

· 论著 ·

血清TSP-1、VEGF、SPA及SPD联合检测在早发型重度子痫前期诊断中的应用价值

朱献光*

河南省人民医院(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 分析血小板反应蛋白1(TSP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、表面活性蛋白A(SPA)、表面活性蛋白D(SPD)联合检测诊断早发型重度子痫前期(EOSP)的效能。**方法** 92例EOSP孕妇, 均于2021年4月-2022年4月被本院收治, 将其划入观察组, 健康孕妇87例, 同期于本院行健康体检, 将其划入对照组, 比较两组TSP-1、VEGF、SPA及SPD差异; 并描绘受试者工作曲线(ROC), 分析TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合诊断EOSP的具体效果。**结果** 观察组TSP-1为 (3.08 ± 0.47) ng/mL, 高于对照组的 (1.79 ± 0.23) ng/mL, VEGF为 (298.36 ± 28.44) pg/mL, SPA为 (13.30 ± 2.06) ng/mL, SPD为 (8.63 ± 1.59) ng/mL, 低于对照组的 (335.49 ± 33.67) pg/mL, (23.59 ± 3.41) ng/mL, (19.20 ± 2.36) ng/mL, 有统计学差异($P < 0.05$); ROC结果显示, TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合检测诊断EOSP的曲线下面积(AUC)为0.908(95%CI: 0.867-0.949), 高于TSP-1单独检测的0.833(95%CI: 0.770-0.896)、VEGF单独检测的0.797(95%CI: 0.733-0.861)、SPA单独检测的0.804(95%CI: 0.732-0.876)、SPD单独检测的0.813(95%CI: 0.743-0.884)。**结论** TSP-1、VEGF、SPA、SPD在EOSP孕妇体内呈异常表达, TSP-1、VEGF、SPA、SPD四者联合检测能够提高EOSP的诊断效果, 可为临床提供有效的参考依据, 临床应用价值较高。

【关键词】 早发型重度子痫前期; 表面活性蛋白A; 表面活性蛋白D; 诊断效能

【中图分类号】 R714.24+5

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.050

The Value of Combined Detection of Serum TSP-1, VEGF, SPA, and SPD in the Diagnosis of Early-onset Severe Preeclampsia

ZHU Xian-guang*

Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the efficacy of combined detection of platelet reactive protein 1 (TSP-1), Vascular endothelial growth factor (VEGF), surfactant protein A (SPA) and surfactant protein D (SPD) in the diagnosis of early onset severe preeclampsia (EOSP). **Methods** 92 pregnant women with EOSP were admitted to our hospital from April 2021 to April 2022 and were included in the observation group. 87 healthy pregnant women underwent health examinations at our hospital during the same period and were included in the control group. The differences in TSP-1, VEGF, SPA, and SPD between the two groups were compared; And depict the receiver operating characteristic (ROC) curve, analyze the specific effect of TSP-1, VEGF, SPA, SPD combined diagnosis of EOSP. **Results** The results showed that the TSP-1 of the observation group was (3.08 ± 0.47) ng/mL, which was higher than the control group's (1.79 ± 0.23) ng/mL, VEGF was (298.36 ± 28.44) pg/mL, SPA was (13.30 ± 2.06) ng/mL, and SPD was (8.63 ± 1.59) ng/mL, which was lower than the control group's (335.49 ± 33.67) pg/mL, (23.59 ± 3.41) ng/mL, and (19.20 ± 2.36) ng/mL, with statistical differences ($P < 0.05$); the ROC results showed that the area under the curve (AUC) of TSP-1, VEGF, SPA, and SPD combined detection for diagnosing EOSP was 0.908 (95% CI: 0.867-0.949), which was higher than that of TSP-1 alone detected by 0.833 (95% CI: 0.770-0.896), VEGF alone detected by 0.797 (95% CI: 0.733-0.861), SPA alone detected by 0.804 (95% CI: 0.732-0.876), and SPD alone detected by 0.813 (95% CI: 0.743-0.884). **Conclusion** TSP-1, VEGF, SPA, and SPD are abnormally expressed in the body of EOSP pregnant women. The combined detection of TSP-1, VEGF, SPA, and SPD can improve the diagnostic effect of EOSP and provide effective reference for clinical practice. The clinical application value is high.

