

## 子痫前期患者血清中 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 检测的临床价值\*

王秀珍, 李连友, 王秀梅 (赤峰市医院检验科, 内蒙古赤峰 024000)

**摘要:**目的 研究子痫前期患者血清中血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)、尿紧张素Ⅱ(U-Ⅱ)水平的变化及临床价值。方法 选取赤峰市医院2013年1月~2015年6月产科入院的子痫前期轻度患者52例、子痫前期重度患者36例,另选择40例年龄和孕周匹配的 normal 孕妇作为对照。通过 ELISA 法检测血清 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 的水平,绘制 ROC 曲线分析确定两种细胞因子诊断子痫前期的临界值,并评价其特异度、敏感度及诊断效能。结果 子痫前期患者中,轻度组和重度组的血清 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $t=5.836\sim 11.841$ , 均  $P<0.05$ ),且重度组血清 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 水平均明显高于轻度组,差异具有统计学意义( $t=7.133$  和  $4.835$ , 均  $P<0.05$ )。血清 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 诊断子痫前期的 ROC 曲线下面积分别为 0.921, 0.927, 临界值分别为 81.43 ng/L 和 3.67 ng/L, 敏感度分别为 86.5% 和 90.6%, 特异度分别为 91.4% 和 87.6%; PDGF-BB 和 U-Ⅱ 联合检测的诊断敏感度和特异度分别为 91.3% 和 92.2%。结论 血清 PDGF-BB 和 U-Ⅱ 水平检测有助于子痫前期的临床诊断,两者联合检测可提高其敏感度和特异度。

**关键词:**子痫前期;血小板衍生生长因子 BB;尿紧张素Ⅱ;ROC 曲线

中图分类号:R714.244;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-082-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.023

### Clinical Value of Serum PDGF-BB and U-Ⅱ in Patients with Preeclampsia

WANG Xiu-zhen, LI Lian-you, WANG Xiu-mei (Department of Clinical Laboratory,  
Chifeng Municipal Hospital, Inner Mongolia Chifeng 024000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the changes and clinical value of serum platelet derived growth factor BB (PDGF-BB) and urotensin Ⅱ (U-Ⅱ) levels in patients with preeclampsia. **Methods** The cases of obstetric patients suffering from preeclampsia were enrolled in Chifeng Municipal Hospital from January 2013 to June 2015, including 52 cases of mild preeclampsia and 36 cases of severe preeclampsia, 40 cases of normal pregnant women with similar age and gestational age were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the serum level of PDGF-BB and U-Ⅱ. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to detect the cut-off value and analyze the specificity, sensitivity and diagnostic efficiency. **Results** The serum levels of PDGF-BB and U-Ⅱ were significantly higher in severe preeclampsia group and mild preeclampsia group than that in control group ( $t=5.836\sim 11.841$ , all  $P<0.05$ ). The serum concentration of PDGF-BB and U-Ⅱ were also significantly higher in severe preeclampsia group than that in mild preeclampsia group ( $t=7.133, 4.835$ , both  $P<0.05$ ). ROC showed that area under the curve of PDGF-BB and U-Ⅱ were 0.921 and 0.927, the cut-off value were 81.43 ng/L and 3.67 ng/L, the sensitivity for PDGF-BB and U-Ⅱ in diagnosis of preeclampsia were 86.5% and 90.6%, the specificity were 91.4% and 87.6%, respectively. The sensitivity and specificity for PDGF-BB and U-Ⅱ joint detection in diagnosis of preeclampsia were 91.3% and 92.2%. **Conclusion** Detection of serum PDGF-BB and U-Ⅱ level is helpful in the diagnosis of preeclampsia disease. The joint detection of PDGF-BB and U-Ⅱ elevated the sensitivity and specificity in diagnosis of preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia; platelet derived growth factor BB(PDGF-BB); urotensin Ⅱ (U-Ⅱ); receiver operating characteristic curve

