

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.035

妊娠相关蛋白 A、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 基因多态性与子痫前期的易感性和妊娠结局的关系研究*

杨会欣¹ 魏淑彦^{1△} 贾立云¹ 李天洁¹ 文晓燕² 潘雪娇¹

(1 石家庄市妇幼保健院遗传科 河北 石家庄 050000; 2 石家庄市妇幼保健院产前诊断门诊 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)基因多态性与子痫前期(PE)的易感性和妊娠结局的关系。**方法:**选取 2018 年 7 月至 2021 年 6 月石家庄妇幼保健院收治的 125 例 PE 患者(PE 组)及 125 例本院同期产检健康孕妇(对照组),统计并对比两组临床结局,根据 PE 患者妊娠结局的不同分为不良组和良好组。检测所有研究对象外周血脱氧核糖核酸(DNA)样本中 PAPP-A、PPAR- γ 基因单核苷酸多态性(SNP)位点,并对比 PE 组与对照组、良好组与不良组 SNP 位点基因型及等位基因频率,并分析其与 PE 及 PE 不良妊娠结局发生的关系。**结果:**PE 组与对照组 PPAR- γ 基因 rs10865710、rs4684847 位点及 PAPP-A 基因 rs7020782 位点的基因型分布比较有统计学差异,且 PE 组 PPAR- γ 基因 rs10865710 等位基因 G、rs4684847 等位基因 T 及 PAPP-A 基因 rs7020782 等位基因 C 频率高于对照组($P<0.05$);二分类 Logistic 回归分析显示,PPAR- γ 基因 rs10865710 位点 GG 基因型(OR=2.641)及 G 等位基因(OR=1.641)、PPAR- γ 基因 rs4684847 位点 CT 基因型(OR=3.084)及 T 等位基因(OR=2.985)、PAPP-A 基因 rs7020782 位点 CC 基因型(OR=2.104)及 C 等位基因(OR=1.875)均是 PE 发生的危险因素($P<0.05$)。PE 组总不良妊娠结局发生率为 33.60%,显著高于对照组的 5.60%($P<0.05$)。不良组与良好组 PPAR- γ 基因 rs10865710、rs4684847 位点及 PAPP-A 基因 rs7020782 位点的基因型分布比较有统计学差异,且不良组 PPAR- γ 基因 rs10865710 等位基因 G、rs4684847 等位基因 T、PAPP-A 基因 rs7020782 等位基因 C 频率高于良好组($P<0.05$);二分类 Logistic 回归分析显示,PPAR- γ 基因 rs10865710 位点 GG 基因型(OR=2.446)及 G 等位基因(OR=1.503)、PPAR- γ 基因 rs4684847 位点 CT 基因型(OR=2.225)及 T 等位基因(OR=2.013)、PAPP-A 基因 rs7020782 位点 CC 基因型(OR=2.005)及 C 等位基因(OR=1.950)均是不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。**结论:**PPAR- γ 基因 rs10865710、rs4684847 位点及 PAPP-A 基因 rs7020782 位点可能与 PE 易感性及 PE 不良妊娠结局的发生有关,检测两个基因的 SNP 位点可能有助于评估 PE 及其不良妊娠结局的发生风险。

关键词:子痫前期;妊娠相关蛋白 A;过氧化物酶体增殖物激活受体- γ ;基因多态性;妊娠结局

中图分类号:R714.245 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2572-06

Relationship Study between Pregnancy-Associated Protein A and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Gene Polymorphisms and Preeclampsia Susceptibility and Pregnancy Outcomes*

YANG Hui-xin¹, WEI Shu-yan^{1△}, JIA Li-yun¹, LI Tian-jie¹, WEN Xiao-yan², PAN Xue-jiao¹