Keywords: Early Onset Severe Preeclampsia; Surface Active Protein A; Surface Active Protein D; Diagnostic Effectiveness

子痫前期指妊娠20周后, 发生血压升高及蛋白尿表现, 并伴有头痛、恶心等表现, 发病率较高^[1-2]。早发型重度子痫前期(EOSP)是较为严重的一种子痫前期, 严重危害胎儿的生命安全^[3]。EOSP的发病机制较为复杂, 临床尚未完全明晰, 一般认为该病是一种多因素、多机制及多通路的疾病, 是由胎盘、孕妇、胎儿等多种因素共同作用而引起^[4-5]。现阶段, 临床对于此类孕妇除了终止妊娠之外, 并无其余特效治疗方案。因此, 积极了解EOSP的具体发生原因, 寻找可在早期诊断出该病的血清分子生物标志物, 对于EOSP的防治具有重要意义^[6]。血小板反应蛋白1(TSP-1)在胚胎发育与血管形成过程中扮演重要角色。血管内皮生长因子(VEGF)在胎盘血管生成重塑与滋养细胞浸润分化增生等层面具有重要作用。表面活性蛋白A(SPA)、表面活性蛋白D(SPD)属于凝集素家族的重要组成, 于宿主防御、免疫调节中扮演重要角色。但临床关于TSP-1、VEGF、SPA及SPD联合检测诊断EOSP

的研究报告较为少见。基于此, 本研究以2021年4月-2022年4月河南省人民医院收治的92例EOSP孕妇为研究对象, 分析TSP-1、VEGF、SPA及SPD联合诊断效能, 以期临床提供可靠的参考信息。信息示下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 92例EOSP孕妇, 均于2021年4月-2022年4月被本院收治, 将其划入观察组, 健康孕妇87例, 同期于本院行健康体检, 将其划入对照组。

纳入标准: EOSP符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[6]诊断; 均为单胎; 对照组均身体健康, 无疾病; 所有研究对象的生命体征平稳; 所有研究对象依从性良好; 研究对象知情同意本研究。排除标准: 既往有高血压史者; 伴有血液系统病症者; 难以正常交流者; 有恶性肿瘤者; 肝肾功能不全者。两

【第一作者】 朱献光, 女, 主管技师, 主要研究方向: 临床检验。E-mail: weou39@sina.com

【通讯作者】 朱献光

组各项资料对比无差异($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法 标本采集：采集所有受检者入院时空腹静脉血5mL，运用3000r/min的速度持续离心10min，分离血清之后，留存待检；需注意的是，在进行血液标本采集时，需严格遵循无菌操作原则。检查方法：以酶联免疫吸附法检测两组的TSP-1、VEGF、SPA、SPD水平，检查操作均由本院同一名检验医师进行，以保证检查结果的准确性。

1.3 观察指标 (1)两组TSP-1、VEGF、SPA、SPD对比：统计对比对照组与观察组的TSP-1、VEGF、SPA、SPD差异。(2)TSP-1、VEGF、SPA、SPD诊断EOSP的效能：绘制受试者工作曲线(ROC)，探究TSP-1、VEGF、SPA、SPD四者单独与联合诊断EOSP的效能。

1.4 统计学分析 选用SPSS 20.0分析数据，计数资料“ $n(\%)$ ”表达，以 χ^2 检验；计量资料“ $\bar{x} \pm s$ ”表达，以t检验；绘制ROC，分析TSP-1、VEGF、SPA、SPD单独与联合诊断EOSP的效能；以曲线下面积(AUC)评估： $AUC \leq 0.5$ 提示无评估价值； $0.5 < AUC \leq 0.7$ 提示评估价值较低； $0.7 < AUC \leq 0.9$ 提示评估价值中等； $AUC > 0.9$ 则提示评估价值较高；以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组TSP-1、VEGF、SPA、SPD对比 观察组TSP-1高于对

照组，VEGF、SPA、SPD低于对照组，有统计学差异($P < 0.05$)。见表2。

2.2 TSP-1、VEGF、SPA、SPD诊断EOSP的效能 ROC结果显示，TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合检测诊断EOSP的AUC高于TSP-1、VEGF、SPA、SPD单独检测。见表3、图1~图2。

