

# 重度子痫前期患者胎盘组织中 CD44 mRNA 和 CD24 mRNA 及蛋白表达水平的临床价值研究

滕玲玲<sup>1a</sup>, 马广贞<sup>1b</sup>, 石可<sup>1a</sup>, 吕颖欣<sup>1a</sup>, 徐静<sup>2</sup> (1. 聊城市第二人民医院 a. 产科; b. 病理科, 山东临清 252601; 2. 河北医科大学第一医院产科, 石家庄 050000)

**摘要:** **目的** 探讨重度子痫前期 (severe preeclampsia, SPE) 患者胎盘中细胞表面跨膜糖蛋白分子 (cell surface transmembrane glycoprotein molecules, CD) 44 mRNA, 细胞表面跨膜糖蛋白分子 24 (CD24) mRNA 及蛋白表达水平表达的临床价值研究。 **方法** 选取 2019 年 6 月~2022 年 6 月在聊城市第二人民医院接受剖宫产分娩的 SPE 患者, 根据发病孕龄的不同, 进一步将其分为早发型 SPE 组 (孕龄 $\leq 34$  周,  $n=45$ ) 和晚发型 SPE 组 (孕龄 $> 34$  周,  $n=55$ )。选取同期产检正常者 100 例为对照组。采用荧光定量 PCR 和免疫组织化学检测 SPE 患者胎盘中 CD44 和 CD24 表达, Pearson 法分析其表达水平差异以及与 SPE 疾病临床特征的相关性, 多因素 Logistic 回归分析发生 SPE 的影响因素。 **结果** 相较于对照组, SPE 胎盘组织中 CD44 mRNA ( $0.55 \pm 0.12$  vs  $1.02 \pm 0.33$ ), CD24 mRNA 的表达水平 ( $0.68 \pm 0.19$  vs  $1.05 \pm 0.11$ ) 均降低, 差异具有统计学意义 ( $t=13.385, 16.853, P < 0.05$ )。免疫组织化学染色结果显示, CD44, CD24 在 SPE 组胎盘组织中多呈阴性表达或弱阳性表达, 而在对照组中多呈阳性表达, 且 SPE 胎盘组织中 CD44, CD24 阳性率低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=9.696, 14.346, P < 0.05$ )。相较于早发型 SPE 组, 晚发型 SPE 胎盘组织中 CD44 ( $0.65 \pm 0.17$  vs  $0.42 \pm 0.11$ ), CD24 ( $0.77 \pm 0.23$  vs  $0.58 \pm 0.13$ ) mRNA 的表达水平均较高, 差异具有统计学意义 ( $t=7.830, 4.932, P < 0.05$ )。相较于对照组, SPE 组 BMI, 收缩压、舒张压、尿蛋白、Cr, LDH 和 BUN 均显著升高, 差异有统计学意义 ( $t=5.360 \sim 30.241$ , 均  $P < 0.05$ ); SPE 组分娩孕周较早、MPV, ALB 较低、新生儿出生身长较短和体重质量较轻均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $t=3.232 \sim 11.109$ , 均  $P < 0.05$ )。且 SPE 胎盘组织中 CD44 与 CD24 表达呈正相关 ( $r=0.698, P < 0.05$ ), SPE 胎盘组织中 CD44 的表达分别与 CD24, 分娩孕周、MPV 和新生儿出生身长呈正相关 ( $r=0.611, 0.639, 0.612, 0.465$ , 均  $P < 0.05$ ); 与收缩压、尿蛋白和 LDH 呈负相关 ( $r=-0.604, -0.569, -0.593$ , 均  $P < 0.05$ )。CD24 的表达分别与分娩孕周、MPV 和新生儿出生身长呈正相关 ( $r=0.605, 0.584, 0.640$ , 均  $P < 0.05$ ); 与收缩压、尿蛋白和 LDH 呈负相关 ( $r=-0.637, -0.593, -0.561$ , 均  $P < 0.05$ )。经 Logistic 回归分析结果显示, MPV (95%CI: 1.429 ~ 4.350), 尿蛋白 (95%CI: 1.529 ~ 2.709), LDH (95%CI: 1.425 ~ 3.932) 均是发生 SPE 的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。高水平 CD44 (95%CI: 0.561 ~ 0.940), CD24 (95%CI: 0.495 ~ 0.814) 是发生 SPE 的独立保护因素 (均  $P < 0.05$ )。 **结论** SPE 患者胎盘中 CD44, CD24 表达水平较低, 高水平 CD44, CD24 均是 SPE 发生的独立保护因素, 可为后续 SPE 的治疗提供方向。

