

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.010

病理妊娠专题

# 基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建妊娠期高血压疾病患者不良妊娠结局的风险模型

王茹, 邓乾葆, 张忠霞, 黄素静

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200457)

作者单位: 570145 海口, 海南医学院第二附属医院产科

通信作者: 黄素静, E-mail: huangsujing2013@163.com

**【摘要】目的** 分析血清血小板反应蛋白 1(TSP-1)、正五聚蛋白-3(PTX-3)在妊娠期高血压疾病(HDP)患者中的表达,并构建二者预测不良妊娠结局的风险模型。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月海南医学院第二附属医院产科诊治 HDP 患者 148 例为观察组,并根据妊娠结局分为妊娠结局良好亚组 109 例和妊娠结局不良亚组 39 例。选取同期在医院产检并分娩的健康孕妇 148 例为对照组。比较 2 组血清 TSP-1、PTX-3 水平及不良妊娠结局发生率。Logistic 回归分析 HDP 发生不良妊娠结局的影响因素,并构建风险模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者不良妊娠结局的价值。**结果** 观察组患者血清 TSP-1、PTX-3 水平高于对照组( $t/P = 6.146 / < 0.001, 24.532 / < 0.001$ );妊娠结局不良亚组孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平高于妊娠结局良好亚组( $t/P = 6.224 / < 0.001, 3.360 / 0.001$ );观察组早产、胎儿窘迫及不良妊娠结局总发生率高于对照组( $\chi^2/P = 11.594 / < 0.001, 7.498 / 0.006, 24.306 / < 0.001$ );Logistic 回归分析显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是 HDP 患者不良妊娠结局的危险因素 [ $OR(95\% CI) = 3.493(1.864 \sim 6.544), 3.030(1.607 \sim 5.712)$ ]。建立 Logistic 回归模型:  $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$ ,经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示拟合度较好;ROC 曲线分析显示,基于血清 TSP-1、PTX-3 构建的风险模型评估不良妊娠结局的 AUC 值大于单项预测( $Z/P = 2.756 / 0.005, 2.741 / 0.004$ )。**结论** HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 均呈高表达,基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建的不良妊娠结局的风险模型可有效评估 HDP 患者不良妊娠结局情况。

**【关键词】** 妊娠期高血压疾病;血小板反应蛋白 1;正五聚蛋白-3;妊娠结局**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A

**Risk model of adverse pregnancy outcome in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy based on the expression of serum TSP-1 and PTX-3** Wang Ru, Deng Qianbao, Zhang Zhongxia, Huang Sujing. Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570145, China

Corresponding author: Huang Sujing, E-mail: huangsujing2013@163.com

Funding program: Hainan Health Industry Scientific Research Project (20A200457)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of serum platelet reactive protein 1 (TSP-1) and pentameric protein 3 (PTX-3) in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDP), and to establish a risk model for predicting adverse pregnancy outcomes. **Methods** One hundred and forty eight cases of HDP patients diagnosed and treated in the Obstetrics Department of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2020 to March 2022 were selected as the observation group, and were divided into 109 cases with good pregnancy outcomes and 39 cases with bad pregnancy outcomes according to pregnancy outcomes. 148 healthy pregnant women were selected as control group. The levels of serum TSP-1, PTX-3 and the incidence of adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcome in HDP, and a risk model was constructed. Draw the ROC to analyze the value of serum TSP-1 and PTX-3 in evaluating the adverse pregnancy outcome of HDP patients. **Results** The levels of serum TSP-1 and PTX-3 in the observation group were higher than those in the control group ( $t/P = 6.146 / < 0.001, 24.532 / < 0.001$ ). The levels of serum TSP-1 and PTX-3 in the subgroup with poor pregnancy outcome were higher than those in the subgroup with good pregnancy outcome ( $t/P = 6.224 / < 0.001, 3.360 / 0.001$ ). The incidence of premature delivery, fetal distress and total adverse pregnancy outcome in the observation group was higher than that