(1 Department of Genetics, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2 Prenatal Diagnosis Clinic, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between pregnancy-associated protein A (PAPP-A) and peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) gene polymorphisms and preeclampsia (PE) susceptibility and pregnancy outcomes. **Methods:** 125 PE patients (PE group) who were admitted to Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital from July 2018 to June 2021 and 125 healthy pregnant women (control group) who were examined during the same period were selected. The clinical outcomes in the two groups were statistically analyzed and compared. According to the different pregnancy outcomes of PE patients, they were divided into poor group and good group. The single nucleotide polymorphism (SNP) sites of PAPP-A and PPAR- γ genes in peripheral blood deoxyribonucleic acid (DNA) samples of all subjects were detected, and the SNP genotype and allele frequency in the PE group and control group, good group and poor group were compared, and their relationship with PE and adverse pregnancy outcomes of PE were analyzed. **Results:** The genotype distribution of PPAR- γ gene rs10865710 and rs4684847 locus and PAPP-A gene rs7020782 locus were significantly different between the PE group and control group. The frequencies of PPAR- γ gene rs10865710 allele G, rs4684847 allele T and PAPP-A gene rs7020782 allele C in the PE group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that PPAR- γ gene rs10865710 GG genotype (OR=2.641) and G allele (OR=1.641), PPAR- γ gene rs4684847 CT genotype

* 基金项目:河北省卫健委指导性科技计划项目(20221656)

作者简介:杨会欣(1982-),女,本科,副主任医师,研究方向:产前诊断二级预防,E-mail: yymm9251@163.com

△ 通讯作者:魏淑彦(1970-),女,本科,副主任医师,研究方向:产前诊断二级预防,E-mail: wsy8357@163.com

(收稿日期:2023-01-05 接受日期:2023-01-26)

(OR=3.084) and T allele (OR=2.985), PAPP-A gene rs7020782 locus CC genotype (OR=2.104) and C allele (OR=1.875) were risk factors for PE occurrence ($P<0.05$). The incidence of total adverse pregnancy outcomes in the PE group was 33.60%, which was significantly higher than 5.60% in the control group ($P<0.05$). The genotype distribution of rs10865710 and rs4684847 locus of PPAR- γ gene and rs7020782 of PAPP-A gene locus in the poor group and good group were statistically different, the frequency of PPAR- γ gene rs10865710 allele G, rs4684847 allele T and PAPP-A gene rs7020782 allele C in the poor group were higher than those in the good group ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that PPAR- γ gene rs10865710 GG genotype (OR=2.446) and G allele (OR=1.503), PPAR- γ gene rs4684847 CT genotype (OR=2.225) and T allele (OR=2.013), PAPP-A gene rs7020782 locus CC genotype (OR=2.005) and C allele (OR=1.950) were risk factors for adverse pregnancy outcomes ($P<0.05$). **Conclusion:** The rs10865710 and rs4684847 locus of PPAR- γ gene and rs7020782 locus of PAPP-A gene may be associated with PE susceptibility and adverse pregnancy outcomes of PE. Detection of SNP locus of these two genes may be helpful to evaluate the risk of PE and adverse pregnancy outcomes.

Key words: Preeclampsia; Pregnancy associated protein A; Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; Gene polymorphism; Pregnancy outcomes

Chinese Library Classification(CLC): R714.245 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2572-06

前言

子痫前期(PE)临床发病率为3%~8%,是妊娠期导致母婴不良结局的主要原因之一^[1]。虽然流行病学调查显示PE临床发病率呈下降趋势,但随着我国妊娠女性数量不断增加,PE发病例数仍逐年增多,严重威胁孕产妇的生命健康^[2]。目前,临床中常用年龄、家族史、子痫前期既往史、是否伴高血压、子宫动脉指数等方式预测PE的发生,但易导致漏诊与误诊^[3]。有研究指出,孕产妇发生PE可能与易感基因突变有关,且不同PE孕妇出现不同妊娠结局可能与个体差异有关^[4]。因此,寻找与PE发生及发展密切相关的基因单核苷酸多态性(SNP)位点有助于明确PE病因,改善临床妊娠结局。

