

子痫前期孕妇血清 SOCS3, PP-13, GATA-3 水平变化及其预测价值研究

危丽华^a, 张 新^a, 封 伟^b (衡水市第二人民医院 a. 产科; b. 检验科, 河北衡水 053000)

摘要: 目的 探讨血清细胞因子信号转导负调控因子-3 (SOCS-3)、胎盘蛋白-13(PP-13)、GATA 结合蛋白 3(GATA-3) 在子痫前期孕妇中的变化及其预测价值。方法 选择 2018 年 1 月~2020 年 1 月在衡水市第二人民医院治疗的子痫前期患者 240 例作为观察组, 同时选择同期在该院正常分娩的孕妇 200 例作为正常组, 单纯妊娠期高血压孕妇 100 例作为对照组。观察组和对照组患者在确诊当天, 正常组孕检时空腹采集肘静脉血 5ml, 检测血清 SOCS3, PP-13, GATA-3 水平, 观察三种因子的水平变化情况, 使用相关性分析分析因子与病情严重程度之间的相关性, 使用 ROC 曲线分析 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 预测子痫前期的特异度和敏感度。结果 观察组患者血清 SOCS3, GATA-3 水平均低于对照组和正常组, PP-13 水平均高于对照组和正常组; 对照组 SOCS3, GATA-3 水平低于正常组, PP-13 水平高于正常组, 差异均有统计学意义($t=2.624\sim53.479$, 均 $P<0.05$); 子痫前期患者 SOCS3, GATA-3 水平与病情呈负相关($r=-0.432, -0.397$, 均 $P<0.05$), PP-13 水平与病情呈正相关($r=0.506, P<0.05$); 多因素分析显示 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平是子痫前期发病的危险因素($P<0.05$); 血清 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平预测子痫前期的发病有较高的敏感度和特异度, 并且联合检测的效能高于独立检测($P<0.05$)。结论 血清 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 在子痫前期孕妇中发生较大变化, 在预测子痫前期中有较好的敏感度和特异度, 联合检测预测效能更高, 在临床上可广泛使用。

关键词: 细胞因子信号转导负调控因子-3; 胎盘蛋白-13; GATA 结合蛋白-3; 子痫前期; 变化; 预测
中图分类号: R714.244; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-048-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.010

Changes of Serum SOCS3, PP-13 and GATA-3 Levels in Preeclampsia and Their Predictive Value

WEI Li-hua^a, ZHANG Xin^a, FENG Wei^b

(a. Department of Obstetrical; b. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and predictive value of serum SOCS3, pp-13 and GATA-3 in preeclampsia pregnant women. **Methods** 240 cases of preeclampsia patients treated in the Second People's Hospital of Hengshui from January 2018 to January 2020 were selected as the observation group, and 200 pregnant women with normal delivery in the hospital during the same period were selected as the normal group, and 100 cases of pregnant women with simple gestational hypertension were selected as the control group. In the observation group and the control group, 5ml of elbow venous blood was collected on the day of diagnosis and pregnancy examination in the normal group. The levels of serum SOCS3, pp-13 and GATA-3 were detected. The changes of the three factors were observed. The correlation between the factors and the severity of the disease was analyzed by correlation analysis. The specificity and sensitivity of SOCS3, PP-13 and GATA-3 in predicting preeclampsia were analyzed by ROC curve. **Results** The serum levels of SOCS3 and GATA-3 in the observation group were lower than those in the control group and the normal group, while the PP-13 level was higher than those in the control group and the normal group. The levels of SOCS3 and GATA-3 in the control group were lower than those in the normal group, and the PP-13 level was higher than that in the normal group, the differences were statistically significant($t=2.624\sim53.479$, all $P<0.05$). The levels of SOCS3 and GATA-3 were negatively correlated with the severity of preeclampsia($r=-0.432, -0.397$, all $P<0.05$), while the level of PP-13 was positively correlated with the severity($r=0.506, P<0.05$). Preeclampsia Logistic regression analysis showed that SOCS3, PP-13 and GATA-3 levels were risk factors of preeclampsia ($P<0.05$), serum SOCS3, PP-13 and GATA-3 levels had higher sensitivity and specificity in predicting the incidence of preeclampsia, and the predictive efficacy of combined detection was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum SOCS3, PP-13 and GATA-3 have great changes in preeclampsia pregnant women. They have good sensitivity and specificity in the prediction of preeclampsia. The combined

基金项目: 衡水市科技计划项目, 编号: 20190140042。

作者简介: 危丽华 (1972-), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事妇产科临床工作, E-mail: cee1689@126.com。

detection has higher prediction efficiency and can be widely used in clinical practice.