**关键词:** 重度子痫前期; 细胞表面跨膜糖蛋白分子 44; 细胞表面跨膜糖蛋白分子 24

**中图分类号:** R714.245; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-043-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.008

## Clinical Value of CD44 mRNA and CD24 mRNA and Protein Expression Levels in Placental Tissue of Patients with Severe Preeclampsia

TENG Lingling<sup>1a</sup>, MA Guangzhen<sup>1b</sup>, SHI Ke<sup>1a</sup>, LÜ Yingxin<sup>1b</sup>, XU Jing<sup>2</sup>

(1a. Department of Obstetrics; 1b. Department of Pathology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Shandong Linqing 252601, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**Abstract: Objective** To explore clinical value of the expression levels of cell surface transmembrane glycoprotein molecule 44(CD44) mRNA, cell surface transmembrane glycoprotein molecule 24(CD24) mRNA, and protein in the placenta of severe preeclampsia(SPE) patients. **Methods** The SPE patients who were delivered by cesarean section in the Second People's Hospital of Liaocheng from June 2019 to June 2022 were further divided into 45 patients in early onset SPE group (gestational age  $\leq 34$  weeks) and 55 patients in late onset SPE group (gestational age $>34$  weeks) according to the different gestational age. The control group consisted of 100 normal cases in the same period. The expression of CD44 and CD24 in placenta of SPE

**作者简介:** 滕玲玲 (1976-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 围产保健, 产科急危重症抢救, E-mail: rvj7kj@163.com。

**通讯作者:** 徐静 (1983-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 产科危急重症处理, 孕期保健与难产的处理, E-mail: qingchaotiao8@163.com。

patients was detected by fluorescent quantitative PCR and immunohistochemistry, Pearson method was used to analyze the difference of their expression levels and their correlation with the clinical characteristics of SPE disease, and multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of SPE. **Results** Compared with the control group, the expression levels of CD44 mRNA ( $0.55 \pm 0.12$  vs  $1.02 \pm 0.33$ ) and CD24 mRNA ( $0.68 \pm 0.19$  vs  $1.05 \pm 0.11$ ) in SPE placental tissues decreased significantly, the differences were statistically significant ( $t=13.385, 16.853, P<0.05$ ). The immunohistochemical staining results showed that CD44 and CD24 were mostly negative or weakly positive in the SPE group placental tissue, while they were mostly positive in the control group, the positive rates of CD44 and CD24 in the SPE placental tissue were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=9.696, 14.346, P<0.05$ ). Compared to the early onset SPE group, the expression levels of CD44 ( $0.65 \pm 0.17$  vs  $0.42 \pm 0.11$ ) and CD24 ( $0.77 \pm 0.23$  vs  $0.58 \pm 0.13$ ) mRNA in placental tissue of late onset SPE were higher, and the differences were statistically significant ( $t=7.830, 4.932, P<0.05$ ). Compared with the control group, the BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, urinary protein, Cr, LDH and BUN were significantly increased in SPE group ( $t=5.360 \sim 30.241$ , all  $P<0.05$ ). In SPE group, the gestational age was earlier, the MPV and ALB were lower, the newborn's birth length was shorter, and the body weight than control group, the differences were statistically great ( $t=3.232 \sim 11.109$ , all  $P<0.05$ ). The expression of CD44 and CD24 in SPE placenta was positively correlated ( $r=0.698, P<0.05$ ), the expression of CD44 in SPE placenta was positively correlated with CD24, gestational week of delivery, MPV and neonatal birth length ( $r=0.611, 0.639, 0.612, 0.465$ , all  $P<0.05$ ), and was negatively correlated with systolic blood pressure, urinary protein and LDH ( $r=-0.604, -0.569, -0.593$ , all  $P<0.05$ ). The expression of CD24 was positively correlated with gestational age, MPV and newborn birth length ( $r=0.605, 0.584, 0.640$ , all  $P<0.05$ ), and was negatively correlated with systolic blood pressure, urinary protein and LDH ( $r=-0.637, -0.593, -0.561$ , all  $P<0.05$ ). The results of logistic regression analysis showed that MPV (95% CI: 1.429 ~ 4.350), urinary protein (95% CI: 1.529 ~ 2.709), and LDH (95% CI: 1.425 ~ 3.932) were all independent risk factors for SPE (all  $P<0.05$ ). High levels of CD44 (95% CI: 0.561 ~ 0.940) and CD24 (95% CI: 0.495 ~ 0.814) were independent protective factors for SPE ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The low expression levels of CD44 and CD24 in placenta of SPE patients are independent protective factors of SPE, which can provide direction for the follow-up treatment of SPE.

