doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.013

血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平与妊娠期高血压疾病患者预后的关系研究 *

彭楚喻[1] 刘 博[1△] 张怡波[2] 罗 超[3] 赵 玲[1]

（1 广西医科大学第一附属医院妇产科 广西 南宁 530021；
2 株洲市中心医院超声科 湖南 株洲 412000；3 株洲市中心医院神经内科 湖南 株洲 412000）

摘要 目的：探讨血清血管内皮生长因子（VEGF）、可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 -1（sFlt-1）、白细胞介素 -4（IL-4）水平与妊娠期高血压疾病（HDP）患者分类及妊娠结局的关系。**方法：**选取 2019 年 7 月～2021 年 1 月我院收治的 204 例 HDP 患者（HDP 组），根据指南分类原则分为妊娠期高血压组（n=88）、子痫前期组（n=66）、子痫组（n=50），根据妊娠结局分为结局不良组和结局良好组，另选取同期 100 名于我院产检健康孕产妇为对照组。采用单因素及多因素 Logistic 回归和受试者工作特征（ROC）曲线分析 HDP 患者妊娠结局不良的影响因素及血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平对妊娠结局不良的预测价值。**结果：**与对照组比较，HDP 组血清 VEGF、IL-4 水平降低，sFlt-1 水平升高（$P<0.05$）。妊娠期高血压组、子痫前期组、子痫组血清 VEGF、IL-4 水平依次降低，sFlt-1 水平依次升高（$P<0.05$）。204 例 HDP 患者妊娠结局不良发生率为 29.90%（61/204）。单因素分析显示，妊娠结局不良与年龄、不同疾病分类、SBP、DBP、尿蛋白、VEGF、sFlt-1、IL-4 有关（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析显示，HDP 患者妊娠结局不良的独立危险因素与独立保护因素分别为子痫、sFlt-1 升高与 VEGF、IL-4 升高（$P<0.05$）。血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平单独与联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的曲线下面积（AUC）分别为 0.766、0.774、0.770、0.905，VEGF、sFlt-1、IL-4 联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 最大。**结论：**HDP 患者血清 VEGF、IL-4 水平降低，sFlt-1 水平升高，与 HDP 分类和妊娠结局不良有关，VEGF、sFlt-1、IL-4 联合对 HDP 患者妊娠结局不良的预测价值较高。

关键词：妊娠期高血压疾病；VEGF；sFlt-1；IL-4；预后

中图分类号：R714.246 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2024）02-274-06

Study on the Relationship between Serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 Levels and the Severity and Prognosis of Patients with Hypertensive Disorders in Pregnancy*

PENG Chu-yu[1], LIU Bo[1△], ZHANG Yi-bo[2], LUO Chao[3], ZHAO Ling[1]

(1.Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China; 2 Department of Ultrasonography, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 3 Department of Internal Medicine-Neurology, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan, 412000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and interleukin-4 (IL-4) levels and the classification and pregnancy outcome of patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP). **Methods:** A total of 204 patients with HDP admitted to our hospital from July 2019 to January 2021 (HDP group) were selected and divided into pregnancy induced hypertension group (n=88), pre-eclampsia group (n=66), and eclampsia group (n=50) according to the guideline classification, and divided into poor outcome group and good outcome group according to the pregnancy outcome, and another 100 healthy pregnant women who delivered in our hospital during the same period were selected as the control group. Univariate and multivariate Logistic regression and receiver working characteristics (ROC) curves were used to analyze the influence factors of adverse pregnancy outcomes in HDP patients and the predictive value of serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 levels. **Results:** Compared with the control group, the levels of serum VEGF and IL-4 in the HDP group decreased, the level of sFlt-1 increased ($P<0.05$). Serum VEGF and IL-4 levels decreased and sFlt-1 levels increased sequentially in the gestational hypertension, preeclampsia and eclampsia groups ($P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in 204 HDP patients was 29.90% (61/204). Single factor analysis showed, poor pregnancy outcomes were associated with age, classification of disease, SBP, DBP, urinary protein, VEGF, sFlt-1, and IL-4 ($P<0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that eclampsia and elevated sFlt-1 were independent risk factors for poor pregnancy outcome in HDP patients, and elevated VEGF and IL-4 were independent protective factors ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for predicting adverse pregnancy outcomes in HDP patients with serum VEGF, sFlt-1, and IL-4 levels alone and in

