < 0.001$)。

2.6 血清 ficolin-3 诊断不良妊娠结局的 ROC 分析

血清 ficolin-3 以 12.65 $\mu\text{g/mL}$ 为诊断截断值时,诊断不良妊娠结局的灵敏度为 82.14%,特异度为 73.68%,ROC 曲线下面积为 0.816 (95% CI: 0.768~0.864),见图 1。

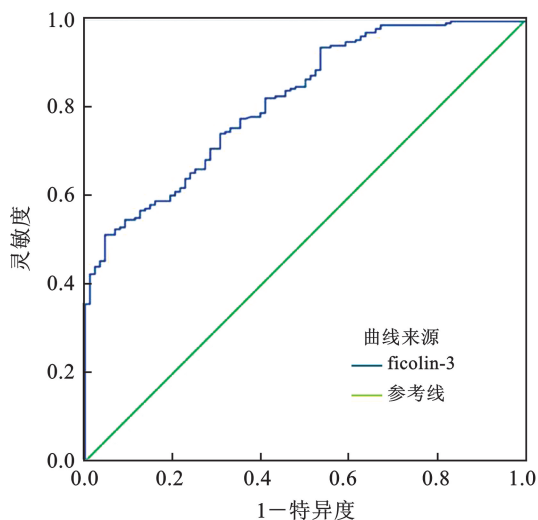


图 1 血清 ficolin-3 诊断母婴不良结局 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of serum ficolin-3 for diagnosing adverse maternal and infantile outcomes

3 讨论

3.1 Ficolin-3 及补体 C3、C4 对妊娠期高血压疾病的影响机制

妊娠期高血压疾病多发生于妊娠中晚期,可引起胎儿窘迫、胎儿生长受限、新生儿窒息甚至死亡^[7-8],一旦发展为子痫前期,可能需要适时终止妊娠,给孕妇及其家庭带来沉重影响^[9]。

基础研究表明体液免疫中的补体参与原发性高血压的生理病理过程,补体可能调控高血压患者血管结构和功能改变以及升高血压,进而诱导高血压的发生发展^[10]。补体系统的激活过程主要包括甘露糖结合凝集素途径、经典途径以及旁路途径,其中甘露糖结合凝集素途径最为重要,补体 C3、C4 是甘露糖结合凝集素途径的中间物质,其被激活后可产生 C3b、C3a 等物质而引起血管平滑肌收缩,在高血压病程中可能起着重要作用^[11]。Ficolin 属于凝集素家族蛋白,在补体系统中发挥激活因子的作用, Ficolin-3 通过激活补体而参与原发性高血压的发展^[12]。Ficolin-3 通过作用于甘露糖结合凝集素而激活补体系统,诱导补体(C3、C4)的表达,进而诱导炎症细胞聚集,引起肥大细胞脱颗粒,并增加血管通透性以及诱导血管平滑肌收缩最终升高血压^[13]。

3.2 Ficolin-3 及补体 C3、C4 表达与妊娠期高血压疾病的相关性

本研究结果显示,血清 ficolin-3、补体 C3、C4 与妊娠期高血压疾病的发生密切相关,且随着疾病严重程度的增加,表达水平呈增加趋势,提示血清 ficolin-3、C3、C4 可一定程度反映疾病进展。同时血清 ficolin-3 表达与 C3、C4 呈正相关性。既往研究中发现,血清 ficolin-3、补体 C3、C4 水平在高血压患者中呈现高表达状态,并且与血压水平及高血压病程呈正相关^[14]。本研究结果揭示血清 ficolin-3、补体 C3、C4 水平亦与妊娠期高血压疾病的发展有关,且高水平 ficolin-3 可能通过上调补体 C3、C4 水平,进一步加剧妊娠期高血压进展,增加子痫前期发生风险。补体 C3 表达异常升高能通过促进血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的释放而增加心肌收缩以及动脉平滑肌收缩,使得血压升高^[15]。临床观察中也发现子痫前期患者血浆中 C3 补体通路信号分子上调,也与本文结果相符^[16]。推测可能通过补体