**Keywords:** severe preeclampsia; cell surface transmembrane glycoprotein 44; cell surface transmembrane glycoprotein molecule 24

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是最危险的妊娠高血压疾病之一, 在妊娠 20 周后发展, 发生在 2% ~ 8% 的妊娠中<sup>[1]</sup>。重度子痫前期 (severe preeclampsia, SPE) 是 PE 较为严重的类型, 发生率约为 14.20%, 严重威胁孕妇和围产儿的健康<sup>[2-3]</sup>。由于目前对 SPE 的发病机制尚不明确, 在临床中 SPE 的防治是个巨大挑战<sup>[1]</sup>。因此探寻与 SPE 有关的生物标志物为 SPE 的临床诊疗提供新的研究方向。研究表明, PE 是全身性血管疾病<sup>[4]</sup>。细胞表面跨膜糖蛋白分子 (cell surface transmembrane glycoprotein molecules, CD) 44 是一种跨膜 80 ~ 90 kDa 细胞表面黏附分子糖蛋白, 与细胞外结构域配体的相互作用对细胞信号传导调节至关重要, 包括血管生成、细胞迁移和侵袭等过程<sup>[5]</sup>。CD24 是一种细胞黏附分子, 与各种实体瘤的转移性肿瘤进展有关, 研究发现 CD44, CD24 低表达与三阴性乳腺癌患者的预后不良密切相关<sup>[6]</sup>。目前, CD44, CD24 在 SPE 中的研究鲜有报道。因此, 本研究通过检测 SPE 患者胎盘组织中 CD44 mRNA, CD24 mRNA 及蛋白表达水平, 探讨二者对 SPE 的临床诊疗价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2019 年 6 月 ~ 2022 年 6 月在聊城市第二人民医院接受剖宫产分娩的 SPE 患者, 根据发病孕龄的不同, 进一步将其分为早发型 SPE 组 (孕龄  $\leq 34$  周,  $n=45$ ) 和晚发型 SPE 组 (孕龄  $> 34$  周,  $n=55$ )。纳入标准: ①符合《妇产科学》<sup>[7]</sup> 中 SPE 的诊断标准; ②活胎单妊娠; ③自然受孕。排除标准: ①并发传染、免疫、血液性系统疾病者; ②并发恶性肿瘤者; ③并发心、肝、肾等功能障碍者; ④并发生殖器官畸形及其他妊娠并发症者。选取同期产检正常者 100 例为对照组。SPE 组年龄为 23 ~ 49 岁, BMI 为 20 ~ 36 kg/m<sup>2</sup>, 分娩孕周为 32 ~ 40 周。对照组年龄为 23 ~ 48 岁, BMI 为 19 ~ 34 kg/m<sup>2</sup>, 分娩孕周为 31 ~ 39 周。两组间年龄无显著性差异 ( $t=0.314, P>0.05$ ), 具有可比性。两组间 BMI 和分娩孕周差异具有统计学意义 ( $t=5.360, 3.232$ , 均  $P<0.05$ )。本研究通过本院伦理委员会批准, 并得到所有参与者的知情同意。

**1.2 仪器与试剂** TRIzol 试剂、PCR 试剂盒 (德国 Qiagen 公司); 逆转录试剂盒 (日本 TaKaRa 公司); 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); 480II RT-PCR 系统 (Roche, Basel, Switzerland)。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 CD44 mRNA, CD24 mRNA 的表达水平: 研究者在剖宫产后立即避开钙化及出血部位, 从胎盘表面不同位置处取多块约 1cm × 1cm × 1cm 的组织, 用冷 PBS 洗净血液后放 -80℃ 待测。使用 TRIzol 试剂从处于冻存状态的组织中提取总 RNA, 进一步反向转录。计算  $A_{260nm}/A_{280nm}$  比率以评估 RNA 质量