Keywords: SOCS3; PP-13; GATA-3; preeclampsia; change; prediction

子痫前期是妊娠期常见的疾病之一, 发病率较高, 主要发生在妊娠中晚期, 主要表现为血压正常的孕妇在妊娠 20 周后出现高血压和蛋白尿, 可导致妊娠期高血压、胎儿生长受限、胎盘早剥等等, 严重可威胁母婴的生命安全^[1-2]。子痫前期的发病机制目前还不清楚, 虽然目前已经研究了胎盘的一些相关生物标记物, 但是预测子痫前期的敏感度和特异度较低。近年免疫因素在临床上逐渐受到关注, Th1/Th2, 细胞因子信号转导负调控因子-3 (negative regulator-3 of cytokine signal transduction, SOCS-3) 等参与调节母胎的免疫^[3-4]。而 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA-3) mRNA 的平衡对 Th1/Th2 的分化起关键性作用^[5]。胎盘蛋白-13(placental protein-13, PP-13)在母胎界面或胎盘生长中有免疫、凝血作用, 有学者研究发现 PP-13 对子痫前期有较高的诊断价值^[6]。但是三种因子联合检测预测子痫前期的研究较少, 本研究观察三种因子在子痫前期孕妇中的变化, 并研究预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究经衡水市第二人民医院伦理委员会批准, 选择 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月在本医院治疗的子痫前期患者 240 例作为观察组, 年龄 23~40 岁, 平均年龄 30.1 ± 4.2 岁, 孕周 35~42 周, 平均 37.3 ± 2.6 周; 病情程度: 轻度 73 例, 中度 80 例, 重度 87 例; 同时选择同期在我院正常分娩的孕妇 200 例作为正常组, 年龄 24~39 岁, 平均年龄 31.3 ± 3.7 岁, 孕周 36~42 周, 平均 37.5 ± 2.1 周。单纯妊娠期高血压孕妇 100 例作为对照组, 年龄 24~41 岁, 平均年龄 29.7 ± 4.5 岁, 孕周 36~42 周, 平均 37.0 ± 2.2 周。三组研究对象的年龄、孕周比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。

纳入标准: ①观察组患者符合妊娠前期的诊断标准, 对照组符合妊娠期高血压的诊断标准; ②观

察组均为首次发病; ③所有研究对象均为单胎妊娠; ④均产检规律; ⑤患者及家属知情并同意。

排出标准: ①双胎或者多胎妊娠者; ②并发有严重心肝肾等脏器疾病者; ③并发慢性高血压、糖尿病、结缔组织病等; ④并发免疫系统疾病、凝血功能障碍、恶性肿瘤者; ⑤有其他妊娠期疾病者; ⑥并发神经、精神疾病者; ⑦近期有严重感染者。

1.2 仪器与试剂 GATA-3 试剂盒由上海研启生物科技有限公司提供, SOCS3 试剂盒由上海信誉生物科技有限公司提供, PP-13 试剂盒由上海润裕生物科技有限公司提供。

1.3 方法 观察组和对照组患者在确诊当天、正常孕妇孕检时空腹采集肘部静脉血 5ml, 凝固后以 3 000r/min 离心 15min, 分离血清, 使用 ELISA 法检测 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平。

