

胎膜早破产妇血清 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 水平与并发组织学绒毛膜羊膜炎的相关性研究

吴 慧^{1a}, 韩文龙^{1b}, 柏 蕾², 孙红丽^{1a} (1. 河北生殖妇产医院 a. 产科; b. 医学检验科, 石家庄 050090; 2. 济宁医学院附属医院妇产科, 山东济宁 272001)

摘要: **目的** 探讨胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM) 产妇血清分泌型卷曲相关蛋白 5 (secreted frizzled-related protein-5, SFRP5)、基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 水平与组织学绒毛膜羊膜炎 (histologic chorioamnionitis, HCA) 的关系。**方法** 选择 2019 年 6 月~2021 年 8 月河北生殖妇产医院产科收治的 72 例足月 PROM 并发 HCA 产妇 (HCA 组), 120 例足月 PROM 未发生 HCA 产妇 (非 HCA 组) 和 51 例足月妊娠未发生 PROM 产妇 (对照组)。检测血清 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 水平, 分析其与 PROM 产妇发生 HCA 的关系。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 分析 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 诊断 PROM 产妇发生 HCA 的价值。**结果** HCA 组血清 SFRP5 (7.53 ± 1.42 mg/L) 和 TIMP-1 (102.35 ± 16.67 ng/ml) 水平低于非 HCA 组 (10.23 ± 2.11 mg/L, 185.23 ± 29.42 ng/ml) 和对照组 (15.23 ± 3.06 mg/L, 242.13 ± 32.65 ng/ml), 差异均有统计学意义 ($F=187.726, 423.352$, 均 $P < 0.05$); 血清 HMGB1 水平 (10.25 ± 3.26 ng/ml) 高于非 HCA 组 (6.02 ± 1.41 ng/ml) 和对照组 (3.06 ± 0.81 ng/ml), 差异有统计学意义 ($F=191.968, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析示 PROM 破膜时间 ≥ 48 h [OR=2.208, 95% CI=1.466 ~ 3.326], 阴道检查次数 ≥ 3 次 [OR=1.540, 95% CI=1.206 ~ 1.968], SFRP5 < 7.53 mg/L [OR=1.657, 95% CI=1.220 ~ 2.250], TIMP-1 < 102.35 ng/ml [OR=1.826, 95% CI=1.275 ~ 2.613] 和 HMGB1 ≥ 10.25 ng/ml [OR=1.809, 95% CI=1.237 ~ 2.647] 是 PROM 产妇发生 HCA 的危险因素 (均 $P < 0.05$)。SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的曲线下面积分别为 0.707, 0.731 和 0.747, 联合诊断曲线下面积为 0.933, 高于单独指标 ($Z=5.822, 5.611, 5.274$, 均 $P=0.000$)。**结论** PROM 产妇血清 SFRP5 和 TIMP-1 水平降低, HMGB1 水平升高, 且与 HCA 发病密切相关。SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 可作为 HCA 诊断的生物标志物。

关键词: 胎膜早破; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 基质金属蛋白酶组织抑制剂 1; 高迁移率族蛋白 B1; 组织学绒毛膜羊膜炎

中图分类号: R714.433; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 05-112-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.022

Correlation of Serum SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 Levels with Histological Chorioamnitis in Pregnant Women with Premature Rupture of Membranes

WU Hui^{1a}, HAN Wen-long^{1b}, BO Lei², SUN Hong-li^{1a}

(1a. Department of Obstetrics; 1b. Department of Medical Laboratory, Hebei Maternity Hospital, Shijiazhuang 050090, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong Jining 272001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), high mobility group protein B1 (HMGB1) and histologic chorioamnionitis (HCA) in pregnant women with premature rupture of membranes (PROM). **Methods** From June 2019 to August 2021, 72 cases of full-term PROM with HCA (HCA group), 120 cases of full-term PROM without HCA (non-HCA group) and 51 cases of full-term pregnancy without PROM (control group) from Hebei Maternity Hospital were selected. Serum level of SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 were detected to analyze the relationship between SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 and HCA in PROM parturient women. Receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the value of SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 in diagnosing HCA in PROM parturient. **Results** The levels of serum SFRP5 (7.53 ± 1.42 mg/L) and TIMP-1 (102.35 ± 16.67 ng/ml) in HCA group were lower than those in non-HCA group (10.23 ± 2.11 mg/L, 185.23 ± 29.42 ng/ml) and control group (15.23 ± 3.06