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	上游引物	下游引物
GAPDH	5'-AGCCACATCGCTCAGACA-3'	5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3'
CD44 mRNA	5'-CCAAGACACATTCCACCCCA-3'	5'-GCCAAGAGGGATGCCAAGAT-3'
CD24 mRNA	5'-CCCACGCAGATTTATTCCAG-3'	5'-GACTTCCAGACGCCATTGTG-3'

1.3.2 免疫组织化学检测 CD44, CD24 蛋白表达: 采用免疫组织化学试剂盒 (DAKO Corporation, USA) 检测 CD44 和 CD24。参照文献 [6] 对染色进行评估。CD44 mRNA, CD24 mRNA 蛋白表达水平基于阳性细胞百分比和细胞染色强度的总组合进行评分: 200 倍镜下选取 5 个视野, 以棕黄色或棕色颗粒为阳性标准, 阳性细胞的百分比评分为 0 (无阳性细胞), 1 分 ( $\leq 5\%$  阳性细胞), 2 分 ( $>5\% \sim 25\%$  细胞染色阳性), 3 分 ( $>25\% \sim 50\%$  细胞染色阳性), 4 分 ( $>50\%$  细胞染色阳性); 染色强度评分为 1 分 (淡黄色), 2 分 (黄棕色) 和 3 分 (棕褐色)。计算每个组织样本的总分,  $>3$  分为阳性、 $\leq 3$  分为阴性。

1.3.3 临床资料收集: ①一般资料: 如年龄、体质指数、孕周、是否初产、舒张压、收缩压; ②实验室指标: 如血小板计数 (PLT)、平均血小板体积 (MPV)、24h 蛋白尿、总胆红素 (TBIL)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、清蛋白 (ALB)、肌酐 (Cr)、乳酸脱氢酶 (LDH)、尿素氮 (BUN); 新生儿性别、出生时身长、体质量等。

和纯度。在推荐的热循环设置下, 使用 480II RT-PCR 系统进行 qRT-PCR 分析, 步骤如下: 95℃ 进行一次初始循环 (30s), 然后 95℃ 循环 55 次 (每次 15s), 60℃ 循环 20s, 72℃ 循环 15s。以 GAPDH 为内参。基因相关序列见表 1。反应结束后 CD44 mRNA, CD24 mRNA 的相对表达量采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算。

生时身长、体质量等。

1.4 统计学分析 选用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以  $n(\%)$  表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 采用 Pearson 法分析 SPE 患者组织中 CD44, CD24 表达及与临床特征的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析的 SPE 影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD44, CD24 在 SPE 组与对照组胎盘组织中 mRNA 及蛋白的表达 见表 2。经  $t$  检验分析, 相较于对照组, SPE 组胎盘组织中 CD44 mRNA, CD24 mRNA 的表达水平均降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。免疫组织化学染色结果显示, CD44, CD24 在 SPE 组胎盘组织中多呈阴性表达或弱阳性表达, 而在对照组中多呈阳性表达, 且经方差分析, SPE 胎盘组织中 CD44, CD24 阳性率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 2 CD44, CD24 在 SPE 组与对照组胎盘组织中 mRNA 及蛋白的表达情况 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	对照组 ( $n=100$ )	SPE 组 ( $n=100$ )	$\chi^2/t$	$P$
CD44 mRNA	$1.02 \pm 0.33$	$0.55 \pm 0.12$	13.385	0.001
CD24 mRNA	$1.05 \pm 0.11$	$0.68 \pm 0.19$	16.853	0.001
CD44 阳性率	63 (63.00)	41 (41.00)	9.696	0.002
CD24 阳性率	75 (75.00)	49 (49.00)	14.346	0.001

2.2 不同孕龄 SPE 组患者胎盘组织中 CD44 mRNA, CD24 mRNA 表达水平比较 经  $t$  检验分析, 相较于早发型 SPE 组, 晚发型 SPE 组胎盘组织中 CD44 mRNA ( $0.65 \pm 0.17$  vs  $0.42 \pm 0.11$ ), CD24 mRNA ( $0.77 \pm 0.23$  vs  $0.58 \pm 0.13$ ) 的表达水平均上升, 差异具有统计学意义 ( $t=7.830, 4.932, P < 0.05$ )。