过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)是转录因子核受体家族中的重要亚型,与其配体结合后激活,参与调节细胞增殖分化、脂质代谢等过程^[5,6]。有研究指出^[7],PPAR- γ 表达水平与PE发病有关。妊娠相关蛋白A(PAPP-A)是一种大分子糖蛋白,在妊娠期间水平随孕周逐渐升高,已有研究证实,该指标与妊娠疾病密切相关^[8,9]。PPAR- γ 基因与PAPP-A基因均存在于多种疾病相关的SNP位点,研究发现,PPAR- γ -2基因Pro12Ala和C1431T多态性与结缔组织病并发高血压有关^[10,11]。PAPP-A基因rs2294654和rs718067多态性与中国成人盐敏感、高血压易感性存在关联^[12,13]。但目前关于PPAR- γ 、PAPP-A基因多态性对妊娠结局影响的研究尚少。本研究通过探索PPAR- γ 、PAPP-A基因SNP位点与PE易感性及妊娠结局的关联,为临床早期预测PE及其预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月至2021年6月石家庄妇幼保健院收治的125例PE患者为PE组,年龄23~35岁,平均(28.55 $\pm$ 3.19)岁,孕周20~34周,平均孕周(27.50 $\pm$ 3.51)周;收缩压/舒张压(169.10 $\pm$ 15.62)/(104.52 $\pm$ 11.63)mmHg;分娩孕周(32.73 $\pm$ 2.56)周。纳入标准:①PE患者符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[14]中的标准;②妊娠期间无服药史;③在本院规律产检并分娩;④签署知情同意书。排除标准:①多胎者;②合并其

他妊娠疾病者;③滥用药物、酗酒史者;④伴内科原发病者,如慢性肾脏病、原发性高血压等;⑤近期出现感染性疾病者;⑥胎儿染色体数目异常者或伴其他先天急性病者;⑦PE家族史。另选取本院同期规律产检的125例健康孕妇为对照组,对照组年龄22~35岁,平均(28.80 $\pm$ 3.08)岁,孕周20~34周,平均孕周(27.52 $\pm$ 3.44)周;收缩压/舒张压(119.40 $\pm$ 8.36)/(74.91 $\pm$ 8.42)mmHg;分娩孕周(39.50 $\pm$ 1.42)周。两组患者年龄、孕周差异无统计学意义($P>0.05$);PE组收缩压/舒张压高于对照组,分娩孕周早于对照组($P<0.05$)。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及脱氧核糖核酸(DNA)提取 PE组于入组治疗前、对照组于体检当日用含2%乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集所有孕妇外周血5mL,离心(3000 r/min,时间15 min,半径13 cm),收集上清液,PE管分装保存于-80℃冰箱中待测。采用全血基因组DNA快速提取试剂盒(美国Invitrogen公司)提取抗凝血中基因组DNA,置于-20℃冰箱中保存备用。

1.2.2 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)检测 按照PCR扩增试剂盒(日本TaKaRa公司)说明书进行目的基因扩增,反应条件为:94℃ 5 min;(94℃ 45 s,58℃ 60 s,72℃ 60 s)40个循环,72℃ 5 min,获得PCR产物。回收产物,进行RELP检测:设定反应体系:PCR产物4.0 μ L,缓冲液1.0 μ L,Hind III限制性内切酶(北京百奥莱博科技有限公司,货号SV0401)1.0 μ L,加ddH₂O至15 μ L,37℃水浴2 h酶切,获得产物,进行琼脂糖凝胶电泳鉴定目的片段基因型。引物序列:PPAR- γ rs10865710位点:F: 5'-TACGTGATGCTTAGT-GCTCTG-3';R: 5'-ACTGATGCTGATGCTAGCTGG-3';PPAR- γ rs4684847位点:F: 5'-CCTTGACTGCTAGCTGTACG-3';R: 5'-CTGATGCTAGACTGGACACA-3';PPAR- γ rs709158位点:F: 5'-TAATGCTGATGGCATGGCT-3';R: 5'-CTGATAGAGTC-GTAGGCTC-3';PAPP-A rs7020782位点:F: 5'-ACGTGAT-GCTGGTCGTAC-3';R: 5'-CGTAGCAGATCGTAGCTG-3'。