活化能损伤血管内皮,增加血管通透性,参与妊娠期高血压疾病的发生发展过程。

3.3 Ficolin-3 与不良妊娠结局的相关性

本研究发现 132 例妊娠期高血压疾病产妇中共 56 例发生不良妊娠结局,与既往国内研究报道相近^[17]。进一步分析发现正常妊娠结局产妇的血清 ficolin-3,补体(C3、C4)表达水平均低于不良妊娠结局产妇,且血清 ficolin-3、补体(C3、C4)表达水平与新生儿不良妊娠结局呈正相关性。血清 ficolin-3 及补体(C3、C4)水平增加诱导血压升高,长期异常血压高于临界值易诱发不良滋养层入侵,增加血管阻力,降低胎盘灌注,干扰胎盘营养输送和废物排泄,并引起缺氧以及激活氧化应激,导致胎盘形成不良,增加不良妊娠结局风险^[18]。

综上所述,妊娠期高血压疾病患者血清 ficolin-3 与免疫补体 C3、C4 表达水平均异常升高,指标间存在显著正相关性,且均与不良妊娠结局存在密切关系,可作为妊娠期高血压疾病患者妊娠不良结局评估的潜在标志物。本研究存在一定的局限性,血清 ficolin-3、补体(C3、C4)水平随着孕周的变化处于动态变化中,应进一步连续监测其变化规律并分析其与疾病进展的相关性,从而充分探讨其对于不良预后的评估价值。

[参考文献]

[1]王琪,李平,张卫社.妊娠期高血压疾病的管理进展[J].实用妇产科杂志,2023,39(10):756-759.
[2]胡敏慧,刘瑞霞,赵蓉等.妊娠期亚临床甲状腺功能减退症与妊娠期高血压疾病关系的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2023,50(6):679-683.
[3]Sutton A L M, Harper L M, Tita A T N. Hypertensive disorders in pregnancy[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45(2): 333-347.
[4]Jarlhelt I, Pilely K, Clausen J B, et al. Circulating Ficolin-2 and Ficolin-3 Form Heterocomplexes[J]. J Immunol, 2020, 204(7): 1919-1928.
[5]莫淑婷.妊娠期高血压疾病与细胞因子及补体的相关性分析[J].中国医学工程,2021,29(3):119-121.
[6]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].中华妇产科杂志,2015,

50(10):721-728.

[7]Wilkerson R G, Ogunbodede A C. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. Emerg Med Clin North Am, 2019, 37(2): 301-316.
[8]符淑君.妊娠期高血压疾病对高龄产妇妊娠结局的影响[J].中国全科医学,2020,23(S1):165-167.
[9]Kametas N A, Nzelu D, Nicolaides K H. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2022, 226(2S): S1182-S1195.
[10]王飞,谢启海,陈霞,等.纤维蛋白胶凝素-3、血浆肾素活性、尿酸检测对原发性高血压颈动脉粥样硬化诊断价值研究[J].临床军医杂志,2019,47(12):1393-1394,1399.
[11]Chen L, Fukuda N, Matsumoto T, et al. Role of complement 3 in the pathogenesis of hypertension[J]. Hypertens Res, 2020, 43(4): 255-262.
[12]曹洁琼,裴晓艳,胡红艳等.血清纤维蛋白胶凝素-3水平与2型糖尿病并发周围神经病变关系的研究[J].中华全科医学,2022,20(4):570-573.
[13]Belmonte B, Mangogna A, Gulino A, et al. Distinct Roles of Classical and Lectin Pathways of Complement in Preeclamptic Placentae[J]. Front Immunol, 2022, 13: 882298.
[14]王泰蓉,李燕,汤宜婷,等.原发性高血压患者补体 C3 水平与血管结构和功能的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2011,10(9):644-646.
[15]周正欣,韦兴健,谢蕙霞,等.补体系统在妊娠相关疾病中的研究进展[J].实用医院临床杂志,2023,20(2):169-173.
[16]吕靖,冯泰山,阿衣古丽·斯马依力. IgG 和补体 C3 联合子宫动脉血流在高危孕妇产前诊断中的临床应用研究[J].中国妇幼保健,2023,38(4):751-754.
[17]柏璐,白淑芳,卓娜,等.西安地区建档建册孕妇高危因素及妊娠结局调查[J].华南预防医学,2022,48(12):1492-1495,1499.
[18]Burwick R M, Feinberg B B. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1059-S1070.

[专业责任编辑:李春芳]

[中文编辑:冯佳圆;英文编辑:杨周岐]