* 基金项目：广西壮族自治区自然科学基金项目（2018GXNSFBA138004）

作者简介：彭楚喻（1983-），女，在读硕士研究生，副主任医师，主要从事高危妊娠方向的研究，E-mail: pcy1357429863@163.com

△ 通讯作者：刘博（1986-），男，博士，副研究员，主要从事女性生育力保存及干细胞基因治疗方向的研究，E-mail: liubo930_work@163.com

（收稿日期：2023-07-04 接受日期：2023-07-27）

combination were 0.766, 0.774, 0.770 and 0.905, respectively and the AUC for poor pregnancy outcomes in HDP patients of the combination of VEGF, sFlt-1, and IL-4 predicts was the highest. **Conclusions:** Decreased serum VEGF and IL-4 levels and increased sFlt-1 levels in HDP patients are associated with HDP classification and poor pregnancy outcome, and the combination of VEGF, sFlt-1, and IL-4 has a high predictive value for poor pregnancy outcome in HDP patients.

Key words: Hypertensive disorders in pregnancy; VEGF; sFlt-1; IL-4; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R714.246 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)02-274-06

前言

妊娠期高血压疾病(HDP)是一组以妊娠期血压异常升高为主要表现的妊娠期合并症，持续高血压可导致孕产妇多个器官和胎盘急性或慢性缺血，是导致孕产妇和围生儿死亡的重要原因之一[1]。评估 HDP 患者病情和预后，对优化治疗措施、控制病情进展和改善预后至关重要[2]。研究表明，血管内皮损伤和炎症反应参与 HDP 发生发展[3]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种血管通透因子，能诱导内皮细胞增殖、分化、迁移等促进血管生成[4]。可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 -1(sFlt-1)是一种酪氨酸激酶受体，可阻断 VEGF 和胎盘生长因子(PIGF)功能，引起血管内皮损伤[5]。白细胞介素 -4(IL-4)是一种多效抗炎细胞因子，能调节多种细胞抑制炎症反应 [6]。我们推测 VEGF、sFlt-1、IL-4 可能参与 HDP 过程，本研究拟探讨血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平与 HDP 患者妊娠结局的关系，以期为改善妊娠结局提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月～2021 年 1 月我院收治的 204 例 HDP 患者(HDP 组)，年龄范围 22～39 岁，平均(28.19±3.58)岁；孕前体质指数范围 17.53～26.78 kg/m^2，平均(22.56±1.70)kg/m^2；孕周范围 34～41 周，四分位数[40.00(38.00,40.00)]周。纳入标准：(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》[7]诊断标准；(2)自然妊娠、单胎妊娠且胎位正常；(3)患者或其家属书面知情同意；排除标准：(1) 合并妊娠期糖尿病等其他妊娠期合并症；(2)妊娠前高血压；(3)合并阴道炎、盆腔炎等生殖系统感染；(4)合并造血、免疫、神经系统损害；(5)合并恶性肿瘤；(6)近 3 个月使用免疫抑制剂；(7) 产检及分娩资料不完整；(8)中途退出 / 转院者。另选取同期 100 例于我院产检健康孕产妇为对照组，年龄范围 21～37 岁，平均(27.47±3.36)岁；孕前体质指数范围 18.11～27.08 kg/m^2，平均(22.17±1.68)kg/m^2；孕周范围 38～42 周，四分位数[40.00(40.00,41.00)]周。两组年龄、孕前体质指数比较无差异(P>0.05)，均衡可比。本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平检测 采集所有研究对象孕 21 周空腹静脉血 3 mL，3000 r/min 离心 20 min（半径 10 cm），采用酶联免疫吸附法检测血清 VEGF(试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司，编号：F01163-1)、sFlt-1(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司，编号：EK-H11891)、IL-4(试剂盒购自上海中乔新舟生物科技有限公司，编号：EK0404)水平。

1.2.2 临床资料收集 收集 HDP 患者年龄、流产史、孕前体质指数、经产妇、分娩孕周、疾病分类、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、尿蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等资料。