2.3 SPE 组与对照组临床特征比较 见表 3。

经  $t$  检验分析和方差分析, 相较于对照组, SPE 组 BMI, 收缩压、舒张压、尿蛋白、Cr, LDH 和 BUN 均升高, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); SPE 组分娩孕周较早、MPV, ALB 较低、新生儿出生身长较短、体质量较低于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。而两组的年龄、是否初产、PLT, TBIL, AST, ALT、新生儿性别等差



异无显著性差异。

表3 SPE组与对照组临床特征的比较

类别	对照组 (n=100)	SPE组 (n=100)	$t/\chi^2$	P
年龄 (岁)	33.49 ± 8.41	32.99 ± 9.58	0.314	0.754
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.63 ± 4.62	28.93 ± 4.07	5.360	0.000
分娩孕周 (周)	38.22 ± 5.83	35.34 ± 6.74	3.232	0.000
初产 [n (%)]	35 (35.00)	48 (48.00)	3.481	0.062
舒张压 (mmHg)	74.16 ± 10.44	102.78 ± 18.87	13.271	0.000
收缩压 (mmHg)	118.02 ± 22.48	159.87 ± 26.61	12.014	0.000
PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	166.11 ± 25.48	165.05 ± 27.32	0.284	0.777
MPV (fl)	8.91 ± 2.35	7.69 ± 2.24	3.758	0.000
尿蛋白 (g/24 h)	0	2.74 ± 0.73	30.241	0.000
TBIL (μmol/L)	7.42 ± 2.09	6.91 ± 2.11	1.717	0.087
AST (U/L)	23.00 ± 7.42	25.00 ± 7.36	1.914	0.057
ALT (U/L)	15.00 ± 4.42	16.00 ± 5.26	1.455	0.147
ALB (g/L)	37.23 ± 4.68	31.85 ± 4.51	8.278	0.000
Cr (μmol/L)	46.39 ± 10.26	68.85 ± 11.78	14.377	0.000
LDH (U/L)	211.95 ± 70.02	339.04 ± 111.78	9.635	0.000
BUN (mmol/L)	3.38 ± 0.92	5.97 ± 1.74	13.159	0.000
新生儿性别	男 60 (60.00)	52 (52.00)	1.299	0.254
	女 40 (40.00)	48 (48.00)		
新生儿出生身长 (cm)	49.77 ± 10.48	43.05 ± 11.67	4.284	0.000
新生儿体质量 (g)	3 422.00 ± 835.00	2 268.00 ± 618.00	11.109	0.000

2.4 胎盘组织 CD44 mRNA, CD24 mRNA 水平与 SPE 患者临床特征的相关性分析 见表4。经 Pearson 分析, SPE 胎盘组织中 CD44 mRNA 的表达分别与分娩孕周、MPV, 新生儿出生身长呈正相关 ( $r=0.639, 0.612, 0.465$ , 均  $P < 0.05$ ); 与收缩压、尿蛋白、LDH 呈负相关 ( $r=-0.604, -0.569, -0.593$ , 均  $P < 0.05$ )。CD24 mRNA 的表达分别与分娩孕周、MPV, 新生儿出生身长呈正相关 ( $r=0.605, 0.584, 0.640$ , 均  $P < 0.05$ ); 与收缩压、尿蛋白、LDH 呈负相关 ( $r=-0.637, -0.593, -0.561$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 SPE 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 SPE (否=0, 是=1) 为因变量, 以表2, 表4中  $P < 0.05$  的因素 BMI, 分娩孕周、舒张压、收缩压、MPV, 尿蛋白, ALB, Cr, LDH, BUN、新生儿出生身长、新生儿体质量、CD44 和 CD24 水平 (具体值) 为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示, MPV (95%CI: 1.429 ~ 4.350), 尿蛋白 (95%CI: 1.529 ~ 2.709), LDH (95%CI: 1.425 ~ 3.932) 均是发生 SPE 的独立危险因素 ( $P$