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20191408), 资助单位: 河北省卫生健康委员会。

作者简介: 吴慧 (1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 早产专病, E-mail: b5u89rch12@21cn.com。

mg/L, 242.13 ± 32.65 ng/ml), the differences were statistically significant ($F=187.726$, 423.352 , all $P < 0.05$), and the levels of serum HMGB1 (10.25 ± 3.26 ng/ml) were higher than those in non-HCA group (6.02 ± 1.41 ng/ml) and control group (3.06 ± 0.81 ng/ml), the difference was statistically significant ($F=191.968$, $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that PROM rupture time ≥ 48 h [OR=2.208, 95%CI=1.466 ~ 3.326], vaginal examination times ≥ 3 [OR=1.540, 95%CI=1.206 ~ 1.968], SFRP5 < 7.53 mg/L [OR=1.657, 95%CI=1.220 ~ 2.250], TIMP-1 < 102.35 ng/ml [OR=1.826, 95%CI=1.275 ~ 2.613] and HMGB1 ≥ 10.25 ng/ml [OR=1.809, 95%CI=1.237 ~ 2.647] were risk factors for HCA in PROM parturient women (all $P < 0.05$). The area under the curve of SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 were 0.707, 0.731 and 0.747, respectively, and the area under the curve of SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 were 0.933, higher than the single index ($Z=5.822$, 5.611 and 5.274 , all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of SFRP5 and TIMP-1 in PROM maternal decreased, while the serum level of HMGB1 increased, which were closely related to the pathogenesis of HCA. SFRP5, TIMP-1 and HMGB1 can be used as biomarkers for the diagnosis of HCA.

Keywords: premature rupture of membranes; secreted frizzled-related protein-5; tissue inhibitor of metalloproteinase 1; high mobility family protein B1; histologic chorioamnionitis

胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM) 定义为在子宫收缩开始之前发生的胎膜破裂, 发病率约为 5% ~ 10%, 其中约 70% 为足月 PROM^[1]. PROM 是绒毛膜羊膜炎的重要危险因素, 随着 PROM 发生时间延长, 绒毛膜羊膜炎风险成倍增加^[2], 绒毛膜羊膜炎可导致胎盘早剥、胎儿宫内窘迫、早产、新生儿败血症、产妇产褥感染甚至死亡。绒毛膜羊膜炎分为临床绒毛膜羊膜炎和组织学绒毛膜羊膜炎 (histologic chorioamnionitis, HCA), 其中 HCA 早期无明显症状, 早期诊断困难, 因此探讨早期母体生物标志物对 HCA 早期识别和干预具有重要意义^[3]. 分泌型卷曲相关蛋白 5 (secreted frizzled-related protein5, SFRP5) 是一种脂肪细胞因子, 可负向调控 Wnt 信号通路抑制炎症反应, 与感染和炎症疾病有关^[4]. 基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的内源性抑制剂, TIMP-1 通过调节 MMP 参与妊娠期间胎膜生长和重塑^[5]. 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是晚期细胞因子参与模式识别受体, 通过与模式识别受体和高级糖化末端受体 (receptor for advanced glycation end, RAGE) 结合释放炎症细胞因子, 与早产炎症反应有关^[6]. 鉴于此, 本研究通过检测 PROM 母体血清 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 水平, 分析其与 PROM 产妇发生 HCA 的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 6 月 ~ 2021 年 8 月河北生殖妇产医院产科收治的 72 例足月 PROM 并发 HCA 产妇 (HCA 组), 纳入标准: ①妊娠 37 周后发生胎膜早破, 符合《胎膜早破的诊断与处理指南 (2015)》诊断标准^[7]; ② HCA 诊断标准^[8]: 胎盘胎膜组织学提示胎膜各层中性粒细胞浸润; ③单活胎妊娠; ④知情同意签署同意书。排除标准: ①未足

月胎膜早破; ② 双胎或多胎妊娠; ③ 胎儿先天畸形、染色体异常、先天性心脏病; ④ 产妇并发免疫疾病、血液系统疾病以及严重感染性疾病。另选择同期我院产科收治的 120 例足月 PROM 未发生 HCA 产妇 (非 HCA 组), 51 例足月妊娠未发生 PROM 产妇 (对照组)。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 SpectraMax M5 多功能酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司); SFRP5, TIMP-1, HMGB1 试剂盒 (美国赛默飞公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 检测: PROM 产妇入院 24h 内采集空腹静脉血, 待血液凝固后离心 (半径 10cm, 转速 2 000r/min, 时间 10min) 取上清液, -20°C 冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 水平, 具体操作严格按照试剂说明书进行。