1.3 HDP 分类和预后分组

HDP 患者确诊后参考指南分类原则[7]分为妊娠期高血压组 88 例、子痫前期组 66 例、子痫组 50 例。并根据 HDP 患者妊娠结局分为结局不良组和结局良好组，妊娠结局不良参考文献[8]定义，包括孕产妇或胎儿死亡、早产、羊水污染、新生儿窒息、剖宫产、产后出血、低体重儿或巨大儿等。

1.4 统计学分析

选用 SPSS 28.0 统计学软件，计数资料采用 χ^2 检验，以例(%)表示；计量资料采用 t 或 U 或趋势方差检验，以 $\bar{x}\pm s$ 或 M (P_{25}, P_{75})表示；HDP 患者妊娠结局不良的影响因素采用单因素及多因素 Logistic 回归分析；血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平对 HDP 患者妊娠结局不良的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析；P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDP 组与对照组血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平比较

与对照组比较，HDP 组血清 VEGF、IL-4 水平降低，sFlt-1 水平升高(P<0.05)。见表 1。

2.2 不同分类 HDP 患者血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平比较

妊娠期高血压组、子痫前期组、子痫组血清 VEGF、IL-4 水平依次降低，sFlt-1 水平依次升高(P<0.05)。见表 2。

表 1 HDP 组与对照组血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 levels between the HDP group and the control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	VEGF(ng/mL)	sFlt-1(ng/mL)	IL-4(pg/mL)
HDP group	204	20.92±2.88	27.74±3.69	23.95±7.42
Control group	100	33.44±3.61	15.43±1.34	41.65±9.53
t	-	-30.282	42.274	-16.295
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 HDP 患者妊娠结局不良的单因素分析

204 例 HDP 患者妊娠结局不良 61 例，妊娠结局不良发生率为 29.90%(61/204)。单因素分析显示，年龄、分娩孕周、不同疾病分类、SBP、DBP、尿蛋白、VEGF、sFlt-1、IL-4 与 HDP 患者妊娠结局不良发生有关(P<0.05)。见表 3。

表 2 不同分类 HDP 患者血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 levels in HDP patients with different disease severity ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	VEGF(ng/mL)	sFlt-1(ng/mL)	IL-4(pg/mL)
Pregnancy induced hypertension group	88	23.43±2.12	24.68±2.32	29.79±5.28
Preeclampsia group	66	20.11±1.56[a]	28.46±2.21[a]	22.75±4.19[a]
Eclampsia group	50	17.57±1.52[ab]	32.17±1.67[ab]	15.25±3.93[ab]
F	-	175.818	200.420	159.950
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compare with pregnancy induced hypertension group, [a]P<0.05. Compare with preeclampsia group, [b]P<0.05.

表 3 凝血功能障碍异常及正常患者病情严重程度($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Patients with abnormal blood coagulation dysfunction and normal illness severity($\bar{x}\pm s$)

Factor	Bad outcome group (n=61)	Good outcome group (n=143)	χ^2/t/Z	P
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	29.05±3.40	27.83±3.60	2.249	0.026
Prepregnancy constitution index(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	22.31±1.79	22.66±1.66	-1.340	0.182
Birth pregnancy week [week, $M(P_{25}, P_{75})$]	38.50(37.00, 40.00)	40.00(39.00, 41.00)	5.304	<0.001
History of miscarriage [n(%)]	35(57.38)	74(51.75)	0.544	0.461
Menopausal women [n(%)]	28(45.90)	50(34.97)	2.166	0.141
Classification of disease[n(%)]			94.753	<0.001
Pregnancy induced hypertension	3(4.92)	85(59.44)		
Preeclampsia	17(27.87)	49(34.27)		
Eclampsia	41(67.21)	9(6.29)		
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	132.68±11.35	127.22±9.20	3.598	<0.001
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	100.18±9.11	95.49±9.23	3.326	0.001
Hemoglobin [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	129.75(124.00, 142.00)	130.75(125.00, 143.00)	1.567	0.117
Leucocyte count [×10^9/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.00(5.00, 10.00)	7.00(5.00, 10.00)	0.983	0.326
Platelet count(×10^9/L, $\bar{x}\pm s$)	152.67±8.86	150.49±10.54	1.403	0.162
Urine protein [g/24h, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.32(0.15, 0.41)	0.22(0.14, 0.27)	3.872	<0.001
Cholesterol total(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.46±1.20	4.24±1.41	1.045	0.297
Triacylglycerol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.27±0.27	1.25±0.31	0.365	0.715
High density lipoprotein cholesterol (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.11±0.18	1.12±0.17	-0.131	0.896
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.17±0.35	2.08±0.44	1.401	0.163
VEGF(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	19.16±2.14	21.67±2.81	-6.243	<0.001
sFlt-1(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	30.25±3.23	26.67±3.33	7.093	<0.001
IL-4(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	19.00±6.44	26.06±6.78	-6.910	<0.001

