

血清 sFlt-1、TRAF6 与子痫前期病情进展及不良妊娠结局的关联研究

何战强¹, 董艳邴¹, 周琳娜²

1. 驻马店市第一人民医院妇产科, 驻马店 463800; 2. 河南科技大学第一附属医院产科, 洛阳 471000

摘要 目的 观察血清可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 与子痫前期患者病情进展及不良妊娠结局的关联。方法 选取 128 例子痫前期患者的病例资料, 分别列为预后不良组 (38 例) 和预后良好组 (90 例), 归纳子痫前期患者发生不良妊娠结局的危险因素。验证血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期患者不良妊娠结局发生风险的预测价值。结果 TRAF6 与 SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D 正相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 年龄、BMI 指数、合并 GDM、SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D、sFlt-1、TRAF6 为子痫前期患者发生不良妊娠结局的危险因素。血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期不良妊娠结局的预测灵敏度、特异度均较高 ($AUC = 0.863, 0.861$)。结论 动态监测 sFlt-1、TRAF6 能实现对患者不良妊娠结局发生风险的早期预测。

关键词: 子痫前期; 病情进展; 不良妊娠结局; 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6

中图分类号: R71

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)05-0131-07

Association between serum sFlt-1, TRAF6 and the progression of preeclampsia and adverse pregnancy outcomes

HE Zhanqiang¹, DONG Yanli¹, ZHOU Linna²

1. Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Zhumadian, Zhumadian 463800, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Henan University of Science and Technology First Affiliated Hospital, Luoyang 471000, China)

Abstract **Objective** To observe the association between serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1), tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6) and disease progression and adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia. **Methods** 128 patients with preeclampsia were selected as the poor prognosis group (38 cases) and good prognosis group (90 cases), and summarized the risk factors for adverse pregnancy outcomes in preeclampsia patients. Verify the predictive

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ2021002173)。

第一作者: 何战强, 本科, 主管护师, 研究方向: 妇产科相关疾病, hezhanqiang12p@163.com。

value of serum sFlt-1 and TRAF6 for the risk of adverse pregnancy outcomes in preeclampsia patients.

Results TRAF 6 was positively associated with SBP, DBP, UTP, PI, RI, S/D, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Age, BMI index, combined GDM, SBP, DBP, UTP, PI, RI, S/D, sFlt-1, and TRAF 6 were risk factors for adverse pregnancy outcomes in preeclamptic patients. Serum sFlt-1 and TRAF 6 had high sensitivity and specificity for predicting adverse pregnancy outcome in preeclampsia ($AUC = 0.863, 0.861$). **Conclusion** Dynamic monitoring of sFlt-1 and TRAF6 can achieve early prediction of the risk of adverse pregnancy outcomes in patients.

Keywords: preeclampsia; progressive disease; adverse pregnancy outcomes; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; tumor necrosis factor receptor-related factor 6

子痫前期为妊娠期高血压的常见发病类型,此类患者既往无高血压病史,其新发高血压及蛋白尿症状通常在妊娠 20 周以后发生。此类患者病情可呈进行性发展,若未及时干预或会对母婴生命安全造成严重威胁^[1-2]。目前临床主要将血压水平及 24 h 尿蛋白定量(UTP)作为诊断子痫前期的重要依据。随病情进展,子痫前期产妇还会出现不同程度的子宫血流动力学紊乱,因此,定期对子痫前期患者实施子宫血流超声检查也是实现对其病情进展情况的客观评估^[3-4]。可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)对胎盘滋养细胞及内皮细胞均有独特调节能力,可通过增加内皮细胞表达量而参与子痫前期的发生、进展;肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)为一种可参与多种病理、生理过程的泛素 E3 连接酶,对胎盘滋养层细胞的增殖及侵袭能力生物学行为均有一定调控作用^[5-6]。本次研究旨在分析血清 sFlt-1、TRAF6 与子痫前期患者病情进展的关联,及对不良妊娠结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 资料收集

从驻马店市第一人民医院病历信息库内抽取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月期间 128 例子痫前期患者的一般资料、临床资料,开展回顾性研究,一般资料包括患者年龄、体质指数(BMI)、孕周、产次、是否为单胎妊娠、合并症[妊娠期糖尿病(GDM)、免疫系统疾病、甲状腺功能减退],临床资料包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、24 h 尿蛋白定量(UTP)、子