1.3.2 临床资料收集: 收集产妇年龄、孕周、孕次、产次、既往 PROM 病史、流产史、剖宫产史、胎粪污染、阴道检查次数、细菌性阴道炎、PROM 破膜时间、实验室指标 [HF-3800 全自动血细胞分析仪检测白细胞计数 (white blood cell count, WBC), 酶联免疫吸附试验检测 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)]。

1.4 统计学分析 SPSS 25.00 进行数据分析, Shapiro-Wilk 检验计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析 (事后比较采用 Student-Newman-Keuls 检验) 或独立样本 t 检验。以率 (%) 表示计数资料, 采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析足月 PROM 产妇发生 HCA 的危险因素。受试者工作特征曲线 (Receiver operator characteristics curve, ROC) 分析 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组基线资料比较 见表1。三组年龄、孕周、孕次和产次比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 三组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	HCA组 ($n=72$)	非HCA组 ($n=120$)	对照组 ($n=51$)	F值	P值
年龄(岁)	32.05 \pm 5.01	32.57 \pm 4.73	32.63 \pm 4.09	0.336	0.715
孕周(周)	39.02 \pm 0.51	39.11 \pm 0.69	39.05 \pm 0.72	0.466	0.628
孕次(次)	2.55 \pm 0.52	2.43 \pm 0.43	2.40 \pm 0.50	1.955	0.144
产次(次)	1.72 \pm 0.32	1.69 \pm 0.30	1.70 \pm 0.31	0.214	0.808

2.2 三组血清SFRP5, TIMP-1, HMGB1水平比较 见表2。HCA组、非HCA组血清SFRP5, TIMP-1水平低于对照组($t=15.400, 14.026$, 均 $P < 0.05$)。HCA组血清SFRP5, TIMP-1水平低于非HCA组($t=9.624, 21.876$, 均 $P < 0.05$)。血清HMGB1水平高于非HCA组($t=12.424, P < 0.05$)。

表2 三组血清SFRP5, TIMP-1, HMGB1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	HCA组 ($n=72$)	非HCA组 ($n=120$)	对照组 ($n=51$)	F值	P值
SFRP5 (mg/L)	7.53 \pm 1.42	10.23 \pm 2.11	15.23 \pm 3.06	187.726	0.000
TIMP-1 (ng/ml)	102.35 \pm 16.67	185.23 \pm 29.42	242.13 \pm 32.65	423.352	0.000
HMGB1 (ng/ml)	10.25 \pm 3.26	6.02 \pm 1.41	3.06 \pm 0.81	191.968	0.000

2.3 足月PROM产妇发生HCA的单因素分析 见表3。HCA组既往PROM病史、胎粪污染、阴道检查次数 ≥ 3 次、细菌性阴道炎、PROM破膜时间 ≥ 48 h比例,血清CRP, PCT水平高于非HCA组(均 $P < 0.05$)。两组年龄、孕周、孕次、产次、流产史、剖腹产史、WBC比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表3 足月PROM产妇发生HCA的单因素分析 [$n(\%)$]

类别	HCA组 ($n=72$)	非HCA组 ($n=120$)	χ^2 值	P值
年龄(岁)				
≥ 30	40 (55.56)	69 (57.50)	0.069	0.792
< 30	32 (44.44)	51 (42.50)		
孕周(周)				
≥ 38	43 (59.72)	80 (66.67)	0.943	0.332
< 38	29 (40.28)	40 (33.33)		
孕次(次)				
≥ 3	33 (45.83)	45 (37.50)	1.296	0.255
< 3	39 (54.17)	75 (62.50)		
产次(次)				
≥ 3	26 (36.11)	53 (44.17)	1.206	0.272
< 3	46 (63.89)	67 (55.83)		
既往PROM病史				
有	28 (38.89)	30 (25.00)	4.117	0.042
无	44 (61.11)	90 (75.00)		
流产史				
有	23 (31.94)	31 (25.83)	0.831	0.362
无	49 (68.06)	89 (74.17)		
剖腹产史				
有	30 (41.67)	51 (42.50)	0.013	0.910
无	42 (58.33)	69 (57.50)		
胎粪污染				
有	16 (22.22)	13 (10.83)	4.552	0.033
无	56 (77.78)	107 (89.17)		
阴道检查次数(次)				
≥ 3	19 (26.39)	13 (10.83)	7.840	0.005
< 3	53 (73.61)	107 (89.17)		
细菌性阴道炎				
有	17 (23.61)	15 (12.50)	4.000	0.046
无	55 (76.39)	105 (87.50)		
PROM破膜时间(h)				
≥ 48	21 (29.17)	10 (8.33)	14.426	0.000
< 48	51 (70.83)	110 (91.67)		
WBC ($\times 10^9/L$)	10.32 \pm 2.65	9.65 \pm 2.05	1.960	0.051
CRP (mg/L)	13.03 \pm 3.42	8.35 \pm 2.06	11.842	0.000
PCT (ng/L)	0.72 \pm 0.19	0.21 \pm 0.06	27.265	0.000