2.4 HDP 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

以表 3 中差异有统计学意义的因素：疾病分类(妊娠期高血压 =1；子痫前期 =2；子痫 =3)及年龄、分娩孕周、SBP、DBP、尿蛋白、VEGF、sFlt-1、IL-4(均为连续性变量，原值输入)为自变量，妊娠结局(不良 =1；良好 =0)为因变量，建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示，子痫和 sFlt-1 升高为 HDP 患者妊娠结局不良的独立危险因素，VEGF、IL-4 升高为其独立保护因素(P<0.05)。见表 4。

表 4 HDP 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in HDP patients

Variable	β	*SE*	Waldχ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
Severity of the condition	-	-	26.473	＜0.001	-	-
Eclampsia	1.764	0.786	5.032	0.025	5.833	1.249～7.235
Elevated VEGF	-0.405	0.126	10.262	0.001	0.667	0.521～0.855
Elevated sFlt-1	0.331	0.095	12.128	＜0.001	1.392	1.156～1.677
Elevated IL-4	-0.132	0.049	7.291	0.007	0.876	0.796～0.964

2.5 血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平对 HDP 患者妊娠结局不良的预测价值

ROC 曲线分析显示，血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.766、0.774、0.770、0.905，VEGF、sFlt-1、IL-4 联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 最大。见表 5 和图 1。

表 5 血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平对 HDP 患者妊娠结局不良的预测价值

Table 5 Predictive value of serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 levels for adverse pregnancy outcomes in HDP patients

Index	AUC	95%*CI*	Optimal cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
VEGF	0.766	0.701~0.822	21.97 ng/mL	91.67	49.31	0.410
sFlt-1	0.774	0.710~0.829	31.60 ng/mL	43.33	97.22	0.406
IL-4	0.770	0.706~0.826	26.61 pg/mL	91.67	45.83	0.375
Tripartite union	0.905	0.856~0.941	0.37	80.00	84.03	0.640

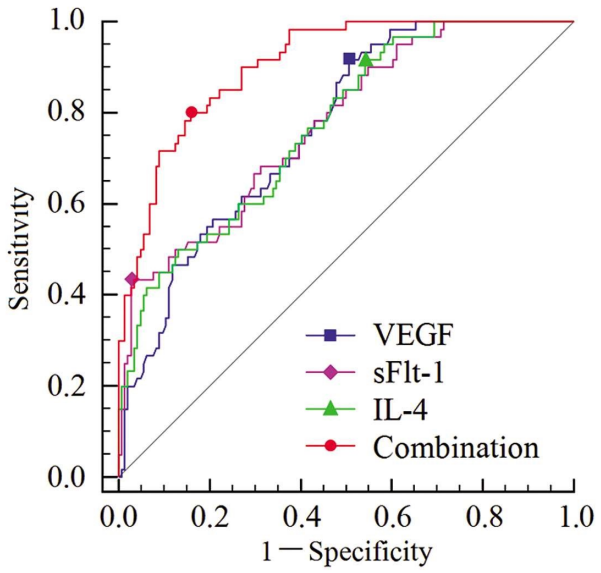

图 1 血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平预测 HDP 患者妊娠结局不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum VEGF, sFlt-1 and IL-4 levels for predicting adverse pregnancy outcome in HDP patients