$< 0.05$ )。高水平 CD44 (95%CI: 0.561 ~ 0.940), CD24 (95%CI: 0.495 ~ 0.814) 是发生 SPE 的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表5。

表4 胎盘组织 CD44 mRNA, CD24 mRNA 水平与 SPE 患者临床特征的相关性分析

类别	CD44		CD24	
	$r$	$P$	$r$	$P$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.172	0.451	-0.118	0.637
分娩孕周 (周)	0.639	0.000	0.605	0.000
舒张压 (mmHg)	-0.318	0.165	-0.289	0.219
收缩压 (mmHg)	-0.604	0.000	-0.637	0.000
MPV (fl)	0.612	0.000	0.584	0.000
尿蛋白 (g/24h)	-0.569	0.000	-0.593	0.000
ALB (g/L)	0.446	0.067	0.411	0.072
Cr (μmol/L)	-0.071	0.766	-0.325	0.163
LDH (U/L)	-0.593	0.000	-0.561	0.000
BUN (mmol/L)	-0.197	0.428	-0.009	0.988
新生儿出生身长 (cm)	0.465	0.041	0.640	0.000
新生儿体质量 (g)	0.435	0.058	0.198	0.404
CD44 mRNA	-	-	0.611	0.000
CD24 mRNA	0.611	0.000	-	-

### 3 讨论

妊娠是受精卵经过输送、分裂、胚胎发育后着床的一系列过程, 任一环节出现问题均会出现妊娠期并发症及不良分娩结局<sup>[8]</sup>。子痫前期 (PE) 是妊娠期出现的常见并发症, 重度子痫前期 (SPE) 是 PE 疾病的严重情况<sup>[9]</sup>。其主要表现为全身小动脉痉挛, 由于周身阻力形成微血栓, 进一步出现肝、肾、脑、胎盘等器官血流灌注不足而出现机体功能受损以及胎儿生长受限的情况, 是导致母婴死亡的主要因素<sup>[9-10]</sup>。目前 SPE 的发病机制尚不明确。使用生物标志物监测病情已成为热点, 现已有一些生物标志物对 PE 或 SPE 进行研究, 如血清亲环素 A, 组织型转谷氨酰胺酶、内皮细胞特异性分子等, 但均未推广使用<sup>[11-12]</sup>。因此, 探寻能准确反映 SPE 的新的生物标志物, 对 SPE 疾病的临床治疗提供新的研究方向十分重要。

先兆子痫是妊娠期的主要心血管并发症, 炎症反应的级联反应可通过炎症细胞浸润血管组织并释放蛋白酶、细胞因子和活性氧来改变组织中的血流, 从而引发血管收缩或松弛<sup>[13-14]</sup>。细胞表面跨膜糖蛋白分子 (CD44) 是一种广泛表达的细胞黏附分子, 是细胞外基质 (ECM) 成分的主要受体, 在炎症和血管损伤中均起重要作用, 据报道, FK506 结合蛋

白蛋白(FKBPL)-CD44通路似乎在PE的发病机制中起核心作用,有望对其进行早期诊断和治疗<sup>[13]</sup>。

表5 影响SPE发生的多因素Logistic回归分析

类别	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$	OR	95%CI		P 值
					上限	下限	
BMI	0.022	0.299	0.005	1.022	1.836	0.569	0.942
分娩孕周	0.132	0.208	0.402	1.141	1.715	0.759	0.526
舒张压	0.316	0.313	1.021	1.372	2.534	0.743	0.312
收缩压	0.394	0.287	1.885	1.483	2.603	0.845	0.170
MPV	0.913	0.284	10.346	2.493	4.350	1.429	0.001
Cr	0.462	0.469	0.972	1.588	3.982	0.633	0.324
ALB	0.281	0.304	0.852	1.324	2.402	0.730	0.356
尿蛋白	0.710	0.146	23.682	2.035	2.709	1.529	0.000
LDH	0.862	0.259	11.067	2.367	3.932	1.425	0.001
BUN	0.124	0.177	0.491	1.132	1.601	0.800	0.484
新生儿出生身长	0.727	0.411	3.125	2.068	4.628	0.924	0.077
新生儿体重	0.739	0.435	2.883	2.093	4.910	0.892	0.090
CD44 mRNA	-0.320	0.132	5.884	0.726	0.940	0.561	0.015
CD24 mRNA	-0.454	0.127	12.787	0.635	0.814	0.495	0.000