1.2.3 治疗及随访 根据相关指南^[14]对PE组患者进行干预,均接受期待治疗方案至37 0/7周,包括控制血压、解痉、促胎儿成熟等。所有患者均在本院规律产检并分娩,以电话或门诊复

查的方式随访至产褥期(产后 42 天)结束。记录所有孕妇的妊娠结局^[15],不良妊娠结局包括早产、胎盘早剥、胎儿宫内窘迫、宫缩乏力、新生儿窒息、小于胎龄儿、产后出血等。根据 PE 患者妊娠结局的不同分为不良组和良好组。

1.3 统计学处理

采用 Excel 软件判断各基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。采用 SPSS26.0 软件分析数据,计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示并用 t 检验;计数资料采用 n(%)表示并用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,等级计数资料比较采用秩和检验;采用二分类 Logistic 回归分析法分析 SNP 位点与 PE 及其不良妊娠结局的关系。校验水准 $\alpha=0.05$,均用双尾检验。

表 1 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性 Hardy-Weinberg 平衡检验 [(%)]

Table 1 Hardy-Weinberg balance test of PAPP-A and PPAR- γ gene polymorphisms [n(%)]

Gene locus	Genotype	Groups	Actual frequency (n=125)	Theoretical frequency(n=125)	χ^2	P
PPAR- γ gene rs10865710	CC/CG/GG	PE group	39/55/31	35.38/62.24/27.38	1.693	0.193
		Control group	57/53/15	55.78/55.44/13.78	0.243	0.622
PPAR- γ gene rs4684847	CC/CT/TT	PE group	106/19/0	106.72/17.56/0.72	0.846	0.358
		Control group	118/7/0	118.10/6.80/0.10	0.104	0.747
PPAR- γ gene rs709158	AA/AG/GG	PE group	67/48/10	66.25/49.50/9.25	0.115	0.734
		Control group	61/53/11	61.25/52.50/11.25	0.011	0.915
PAPP-A gene rs7020782	AA/AC/CC	PE group	57/49/19	53.14/56.72/15.14	2.318	0.130
		Control group	74/42/9	72.20/45.60/7.20	0.779	0.337

2.2 对照组与 PE 组 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性比较

PE 组与对照组 PPAR- γ 基因 rs709158 位点基因型分布及等位基因频率比较均无统计学差异($P>0.05$)。两组 PPAR- γ 基因 rs10865710 位点基因型分布比较有统计学差异,且 PE 组 G 等位基因频率高于对照组($P<0.05$),GG 基因型(OR=2.641)及 G 等位基因(OR=1.641)均是 PE 发生的危险因素($P<0.05$)。两组 PPAR- γ 基因 rs4684847 位点基因型分布比较有统计学差异,且 PE 组 T 等位基因频率高于对照组($P<0.05$),CT 基因型(OR=3.084)及 T 等位基因(OR=2.985)均是 PE 发生的危险因素($P<0.05$)。两组 PAPP-A 基因 rs7020782 位点基因型分布比较有统计学差异,且 PE 组 C 等位基因频率高于对照组($P<0.05$),CC 基因型(OR=2.104)及 C 等位基因(OR=1.875)均是 PE 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 对照组与 PE 组妊娠结局比较

PE 组总不良妊娠结局发生率为 33.60%(42/125),对照组为 5.60%(7/125),部分研究对象同时合并两种及以上不良妊娠结局,PE 组各项不良妊娠结局发生率及总不良妊娠结局发生率均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 PE 患者不良组与良好组 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性比较

根据患者妊娠结局的不同分为不良组($n=42$)与良好组($n=83$)。不良组与良好组 PPAR- γ 基因 rs709158 位点基因型分布及等位基因频率比较均无统计学差异($P>0.05$)。两组 PPAR- γ 基因 rs10865710 位点基因型分布比较有统计学差异,