3 讨论

HDP 是指妊娠与高血压并存的一组疾病，近年来我国 HDP 患病率持续上升，其引起的血压升高与孕产妇死亡、死产、胎儿生长受限、弥散性血管内凝血、胎盘早剥等不良妊娠结局密切相关[9]，同时还会增加孕产妇和子代远期心血管疾病风险，严重影响母儿生命健康[10,11]。本研究中，204 例 HDP 患者妊娠结局不良发生率为 29.90%，这与潘燕等[12]报道的 26.00%相接近，提示 HDP 患者妊娠结局不良发生率较高。及时准确评估 HDP 患者病情进展和预测妊娠结局不良发生，对及时制定相应预防对策和改善 HDP 患者妊娠结局具有重要意义。

HDP 的发病机制复杂，具有多因素发病异源性、多通路不平行性、多机制发病异质性性质，目前业界公认胎盘功能障碍和血管内皮功能障碍是 HDP 发病的中心环节，二者能通过引起血管舒缩状态失衡，促进 HDP 发生发展[13]。VEGF 是血管内皮特异性生长因子，具有促进内皮细胞增殖、分化、迁移和血管形成作用，在炎症反应等状态下能诱导内皮祖细胞增殖和迁移，促进受损血管内皮修复[14]。Liu J 等[15]研究报道，外源性给予 VEGF 能促进肺血管内皮细胞增殖和血管生成，进而降低缺氧诱导的肺动脉高压。Yang Y 等[16]研究报道，上调 VEGF 表达能促进脑血管内皮损伤修复和启动血管新生，降低自发性高血压大鼠血压水平。子痫前期是在妊娠期高血压基础上，发生重要器官或系统异常改变的病理状况，若不及时治疗则会发展为子痫，引发抽搐甚至昏迷等症状[7]。本研究结果显示，HDP 患者血清 VEGF 水平显著降低，妊娠期高血压组、子痫前期组、子痫组 VEGF 水平依次降低，说明血清 VEGF 水平降低参与 HDP 发生发展。分析原因可能是 VEGF 水平降低会抑制受损血管内皮修复和新生血管形成，引起血管内皮功能障碍和血压水平持续升高，导致 HDP 发生发展[17]。近年实验也发现，HDP 患者胎盘和循环中 VEGF 表达显著下调，不仅能影响母体血管修复引起血压升高，还能影响滋养细胞增殖和分化导致胎盘功能障碍，促进子痫前期 - 子痫发展[18]。

PIGF 是主要于胎盘滋养细胞内合成一种与 VEGF 高度同源的糖蛋白，能促进滋养细胞增殖和分化，改善胎盘绒毛血供[19]。sFlt-1 又称可溶性 VEGF 受体 1，当血管受到缺氧、炎症等因素影响时，内皮细胞可大量释放 sFlt-1，能通过结合 PIGF 和 VEGF 阻断其生物活性，抑制 PIGF 和 VEGF 介导的血管内

皮修复,加剧血管内皮功能障碍[20]。Mateus J 等[21]研究报道,sFlt-1 在子痫前期小鼠中高表达,抑制 sFlt-1 表达能减轻小鼠血管功能障碍,降低血压水平。Sánchez-Aranguren LC 等[22]研究报道,sFlt-1 表达上调会加剧子痫前期妇女内皮细胞和早期滋养细胞功能障碍。本研究结果显示,HDP 患者血清 sFlt-1 水平显著升高,妊娠期高血压组、子痫前期组、子痫组 VEGF 水平依次升高,说明血清 sFlt-1 水平升高参与 HDP 发生发展。分析原因可能是 sFlt-1 水平升高能抑制 PIGF 和 VEGF 对血管内皮和胎盘功能的保护作用,导致 HDP 发生发展[23]。