宫动脉血流动力学指标[子宫动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)收缩期峰值及舒张末期流速之比(S/D)]以及血清 sFlt-1、TRAF6。依据是否发生不良妊娠结局将入组患者分别列为预后不良组(38 例)和预后良好组(90 例),不良妊娠结局包括 HELLP 综合征、肾衰竭、胎儿生长受限、围产儿死亡。本次研究已获得医院伦理委员会批准(ZM1182-2024)。

纳入标准:①入组患者均诊断为子痫前期^[7];②年龄均 ≥ 22 岁;③经血人绒毛促性腺激素检测确认妊娠,经影像学检查确认为宫内妊娠;③临床资料完整可供查阅,且已从医护人员处充分了解研究内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①年龄 > 35 岁的高龄产妇;②合并其他心脑血管病者;③恶性肿瘤者;④临床资料缺失者。

1.2 指标检测

SBP、DBP 等均采用 vTrust 701DH 无创血压监测仪(购自乔联科技股份有限公司)检测,连续测量 3 次后取平均值为最终记录结果;收集患者 24 h 内所有尿液,震荡混匀后经化学分析法检测尿液样本中的蛋白质含量;子宫血流动力学参数均采用 DW-PF522 型全数字彩色多普勒超声诊断仪[购自大为医疗(江苏)有限公司]检测;血清 sFlt-1、TRAF6 均以入组患者清晨空腹时的 5 mL 肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入 EDTA 抗凝剂作抗凝处理后,以转速 3 000 r/min、半径 0.5 cm 离心 3 min 后取上层清液备用;血清 sFlt-1 经酶免法检测,血清 TRAF6 经免疫组化法检测;上述指标的检测时间为患者入院当日。

1.3 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。通过 Pearson 相关性系数检验血清 sFlt-1、TRAF6 与 SBP、DBP、UTP 以及子宫动脉血流动力学指标间的相关性,当 $P<0.05$ 表示二者显著相关, $r<0$ 表示负相关, $0<r<1$ 表示正相关。通过 Logistic 多因素回归分析归纳子痫前期患者发生不良妊娠结局的危险因素, $P<0.05$ 时认为该变量为不良妊娠结局发生的危险因素。通过绘制受试者工作特征曲线

(ROC) 并观察线下面积 (AUC) 验证血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期患者不良妊娠结局发生风险的预测价值,当 $AUC>0.85$ 时表示具有较高预测效能。

2 结果

2.1 子痫前期不良妊娠结局的单因素分析

单因素分析结果显示,预后不良组的年龄、BMI、合并 GDM 占比、SBP 水平、DBP 水平、UTP 水平、PI、RI、S/D、sFlt-1 水平、TRAF6 水平均高于预后良好组 ($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 子痫前期不良妊娠结局的单因素分析

单因素	预后不良组 ($n=38$)	预后良好组 ($n=90$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	32.11±5.46	29.45±3.31	3.386	0.001
BMI 指数(kg/m ²)	28.75±5.33	25.42±5.16	3.304	0.001
孕周(周)	37.72±3.23	38.24±3.15	0.847	0.399
产次				
初产妇	18(47.37)	40(44.44)	0.092	0.761
经产妇	20(52.63)	50(55.56)		
单胎妊娠				
是	15(39.47)	35(38.89)	0.004	0.951
否	23(60.53)	55(61.11)		
合并 GDM				
是	22(57.89)	30(33.33)	6.682	0.010
否	16(42.11)	60(66.67)		
合并免疫系统疾病				
是	13(34.21)	28(31.11)	0.118	0.731
否	25(65.79)	62(68.89)		
合并甲状腺功能减退				
是	14(36.84)	32(35.56)	0.019	0.890
否	24(63.16)	58(64.44)		
SBP(mmHg)	165.33±20.49	151.36±20.41	3.534	0.001
DBP(mmHg)	105.44±20.37	91.22±20.43	3.601	0.001
UTP(g)	5.66±1.45	4.52±1.31	4.357	<0.001
PI	1.56±0.25	1.04±0.32	8.926	<0.001
RI	0.88±0.16	0.52±0.14	12.732	<0.001
S/D	2.46±0.29	1.82±0.37	9.495	<0.001
sFlt-1(pg/mL)	1229.36±200.37	1033.25±200.25	5.061	<0.001
TRAF6 相对表达量	1.41±0.25	1.03±0.22	8.569	<0.001