2 结果

2.1 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性 Hardy-Weinberg 平衡检验

多态性测序结果显示,PPAR- γ 基因的 rs10865710、rs4684847、rs709158 三个位点及 PAPP-A 基因的 rs7020782 位点野生型碱基分别为 C、C、A、A,除 PPAR- γ 基因 rs4684847 位点无纯合突变基因型 TT 外,其余三个位点均包括野生型、杂合型及纯合型三种;经检验,四个基因位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),研究样本具有群体代表性。见表 1。

且不良组 G 等位基因频率高于良好组($P<0.05$),GG 基因型(OR=2.446)及 G 等位基因(OR=1.503)均是不良妊娠结局发生的危险因素($P<0.05$)。两组 PPAR- γ 基因 rs4684847 位点基因型分布比较有统计学差异,且不良组 T 等位基因频率高于良好组($P<0.05$),CT 基因型(OR=2.225)及 T 等位基因(OR=2.013)均是不良妊娠结局发生的危险因素($P<0.05$)。两组 PAPP-A 基因 rs7020782 位点基因型分布比较有统计学差异,且不良组 C 等位基因频率高于良好组($P<0.05$),CC 基因型(OR=2.005)及 C 等位基因(OR=1.950)均是不良妊娠结局发生的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

PE 是由遗传、环境等因素交互影响所致,不仅会增加孕产妇分娩后高血压、慢性肾病等发生风险,还会增加围生期母婴病死率^[16]。有学者认为,免疫耐受不平衡、胎盘循环功能缺陷导致胚胎着床期不稳,孕晚期胎盘缺血缺氧、全身系统炎症、血管内皮功能障碍最终导致 PE 的发生^[17,18]。因此在 PE 临床症状出现之前准确预测其发病对改善临床妊娠结局至关重要。PPAR- γ 、PAPP-A 可能是导致 PE 发病的易感基因,且两基因存在多个 SNP 位点,推测两基因多个位点多态性可能通过调控免疫炎症、氧化应激及内皮损伤等多个环节参与 PE 的发生和发展。

PPAR- γ 基因定位于 3 号染色体,与糖尿病、高血压、肿瘤等多种疾病的发生发展有关^[19,20]。基因数据库显示^[21],包括

表 2 对照组与 PE 组 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性比较Table 2 Comparison of PAPP-A and PPAR- γ gene polymorphisms between control group and PE group

Gene locus	Genotype/allele	PE group (n=125/250)	Control group (n=125/250)	Z/χ^2	P	Single factor	
						OR(95%CI)	P
PPAR- γ gene rs10865710	CC	39(31.20%)	57(45.60%)	2.899	0.004	1	
	CG	55(44.00%)	53(42.40%)			1.452(0.813~2.135)	0.251
	GG	31(24.80%)	15(12.00%)			2.641(1.186~5.760)	0.026
	C	133(53.20%)	167(66.80%)	9.633	0.002	1	
	G	117(46.80%)	83(33.20%)			1.641(1.116~2.401)	0.012
PPAR- γ gene rs4684847	CC	106(84.80%)	118(94.40%)	6.181	0.013	1	
	CT	19(15.20%)	7(5.60%)			3.084(1.210~8.354)	0.025
	TT	0(0.00%)	0(0.00%)			-	-
	C	231(92.40%)	243(97.20%)	5.842	0.016	1	
	T	19(7.60%)	7(2.80%)			2.985(1.532~7.526)	0.032
PPAR- γ gene rs709158	AA	67(53.60%)	61(48.80%)	0.732	0.464	1	
	AG	48(38.40%)	53(42.40%)			0.264(0.817~2.653)	0.265
	GG	10(8.00%)	11(8.80%)			1.161(0.479~2.357)	0.912
	A	182(72.80%)	175(70.00%)	0.480	0.488	1	
	G	68(27.20%)	75(30.00%)			1.232(0.819~1.875)	0.347
PAPP-A gene rs7020782	AA	57(45.60%)	74(59.20%)	2.417	0.016	1	
	AC	49(39.20%)	42(33.60%)			1.110(0.721~1.835)	0.081
	CC	19(15.20%)	9(7.20%)			2.104(1.045~4.113)	0.025
	A	163(65.20%)	190(76.00%)	7.024	0.008	1	
	C	87(34.80%)	60(24.00%)			1.875(1.131~2.954)	0.032