1.4 统计学分析 使用 SPSS21.0 软件分析数据, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行 t 检验, 计数资料用 % 表示, 组间比较行卡方检验。使用 Spearman 相关系数分析 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 与子痫前期疾病严重程度的相关性, 使用多因素回归方程分析发生子痫前期的高危因素; 使用 ROC 曲线分析 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 预测子痫前期的特异度、敏感度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平比较 见表 1。观察组患者血清 SOCS3, GATA-3 水平均低于对照组 ($t=19.033, 35.121$, 均 $P=0.000$)、正常组 ($t=43.620, 53.479$, 均 $P=0.000$), PP-13 水平均高于对照组 ($t=2.624, P=0.009$)、正常组 ($t=6.524, P=0.000$), 对照组 SOCS3, GATA-3 水平低于正常组 ($t=32.213, 8.371$, 均 $P=0.000$), PP-13 水平高于正常组 ($t=38.823, P=0.000$), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 三组研究对象的 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	观察组 ($n=240$)	对照组 ($n=100$)	正常组 ($n=200$)	F	P
SOCS3 (ng/L)	0.13 ± 0.03	0.25 ± 0.06	0.57 ± 0.14	4.582	0.000
PP-13 (pg/ml)	123.41 ± 24.57	117.84 ± 23.41	98.35 ± 21.04	3.582	0.000
GATA-3 (ng/L)	32.05 ± 1.57	40.05 ± 2.04	42.33 ± 2.31	2.953	0.005

2.2 不同程度子痫前期患者 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平比较 见表 2。SOCS3, GATA-3 水平随着子痫前期患者的病情严重加重而降低, PP-13 随着病情的加重水平逐渐升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平与子痫前期患

者病情严重程度之间的相关性 SOCS3 与子痫前期患者病情严重程度呈负相关 ($r=-0.432, P=0.004$), GATA-3 水平与病情严重程度呈负相关 ($r=-0.397, P=0.008$), PP-13 水平与病情严重程度呈正相关 ($r=0.506, P<0.002$)。

表2 不同程度子痫前期患者 SOCS3, PP-13, GATA-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度子痫前期组 (n=73)	中度子痫前期组 (n=80)	重度子痫前期组 (n=87)	F	P
SOCS3 (ng/L)	0.17 ± 0.04	0.11 ± 0.03	0.07 ± 0.02	6.721	0.000
PP-13 (pg/ml)	103.65 ± 19.69	120.81 ± 20.85	132.74 ± 23.44	3.776	0.000
GATA-3 (ng/L)	37.15 ± 2.67	35.95 ± 2.33	30.08 ± 1.58	5.082	0.000

2.4 多因素 Logistic 分析 见表3。多因素 Logistic 回归分析显示 SOCS3, GATA-3 和 PP-13 水平是子痫前期发病的危险因素 ($P < 0.05$)。

表3 孕期发生子痫前期的多因素 logistic 回归分析

项目	β	S.E	Wals	OR(95%CI)	P
SOCS3	0.724	0.104	53.638	2.005(1.469~2.235)	0.000
PP-13	0.674	0.184	12.318	1.847(1.342~2.872)	0.001
GATA-3	0.725	0.150	20.507	2.051(1.428~2.569)	0.000

2.5 各因子预测子痫前期发病的效能 见表4。血清 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平预测子痫前期的发病有较高的敏感度和特异度,同时联合检测的效能高于独立检测 ($P < 0.05$)。

表4 各因子预测子痫前期发病的效能

类别	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95%CI
SOCS3	0.641	64.63	79.52	0.417	0.472~0.816
PP-13	0.703	73.16	80.27	0.429	0.495~0.842
GATA-3	0.751	79.63	82.39	0.468	0.591~0.874
GATA-3+SOCS3+PP-13	0.845	81.07	87.52	0.503	0.694~0.937

3 讨论

子痫前期是妊娠期常见的并发症,发病率较高。子痫前期的发病机制还不清楚,可能与遗传、环境、免疫因素等有较大关系。近年有研究发现,部分孕妇血清中复合胎盘来源的相关标志物可能与子痫前期发病有较大关系,可用于早期预测子痫前期^[7-8]。免疫学说近年也引起了人们的重视,因此本研究探讨血清 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 在子痫前期孕妇中的变化及其预测价值。

PP-13 又称为半乳糖凝集素 13, 是半乳糖凝集素家族的成员之一。PP-13 是一种可溶性胞浆蛋白,在母胎界面或者胎盘生长中起凝血、免疫生物学作用。有学者研究胎盘合体滋养细胞可分泌 PP-13, 调节胎盘的发育^[10-11]。同时有学者研究发现随着妊娠的进展,胎盘绒毛滋养细胞不断发生凋亡和增殖,合体滋养细胞凋亡引起的碎片可进入到母体血循环中,PP-13 一起释放到了循环中,其水平可反映滋养细胞的凋亡。PP-13 水平越高说明滋养细胞破坏的就越多,滋养细胞的缺血缺氧可导致子痫前期的发生^[12]。顾颖等^[13]的研究发现在妊娠早期检测 PP-13 水平可预测早发子痫前期,但是不能预测子痫前期的严重程度,对预测晚发的轻度子