表1 两组一般资料对比

组别	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	体重(kg)
对照组(n=87)	30.59±1.67	26.35±1.47	2.01±0.36	66.37±2.45
观察组(n=92)	30.61±1.57	26.42±1.30	2.05±0.31	66.49±2.20
t	0.083	0.338	0.798	0.345
P	0.934	0.736	0.426	0.730

表2 两组TSP-1、VEGF、SPA、SPD对比

组别	TSP-1(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	SPA(ng/mL)	SPD(ng/mL)
对照组(n=87)	1.79±0.23	335.49±33.67	23.59±3.41	19.20±2.36
观察组(n=92)	3.08±0.47	298.36±28.44	13.30±2.06	8.63±1.59
t	23.114	7.986	24.588	35.315
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 TSP-1、VEGF、SPA、SPD诊断EOSP的效能

指标	AUC	标准误	P值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	最佳截断值
TSP-1	0.833	0.032	0.000	0.770-0.896	95.70	71.30	2.23
VEGF	0.797	0.032	0.000	0.733-0.861	58.70	87.40	304.04
SPA	0.804	0.037	0.000	0.732-0.876	98.90	65.50	17.19
SPD	0.813	0.036	0.000	0.743-0.884	96.70	74.70	11.455
联合	0.908	0.021	0.000	0.867-0.949	98.90	89.70	

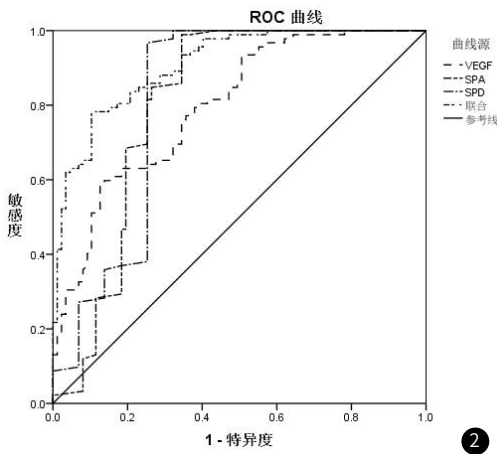
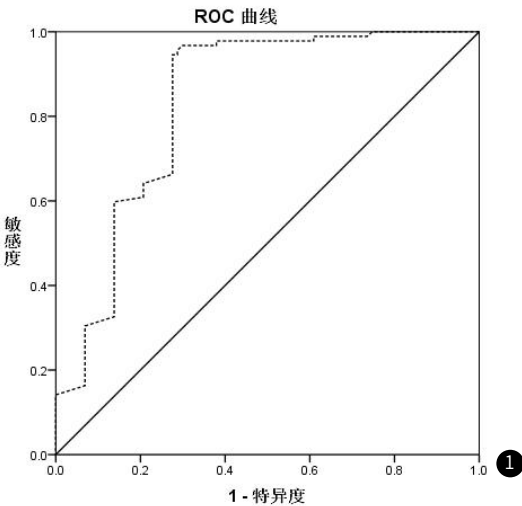


图1 TSP-1单独诊断EOSP的ROC图。图2 VEGF、SPA、SPD单独及TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合诊断EOSP的ROC图。

3 讨论

子痫前期的病情呈持续性发展，严重影响母婴的身心健康^[7-8]。EOSP发生于妊娠34周前，病情进展较为迅速，会损伤患者脏器功能^[9-10]。EOSP容易诱发严重的并发症，如肺水肿、胎盘早剥等，从而导致胎儿宫内窘迫、死亡与低出生体重儿等情况，严重威胁母婴的身心安全^[11-12]。EOSP的发病机制较为复杂，临床尚未彻底了解，多认为与胎盘绒毛着床、血管内皮细胞功能异常、胎盘发育异常等原因联系紧密^[13-14]。而各种原因均存在一定的概率造成胎盘持续的缺血、缺氧，继而造成组织凋亡碎片进到母体

循环，引起炎症反应，促进EOSP发生、发展^[15-16]。因此，积极明晰EOSP的具体成因，探寻可及时检出EOSP的分子生物标志物，指导临床采取针对性的治疗，对于改善患者预后至关重要^[17-18]。