in the control group ( $\chi^2/P = 11.594 / < 0.001, 7.498 / 0.006, 24.306 / < 0.001$ ). Logistic regression analysis showed that the increase of serum TSP-1 and PTX-3 was a risk factor for adverse pregnancy outcomes in HDP patients [OR(95% CI) = 3.493 (1.864 - 6.544), 3.030 (1.607 - 5.712)]. Establish logistic regression model:  $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$ , according to the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, the goodness of fit is good. ROC curve analysis showed that AUC value of adverse pregnancy outcome assessed by risk model based on serum TSP-1 and PTX-3 was greater than single prediction ( $Z/P = 2.756 / 0.005, 2.741 / 0.004$ ). **Conclusion** The serum TSP-1 and PTX-3 were highly expressed in HDP patients. The risk model of adverse pregnancy outcome based on the expression of serum TSP-1 and PTX-3 can effectively evaluate the adverse pregnancy outcome of HDP patients.

**【Key words】** Hypertensive disorders of pregnancy; Thrombospondin 1; Pentraxin-3; Pregnancy outcomes

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders in pregnancy, HDP) 是妊娠期常见疾病, 在妊娠期孕妇中占 5% ~ 10%<sup>[1]</sup>。HDP 可严重影响母婴健康, 甚至引发早产、产后出血、胎儿窘迫等不良妊娠结局<sup>[2-3]</sup>。血小板反应蛋白 1 (thrombospondin 1, TSP-1) 是内源性血管生成抑制因子, 可抑制血管新生, 介导血管内皮损伤, 已有研究显示, TSP-1 在早发型子痫前期、妊娠期糖尿病等妊娠期疾病中呈现异常高表达<sup>[4-5]</sup>。正五聚蛋白-3 (pentraxin-3, PTX-3) 是一种新型炎性标志物, 其表达情况与内皮细胞损伤、血管功能障碍等密切相关, 既往关于 PTX-3 的研究报道多集中在心血管疾病方面<sup>[6-7]</sup>。近年有研究发现, 在重度子痫前期患者中 PTX-3 亦呈现高表达<sup>[8]</sup>。但血清 TSP-1、PTX-3 表达情况与 HDP 患者妊娠结局是否存在相关性尚缺乏循证依据。基于此, 现检测 HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 水平, 并首次根据二者表达情况构建不良妊娠结局的风险模型, 旨在为指导临床制定、调整防治策略, 降低不良妊娠结局发生风险, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月海南医学院第二附属医院产科诊治 HDP 患者 148 例为观察组, 选取同期医院产检并分娩的健康孕妇 148 例为对照组。观察组年龄 23 ~ 45 (34.62 ± 5.03) 岁; 入组孕周 32 ~ 41 (37.68 ± 1.26) 周; 孕前体质量指数 (BMI) 20 ~ 27 (24.49 ± 1.47) kg/m<sup>2</sup>; 产妇类型: 初产妇 77 例, 经产妇 71 例。对照组年龄 21 ~ 45 (33.82 ± 5.24) 岁; 入组孕周 33 ~ 41 (38.01 ± 1.31) 周; 孕前 BMI 20 ~ 27 (24.17 ± 1.38) kg/m<sup>2</sup>; 产妇类型: 初产妇 79 例, 经产妇 69 例。2 组孕妇年龄、入组孕周、孕前 BMI、产妇类型比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。观察组孕妇以是否出现不良妊娠结局分为妊娠结局不良亚组 39 例、妊娠结局良好亚组 109 例。2 亚组产妇的孕前 BMI、产妇类型、受孕方式、高血压家族史、产检情况、生活习惯、基础疾病比较, 差异无统