2.4 足月 PROM 产妇发生 HCA 的多因素分析 见表 4、表 5。PROM 病史、胎粪污染、阴道检查次数、细菌性阴道炎、PROM 破膜时间、CRP, PCT, SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 纳入 Logistic 回顾方程并赋值(以 PROM 产妇是否发生 HCA 为因变量(赋值: 0= 否, 1= 是), ENTER 法筛选变量, 最终 PROM 破膜时间 $\geq 48\text{h}$, 阴道检查次数 ≥ 3 次, SFRP5 $< 7.53\text{mg/L}$, TIMP-1 $< 102.35\text{ng/ml}$, HMGB1 $\geq 10.25\text{ng/ml}$ 是 PROM 产妇发生 HCA 的危险因素 ($P < 0.05$)。

2.5 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的价值 见表 6 和图 1。绘制 ROC 曲线获得 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的曲线下面积分别为 0.707, 0.731 和 0.747。结合 Logistic 回归模型分析 SFRP5, TIMP-1 和 HMGB1 联合诊断足月 PROM

产妇发生 HCA 的曲线下面积为 0.933, 高于单独指标 ($Z=5.822, 5.611, 5.274$, 均 $P=0.000$)。

表 4 赋值表

类别	赋值
PROM 病史	0= 无, 1= 有
胎粪污染	0= 无, 1= 有
阴道检查次数	0= < 3 次, 1= ≥ 3 次
细菌性阴道炎	0= 无, 1= 有
PROM 破膜时间	0= $< 48\text{h}$, 1= $\geq 48\text{h}$
CRP	0= $< 15.03\text{ mg/L}$, 1= $\geq 15.03\text{ mg/L}$
PCT	0= $< 0.72\text{ ng/L}$, 1= $\geq 0.72\text{ ng/L}$
SFRP5	0= $\geq 7.53\text{mg/L}$, 1= $< 7.53\text{mg/L}$
TIMP-1	0= $\geq 102.35\text{ng/ml}$, 1= $< 102.35\text{ng/ml}$
HMGB1	0= $< 10.25\text{ng/ml}$, 1= $\geq 10.25\text{ng/ml}$

表 5 足月 PROM 产妇发生 HCA 的 Logistic 回归方程

类 别	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
PROM 病史	0.023	0.017	1.830	1.023 (0.990 ~ 1.058)	0.168
胎粪污染	0.129	0.115	1.258	1.138 (0.908 ~ 1.425)	0.432
阴道检查次数	0.432	0.125	11.944	1.540 (1.206 ~ 1.968)	0.000
细菌性阴道炎	0.159	0.161	0.975	1.172 (0.855 ~ 1.607)	0.671
PROM 破膜时间	0.792	0.209	14.360	2.208 (1.466 ~ 3.326)	0.000
CRP	0.295	0.264	1.249	1.343 (0.801 ~ 2.253)	0.496
PCT	0.392	0.271	2.092	1.480 (0.870 ~ 2.517)	0.082
SFRP5	0.505	0.156	10.479	1.657 (1.220 ~ 2.250)	0.000
TIMP-1	0.602	0.183	10.822	1.826 (1.275 ~ 2.613)	0.000
HMGB1	0.593	0.194	9.343	1.809 (1.237 ~ 2.647)	0.000

表 6 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的效能 (%)

项 目	AUC (95%CI)	P 值	敏感度	特异度	准确度	截断值	约登指数
SFRP5	0.707 (0.637 ~ 0.770)	0.000	69.44	70.83	70.31	7.81mg/L	0.402 7
TIMP-1	0.731 (0.630 ~ 0.792)	0.008	77.78	75.00	76.04	105.18ng/ml	0.527 8
HMGB1	0.747 (0.679 ~ 0.807)	0.038	73.61	73.33	73.44	10.43ng/ml	0.469 4
联合	0.933 (0.888 ~ 0.964)	0.000	93.06	93.33	93.23	5.19	0.863 9