2.2 血清 sFlt-1、TRAF6 与子痫前期病情进展的相关性分析

经 Perason 相关性系数检验,血清 sFlt-1 与 SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D 正相关 ($P < 0.05$);血清 TRAF6 与 SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D 正相关 ($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 血清 sFlt-1、TRAF6 与子痫前期病情进展的相关性分析

组别	sFlt-1		TRAF6	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SBP	0.352	0.011	0.349	0.023
DBP	0.353	0.013	0.351	0.025
UTP	0.351	0.009	0.348	0.013
PI	0.350	0.012	0.352	0.027
RI	0.347	0.015	0.345	0.026
S/D	0.349	0.014	0.347	0.024

2.3 子痫前期不良妊娠结局的 Logistic 多因素回归分析

结合表 1 结果,对 $P < 0.05$ 的变量分别进行赋值,具体赋值情况如表 3 所示;Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄、BMI 指数、合并 GDM、SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D、sFlt-1、TRAF6 为子痫前期患者发生不良妊娠结局的危险因素,结果如表 4 所示。

表 3 不同变量赋值情况

变量	变量类型	赋值情况
年龄	连续变量	原始值赋值
BMI 指数	连续变量	原始值赋值
合并 GDM	分类变量	是 = 1, 否 = 0
SBP	连续变量	原始值赋值
DBP	连续变量	原始值赋值
UTP	连续变量	原始值赋值
PI	连续变量	原始值赋值
RI	连续变量	原始值赋值
S/D	连续变量	原始值赋值
sFlt-1	连续变量	原始值赋值
TRAF6	连续变量	原始值赋值

表 4 子痫前期不良妊娠结局的 Logistic 多因素回归分析

变量	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄	1.635	0.776	7.255	5.241	0.229~0.955	0.022
BMI 指数	1.425	0.692	6.771	5.536	1.241~9.811	0.021
合并 GDM(是)	1.557	0.811	6.623	5.736	1.211~8.926	0.024
SBP	1.564	0.852	7.336	3.325	1.241~8.926	0.027
DBP	1.521	0.836	7.715	5.274	1.175~7.886	0.016
UTP	1.632	0.416	8.012	6.115	1.221~9.926	0.011
PI	1.561	0.782	7.142	6.255	1.144~9.925	0.025
RI	1.565	0.716	6.914	5.514	1.235~8.995	0.018
S/D	1.645	0.572	7.844	3.411	1.365~5.926	0.013
sFlt-1	1.434	0.718	8.826	5.772	1.231~9.889	0.005
TRAF6	1.625	0.791	8.113	6.033	0.224~0.914	0.009

2.4 血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期不良妊娠结局的预测效能

经 ROC 曲线验证,血清 sFlt-1 对子痫前期不良妊娠结局的预测灵敏度、特异度分别为 83.25%、

79.95%,血清 TRAF6 对子痫前期不良妊娠结局的预测灵敏度、特异度分别为 80.26%、77.45% ($AUC > 0.85$),结果如表 5、图 1 所示。

表 5 血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期不良妊娠结局的预测效能

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC	截断值 pg/mL	P
sFlt-1	83.25	79.95	0.863 (95%CI:0.802~0.905)	1131.31	0.010
TRAF6	80.26	77.45	0.861 (95%CI:0.813~0.912)	1.22	0.014