计学意义 ( $P > 0.05$ )。妊娠结局不良亚组的年龄、收缩压、舒张压、流产史比例、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶高于妊娠结局良好亚组 ( $P < 0.05$ ), 入院孕周、分娩孕周小于妊娠结局良好亚组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (20200104012), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: ①观察组均符合 HDP 诊断标准<sup>[9]</sup>, 对照组产检结果显示无 HDP; ②单胎妊娠。(2) 排除标准: ①妊娠前存在严重肝肾功能障碍; ②感染性疾病; ③由于系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进等引起的血压升高; ④合并恶性肿瘤; ⑤心血管疾病史; ⑥其他妊娠期并发症。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TSP-1、PTX-3 水平检测: 受试者入组时抽取清晨外周静脉血 3 ml, 离心取上层血清, 储存于低温冰箱中待检。采用贝克曼库尔特 AU5800 型全自动生化分析仪以酶联免疫法测定血清 TSP-1、PTX-3 水平, 试剂盒由仪器配套提供, 检测步骤严格遵守试剂盒说明书进行。

1.3.2 不良妊娠结局发生率: 记录 2 组孕妇早产、产后出血、胎盘早剥、新生儿窒息、胎儿窘迫等不良妊娠结局情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 2 组比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以频数或率 (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。二元 Logistic 多因素分析 HDP 发生不良妊娠结局的影响因素, 构建不良妊娠结局的风险模型, 内部验证采用 Bootstrap 法重复抽样 100 次进行, 采用 Hosmer-Lemeshow 检验风险模型拟合度。采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 TSP-1、PTX-3 评估不良妊娠结局的价值, 获取曲线下面积 (AUC), DeLong 非参数法比较不同 AUC 差异。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 不同妊娠结局亚组 HDP 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of HDP patients in different subgroups of pregnancy outcomes

项 目	妊娠结局良好亚组 (n = 109)	妊娠结局不良亚组 (n = 39)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	33.76 ± 4.92	37.02 ± 5.39	3.462	0.001
入院孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	38.23 ± 1.32	36.14 ± 1.51	8.164	<0.001
分娩孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	38.57 ± 1.38	37.56 ± 1.75	3.645	<0.001
孕前 BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.39 ± 1.52	24.77 ± 1.46	1.159	0.248
产妇类型 [例 (%) ]	初产妇	21 (53.85)	0.070	0.791
	经产妇	53 (48.62)		
受孕方式 [例 (%) ]	自然受孕	107 (98.17)	0.263	0.608
	生殖技术辅助受孕	2 ( 1.83)		
收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	142.23 ± 12.53	152.04 ± 15.51	3.932	<0.001
舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	105.25 ± 13.37	112.19 ± 12.86	2.809	0.006
流产史 [例 (%) ]	37 (33.95)	23 (58.97)	7.465	0.006
高血压家族史 [例 (%) ]	4 ( 3.67)	2 ( 5.13)	0.006	0.939
产检情况 [例 (%) ]	按时	59 (54.13)	1.973	0.160
	不按时	50 (45.87)		
生活习惯 [例 (%) ]	吸烟史	6 ( 5.50)	0.010	0.920
	饮酒史	9 ( 8.26)	0.267	0.605
	偏好高糖饮食	8 ( 7.34)	0.053	0.817
	偏好高盐饮食	10 ( 9.17)	0.595	0.441
	偏好高脂饮食	9 ( 8.26)	0.267	0.605
基础疾病 [例 (%) ]	糖尿病	11 (10.09)	-	1.000
	高血脂	98 (89.91)	-	1.000
24 h 尿蛋白定量 ( $\bar{x} \pm s$ , g/24 h)	2.81 ± 0.61	3.06 ± 0.54	2.261	0.025
血肌酐 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	44.57 ± 8.68	48.62 ± 9.64	2.428	0.016
血尿素氮 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.98 ± 0.96	4.41 ± 1.02	2.361	0.020
尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	339.05 ± 92.43	391.02 ± 102.34	2.929	0.004
丙氨酸氨基转移酶 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	41.32 ± 8.21	45.65 ± 7.32	2.905	0.004
天冬氨酸氨基转移酶 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	62.43 ± 9.27	67.02 ± 8.94	2.678	0.008
γ-谷氨酰转肽酶 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	41.02 ± 6.98	45.30 ± 7.52	3.220	0.002