3 讨论

胎膜早破 (PROM) 是围产期产妇和新生儿发病和死亡的重要原因, PROM 不仅可引起不良妊娠结局, 还可导致新生儿成长过程中发生慢性肺病、视力或听力困难、智力障碍、发育和运动迟缓、脑瘫等并发症^[1]。PROM 是多种因素共同作用的结果, 已知 PROM 发病的危险因素包括流产史、PROM 病史、剖腹产史、首次妊娠的阴道分泌物异常等^[1]。组织学绒毛膜羊膜炎 (HCA) 指胎盘组织中中性粒细胞浸润引起的炎症反应, 是 PROM 的常见并发症,

HCA 可导致围产期新生儿脑损伤、呼吸窘迫综合征、败血症、支气管肺发育不良甚至死亡危害^[9]。早期识别 HCA, 及时终止妊娠是降低围产期并发症的关键, 目前母体生物标志物已被用于预测 HCA, 比如 CRP, WBC, PCT 等, 但是 WBC 受妊娠相关生理变化以及类固醇给药的影响较大, 预测 HCA 的价值有限。PCT 广泛用于预测各种感染, 尤其是细菌感染, 但是 PCT 是否可以预测 HCA 存有争议^[10]。CRP 在病毒和细菌感染以及非感染性疾病中均升高, 且受妊娠相关生理变化影响, 其预测效能并

不理想^[10]。因此有必要探讨更为敏感的母体生物学指标。

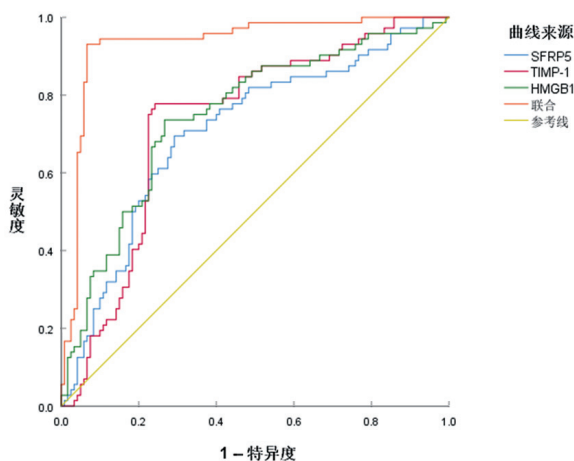


图1 SFRP5, TIMP-1, HMGB1 诊断足月 PROM 产妇发生 HCA 的 ROC 图

分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5) 是无翅型 MMTV 整合位点家族蛋白 (Wnt) 信号转导通路的负性调节剂, 属于分泌卷曲相关蛋白家族成员, 位于人类染色体 10q24.1, SFRP5 由 317 个氨基酸残基和 3 个编码外显子组成, 主要由内脏脂肪细胞分泌。已知 Wnt 信号通路与细胞增殖分化过程密切相关, SFRP5 可通过灭活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 调节细胞增殖和分化, 参与胚胎发育、炎症和免疫反应、肿瘤形成、肥胖、胰岛素抵抗过程^[11]。SFRP5 被鉴定为一种抗炎脂肪因子, 通过抑制 Wnt 信号传导加速脂肪细胞分化, 促使脂肪细胞中脂质储存, SFRP5 还可拮抗促炎脂肪因子 Wnt5a 抑制炎症反应^[12]。现有研究显示牙周炎患者血清 SFRP5 水平明显降低, SFRP5 水平与牙周炎严重程度有关^[13], 乙型肝炎病毒相关感染患者血清 SFRP5 水平降低, 且与乙型肝炎病毒载量呈负相关^[14]。目前 SFRP5 在 PROM 的报道十分少见, 本研究发现 PROM 组血清 SFRP5 水平低于对照组, HCA 组血清 SFRP5 水平低于非 HCA 组, 进一步回归分析结果显示血清 SFRP5 水平降低是 PROM 发生 HCA 的危险因素, 说明 SFRP5 水平受感染或炎症状态影响, SFRP5 的缺失与 PROM 发生 HCA 可能有关。分析原因为: Wnt 信号通路激活可促使炎症反应, SFRP5 通过结合 Wnt5a 阻断 JNK1 的激活, 进而抑制 Wnt 信号转导, 减轻炎症反应^[15], 因此推测 SFRP5 水平降低其抗炎作用减弱, 导致 PROM 产妇宫内感染, 病原菌逆行通过羊膜或侵袭胎儿血管进入羊膜腔, 侵袭绒毛膜羊膜组织, 引起绒毛膜羊膜炎。