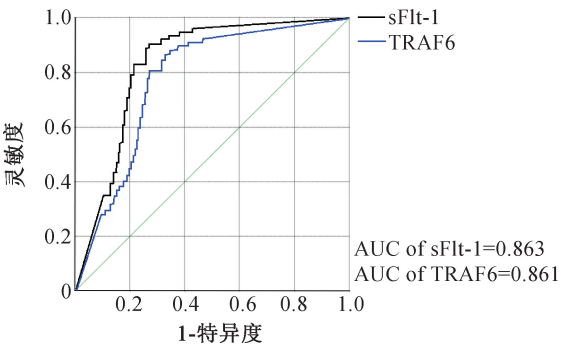


图 1 血清 sFlt-1、TRAF6 对子痫前期不良妊娠结局的预测 ROC 图

3 讨论

子痫前期是一种多因素、多机制、多通路引起的妊娠期合并症,子宫-胎盘血管结构异常导致大量胎盘因子进入母体血液循环,及其诱发的炎症反应及血管内皮损伤为此病公认的发病机制,除此之外,产妇年龄、家族史、合并症及多胎妊娠等也是诱发子痫前期的重要原因^[8-9]。高血压及蛋白尿为子痫前期患者的典型症状,随病情进展,此类患者还可逐步出现全身症状或终末器官衰竭,甚至导致多种不良妊娠结局。早期明确子痫前期发生的危险因素,并预测不良妊娠结局发生风险对指导临床决策并改善患者病情转归均有积极意义^[10-11]。相关研究^[12-13]表明,当孕 20 周以后两次测得 SBP、DBP 高于正常控制范围,且确认 UTP≥3.0g 时即可诊断为子痫前期,在此基础上对患者实施子宫血流超声检查能进一步明确其病情严重程度。但部分子痫前期发病初期可能尚未出现蛋白尿症状,且其血压水平及子宫血流特征仅会在病情发生或发展后才出现明显变化,相关指标或可实现对患者病情的综合评估,但无法实现对不良妊娠结局的早期预测^[14-15]。

本研究通过对不良预后子痫前期患者的一般资

料及临床资料进行单因素分析后结果显示,预后不良组的年龄、BMI、合并 GDM 占比、SBP 水平、DBP 水平、UTP 水平、PI、RI、S/D、sFlt-1 水平、TRAF6 水平均高于预后良好组,提示年龄、BMI 指数、合并 GDM、血压及尿蛋白水平、子宫血流动力学参数以及 sFlt-1、TRAF6 水平均可能对子痫前期患者的妊娠结局造成一定影响,通过 Perason 相关性系数检验得知,血清 sFlt-1 与 SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D 正相关 ($P<0.05$);血清 TRAF6 与 SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D 正相关,初步证实了 sFlt-1 水平、TRAF6 水平与子痫前期患者病情进展程度的相关性。sFlt-1 为血管内皮生长因子(VEGF)抑制物,可通过与 VEGF 受体相结合而抑制其活性并促使血管生成,可通过维持血管壁通透性、完整性而避免血管内皮细胞功能损伤^[16]。TRAF6 是一种与白细胞介素-1 受体、Toll 样受体家族密切相关的信号转导分子,可通过介导细胞内信号转导而参与多种免疫、炎症反应的发生及进展,高表达 TRAF6 可促使上皮细胞-间充质转化,并增强滋养层细胞的迁移、侵袭能力^[17]。本研究通过 Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄、BMI 指数、合并 GDM、SBP、DBP、UTP、PI、RI、S/D、sFlt-1、TRAF6 为子痫前期患者发生不良妊娠结局的危险因素。年龄为影响女性妊娠成功率及妊娠结局的重要因素,女性子宫及卵巢功能会随着年龄增强而逐步减退,与正常育龄期女性相比,高龄女性妊娠后更易发生合并症或多种不良妊娠结局。相关研究^[18]指出,超重、肥胖是引起多种代谢性疾病或内分泌疾病的常见危险因素,肥胖会引起钠离子重吸收并加重肾脏代谢负担,除可导致产妇血压升高外,还可能引起蛋白尿症状^[19]。而对于部分合并 GDM 的产妇来说,其血糖水平升高及胰岛素抵抗加剧均会引起不

同程度氧化应激损伤及炎症反应,并增加子痫前期发病风险。目前临床认为,子宫动脉为母体与胎儿之间营养输送的重要通路,能一定程度维持子宫、胎盘血流动力学稳定,若子宫血流动力学异常则可能导致子宫-胎盘循环障碍,并进一步诱发子痫前期^[20]。相关研究指出,sFlt-1是一种与胎盘生长因子(PLGF)密切相关的血管内皮调控因子,其水平表达与PLGF负相关,可通过介导血管内皮细胞功能损伤而增加子痫前期发病风险。另有研究^[21]表明,TRAF6能调控机体多种生理功能,可通过增强滋养层细胞的增殖、迁移能力而引起局部炎症反应,当胎盘滋养层细胞内TRAF6表达增加时,则会进一步引起子痫前期。为进一步证实sFlt-1、TRAF6与子痫前期不良妊娠结局的关联,本研究通过ROC曲线验证得知,sFlt-1、TRAF6对子痫前期不良妊娠结局的预测灵敏度、特异度均较高,当sFlt-1超过1131.31 pg/mL,TRAF6超过1.22时,子痫前期患者更易发生不良妊娠结局。