2 结 果

2.1 2 组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 观察组血清 TSP-1、PTX-3 水平高于对照组 (P < 0.01), 见表 2。

表 2 对照组与观察组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)

Tab. 2 Comparison of serum TSP-1 and PTX-3 levels between the control group and the observation group

组 别	例数	TSP-1	PTX-3
对照组	148	1.30 ± 0.31	1.03 ± 0.46
观察组	148	1.54 ± 0.36	2.43 ± 0.52
t 值		6.146	24.532
P 值		<0.001	<0.001

注: TSP-1. 血小板反应蛋白 1; PTX-3. 正五聚蛋白-3

2.2 不同妊娠结局亚组间孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 妊娠结局不良亚组孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平高于妊娠结局良好亚组 (P < 0.01), 见表 3。

2.3 2 组不良妊娠结局发生率比较 观察组早产、胎儿窘迫发生率高于对照组 (P < 0.01), 2 组产后出血、

表 3 不同妊娠结局亚组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)

Tab. 3 Comparison of serum TSP-1 and PTX-3 levels in different subgroups of pregnancy outcomes

组 别	例数	TSP-1	PTX-3
妊娠结局良好亚组	109	1.40 ± 0.44	2.56 ± 0.59
妊娠结局不良亚组	39	1.93 ± 0.50	2.94 ± 0.65
t 值		6.224	3.360
P 值		<0.001	0.001

注: TSP-1. 血小板反应蛋白 1; PTX-3. 正五聚蛋白-3

胎盘早剥、新生儿窒息比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。观察组不良妊娠结局总发生率为 26.35% (39/148), 高于对照组的 5.41% (8/148), 差异有统计学意义 (χ<sup>2</sup> = 24.306, P < 0.001), 见表 4。

2.4 HDP 患者发生不良妊娠结局的 Logistic 多因素分析 以妊娠结局 (不良 = 1, 良好 = 0) 作为因变量, 以年龄、收缩压、舒张压、流产史 (有 = 1, 无 = 0)、入院孕周、分娩孕周、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、γ-谷

氨酰转肽酶、血清 TSP-1、PTX-3 水平作为自变量(除流产史外赋值均为实际值),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是 HDP 患者发生不良妊娠结局的危险因素( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 4 对照组与观察组不良妊娠结局发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of adverse pregnancy outcomes between the control group and the observation group

组别	例数	早产	产后出血	胎盘早剥	新生儿窒息	胎儿窘迫
对照组	148	2(1.35)	2(1.35)	1(0.68)	1(0.68)	2(1.35)
观察组	148	16(10.81)	4(2.70)	3(2.03)	4(2.70)	12(8.11)
$\chi^2$ 值		11.594	0.170	0.253	0.814	7.498
$P$ 值		0.001	0.680	0.615	0.367	0.006

### 2.5 不良妊娠结局的 Logistic 回归模型的建立及评价

(1) 建立 Logistic 回归模型:  $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$ 。(2) 评价 Logistic 回归模型总有效性: 似然卡方比 = 203.72,  $DF = 8, P < 0.001$ , 模型建立有效。Wald 检验结果显示,  $\chi^2 = 315.73, DF = 7, P < 0.001$ , 回归方程的系数差异有统计学意义。(3) 检验 Logistic 回归方程的拟合优度: 经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示,  $\chi^2 = 4.629, DF = 5, P = 0.487$ , 拟合度较好, 表明该模型对妊娠期高血压疾病患者发生不良妊娠结局有良好的预测效果。

### 2.6 ROC 曲线分析血清 TSP-1、PTX-3 评估不良妊娠结局价值

绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 TSP-1、PTX-3 及二者联合评估 HDP 患者发生不良妊娠结局

的 AUC 分别为 0.799、0.798、0.906, 二者联合评估不良妊娠结局的效能高于单项指标 ( $Z/P = 2.756/0.005, 2.741/0.004$ ), 见表 6、图 1。