研究表明,炎症反应也在 HDP 发生发展中扮演重要角色,炎症反应能通过损伤血管内皮导致胎盘和血管内皮功能障碍,促进 HDP 发生发展[24]。IL-4 是活化的嗜碱性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞等产生的一种多效性细胞因子,能刺激 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞增殖和分化,抑制炎症反应发生发展[25]。研究表明,免疫细胞介导的炎症反应对胚胎着床、胎盘形成等至关重要,IL-4 是妊娠期间抑制炎症的主要免疫细胞,当 IL-4 表达减少会增强妊娠期间炎症反应[26]。Zawia A 等[27]研究报道,上调 IL-4 表达能改善肺内促炎与抗炎巨噬细胞失衡,抑制肺血管内皮炎症,改善肺动脉高压。Cottrell JN 等[28]研究报道,补充 IL-4 能增加子宫血流低灌注大鼠胎盘中 Th2 细胞,减少自然杀伤细胞,抑制胎盘炎症反应,进而改善胎盘缺血引起的高血压。本研究结果显示,HDP 患者血清 IL-4 水平显著降低,妊娠期高血压组、子痫前期组、子痫组 VEGF 水平依次降低,说明血清 IL-4 水平降低参与 HDP 发生发展。分析原因可能是 IL-4 水平降低会上调炎症反应,引起胎盘和血管内皮功能障碍,导致 HDP 发生和发生发展[29]。

本研究进一步分析 VEGF、sFlt-1、IL-4 与 HDP 患者妊娠结局的关系发现,sFlt-1 升高为独立危险因素,VEGF、IL-4 升高为独立保护因素,说明三者与 HDP 患者妊娠结局不良有关,分析原因可能是 sFlt-1 升高会促进 HDP 病情进展,加重组织器官、胎盘等灌注不足和缺氧,导致妊娠结局不良风险增加;VEGF、IL-4 升高则可能抑制 HDP 病情进展,减少组织器官、胎盘等灌注不足和缺氧,降低妊娠结局不良风险[30,31]。结果还显示,子痫也是 HDP 患者妊娠结局不良的独立危险因素,分析原因可能是子痫为子痫前期的紧急并发症,已伴有高血压相关靶器官损伤,能引起神经、凝血、肝肾、循环和呼吸等功能损害,因此妊娠结局不良风险更高[32]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 VEGF 水平为 21.97 ng/mL 时,预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.766;血清 sFlt-1 水平为 31.60 ng/mL 时,预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.774;血清 IL-4 水平为 26.61 ng/mL 时,预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.770;血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.905;VEGF、sFlt-1、IL-4 联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的 AUC 最大,说明血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平可能成为 HDP 患者妊娠结局不良的辅助预测指标,同时联合检测血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平能提升预测价值。

综上所述,HDP 患者血清 VEGF、IL-4 水平明显降低,sFlt-1 水平明显升高,与 HDP 疾病分类和妊娠结局不良有关,对 HDP 患者妊娠结局不良具有一定预测价值,VEGF、sFlt-1、IL-4 联合预测 HDP 患者妊娠结局不良的价值较高,可能成为 HDP 患者妊娠结局不良的辅助预测指标。但本研究还有待多中心研究验证。

参 考 文 献(References)

[1] Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45(2): 333-347.

[2] Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy [J]. Cardiol Clin, 2021, 39(1): 77-90.

[3] Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(3): H661-H681.

[4] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2): 455-467.

[5] 林莉, 杨慧霞. sFlt-1 基因的表达调控及作为子痫前期治疗靶点的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(4): 271-275

[6] Gärtner Y, Bitar L, Zipp F, et al. Interleukin-4 as a therapeutic target [J]. Pharmacol Ther, 2023, 45(242): 108348.

[7] 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.

[8] 李莹, 伍绍文, 陈奕. 妊娠期高血压疾病不良妊娠结局相关分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(9): 43-47, 54.

[9] 颜雪梅, 孔繁娟, 王爱华, 等. 2012-2019 年妊娠期高血压疾病流行现状及妊娠结局分析[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 252-256.

[10] 焦艳秋, 蔡雁. 妊娠期高血压疾病与未来心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(3): 398-400, 404.

[11] 王昊, 胡蓉. 妊娠期高血压疾病与子代心血管疾病关系研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(1): 72-74.

[12] 潘燕, 孙杨芳. logistic 回归预测模型构建分析妊娠期高血压疾病患者不良分娩结局影响因素及判别模型的建立[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(1): 85-89.

[13] 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.

[14] 黎柏源, 王茜云, 赵永博, 等. VEGF 和 SDF-1 的协同作用对内皮祖细胞增殖与迁移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11): 2049-2053.