表 3 对照组与 PE 组妊娠结局比较

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes between the control group and PE group

Poor outcomes	PE group(n=125)	Control group(n=125)	χ^2	P
Preterm birth	25(20.00%)	3(2.40%)	19.466	<0.001
Abruption of placenta	9(7.20%)	0(0.00%)	-	0.007
Weakness of contractions	29(23.20%)	3(2.40%)	24.226	<0.001
Asphyxia of newborn	15(12.00%)	1(0.80%)	13.088	<0.001
Fetal distress in utero	24(19.20%)	2(1.60%)	20.776	<0.001
Small for gestational age	14(11.20%)	1(0.80%)	11.986	0.001
Postpartum hemorrhage	7(5.60%)	0(0.00%)	-	0.007
Total incidence rate	42(33.60%)	7(5.60%)	31.095	<0.001

Note: "-" was Fisher's exact test.

PPAR- γ 基因在内的全长 152.5kb 内有数百个 SNP 位点,在不同地区、种族之间存在差异。Shen 等^[22]发现,PPAR- γ 基因 SNP 位点 rs10865710、rs4684847 与中国江苏人群代谢综合征易感性有关。近年研究显示^[23],PPAR- γ 基因 SNP 位点 rs10865710 等位基因 G 携带者可能增加中国人群糖尿病及冠心病易感性风险。说明 PPAR- γ 基因 SNP 位点可参与调控多种疾病的发

生,可作为预测疾病预后的标志物。PPAR- γ 是胎盘发育必须因子,已有研究证实其活性与绒毛外滋养层游离脂肪酸的摄取有关,负责确保母体向胎儿适当的运输脂肪酸^[24]。基础研究证实^[25],低剂量阿司匹林减轻 PE 小鼠模型胎盘及肾脏负担的可能机制与 PPAR- γ 抑制有关。PPAR- γ 基因多态性的发生可影响其转录、翻译及活性程度,其水平异常改变能够加剧胎盘滋

表 4 PE 患者不良组与良好组 PAPP-A、PPAR- γ 基因多态性比较

Table 4 Comparison of PAPP-A and PPAR- γ gene polymorphisms between poor groups and good groups in PE patients

Gene locus	Genotype/allele	Poor group (n=42/84)	Good group (n=83/166)	Z/ χ^2	P	Single factor	
						OR(95%CI)	P
PPAR- γ gene rs10865710	CC	8(19.05%)	31(37.35%)	2.691	0.007	1	
	CG	18(42.85%)	37(44.58%)			1.120(0.554~1.950)	0.546
	GG	16(38.10%)	15(18.07%)			2.446(1.215~4.134)	0.010
	C	34(40.48%)	99(56.64%)	8.226	0.004	1	
	G	50(59.52%)	67(40.36%)			1.503(1.034~2.191)	0.040
PPAR- γ gene rs4684847	CC	31(73.81%)	75(90.36%)	5.928	0.015	1	
	CT	11(26.19%)	8(9.64%)			2.225(1.190~5.291)	0.031
	TT	0(0.00%)	0(0.00%)			-	-
	C	73(86.90%)	158(95.18%)	5.440	0.020	1	
	T	11(13.10%)	8(4.82%)			2.013(1.314~7.017)	0.035
PPAR- γ gene rs709158	AA	21(50.00%)	46(55.42%)	0.621	0.535	1	
	AG	17(40.48%)	31(37.35%)			0.550(0.268~1.371)	0.211
	GG	4(9.52%)	6(7.23%)			1.032(0.621~2.304)	0.942
	A	59(70.24%)	123(74.10%)	0.419	0.517	1	
	G	25(29.76%)	43(25.90%)			1.141(0.751~1.950)	0.423
PAPP-A gene rs7020782	AA	14(33.33%)	43(51.81%)	2.644	0.008	1	
	AC	16(38.10%)	33(39.76%)			1.362(0.854~1.950)	0.981
	CC	12(28.57%)	7(8.43%)			2.005(1.325~4.987)	0.021
	A	44(52.38%)	119(71.69%)	9.162	0.002	1	
	C	40(47.62%)	47(28.31%)			1.950(1.253~3.016)	0.033