4 结论

sFlt-1、TRAF6水平与子痫前期患者病情严重程度正相关,动态监测二者水平能实现对患者不良妊娠结局的早期预测。

参考文献

- [1] 高宇蝶,李瑞满.子痫前期预防与治疗的研究进展[J].中国计划生育学杂志,2023,31(10):2515-2520.
- [2] JUNG E, ROMERO R, YEO L, et al. The etiology of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol 2022,226(2s):S844-S866.
- [3] 王霞,王群华,吴明珠,等.基于生化指标的重度子痫前期辅助诊断模型构建[J].实用妇产科杂志,2023,39(8):603-608.
- [4] SU S, HUANG Y, LUO W, et al. The value of ultrasonic elastography in detecting placental stiffness for the diagnosis of preeclampsia: a meta-analysis[J]. Diagnostics (Basel). 2023,13(18):2894.
- [5] 赵雅丽,李森,方淑颖.血清PLGF、sFlt-1水平在高危孕产妇子痫前期诊断及预后中的应用[J].河北医药,2024,46(7):1010-1013.
- [6] 顾纯吉,孙燕瑜,翟静晶,等.子痫前期患者血清血管内皮生长因子联合肿瘤坏死因子受体相关因子6水平对不良妊娠结局的预测价值[J].中国医药导报,2024,21(8):107-110.
- [7] 蓝湘鑫,宋宁宁,张迅,等.2019年国际妇产科联盟(FIGO)子痫前期的妊娠早期筛查与预防指南要点解读[J].现代妇产科进展,2020,29(5):385-388.
- [8] 杨孜.认识子痫前期综合征病因关联再分类提升精准医疗之高度[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(1):13-17.
- [9] 金鹭,王晓璐,严倩.子痫前期风险预测的研究进展[J].医学检验与临床,2023,34(8):46-51.
- [10] 余俊峰,李洪英,万国菊,等.子痫前期患者不良妊娠结局的影响因素分析及孕中期血清微量元素的预测价值[J].国际检验医学杂志,2024,45(6):667-670.
- [11] 褚翠雯,陈爱萍,李坤.超声子宫动脉血流指标评估子痫前期孕妇胎循环及与妊娠结局的相关性[J].中国计划生育学杂志,2022,30(7):1569-1573.
- [12] YANG Y Y, LE RAY I, ZHU J, et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China[J]. JAMA Netw Open, 2021,4(5):e218401.
- [13] DÖBERT M, VAROUXAKI A N, MU A C, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia[J]. Circulation, 2021,144(9):670-679.
- [14] 朱莉华,唐琪,张子宁,等.子宫动脉血流多普勒超声检查联合血清胎盘生长因子、D-二聚体与孕中期子痫前期妊娠结局及新生儿预后的相关研究[J].临床和实验医学杂志,2024,23(8):872-875.
- [15] 彭翠,余芹,成志,等.子痫前期的母婴不良妊娠结局影响因素分析[J].重庆医学,2022,51(11):1895-1901.
- [16] 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.
- [17] 宋凤丽,马丽丽,贺笑茜.sFlt-1、PLGF及PAPP-A在子

- 痫前期临床诊断及预后判断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):243-246.
- [18] 朱小红,刘惠娜,赵珂,等.血清 TRAF6、Talin1 水平对子痫前期孕妇不良妊娠结局的预测价值[J].东南大学学报(医学版),2023,42(1):85-91.
- [19] STENSON E K, EDELSTEIN C L, YOU Z Y, et al. Urine complement factor Ba is associated with AKI in critically ill children[J]. Kidney360, 2023,4(3):326-332.
- [20] 王玮,高华,陆芬芳,等.血管阻力及子宫动脉血流参数预测早期妊娠期高血压疾病并发先兆子痫的效能分析[J].中国妇幼保健,2023,38(2):234-237.
- [21] 高萃,崔金全,邵文嘉.血清 TRAF6、activin-A、SFMC 水平与子痫前期患者病情及妊娠结局的相关性[J].河南医学研究,2024,33(9):1583-1586.
- [收稿日期:2024-10-22]
- [责任编辑:王慧瑾,李佳睿 英文编辑:李佳睿]