表 6 血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者发生不良妊娠结局的价值

Tab. 6 the value of serum TSP-1 and PTX-3 in evaluating adverse pregnancy outcomes in HDP patients

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
TSP-1	1.62 $\mu\text{g/L}$	0.799	0.725 ~ 0.860	0.692	0.762	0.454
PTX-3	2.63 $\mu\text{g/L}$	0.798	0.725 ~ 0.860	0.744	0.780	0.524
二者联合	—	0.906	0.847 ~ 0.948	0.898	0.798	0.696

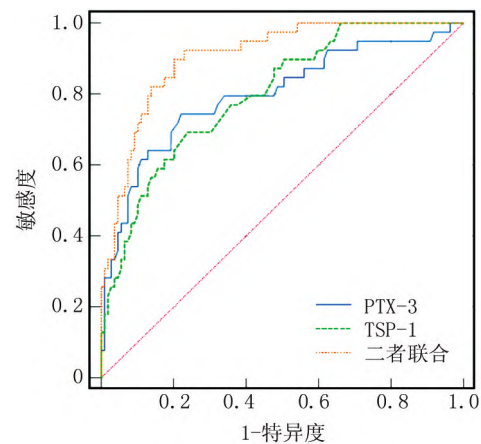


图 1 血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum TSP-1 and PTX-3 for evaluating adverse pregnancy outcome of HDP patients

表 5 HDP 患者发生不良妊娠结局的多因素分析

Tab. 5 Multifactor analysis of adverse pregnancy outcomes in HDP patients

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
常数项	-6.384	—	—	—	—	—
年龄大	0.481	0.396	1.474	0.106	1.617	0.379 ~ 6.901
收缩压高	0.515	0.358	2.068	0.091	1.673	0.409 ~ 6.847
舒张压高	0.660	0.346	3.638	0.069	1.935	0.534 ~ 7.009
流产史	0.643	0.403	2.543	0.082	1.901	0.496 ~ 7.289
入院孕周低	-0.248	0.411	0.363	0.523	0.781	0.204 ~ 2.987
分娩孕周低	-0.218	0.352	0.384	0.506	0.804	0.215 ~ 3.006
24 h 尿蛋白定量高	0.584	0.325	3.231	0.072	1.794	0.402 ~ 8.002
血肌酐高	0.592	0.361	2.690	0.079	1.808	0.453 ~ 7.214
血尿素氮高	0.577	0.347	2.761	0.076	1.780	0.501 ~ 6.324
尿酸高	0.605	0.415	2.127	0.087	1.832	0.479 ~ 7.005
丙氨酸氨基转移酶高	0.480	0.408	1.381	0.112	1.615	0.388 ~ 6.725
天冬氨酸氨基转移酶高	0.391	0.347	1.271	0.153	1.479	0.369 ~ 5.926
$\gamma$ -谷氨酰转肽酶高	0.447	0.352	1.615	0.099	1.564	0.391 ~ 6.257
血清 TSP-1 高	1.251	0.369	11.487	<0.001	3.493	1.864 ~ 6.544
血清 PTX-3 高	1.108	0.357	9.641	0.005	3.030	1.607 ~ 5.712



### 3 讨论

HDP 主要以全身小动脉痉挛为病理基础,患者出现血管腔狭窄,血管内皮功能受损,从而影响胎盘氧供,致使胎盘功能降低、胎儿生长发育受限,增加不良妊娠结局风险<sup>[10-11]</sup>。王莉等<sup>[12]</sup>研究结果显示,HDP 患者早产、剖宫产、胎盘早剥、胎儿窘迫、新生儿窒息、低体质量儿发生率高于正常对照组。俄洛吉等<sup>[13]</sup>研究亦指出,孕妇合并 HDP 会增加低体质量儿、胎儿窘迫、新生儿窒息、围生儿死亡等风险。本研究结果显示,观察组早产、胎儿窘迫发生率高于对照组,与上述研究相符。目前已有学者构建了 HDP 不良结局的预测模型<sup>[14]</sup>,但由于患者个体化差异显著,能否通过客观生化检测指标预测 HDP 患者妊娠结局情况成为临床研究的重点。