子痫前期是一种妊娠期特有的疾病,病理机制复杂、涉及多系统紊乱,该病多发生在孕20周以后,表现为高血压、蛋白尿和(或)水肿,严重影响母婴健康,其发病机理尚未完全清楚<sup>[1~3]</sup>。目前,研究报道多种血清细胞因子如肝细胞生长因子、可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1等与子痫前期的发生发展有关<sup>[4~6]</sup>,但针对多生物标志物联合检测在子痫前期诊断中的报道较少。本研究通过分别检测子痫前期患者血清中血小板衍生生长因子 BB (platelet derived growth factor BB, PDGF-BB) 和

尿紧张素-Ⅱ (urotensin Ⅱ, U-Ⅱ) 水平的变化,并与健康孕妇进行比较,探讨其在子痫前期诊断中的应用,为临床实践提供理论基础。

#### 1 材料与方法

1.1 研究对象 病例为2013年1月~2015年6月赤峰市医院产科收住的子痫前期患者88例,其中子痫前期轻度患者52例,年龄 $28.4\pm 5.8$ 岁,孕周 $37.3\pm 2.1$ 周;子痫前期重度患者36例,年龄 $28.6\pm 5.5$ 岁,孕周 $37.5\pm 2.0$ 周;另选择40例同期在我院检查的正常孕妇作为对照,年龄 $28.5\pm$

\* 作者简介:王秀珍(1964-),女,本科,副主任检验师,主要从事医学检验工作, E-mail: trehok@163.com。

5.9岁,孕周 $37.3\pm 1.9$ 周。子痫前期诊断标准参见文献[7],子痫前期轻度:妊娠20周以后出现 $140/90\text{ mmHg}\leq\text{血压}<160/110\text{ mmHg}$ ;  $300\text{ mg}/24\text{ h}$ 或随机尿蛋白(+)≤尿蛋白 $<2\ 000\text{ mg}/24\text{ h}$ 或随机尿蛋白(++);可伴有上腹不适、头痛等症状。子痫前期轻度患者符合以下任意一项临床表现即诊断为子痫前期重度患者:血压 $\geq 160/110\text{ mmHg}$ ;尿蛋白 $\geq 2\ 000\text{ mg}/24\text{ h}$ 或随机尿蛋白 $\geq$ (+++);血清乳酸脱氢酶升高;肌酐 $>106\ \mu\text{mol}/\text{L}$ ,血小板 $<1.0\times 10^{12}/\text{L}$ ;天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转移酶升高;持续头痛或视觉障碍;持续上腹部疼痛。所有对象均未服用钙拮抗剂类降压药病史和其它产科并发症。所有孕妇均为单胎妊娠,所有对象入组研究前均签订知情同意书。各组间年龄、孕周比较差异无统计学意义,具有可比性( $P>0.05$ )。

1.2 试剂和仪器 血清PDGF-BB和U-II试剂盒均购自美国R&D公司, Synergy H1多功能酶标仪为美国BioTek公司产品。

1.3 研究方法 清晨空腹抽取各组患者治疗前和对照组静脉血4 ml,缓慢注入含有10 ml/dl 乙二胺四乙酸的干燥试管中,立即摇匀,2 000 r/min离心10 min分离血清,  $-80^{\circ}\text{C}$ 保存待测。血清PDGF-BB和U-II水平测定均采用双抗体夹心酶联免疫检测(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,测定过程严格按照产品说明书进行操作。

1.4 统计学分析 数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用SPSS 20.0软件分析处理。组间比较采用 $t$ 检验;诊断价值应用ROC曲线分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 子痫前期患者与对照组孕妇血清PDGF-BB和U-II水平的比较 见表1。子痫前期重度组和轻度组患者血清PDGF-BB和U-II水平均显著高于正常对照组,差异比较均具有统计学意义( $t=11.841, 8.496; 7.680, 5.836$ , 均 $P<0.05$ );与轻度组比较,重度组血清PDGF-BB和U-II水平显著升高,差异比较均具有统计学意义( $t=7.133, 4.835$ , 均 $P<0.05$ )。