痫前期无效。子痫前期与机体的免疫系统有较大关系,当母体-胎儿间的免疫平衡受到破坏、失衡时可发生免疫排斥反应,从而发生子痫前期。免疫系统对异体抗原的反应可通过 Th 细胞进行调节, Th1, Th2 细胞分泌的细胞因子之间的相互平衡与机体的免疫功能有关。正常妊娠时 Th2 细胞因子比例较高,可使母体的免疫系统不攻击胚胎,使妊娠得以维持。妊娠时母胎界面分泌的细胞因子、转录因子可影响 Th1/Th2 极化^[14]。GATA-3 是 Th2 细胞发育过程中的重要转录因子,在 Th2 细胞中表达。同时可抑制 Th1 细胞的发育,可能通过抑制干扰素- γ , 白介素-12 的信号传导来抑制 Th1 细胞的发育^[15]。有学者研究发现在妊娠期高血压患者的血清中 GATA-3 有表达,并且随着疾病的加重血清中的 GATA-3 表达量逐渐降低,从而降低了激活 IL-4 基因的能力,使 Th0 向 Th2 分化的能力减弱^[16]。SOCS-3 是一种新型的免疫分子,在多种细胞中均可表达,可参与调控 T 细胞的分化、免疫,参与免疫应答反应,主要是通过抑制 JAK 激酶活性阻断酪氨酸激酶-转录因子信号通路,与细胞因子受体结合阻断了 STAT 活性、增加了蛋白酶体的活性加速了 JAK-STAT 途径信号蛋白的水解三种途径影响肿瘤坏死因子、白细胞介素等细胞因子信号的转导从而调节免疫。在子痫前期患者中 SOCS-3 水平降低,并且随着病情的加重,降低更显著,可作为子痫前期发生、进展的标志物^[17-18]。在本研究中观察组患者血清 SOCS3, GATA-3 水平均低于对照组、正常组, PP-13 水平均高于对照组、正常组,对照组 SOCS3, GATA-3 水平低于正常组, PP-13 水平高于正常组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) , SOCS3, GATA-3 水平与子痫前期患者病情严重程度呈负相关,而 PP-13 水平与病情严重程度呈正相关。说明 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 水平均与子痫前期有较大关系,并且随着病情的进展 SOCS3 和 GATA-3 水平逐渐下降, PP-13 水平逐渐升高。

史娜娜等^[10]研究发现随着子痫前期的病情加重, PP-13 水平逐渐升高,可作为预测子痫前期病情严重程度的指标。张云霞^[4]研究发现 SOCS-3 水平不仅与子痫前期病情严重程度有关,并且与不良妊娠结局有较大关系,在不良妊娠结局孕妇中 SOCS-3 水平降低,其水平越低不良结局发生的

可能性就越大。在本研究中 logistic 回归分析显示 SOCS3, GATA-3 和 PP-13 水平是子痫前期的发病危险因素 ($P<0.05$) ; 三种因子联合预测子痫前期的 AUC 为 0.845, 敏感度和特异度分别为 81.07% 和 87.52%, 说明 PP-13, GATA-3 水平预测子痫前期的发病有较高的敏感度和特异度, 联合检测的预测效能高于独立检测。但是本研究样本量较少, 需要加大样本进一步研究。

综上所述, 血清 SOCS3, PP-13 和 GATA-3 在子痫前期孕妇中发生较大变化, 在预测子痫前期中有较好的敏感度和特异度, 联合检测预测效能更高, 在临床上可广泛使用。

参考文献:

- [1] YARNELL R W, D'ALTON M E, STEINBOCK V S. Pregnancy complicated by preeclampsia and adrenal insufficiency[J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2019, 78(1): 176-178.
- [2] ESTEVE-VALVERDE E, FERRER-OLIVERAS R, GIL-ALIBERAS N, et al. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia: a systematic review[J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2018, 73(1): 40-55.
- [3] 周树茹, 谢玲玲, 许宏宇, 等. 血清热休克蛋白 70、细胞因子信号转导负调控因子 3 与妊娠期高血压患者免疫因子的关系及其预测价值分析[J]. *中国综合临床*, 2019, 35 (1): 63-68.
ZHOU Xuru, XIE Lingling, XU Hongyu, et al. Relationship among serum heat shock protein 70, suppressor of cytokine signaling-3 and immune factor in pregnant women with hypertension and its diagnostic value [J]. *Clinical Medicine of China*, 2019, 35 (1): 63-68.
- [4] 张云霞. 妊娠期高血压疾病与血清 SOCS-3, IL-18 水平及 Th1/Th2 相关性分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27 (1): 69-72.
ZHANG Yunxia. The correlation analysis between pregnant women with hypertensive disorder complicating pregnancy and their serum levels of SOCS-3 and IL-18 or the ratio of Th1/Th2 [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2019, 27 (1): 69-72.
- [5] 陈鲲, 胡洪波. 妊娠期高血压患者血清 HSP70, GATA-3, sFlt-1 表达及意义[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27 (9): 1205-1207, 1211.
CHEN Kun, HU Hongbo. The expression and significance of serum levels of HSP 70, GATA 3 and sFlt 1 of women with gestational hypertension [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2019, 27 (9): 1205-1207, 1211.
- [6] 吴金儿, 姚燕燕. 早孕期血清 PP13, Inhibin-A, PAPP-A 联合超声指 PI 在子痫前期中的表达及对妊娠结局的影响研究[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6 (2): 50-51, 55.
WU Jiner, YAO Yanyan. Study on the expression of serum PP13, inhibin-A, PAPP-A combined with ultrasound finger PI in preeclampsia and its effect on pregnancy outcome [J]. *Journal of Practical Gynecologic Endocrinology*, 2019, 6(2): 50-51, 55.
- [7] ROBERGE S, BUJOLD E, NICOLAIDES K H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 218(3): 287-293, e1.
- [8] 徐晓峰, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5): 35-39.
XU Xiaofeng, GUO Lichen, XU Ling, et al. Clinical significance of serum PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D levels and other risk factors in pregnant women in predicting preeclampsia [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34 (5): 35-39.
- [9] 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, 247.
YAN Luchun, ZHU Guangyuan, LI Xiaolin, et al. Correlation of sFlt-1, PIGF, PP-13, sEng in maternal serum and uterine artery index among preeclampsia [J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2019, 30 (3): 237-240, 247.
- [10] 史娜娜, 周芳芳. PP13, PIGF, sFlt-1 联合检测诊断及预测早期子痫前期价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(5): 734-738.
SHI Nana, ZHOU Fangfang. Value of combined detection of PP13, PIGF and sFlt-1 for predicting preeclampsia early [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2020, 28 (5): 734-738.
- [11] DE VILLIERS C P, HEDLEY P L, PLACING S, et al. Placental protein-13 (PP13) in combination with PAPP-A and free leptin index (fLI) in first trimester maternal serum screening for severe and early preeclampsia[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2017, 56(1): 65-74.
- [12] THAN N G, ABDUL RAHMAN O, MAGENHEIM R, et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome[J]. *Virchows Archiv: an International Journal of Pathology*, 2008, 453(4): 387-400.
- [13] 顾颖, 冯亚玲, 许倩. 胎盘蛋白 13 联合胎盘生长因子早期筛查子痫前期 ROC 曲线分析[J]. *中国卫生统计*, 2017, 34 (5): 790-791, 794.
GU Ying, FENG Yaling, XU Qian. Analysis of ROC curve of placental protein 13 combined with placental growth factor in early screening of preeclampsia [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2017, 34 (5): 790-791, 794.
- [14] 于津, 叶圣权, 闫大晶, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘及血清中 GATA-3 和 T-bet 的表达及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2015, 28 (2): 94-97.
YU Jing, YE Shengquan, YAN Dajing, et al. Expression and significance of GATA-3 and T-bet in both placenta and serum of patients with hypertensive disorder during pregnancy [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2015, 28 (2): 94-97.
- [15] 司晓宁. 碳酸钙配伍小剂量阿司匹林对妊娠期高血压疾病高危孕产妇血压及胎盘和血清中 T-bet, GATA-3 的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32 (11): 2347-2349.