TSP-1 是组织细胞外间质的重要成分,主要由纤维细胞、系膜细胞等分泌,具有抗血管生成的作用,同时参与血管内皮细胞的激活,促使机体血管活性物质及氧化代谢产物增加,甚至加剧局部氧化应激损伤<sup>[15]</sup>。此外,TSP-1 还会促进炎症细胞因子富集,影响多形细胞的激活及趋化作用,诱导细胞凋亡,干扰血管新生<sup>[16]</sup>。本研究中观察组血清 TSP-1 水平明显高于对照组,可能是因为 HDP 患者内皮细胞功能受损明显,子宫螺旋动脉血管平滑肌细胞大量增生,血管内皮遭到破坏,构成血管壁的细胞质缺乏,以上因素致使 TSP-1 呈现高表达,而 TSP-1 高表达进一步抑制新生血管形成,加剧胎盘组织缺血、缺氧。故推测 TSP-1 高表达可能会引发不良妊娠结局。李小敏等<sup>[17]</sup>对妊娠期糖尿病孕妇分娩时胎盘组织 TSP-1 进行检测发现,其 TSP-1 表达阳性率高于正常胎盘组织,且 TSP-1 表达阳性会增加胎儿缺氧风险。范徐妃等<sup>[18]</sup>对比早发型子痫前期患者治疗前后血清 TSP-1 水平发现,经有效治疗后患者血清 TSP-1 水平明显降低,患者新生血管形成环境得到有效改善,与本研究结果较为一致。PTX-3 是由脂肪细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等在肿瘤坏死因子、白介素 1 等促炎因子刺激下产生,可长时间存在于体内,可反映机体炎症反应持续时间,同时参与血管炎症反应、动脉粥样硬化的发生等<sup>[19-20]</sup>。此外,PTX-3 对成纤维细胞生长因子具有抑制作用,可干扰血管内皮修复并加剧局部组织损伤。胡丽芳等<sup>[21]</sup>研究表明,妊娠期糖尿病患者血清 PTX-3 明显升高,且 PTX-3 水平升高是妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的独立危险因素,血清 PTX-3 预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.782。相关研究指出,妊娠期高血压、重度子痫前期患者的血清 PTX-3 呈异常高表

达<sup>[22]</sup>。本研究对比 HDP 患者及正常孕妇血清 PTX-3 水平发现,HDP 患者血清 PTX-3 水平明显高于正常孕妇,分析其原因可能为 PTX 作为典型的急性期蛋白,可比 C 反应蛋白更迅速地反映出局部炎症反应和损伤,HDP 是低度慢性炎症反应过程,高血压状态下血管组成成分重新排布,损伤血管内皮,引发机体炎症反应。本研究结果显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是不良妊娠结局的危险因素。主要是因为血清 TSP-1、PTX-3 水平升高会导致胎盘组织新生血管受到抑制,刺激炎症细胞活性,内皮细胞凋亡加剧,加重胎盘组织缺血、缺氧状况,降低胎盘灌注,从而对胎儿生长、发育造成不利影响。另外基于血清 TSP-1、PTX-3 构建的风险模型评估不良妊娠结局的 AUC 值大于血清 TSP-1、PTX-3 单独评估值,可能原因在于,HDP 患者不良妊娠结局的病理机制均与机体炎症反应、血管内皮功能损伤有关,而血清 TSP-1、PTX-3 均参与炎症反应和血管重塑等过程,因此二者同时高表达会发挥协同效应,提高预测效能。

综上所述,HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 水平异常升高,不良妊娠结局发生率较高,基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建的风险模型对评估不良妊娠结局发生风险具有较高效能。但本研究未分析血清 TSP-1、PTX-3 在 HDP 患者发生不良妊娠结局中的具体交互作用,可作为今后研究的方向。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王茹:实施研究过程,论文撰写;邓乾葆:实施研究过程,资料搜集整理;张忠霞:实施研究过程,统计学分析;黄素静:实施研究过程,论文审核