本研究结果显示，观察组TSP-1为(3.08±0.47)ng/mL，高于对照组的(1.79±0.23)ng/mL，VEGF为(298.36±28.44)pg/mL，SPA为(13.30±2.06)ng/mL，SPD为(8.63±1.59)ng/mL，低于对照组的(335.49±33.67)pg/mL、(23.59±3.41)ng/mL、(19.20±2.36)ng/mL。由此提示，在EOSP孕妇机体中，TSP-1、VEGF、SPA、SPD呈异常表达状态。分析原因认为，TSP-1属于

TSPs家族五个成员之一,能够调节VEGF的活性,通过CD36与Fyn诱导细胞凋亡,继而阻碍血管内皮细胞生长,通过CD36与CD47阻碍一氧化氮通路,最终发挥抗血管新生的作用^[19]。TSP-1在抗血管新生、调节内皮细胞功能中至关重要,而TSP-1上升会加重EOSP的发生与发展。VEGF是一种细胞因子,是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,存在提高血管通透性、加速血管形成等作用,在体内能够诱导新生血管的生成^[20-21]。VEGF会刺激内皮细胞增殖、迁移、黏附和运动,并在胚胎初期参与血管重构、滋养细胞浸润过程,属于临床常见的促血管生成因子^[22-23]。VEGF有利于发挥诱导抗凋亡蛋白Bcl-2表达、抑制血管内皮细胞凋亡、上调促衰变因子表达等效果,当其表达降低时,则促血管生成作用降低,将会加重EOSP病情^[24]。SPA、SPD两者同属于溶栓模式识别蛋白,为人体免疫防御系统的重要组成,能够有效辨别、中和细菌参与机体的免疫调节,两者参与正常胎盘组织的发育、免疫防御与免疫耐受的形成^[25]。SPA、SPD可调整子宫环境中细胞因子的产生,于预防宫内感染及保持妊娠层面起到重要效用。而EOSP发生时,血管内皮的损伤将导致组织缺氧现象加剧,而缺氧将导致组蛋白H3乙酰化修饰增加,由此阻碍核因子kB结合到SPA、SPD的基因启动子区域,降低SPA、SPD水平。在平常条件下,SPA、SPD可加速免疫细胞如巨噬细胞吞噬坏死的凋亡细胞,继而控制人体的炎症反应。而当机体患病,SPA、SPD表达降低时,巨噬细胞则难以彻底去除坏死得到凋亡细胞,而过量的坏死凋亡细胞会激活母体而形成不同种类的炎症因子与活性氧,诱发严重的全身炎症反应,对血管内皮细胞构成损害,最终加速EOSP的发生、发展。本研究ROC结果还显示,TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合检测诊断EOSP的曲AUC为0.908(95%CI: 0.867-0.949),高于TSP-1单独检测的0.833(95%CI: 0.770-0.896)、VEGF单独检测的0.797(95%CI: 0.733-0.861)、SPA单独检测的0.804(95%CI: 0.732-0.876)、SPD单独检测的0.813(95%CI: 0.743-0.884)。由此可见,TSP-1、VEGF、SPA、SPD四者联合诊断EOSP更具效能,具有较高的灵敏度、特异度,能够为临床提供有效的参考依据,继而及时制定个体化的治疗,保证母婴的身心安全。但需注意的是,本研究尚存在纳入样本量较少等不足,可能会对本研究结果的准确性形成一定影响。因此,临床还需持续完善研究设计,增加样本量的纳入,开展更深层次的分析,更全面地了解TSP-1、VEGF、SPA、SPD联合检测诊断EOSP的有效性。

综上所述,TSP-1、VEGF、SPA、SPD在EOSP孕妇机体内呈异常表达状态,即TSP-1呈异常低表达,VEGF、SPA、SPD呈异常高表达,几者联合检测能够有效诊断出EOSP,具有较高的灵敏度与特异度,能够为临床提供有效的参考依据,具有较高的运用价值,值得临床推广。

参考文献

- [1] Duvetkot JJ, Duijnhoven RG, Van Horen E, et al. Temporizing management vs immediate delivery in early-onset severe preeclampsia between 28 and 34 weeks of gestation (TOTE study): an open-label randomized controlled trial[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(1): 109-118.
- [2] Kim JM, Kwak J, Kim JJ, et al. Diagnosis of thrombotic microangiopathy in preeclampsia in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) and treatment by cesarean section[J]. J Med Primatol, 2022, 51(3): 195-198.
- [3] 张优扬. 早发型重度子痫前期患者血浆Ghrelin和SP1表达与胎儿生长受限的关系及二者联合检测对早发型重度子痫前期的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1014-1017.