养层功能,同时能够加剧炎症及缺氧程度^[26]。上述研究说明 PPAR- γ 基因多态性可能与 PE 发生发展存在关联。本研究结果显示,PPAR- γ 基因 rs10865710、rs4684847 位点的基因型分布在 PE 患者与健康产检孕妇、PE 预后良好与预后不良患者中均存在差异,说明 PPAR- γ 基因的两 SNP 位点可能与 PE 的发生及妊娠结局存在关联。经 Logistic 回归分析显示,PPAR- γ 基因 rs10865710 位点 GG 基因型及 G 等位基因、rs4684847 位点 CT 基因型及 T 等位基因不仅是 PE 发生的危险因素,也是其不良妊娠结局的危险因素,进一步证实 PPAR- γ 基因的两 SNP 位点与 PE 及其妊娠结局密切相关。

PAPP-A 基因定位于 9 号染色体,最初因发现其在产妇妊娠期间高表达而得名,研究显示,PAPP-A 在胎盘以外其他组织细胞中也有表达^[27]。PAPP-A 通过作用于底物胰岛素样生长因子(IGFs)结合蛋白 4(IGFBP-4)使其裂解释放 IGFs,从而发挥相关信号转导作用,同时 PAPP-A 基因活性片段能够增强 IGFs 的信号转导^[28]。本研究结果显示,PAPP-A 基因 rs7020782 位点的基因型分布在 PE 患者与健康产检孕妇、PE 预后良好与预后不良患者中均存在差异,说明 PAPP-A 基因 rs7020782 位点可能与 PE 的发生及妊娠结局存在关联。经 Logistic 回归分析显示,PAPP-A 基因 rs7020782 位点 CC 基因型及 C 等位基因不仅是 PE 发生的危险因素,也是其不良妊娠结局的危险因素,进

一步证实 PAPP-A 基因 rs7020782 位点多态性与 PE 及其妊娠结局密切相关。国外研究显示^[29],胎儿 9 号染色体突变率在产前诊断中发生率最高(54.5%),存在染色体多态性改变的孕妇 PAPP-A 表达降低,且 9 号染色体突变者 PAPP-A 降低更为明显。PAPP-A rs7020782 位点等位基因改变(丝氨酸<酪氨酸)通过调控 IGF 生物活性导致疾病的产生,Bøtkjær^[30]等研究显示,PAPP-A 基因 rs7020782 位点发生多态性改变后,丝氨酸突变体对 IGFBP-4 的裂解能力较酪氨酸降低,由此推测复发性流产与人卵巢卵泡中的 PAPP-A 基因 SNP 改变有关。因此 PAPP-A 基因发生 SNP 改变,通过影响转录翻译而抑制其在胎盘中的表达,低浓度的 PAPP-A 对底物的裂解作用减弱,从而对 IGFs 活性的调控减弱,使得胎盘血管功能发生障碍,最终导致 PE 发生。

综上所述,PPAR- γ 基因 rs10865710、rs4684847 位点及 PAPP-A 基因 rs7020782 位点可能与 PE 易感性及 PE 不良妊娠结局的发生有关,检测两个基因的 SNP 位点有助于辅助临床对 PE 及其不良妊娠结局的风险评估。

参考文献(References)

- [1] Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(5): 101123
- [2] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识