**参考文献**

- [1] Pedersen DC, Bjerregaard LG, Nohr EA, et al. Associations of childhood BMI and change in BMI from childhood to adulthood with risks of hypertensive disorders in pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(5):1180-1187. DOI:10.1093/ajcn/nqaa187.
- [2] Makhija A, Khatik N, Raghunandan C. A randomized control trial to study the effect of integrated yoga on pregnancy outcome in hypertensive disorder of pregnancy [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 43:101366. DOI:10.1016/j.ctcp.2021.101366.
- [3] O'Callaghan KM, Kiely M. Systematic review of vitamin D and hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3):294. DOI:10.3390/nu10030294.
- [4] 桑丹, 罗彩娟, 叶艺艺, 等. VEGF、VEGFR-2、TSP-1 在老年 T2DM 患者血清中的表达水平及其意义 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(4):679-681. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.04.018. Sang D, Luo CX, Ye YY, et al. Expression levels of VEGF, VEGFR-2, and TSP-1 in the serum of elderly T2DM patients and their significance [J]. *Medical Clinical Research*, 2018, 35(4):679-681. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.04.018.

- [5] 何云. 不同生化指标对妊娠糖尿病临床结局的预测意义[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3): 266-269. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-878X. 2019. 03. 016.
- He Y. Predictive significance of different biochemical indicators for clinical outcomes in gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2019, 30(3): 266-269. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-878X. 2019. 03. 016.
- [6] He D, Yan L. MiR-29b-3p aggravates cardiac hypoxia/reoxygenation injury via targeting PTX3 [J]. Cytotechnology, 2021, 73(1): 91-100. DOI: 10. 1007/s10616-020-00446-z.
- [7] Li H, Chang HM, Shi Z, et al. SNAIL Mediates TGF-beta 1-induced downregulation of pentraxin 3 expression in human granulosa cells[J]. Endocrinology, 2018, 159(4): 1644-1657. DOI: 10. 1210/en. 2017-03127.
- [8] 江国花, 谭小平, 钱莹, 等. 血清正五聚蛋白 3 与重度子痫前期心肝肾功能指标及妊娠结局的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(2): 79-81. DOI: 10. 19338/j. issn. 1672-2019. 2020. 02. 024.
- Jiang GH, Tan XP, Qian Y, et al. Correlation of serum orthopentameric protein 3 with cardiac, hepatic and renal functional parameters and pregnancy outcome in severe preeclampsia[J]. China Medical Engineering, 2020, 28(2): 79-81. DOI: 10. 19338/j. issn. 1672-2019. 2020. 02. 024.
- [9] Kattah A, Parashuram S, Milic NM, et al. Cohort profile: the olmsted county hypertensive disorders of pregnancy (HDP) cohort using the rochester epidemiology project [J]. BMJ Open, 2022, 12(4): e055057. DOI: 10. 1136/bmjopen-2021-055057.
- [10] Magun E, DeFilippis EM, Noble S, et al. Cardiovascular care for pregnant women with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(18): 2102-2113. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 08. 071.
- [11] Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy[J]. Obstetrics and Gynecology, 2019, 94(4): 543-550. DOI: 10. 1016/s0029-7844(99)00400-7.
- [12] 王莉, 赵霞, 吴莎, 等. 妊娠期高血压疾病 300 例妊娠结局分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 588-591. DOI: 10. 19538/j. fk2021050120.
- Wang L, Zhao X, Wu S, et al. Analysis of pregnancy outcomes in 300 cases of hypertensive disorders during pregnancy[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2021, 37(5): 588-591. DOI: 10. 19538/j. fk2021050120.
- [13] 俄洛吉, 张长存, 王桂花, 等. 2007—2016 年西宁地区妊娠期高血压疾病发病情况、危险因素及妊娠结局的调查[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(3): 642-644. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 03. 55.