CD24在脂肪细胞前体细胞中显示高表达水平,在许多类型的人类癌症中的高表达表明癌症、糖尿病和肥胖之间存在关联,研究发现CD24 KO雄性小鼠在早期表现出更高的胰岛素敏感性和葡萄糖摄取<sup>[15]</sup>。SAMMAR等<sup>[16]</sup>人发现,CD24在PE的患者中表达降低,与PE的免疫耐受性降低有关。本实验发现SPE患者胎盘中CD44 mRNA和CD24 mRNA表达降低,且SPE胎盘组织中CD44和CD24阳性率低于对照组;高水平CD44 mRNA和CD24 mRNA是SPE发生的独立保护因素,与上述研究结果一致,提示高水平CD44和CD24对SPE疾病有抑制作用。本研究进一步表明,CD44 mRNA与CD24 mRNA表达呈正相关( $r=0.611$ ,  $P<0.05$ ),提示二者相互作用,共同在SPE中发挥作用。此外,SPE的发病孕周越早,病情越严重<sup>[17]</sup>。本研究中早发型SPE患者胎盘中CD44 mRNA和CD24 mRNA的水平低于晚发型SPE,提示CD44和CD24水平与SPE的严重程度有关,与ONYANGUNGA等<sup>[18]</sup>实验结果一致。MPV检测全身炎症反应,是PE重要的生物标志物<sup>[19]</sup>。

本实验发现MPV表达下降,提示SPE患者机体处于炎症状态。与上述报道相对应<sup>[13-14]</sup>。此外,CD44 mRNA,CD24 mRNA与MPV呈现正相关,表明二者均可通过与炎症因子相互作用加重SPE。蛋白尿水平可通过血管内皮细胞损伤增加血管通透性,是影响PE进展的因素之一<sup>[20]</sup>。本实验中SPE患者蛋白尿水平较高,与SALK等<sup>[20]</sup>人实验结果一致。CD44,CD24与蛋白尿呈现负相关,表明

SPE患者中低水平CD44,CD24加重血管内皮损伤,累积蛋白尿。PE患者胎盘缺氧,会增加厌氧糖酵解的代谢途径,LDH在厌氧糖酵解可催化丙酮酸转化为乳酸,加重PE,因此在PE患者中LDH数量增加。本实验SPE患者中LDH表达上升,是SPE发生的独立危险因素,进一步验证了上述言论。这可能与SPE患者中血管内皮细胞障碍,溶血后可使血浆中LDH水平升高有关<sup>[21]</sup>。因此推测本实验可能是低水平CD44和CD24相互作用,加重SPE,进一步导致患者机体炎症聚集,血管内皮细胞障碍。然而本实验仅研究了SPE患者胎盘CD44和CD24水平与SPE的一般资料及实验室指标的的相关性,其具体机制还需进一步研究。

综上所述,随着SPE疾病的加深,胎盘中CD44 mRNA和CD24 mRNA表达水平均降低,高水平CD44 mRNA和CD24 mRNA是SPE发生的独立保护因素,MPV,尿蛋白、LDH是SPE发生的独立危险因素,参与SPE疾病的发生。但本实验中样本量较小,实验结果具有一定局限性。后续可用大样本对SPE的具体机制进行研究,对临床中SPE的诊疗提供基础依据。

#### 参考文献:

- [1] KAWASAKI K, KONDOH E, CHIGUSA Y, et al. Metabolomic profiles of placenta in preeclampsia[J]. Hypertension, 2019, 73(3): 671-679.
- [2] GYSELAERS W, THILAGANATHAN B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome[J]. Journal of Physiology, 2019, 597(18): 4695-4714.
- [3] TURBEVILLE H R, SASSER J M. Preeclampsia

- beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child[J]. American Journal of Physiology. Renal Physiology, 2020, 318(6): F1315-F1326.
- [4] TOMIMATSU T, MIMURA K, MATSUZAKI S, et al. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(17): 4246.
- [5] ESSA A A M, DERAZ E M. Expression of CD44 (NKI-P1) in oral squamous cell carcinoma associated vascular endothelial cells: a relationship to tumor angiogenesis[J]. Saudi Dental Journal, 2022, 34(1): 21-26.
- [6] ZOU Weiyan, YANG Yan, ZHENG Rongsheng, et al. Association of CD44 and CD24 phenotype with lymph node metastasis and survival in triple-negative breast cancer[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 13(5): 1008-1016.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 83-84.
- XIE Xing, KONG Beihua, DUAN Tao. Obstetrics and Gynecology[M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 83-84.
- [8] 刘艳秋, 马小艳, 贺龙凤, 等. 重度子痫前期胎盘组织中 sVCAM-1, GDF-15 的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 67-72.
- LIU Yanqiu, MA Xiaoyan, HE Longfeng, et al. Expression and clinical significance of sVCAM/1 and GDF/15 in placental tissues of severe preeclampsia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(17): 67-72.
- [9] 尹杨雪, 徐琴, 廖灵蕴, 等. 重度子痫前期患者胎盘 miR-651-3p 表达及与临床特征的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(9): 668-672.
- YIN Yangxue, XU Qin, LIAO Lingyun, et al. Expression level of miR-651-3p in placenta of patients with severe preeclampsia and its correlation with clinical characteristics [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2021, 37(9): 668-672.
- [10] LI Ting, ZHOU Bing, HE Yijing, et al. Expression and clinical diagnostic value of miR-383 in patients with severe preeclampsia[J]. Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France), 2020, 66(3): 92-100.
- [11] 薛伟, 易福凌, 王苗, 等. 孕妇血清亲环素 A 和组织型转谷氨酰胺酶水平检测与子痫前期发生不良妊娠的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 78-82.
- XUE Wei, YI Fuling, WANG Miao, et al. Correlation research between serum levels of cyclophilin a as well as tissue transglutaminase in pregnant women and adverse pregnancy in preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 78-82.
- [12] 韩曦, 党群, 胡盈, 等. 重度子痫前期孕妇血清 Endocan 表达水平及其对胎儿生长受限的预测价值[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 110-113, 170.
- HAN Xi, DANG Qun, HU Ying, et al. Study on the expression of endocan in serum of pregnant women with severe preeclampsia and its correlation with fetal growth restriction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 110-113, 170.
- [13] TODD N, MCNALLY R, ALQUDAH A, et al. Role of a novel angiogenesis FKBPL-CD44 pathway in preeclampsia risk stratification and mesenchymal stem cell treatment [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, 106(1): 26-41.
- [14] JASKUŁA K, SACHARCZUK M, GACIONG Z, et al. Cardiovascular effects mediated by HMMR and CD44 [J]. Mediators of Inflammation, 2021, 2021: 4977209.
- [15] SHAPIRA S, KAZANOV D, DANKNER R, et al. High expression level of PPAR  $\gamma$  in CD24 knockout mice and gender-specific metabolic changes: a model of insulin-sensitive obesity[J]. Journal of Personalized medicine, 2021, 11(1): 50.
- [16] SAMMAR M, SIWETZ M, MEIRI H, et al. Reduced placental CD24 in preterm preeclampsia is an indicator for a failure of immune tolerance[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8045.
- [17] BURWICK R M, PILLIOD R A, DUKHOVNY S E, et al. Fetal hydrops and the risk of severe preeclampsia[J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(6): 961-965.
- [18] ONYANGUNGA O A, NAICKER T A, MOODLEY J. Maternal and perinatal outcomes after caesarean delivery in early and late onset preeclampsia with HIV positive and HIV negative south African women[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2019, 22(5): 591-597.
- [19] WALLE M, ASRIE F, GELAW Y, et al. The role of platelet parameters for the diagnosis of preeclampsia among pregnant women attending at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital antenatal care unit, Gondar, Ethiopia[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36(4): e24305.
- [20] ŞALK S, YURTCU N, ÇETIN A. Predictive and diagnostic value of serum sVEGFR-1 level in women with preeclampsia: A prospective controlled study [J]. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 19(4): 268-274.
- [21] DUAN Zhongliang, LI Cui, LEUNG W T, et al. Alterations of several serum parameters are associated with preeclampsia and may be potential markers for the assessment of PE severity [J]. Disease Markers, 2020, 2020: 7815214.

收稿日期: 2022-12-28

修回日期: 2023-09-25