- (2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 195-204
- [3] Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(9): 496-512
- [4] Pacheco-Romero J, Acosta O, Huerta D, et al. Genetic markers for preeclampsia in Peruvian women [J]. Colomb Med (Cali), 2021, 52(1): e2014437
- [5] Han L, Shen WJ, Bittner S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ [J]. Future Cardiol, 2017, 13(3): 279-296
- [6] Wang X, Ji Y, Feng P, et al. The m6A Reader IGF2BP2 Regulates Macrophage Phenotypic Activation and Inflammatory Diseases by Stabilizing TSC1 and PPAR γ [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(13): 2100209
- [7] 赵飞飞, 彭娟, 艾芳, 等. PPAR、FABP-4 在子痫前期孕妇胎盘组织中的表达及与孕妇预后的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 80-81
- [8] 王静, 张曙莹. PAPP-A、sFlt-1、TTR 在妊娠期高血压疾病诊断中的价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(3): 350-354
- [9] Morris RK, Bilagi A, Devani P, et al. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. Prenat Diagn, 2017, 37(3): 253-265
- [10] Grygiel-Górniak B, Ziłkowska-Suchanek I, Kaczmarek E, et al. Genetic Background of Hypertension in Connective Tissue Diseases [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 7509608
- [11] 张展, 蒋陈东, 冯杨, 等. 过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma 2$ 基因 Pro12Ala 多态性与妊娠期糖尿病关系的 meta 分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(4): 308-314
- [12] 龙隽, 刘德强, 邓俊彪, 等. PAPP-A 基因多态性与妊娠期糖尿病及子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1018-1021
- [13] Wang Y, Jia H, Gao WH, et al. Associations of plasma PAPP-A2 and genetic variations with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults[J]. J Hypertens, 2021, 39(9): 1817-1825
- [14] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728
- [15] Yen TW, Payne B, Qu Z, et al. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) study [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(8): 803-809
- [16] Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities[J]. AACN Adv Crit Care, 2018, 29(3): 316-326
- [17] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702
- [18] Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, et al. Vascular Dysfunction in Preeclampsia[J]. Cells, 2021, 10(11): 3055
- [19] Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene--a review [J]. Diabetes Metab Syndr, 2015, 9(1): 46-50
- [20] Taghvaei S, Saremi L, Babaniamsour S. Computational Analysis of Gly482Ser Single-Nucleotide Polymorphism in PPARGC1A Gene Associated with CAD, NAFLD, T2DM, Obesity, Hypertension, and Metabolic Diseases[J]. PPAR Res, 2021, 2021: 5544233
- [21] Mustafa HA, Albkrye AMS, Abdalla BM, et al. Computational determination of human PPARG gene: SNPs and prediction of their effect on protein functions of diabetic patients [J]. Clin Transl Med, 2020, 9(1): 7
- [22] Shen C, Fan W, Xie HJ, et al. Haplotype Analysis of PPAR γ Gene Polymorphisms and the Lipoprotein (a) Level[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(7): 973-979
- [23] Song Y, Raheel TM, Jia A, et al. rs10865710 polymorphism in PPARG promoter is associated with the severity of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in a Chinese population [J]. Postgrad Med J, 2022, 98(1164): 778-787
- [24] Kwiatkowski S, Kajdy A, Stefańska K, et al. PPAR γ -A Factor Linking Metabolically Unhealthy Obesity with Placental Pathologies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13167
- [25] Guo Y, Zhu Y, Sun Y, et al. The preventive effect of low-dose aspirin in a PPAR- γ antagonist treated mouse model of preeclampsia [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 606
- [26] 齐春娜, 郭淑霞. PPAR γ 基因与代谢综合征关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(19): 3741-3743
- [27] Monget P, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(2): 90-96
- [28] Ortega MA, Fraile-Martínez O, Saez MA, et al. Abnormal proinflammatory and stressor environmental with increased the regulatory cellular IGF-1/PAPP-A/STC and Wnt-1/ β -Catenin canonical pathway in placenta of women with Chronic venous Disease during Pregnancy[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(13): 2814-2827
- [29] Inan C, Sayin NC, Dolgun ZN, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal polymorphisms: most commonly observed polymorphism on Chromosome 9 have associations with low PAPP-A values[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(10): 1688-1695
- [30] Bøtkjær JA, Noer PR, Oxvig C, et al. A common variant of the pregnancy-associated plasma protein-A (PAPPA) gene encodes a protein with reduced proteolytic activity towards IGF-binding proteins[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13231