- Oloj, Zhang CC, Wang GH, et al. Investigation of the incidence of hypertensive disorders in pregnancy, risk factors and pregnancy outcomes in Xining from 2007 to 2016[J]. China Maternal and Child Health Care, 2018, 33(3): 642-644. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 03. 55.
- [14] 孙芳璨, 韩冰, 陈友国, 等. 妊娠期高血压疾病不良结局预测模型的构建及验证[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(3): 169-178. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113903-20210623-00575.
- Sun FC, Han B, Chen YG, et al. Construction and validation of an adverse outcome prediction model for hypertensive disorders in pregnancy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2022, 25(3): 169-178. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113903-20210623-00575.
- [15] Viklund F, Hallingström M, Kacerovsky M, et al. Protein concentrations of thrombospondin-1, MIP-1 $\beta$ , and S100A8 suggest the reflection of a pregnancy clock in mid-trimester amniotic fluid[J]. Reprod Sci, 2020, 27(12): 2146-2157. DOI: 10. 1007/s43032-020-00229-z.
- [16] Sun S, Dong H, Yan T, et al. Role of TSP-1 as prognostic marker in various cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 139. DOI: 10. 1186/s12881-020-01073-3.
- [17] 李小敏, 李娜. TSP-1 和 TGF- $\beta$ 1 在妊娠期糖尿病胎盘组织中的意义及与胎儿缺氧的关系[J]. 中国医学创新, 2020, 17(7): 108-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2020. 07. 027.
- Li XM, Li N. Significance of TSP-1 and TGF- $\beta$ 1 in placental tissues of gestational diabetes mellitus and the relationship with fetal hypoxia[J]. Chinese Medical Innovation, 2020, 17(7): 108-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2020. 07. 027.
- [18] 范徐妃, 廖志梅, 郑秀娟, 等. 血清和胎盘组织 TSP-1、Endoglin 表达与早发型子痫前期血管生成的相关性[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(2): 186-189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2019. 02. 012.
- Fan XF, Liao ZM, Zheng XJ, et al. Correlation of TSP-1 and Endoglin expression in serum and placental tissues with preterm pre-eclampsia angiogenesis[J]. China Maternal and Child Health Research, 2019, 30(2): 186-189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2019. 02. 012.
- [19] Jeon J, Lee Y, Yu H, et al. Pseudomonas aeruginosa DnaK stimulates the production of pentraxin 3 via TLR4-dependent NF- $\kappa$ B and ERK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4652. DOI: 10. 3390/ijms22094652.
- [20] Temelli B, Yetkin Ay Z, Savas HB, et al. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area[J]. J Appl Oral Sci, 2018, 26: e20170322. DOI: 10. 1590/1678-7757-2017-0322.
- [21] 胡丽芳, 武李岚, 严倩. 血清 VAP-1、PTX-3、PANDER 在妊娠期糖尿病患者中的水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 14-17, 22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 01. 003.
- Hu LF, Wu LL, Yan Q. Changes in the levels of serum VAP-1, PTX-3 and PANDER in patients with gestational diabetes and their clinical significance[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2022, 43(1): 14-17, 22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 01. 003.
- [22] 刘伟, 赵丹, 刘倩, 等. 维生素 E 低相对分子质量肝素联合硫酸镁对早发型重度子痫前期患者核因子  $\kappa$ B 正五聚蛋白 3 水平及围生结局的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(23): 2797-2799. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9926. 2018. 23. 007.
- Liu W, Zhao D, Liu Q, et al. Effects of vitamin E low relative molecular mass heparin combined with magnesium sulfate on nuclear factor  $\kappa$ B orthopentameric protein 3 levels and perinatal outcomes in patients with early-onset severe preeclampsia [J]. Shanxi Journal of Medicine, 2018, 47(23): 2797-2799. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9926. 2018. 23. 007.

(收稿日期: 2022-08-15)