[15] Liu J, Wang W, Wang L, et al. IL-33 initiates vascular remodelling in hypoxic pulmonary hypertension by up-regulating HIF-1α and VEGF expression in vascular endothelial cells [J]. EBioMedicine, 2018, 7 (33): 196-210.

[16] Yang Y, Kimura-Ohba S, Thompson JF, et al. Vascular tight junction disruption and angiogenesis in spontaneously hypertensive rat with neuroinflammatory white matter injury [J]. Neurobiol Dis, 2018, 6 (114): 95-110.

[17] 殷旭光, 刘紫燕, 王楚平. HMGB1 和 VEGF 在妊娠期高血压疾病中的作用及其相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(3): 18-19.

[18] Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1019-S1034.

[19] 鲍瀛, 张凤美, 张蝶. 胎盘生长因子在临床疾病诊断中的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(4): 1087-1089.

[20] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 9(84): 100954.

[21] Mateus J, Bytautiene E, Lu F, et al. Endothelial growth factor therapy improves preeclampsia-like manifestations in a murine model induced by overexpression of sVEGFR-1[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(5): H1781-H1787.

[22] Sánchez-Aranguren LC, Espinosa-González CT, González-Ortiz LM, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 alters cellular metabolism and mitochondrial bioenergetics in preeclampsia [J]. Front Physiol, 2018, 5(9): 83.

[23] 靳艳霞, 高劲松, 胡静, 等. sFlt-1/PlGF 比值诊断子痫前期的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7): 548-550.

[24] Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, et al. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia [J]. Mediators Inflamm, 2020, 29(2020): 3864941.

[25] Ho IC, Miaw SC. Regulation of IL-4 Expression in Immunity and Diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 50(941): 31-77.

[26] Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, et al. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy[J]. Front Immunol, 2014, 5(5): 253.

[27] Zawia A, Arnold ND, West L, et al. Altered macrophage polarization induces experimental pulmonary hypertension and is observed in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(1): 430-445.

[28] Cottrell JN, Amaral LM, Harmon A, et al. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in RUPP rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 316(2): R165-R171.

[29] Cornelius DC, Cottrell J, Amaral LM, et al. Inflammatory mediators: a causal link to hypertension during preeclampsia[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(12): 1914-1921.

[30] 李庆华, 肖凌艺, 曹庆瑛. Salusin-α、VEGF、sFlt-1 水平与妊娠期高血压疾病患者围产结局相关性分析 [J]. 河北医药, 2022, 44(6): 852-855.

[31] Mora-Palazuelos C, Bermúdez M, Aguilar-Medina M, et al. Cytokine-polymorphisms associated with preeclampsia: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(39): e30870.

[32] 崔微微, 吕玲玲, 王亚静, 等. 炎性因子、心功能指标与子痫前期孕妇妊娠结局的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(8): 59-63.

(上接第 267 页)

[18] 傅艳师, 高红, 夏旭平. 康复锻炼联合空气波压力治疗仪对乳腺癌改良根治术患者术后肩关节活动度的影响 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51(21): 2506-2509.

[19] 汪春, 郭知学, 陈志刚. 4 周八段锦锻炼治疗肩周炎疗效观察[J]. 中国运动医学杂志, 2010, 29(3): 285-287.

[20] 谢福. 八段锦锻炼对颈椎病颈痛疗效的影响[J]. 颈腰痛杂志, 2020, 41(1): 119-120.

[21] 张煜, 李傅尧, 马捷, 等. 基于五脏调理的八段锦干预长航疲劳的模式构建[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 939-941.

[22] 周晶, 王阳, 曹必伟, 等. 八段锦 " 五劳七伤往后瞧 " 对颈部肌肉表面肌电信号的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2172-2175.

[23] 熊倩, 罗凤. 康复技术在乳腺癌患者术后的应用与展望[J]. 中国康复, 2020, 35(8): 437-440.

[24] Zou L, Yeung A, Quan X, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mindfulness-Based (Baduanjin) Exercise for Alleviating Musculoskeletal Pain and Improving Sleep Quality in People with Chronic Diseases [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(2): 206.

[25] Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018 [J]. Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1): 338.

[26] Chen G, Lin Y, Zhao X, et al. Effects of Baduanjin on postoperative rehabilitation of patients with breast cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17): 25670.