表1 孕妇血清PDGF-BB和U-II含量的比较

组别	n	PDGF-BB(ng/L)	U-II (ng/L)
重度组	36	$132.37\pm 35.41$	$6.34\pm 2.15$
轻度组	52	$89.53\pm 20.82$	$4.56\pm 1.30$
对照组	40	$59.16\pm 15.78$	$3.08\pm 1.07$

2.2 血清PDGF-BB和U-II诊断子痫前期的ROC曲线分析 用SPSS 20.0软件对血清因子

PDGF-BB和U-II在88例子痫前期患者和40例正常孕妇诊断中的价值进行ROC曲线分析,以敏感度为纵坐标、1-特异度为横坐标。ROC曲线见图1。PDGF-BB的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.921,  $P=0.000$ , U-II的AUC为0.927,  $P=0.000$ , PDGF-BB和U-II的可信区间分别为 $0.842\sim 1.000, 0.866\sim 0.988$ ,均不包括0.5,表明都对子痫前期具有一定的诊断价值;从ROC曲线得出PDGF-BB和U-II的诊断临界值分别为81.43 ng/L和3.67 ng/L;取临界值时,两者诊断子痫前期的敏感度分别为86.5%和90.6%,特异度分别为91.4%和87.6%。PDGF-BB和U-II联合检测对子痫前期的诊断敏感度和特异度分别为91.3%和92.2%,均高于单一指标检测。

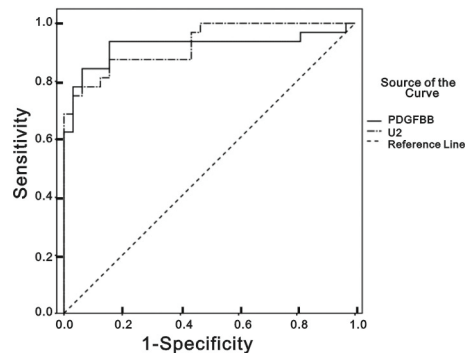


图1 PDGF-BB和U-II的ROC曲线

3 讨论 子痫前期发病机制目前尚未清楚,其病因可能涉及母体、胎盘和胎儿等多种因素,包括血管内皮损伤和功能障碍、血管活性物质失衡及滋养细胞侵袭异常等<sup>[8~10]</sup>。PDGF-BB是贮存于血小板 $\alpha$ 颗粒中的一种碱性蛋白质,由2条多肽链通过二硫键连接而成,在损伤早期从血小板 $\alpha$ 颗粒中释放出来,启动并加速组织创伤修复,能引起血管收缩,诱导受损的上皮细胞与内皮细胞分裂增殖,刺激血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胶质细胞的分裂增生<sup>[6,11]</sup>。子痫前期患者存在组织损伤,内皮细胞损伤,血管重塑障碍,蜕膜螺旋动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>。研究显示PDGF-BB mRNA在子痫前期胎盘蜕膜血管表达升高,可能阻碍子痫前期胎盘血管重塑,致病变血管强烈收缩、局部缺血与缺氧<sup>[12]</sup>。本研究显示,子痫前期轻度组、重度组患者血清PDGF-BB水平显著高于对照组,且重度组显著高于轻度组,说明PDGF-BB参与子痫前期病理进展过程,其分泌可能加速血管损伤,诱导内皮细胞增殖,促进血管平滑肌细胞分裂增殖,PDGF-BB是子痫前期发生发展中的一个重要致病因子。

U-II是从硬骨鱼尾神经系统中提纯的一种生长抑素样结构的神经环肽,具有强大的缩血管和促

平滑肌细胞增殖作用,主要是通过与受体结合后激活电压依赖型和非依赖型  $\text{Ca}^{2+}$  通路,促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流进而激活蛋白激酶 C 等通路实现的<sup>[13,14]</sup>。研究显示 U-II 可能主要以血管收缩作用参与子痫前期全身小血管痉挛的病理变化<sup>[13,15]</sup>。本研究结果显示,子痫前期轻度组、重度组患者血清 U-II 水平显著高于对照组,且重度组显著高于轻度组,表明 U-II 浓度随子痫前期病情加重而升高,提示 U-II 可能以血管收缩作用参与子痫前期全身小血管痉挛的病理变化。血清 U-II 高表达可能作为继发因素加重子痫前期胎盘的缺血缺氧,并促进胎盘组织动脉硬化形成,加速病情发展<sup>[15,16]</sup>。