- [4] 单爽, 赵雪莲, 李亚男, 等. 血清胎盘生长因子联合子宫颈动脉血流频谱在早发型子痫前期预测中的应用价值[J]. 中国医刊, 2022, 57(12): 1356-1358.
- [5] 周娇娇, 薛秀珍. DAPK-1与p62/SQSTM1在早发型重度子痫前期患者胎盘组织中表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2189-2192, 2252.
- [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, 2016, 19(3): 161-169.
- [7] Berenji MG, Berenji HG, Pashapour S, et al. Serum Netrin-1 and Urinary KIM-1 levels as potential biomarkers for the diagnosis of early preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(4): 636-640.
- [8] Ouyayolu A, Turksay VA, Gun I, et al. Analyses of maternal plasma cadmium, lead, and vanadium levels in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia: a prospective and comparative study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(24): 4803-4809.
- [9] 李雪艳, 范芬芬. 早发型重度子痫前期合并多器官功能障碍综合征患者临床治疗情况分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(10): 1420-1422.
- [10] 李维真, 陈厚运. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期患者的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1214-1217.
- [11] 张杰, 李晔. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期疗效及对尿蛋白水平及母婴结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1258-1263.
- [12] 胡吉霞, 肖丽, 汪文雁. 血清可溶性FMS样酪氨酸激酶/胎盘生长因子比值预测早发型子痫前期的临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 621-627.
- [13] 赵丽娜, 戴蕾, 董武, 等. 趋化因子17与早发型重度子痫前期不良结局的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(2): 47-51.
- [14] 金依华, 历跃红, 姚微微. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林治疗早发型重度子痫前期的效果观察[J]. 中国医刊, 2021, 56(6): 630-632.
- [15] 王丽, 赵朵朵. 硝苯地平 and 低分子肝素钙联合治疗对早发型重度子痫前期患者氧化应激、血压及母婴结局的影响[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(3): 249-252, 256.
- [16] 尤正芳, 金红梅. 小剂量阿司匹林与佩尔地平联合高压氧治疗早发型重度子痫前期对患者血清内脂素、氧化修饰低密度脂蛋白水平变化及妊娠结局的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(1): 84-87.
- [17] 刘星娅, 龙金晶, 钟新丽, 等. 辅助性T淋巴细胞1/辅助性T淋巴细胞2、载脂蛋白A1、T-糖蛋白在早发型重度子痫前期期待治疗中的动态变化及其对终止妊娠的指导作用[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 55-58.
- [18] 鲁超, 汪俊丽. 血清白蛋白、前白蛋白、血红蛋白及尿液β₂-微球蛋白对不同类型子痫前期的预测价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(6): 1355-1362.
- [19] 李方, 韩秋岭, 孙礼强, 等. 血清TSP-1、VEGF及TSP-1/VEGF与早发型重度子痫前期发病的相关性及预测的临床价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(5): 136-140.
- [20] 罗敏, 徐晓都, 王维, 等. 血清TSP-1、VEGF及TSP-1/VEGF对早发型重度子痫前期的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(16): 1965-1968, 1974.
- [21] 刘庆, 李蓓, 周雪飞. 子痫前期孕妇血清VEGF、CRP、STOX1、s Flt-1水平变化及妊娠结局分析[J]. 海南医学, 2021, 32(11): 1418-1421.
- [22] 恽丹玉, 刘钰, 姚小燕, 等. 子痫前期患者的胎盘微血管密度、血清VEGF和D-二聚体水平及其在预测不良妊娠结局中的价值[J]. 广西医学, 2022, 44(19): 2212-2215, 2221.
- [23] 王志森, 谢晓绘, 申恒春. 血管内皮生长因子、胎盘生长因子及血清可溶性表皮生长因子受体蛋白在子痫前期孕妇胎盘组织及母体血清中的变化[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24(2): 188-191.
- [24] 张璋, 孙翠翠, 黎晓曦. 子痫前期患者血清妊娠相关血浆蛋白-A和血管内皮生长因子水平与妊娠结局的关系[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(2): 140-145.
- [25] 杨超, 苗丽, 马建彩, 等. 早发型重度子痫前期患者血清SPA、SPD及Hcy表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 186-190.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 姚丽娜)