基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP-1) 是具有 MMP 抑制活性和生长因子活性的双功能胞外蛋

白家族成员, 广泛表达于多种人体细胞和组织中, 其分子 N 端对抑制 MMP 至关重要, C 端结构域可介导蛋白质-蛋白质相互作用。MMP 是参与细胞外基质重塑的蛋白水解酶家族, 其酶活性通过与基质金属蛋白酶的抑制剂结合来调节, 因此 TIMP-1 在细胞外基质合成/降解间平衡机制中起着重要作用^[16]。MMP 介导细胞外基质降解在整个妊娠期和足月期间胎膜正常生长和重塑中发挥重要作用, TIMP-1 作为 MMP 调节因子, 与 MMP 以 1:1 比例结合, MMP/TIMP 比例失衡可导致胎膜组织降解, 诱发胎膜早破^[16]。现有研究显示 TIMP-1 水平降低, MMP 水平升高与 PROM 以及早产有关, 早产和足月分娩时胎膜破裂时 MMP, 尤其是 MMP-9 水平显著增加, MMP-9/TIMP-1 比例与胎膜张力呈高度负相关^[17]。本研究结果表明 PROM 组血清 TIMP-1 水平降低, 说明 TIMP-1 水平降低与 PROM 发生有关。本研究进一步分析发现 TIMP-1 与 HCA 亦存在显著关系, TIMP-1 水平降低是 PROM 产妇发生 HCA 的危险因素, 提示 TIMP-1 缺失可能加重 PROM, 促使羊膜腔感染和 HCA 发生。FUKUNAGA 等人^[18]报道也指出 TIMP-1 降低, MMP-9/TIMP-1 比例增加与早产儿母体绒毛膜羊膜炎发病和严重程度相关。AİLAMAZIAN 等人^[19]研究结果显示胎膜组织中 TIMP-1 表达降低与胎膜炎炎症浸润有关。推测 TIMP-1 降低导致 MMP 增高, MMP 促使胎膜细胞外基质降解, 胎膜早破, 病原菌逆行感染宫腔和羊膜腔, 引发 HCA。

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种高度保守的染色质结合蛋白, 存在于所有细胞类型的细胞核中, 细胞外 HMGB1 在从细胞主动释放或在细胞死亡后被动释放后激活先天免疫反应, 在免疫和炎症反应发挥重要作用。HMGB1 通过 Toll 样受体 2, Toll 样受体 4 以及 RAGE 受体招募炎症细胞, 放大先天免疫反应, 促使炎症细胞因子的激活^[20]。现有研究显示 HMGB1-RAGE 信号通路激活与羊膜上皮、蜕膜和绒毛外滋养层细胞的炎症损伤程度相关^[20]。本研究发现 PROM 组血清 HMGB1 水平高于对照组, HCA 组血清 HMGB1 水平高于非 HCA 组, 说明 HMGB1 可能参与 PROM 产妇 HCA 发病过程。分析其可能的机制为: HMGB1 在破损胎膜胎盘中核质易位导致其与受体 RAGE 结合, 激发核因子- κ Bp65 活性, 诱导 MMP-9 和 MMP-2 释放, 促使胎膜细胞外基质降解, 发生 PROM^[6]。PROM 受损胎膜细胞释放 HMGB1, 引起羊水中 HMGB1 水平增高, 游离 HMGB1 与 RAGE 受体结合释放大量炎症细胞因子^[21], 诱发局部炎症反应, 促使 HCA 发生。QIU 等人^[22]也指出 PROM 患者血清

HMGB1水平显著增高,与非HCA患者相比,发生HCA的PROM患者血清HMGB1水平更高,母体血清HMGB1水平可成为HCA的潜在生物标志物。

本研究ROC分析结果显示SFRP5, TIMP-1和HMGB1诊断足月PROM产妇发生HCA的曲线下面积分别为0.707, 0.731, 0.747,说明三者均可作为HCA诊断的母体生物学标志物,但是单独诊断效能不足,联合三项指标后诊断效能明显提高,说明SFRP5, TIMP-1水平降低, HMGB1水平增高可警示更高的HCA发病风险。回归分析结果显示PROM破膜时间, 阴道检查次数与HCA发生有关,提示临床应尽量缩短破膜至分娩时间,条件允许情况下早期终止妊娠,同时减少阴道检查次数,避免HCA发生。