本研究 ROC 曲线分析结果表明 PDGF-BB 和 U-II 对子痫前期均有较高诊断效能,且两者联合检测的敏感度和特异度都高于单个指标检测。血清 PDGF-BB 水平检测可评价血管内皮损伤和功能障碍,血清 U-II 检测可评估血管收缩和血管痉挛的情况;子痫前期患者在血管内皮功能、血管活性物质调节、血管收缩痉挛等因素之间相互影响、相互联系,通过相同和不同的途径导致胎盘缺血缺氧和系统性内皮损伤<sup>[17,18]</sup>。综上所述,检测血清中 PDGF-BB 和 U-II 水平可作为临床诊断子痫前期患者的辅助指标,且 PDGF-BB 和 U-II 两项指标联合检测可提高其诊断敏感度和特异度,值得临床推广及应用。

#### 参考文献:

- [1] Inversetti A, Smid M, Candiani M, et al. Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease [J]. *Expert Opin Bio Ther*, 2014, 14(8): 1161-1173.
- [2] 刘兴会, 王晓东, 何国琳. 子痫前期发病机制的研究现状及展望[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(1): 99-103.  
Liu XH, Wang XD, He GL. Research status of the pathogenesis of preeclampsia [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2015, 46(1): 99-103.
- [3] Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, et al. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(8): 466-480.
- [4] Anand S, Bench Alvarez TM, Johnson WE, et al. Serum biomarkers predictive of preeclampsia [J]. *Biomarker Med*, 2015, 9(6): 563-575.
- [5] 俞春芝, 赵现立. 子痫前期和正常妊娠患者血清及胎盘组织中 sFlt-1 的表达研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(10): 1294-1295.  
Yu CZ, Zhao XL. The serum and placental tissue sFlt-1 expression in preeclampsia and normal pregnant women [J]. *Shaanxi Med J*, 2014, 43(10): 1294-1295.
- [6] 张丹晖, 朱静. 子痫前期患者血清 HGF, PDGF, Inhibin A 和 Activin A 水平变化的临床研究 [J]. *中国优生优育*, 2012, 18(4): 189-192.
- [7] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-101.
- [8] 仇秋明, 赵英伦. 子痫前期患者血清中 TFAR19 活性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(2): 68-69, 73.  
Qiu QM, Zhao YL. Serum TFAR19 activity in preeclampsia patients [J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(2): 68-69, 73.
- [9] Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(2): 88-97.
- [10] Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(1): 4-14.
- [11] Schwenke M, Knöfler M, Velicky P, et al. Control of human endometrial stromal cell motility by PDGF-BB, HB-EGF and trophoblast-secreted factors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54336.
- [12] 孟会, 朱付凡, 王晨虹, 等. 血小板生长因子与子痫前期发病的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(8): 1274-1276.  
Meng H, Zhu FF, Wang CH, et al. Role of platelet-derived growth factor in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *J South Med Univ*, 2007, 27(8): 1274-1276.
- [13] 赵顺锋. 尿紧张素 II 检测及表达与子痫前期孕妇的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(5): 459-460.
- [14] Sallam MM, Nagaty MM, Nabil MM, et al. Urotensin II receptors expression in Egyptian women suffering from mild and severe pre-eclampsia [J]. *Ain Shams Med J*, 2013, 64(10): 821-841.
- [15] He WY, Chen GJ, Lai X, et al. Expression levels of urotensin II are associated with endoplasmic reticulum stress in patients with severe preeclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(2): 129-135.
- [16] Elsharkawy RM, Moiety FM, Hegab HM. Study of urotensin II gene and serum levels in relation to preeclampsia [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41(4): 394-398.
- [17] Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 182: 194-201.
- [18] Wagner SJ, Craici IM, Grande JP, et al. From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(3): 241-249.

收稿日期: 2016-08-08

修回日期: 2016-09-14