综上, PROM并发HCA产妇血清SFRP5, TIMP-1水平降低, HMGB1水平升高, SFRP5, TIMP-1缺失和HMGB1增高与HCA发病密切相关, SFRP5, TIMP-1, HMGB1联合检测可作为HCA诊断的母体血清学生物标志物。本研究局限之处在于未分析SFRP5, TIMP-1, HMGB1与胎儿或新生儿结局的关系,另外,本研究以足月PROM为研究对象, SFRP5, TIMP-1, HMGB1与未足月胎膜早破以及HCA的关系尚不清楚,尚待进一步扩大样本范围,追踪妊娠和新生儿结局加以证实。

参考文献:

- [1] ASSEFA N E, BERHE H, GIRMA F, et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2018, 18(1): 386.
- [2] ROUZAIRE M, CORVAISIER M, ROUMEAU V, et al. Predictors of short latency period exceeding 48 h after preterm premature rupture of membranes[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(1): 150.
- [3] BALCIUNIENE G, GULBINIENE V, DUMALAK-IENE I, et al. Prognostic markers for chorioamnionitis: IL-6, TNF- α , and MMP-8 in vaginally obtained amniotic fluid[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(5): 1136.
- [4] SUN Minghui, WANG Weijun, MIN Lingtian, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2021, 16(1): 129.
- [5] LITWINIUK M, RADOWICKA M, KREJNER A, et al. The MMP-9/TIMP-1 imbalance and the reduced level of TGF- β in the cervical area of amniotic membrane is a possible risk factor of PROM and premature labor - proof-of-concept study[J]. Ginekologia Polska, 2017, 88(7): 379-384.
- [6] YAN Huan, ZHU Linlin, ZHANG Zhan, et al. HMGB1-RAGE signaling pathway in pPROM[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2018, 57(2): 211-216.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3):161-167.
- [8] 郭莉, 刘芳, 陈蔚瑜, 等. 胎盘组织学绒毛膜羊膜炎与相关临床症状和检验指标的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(z1):80-82.
- [9] GUO Li, LIU Fang, CHEN Weiyu, et al. Placental histology chorioamnitis in relation to associated clinical symptoms and test indicators[J]. Guangdong Medical Journal, 2016,37(z1): 80-82.
- [10] BIERSTONE D, WAGENAAR N, GANO D L, et al. Association of histologic chorioamnionitis with perinatal brain injury and early childhood neurodevelopmental outcomes among preterm neonates[J]. JAMA Pediatrics, 2018, 172(6): 534-541.
- [11] MA Yan, XU Yun, JIANG Lijuan, et al. Application of a prediction model based on the laboratory index score in prelabor rupture of membranes with histologic chorioamnionitis during late pregnancy[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26: e924756.
- [12] LIU Lingbin, CHEN Xiaodong, ZHOU Xiangyu, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus[J]. Bioscience Reports, 2018, 38(4): BSR20180011.
- [13] DU Yu, ZHAO Yingxin, ZHU Yong, et al. High serum secreted Frizzled-Related protein 5 levels associates with early improvement of cardiac function following ST-Segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, 26(10): 868-878.
- [14] SCHULZ J, KNAPPE C, GRAETZ C, et al. Secreted frizzled-related protein 5 serum levels in human periodontitis-A nested case-control study[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2019, 46(5): 522-528.
- [15] PENG Chuan, XIAO Xiaoqi, KANG Bing, et al. Serum secreted frizzled-related protein 5 levels differentially decrease in patients with hepatitis B virus-associated chronic infection and hepatocellular carcinoma[J]. Oncology Letters, 2014, 8(3): 1340-1344.
- [16] PRATS-PUIG A, SORIANO-RODRÍGUEZ P, CARRERAS-BADOSA G, et al. Balanced duo of anti-inflammatory SFRP5 and proinflammatory WNT5A in children[J]. Pediatric Research, 2014, 75(6): 793-797.
- [17] 郭琦, 李巧云, 童嘉宁. 胎膜中 MMP -9, TIMP -1, TIMP -2, TGF - β 1 表达与胎膜早破的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(8):1197-1199, 1200. (下转第158页)

- Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018,53(1):2-6.
- [8] 徐将, 祝捷, 杨光伟, 等. 初诊断2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(4):487-490.
- XU Jiang, ZHU Jie, YANG Guangwei, et al. Relationship between different HbA1c levels and islet α -cell and β -cell function in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2020, 23(4):487-490.
- [9] JIAO J, FANG Y, WANG T, et al. Epidemiologic investigation of polycystic ovarian syndrome(PCOS) in Han ethnic women of reproductive age in Liaoning province, China[J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2014, 41(3): 304-309.
- [10] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8):812-819.
- YANG Wenying. Epidemiology and trends in diabetes in China [J]. Scientia Sinica(Vitae), 2018, 48(8): 812-819.
- [11] 任丽芬, 张志平, 徐蓓, 等. 孕妇葡萄糖耐量和血清胰岛素及C-肽释放水平检测对妊娠糖尿病的诊断研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):167-170.
- REN Lifan, ZHANG Zhiping, XU Bei, et al. Study on diagnosis of gestational diabetes mellitus by detection of glucose tolerance, serum insulin and C-peptide release levels in pregnant women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6):167-170.
- [12] 王文文, 周易, 王丽亚, 等. 胰岛素释放试验异常对PCOS患者IVF/ICSI结局的预测作用[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(7):685-688.
- WANG Wenwen, ZHOU Yi, WANG Liya, et al. Prediction effect of insulin release test abnormality on IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2017, 26(7):685-688.
- [13] 谷雨明, 黄延芹, 徐云生. 不同糖调节状态胰岛素双相分泌的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(4): 640-642.
- GU Yuming, HUANG Yanqin, XU Yunsheng. Research progress of insulin biphasic secretion in different glucose-regulated states [J]. Journal of Southeast University(Medical Science Edition), 2016, 35(4):640-642.
- [14] 田思敏, 唐明敏, 刘洋, 等. 2型糖尿病胰岛素抵抗发生机制的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(10): 1317-1320.
- TIAN Simin, TANG Mingmin, LIU Yang, et al. Research progress on the mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(10):1317-1320.
- [15] 廖世波, 吴敏, 黄淑玉, 等. 2型糖尿病患者空腹血糖与葡萄糖负荷后胰岛素峰值的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(23):2795-2801.
- LIAO Shibo, WU Min, HUANG Shuyu, et al. Relationship between fasting plasma glucose and peak insulin level after glucose load in type 2 diabetes mellitus patients [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(23):2795-2801.
- [16] KAO K T, SABIN M A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents [J]. Australian Family Physician, 2016, 45(6): 401-406.
- [17] SUN Yun, HAN Junfeng, LIN Ziwei, et al. Delayed insulin secretion response during an OGTT is associated with an increased risk for incidence of diabetes in NGT subjects[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2016, 30(8): 1537-1543.

收稿日期: 2022-02-06

修回日期: 2022-06-10

(上接第117页)

- GUO Qi, LI Qiaoyun, TONG Jianing. Relationship between expression of MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TGF- β 1 and premature rupture of membranes[J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35(8):1197-1199, 1200.
- [17] VINCENT Z L, MITCHELL M D, PONNAMPALAM A P. Regulation of TIMP-1 in human placenta and fetal membranes by lipopolysaccharide and demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine[J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2015, 13: 136.
- [18] FUKUNAGA S, ICHIYAMA T, MAEBA S, et al. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD[J]. Pediatric Pulmonology, 2009, 44(3): 267-272.
- [19] AİLMAZIAN É K, BOLOTSKIKH M V, KOSTIUCHEK I N, et al. Morphological features of placenta and expression of collagen-6, MMP-1 and TIMP-1 in placental membranes of women with premature rupture of membranes[J]. Arkhiv Patologii, 2012, 74(1): 42-45.
- [20] 刘莉, 张军. 急性脑梗死患者血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平检测在疾病预后评估中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5):87-90, 94.
- LIU Li, ZHANG Jun. Value of serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 levels in prognostic evaluation of patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):87-90, 94.
- [21] BAUMBUSCH M, BUHIMSCHI C S, OLIVER E A, et al. High mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes[J]. Cytokine, 2016, 81: 82-87.
- [22] QIU Xiaoyuan, SUN Lu, HAN Xueling, et al. Alarmin high mobility group box-1 in maternal serum as a potential biomarker of chorioamnionitis-associated preterm birth[J]. Gynecological Endocrinology, 2017, 33(2): 128-131.

收稿日期: 2021-10-25

修回日期: 2021-12-15