

• 论 著 •

血清 kruppel 样因子 4、可溶性 p 选择素在子痫前期中的临床应用价值*

沈娟¹, 王泯蓉^{1△}, 李思吟²电子科技大学医学院附属绵阳医院/四川省绵阳市中心医院; 1. 妇产科;
2. 风湿免疫科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨血清 kruppel 样因子 4(KLF4)、可溶性 p 选择素(Ps)对子痫前期的预测价值。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治并确诊的 116 例子痫前期患者作为研究对象,根据疾病严重程度分为轻度组(62 例)、重度组(54 例)。另外选取 40 例同期来该院体检的健康孕妇作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 KLF4、Ps 水平,并进行各组间的比较;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLF4、Ps 对子痫前期的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响子痫前期的相关因素。**结果** 血清 KLF4 水平在重度组、轻度组、对照组中依次升高,血清 Ps 水平在重度组、轻度组、对照组中依次降低,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 KLF4、Ps 预测子痫前期的曲线下面积(AUC, 95%CI)分别为 0.769(0.719~0.818)、0.832(0.881~0.882),截点值分别为 42.73、112.95 pg/mL,特异度分别为 50.00%、67.50%,灵敏度均为 93.10%,二者联合检测预测的 AUC(95%CI)为 0.921(0.870~0.971),特异度为 85.00%,灵敏度为 86.20%。年龄 >35 岁($OR = 2.16, 95\%CI: 1.31 \sim 3.56$)、有高血压史($OR = 2.28, 95\%CI: 1.33 \sim 3.91$)、KLF4 水平降低($OR = 3.01, 95\%CI: 1.47 \sim 6.18$)、Ps 水平升高($OR = 2.57, 95\%CI: 1.39 \sim 4.75$)是发生子痫前期的危险因素($P < 0.05$)。**结论** KLF4 水平降低、Ps 水平升高是发生子痫前期的危险因素,KLF4、Ps 能够作为预测子痫前期的实验室指标,且二者联合检测的预测价值更高。

关键词:kruppel 样因子 4; 可溶性 p 选择素; 子痫前期; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.006

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)21-2583-04

文献标志码:A

Clinical application value of serum kruppel-like factor 4 and soluble p-selectin in preeclampsia*

SHEN Juan¹, WANG Minrong^{1△}, LI Siyin²

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum kruppel-like factor 4 (KLF4) and soluble p-selectin (Ps) in preeclampsia. **Methods** A total of 116 patients with preeclampsia who were admitted and diagnosed in this hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the research subjects, and divided into mild group (62 cases) and severe group (54 cases) according to the severity of the disease. In addition, 40 healthy pregnant women who came to this hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum KLF4 and Ps were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the levels of KLF4 and Ps were compared among the three groups. The predictive value of serum KLF4 and Ps for preeclampsia was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The related factors affecting preeclampsia were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The serum KLF4 level increased in the severe group, mild group and control group in turn, while the serum Ps level decreased in the severe group, mild group and control group in turn, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC, 95%CI) of serum KLF4 and Ps for predicting preeclampsia were 0.769 (0.719—0.818) and 0.832(0.881—0.882) respectively, and the cut-off values were 42.73, 112.95 pg/mL respectively, the specificities were 50.00%, 67.50%, the sensitivities both were 93.10% respectively. The pre-

* 基金项目:四川省卫生健康委员会医学科技项目(21PJ180)。

作者简介:沈娟,女,主治医师,主要从事产科相关疾病研究。△ 通信作者,E-mail:314234508@qq.com。

diction AUC (95%CI) of the two indicators combined detection was 0.921 (0.870—0.971), the specificity was 85.00%, the sensitivity was 86.20%. Age > 35 years old ($OR = 2.16, 95\%CI: 1.31—3.56$), history of hypertension ($OR = 2.28, 95\%CI: 1.33—3.91$), decreased KLF4 ($OR = 3.01, 95\%CI: 1.47—6.18$) and elevated Ps ($OR = 2.57, 95\%CI: 1.39—4.75$) were risk factors for preeclampsia ($P < 0.05$). **Conclusion** Decreased KLF4 level and elevated Ps level are risk factors for the occurrence of preeclampsia, and the two indicators could be used for predicting preeclampsia, and the combined detection of the two indicators has a higher predictive value.

Key words: kruppel-like factor 4; soluble p-selectin; preeclampsia; predictive value

子痫前期是临床常见的妊娠并发症,是导致孕产妇及围生儿发生不良结局的重要原因之一^[1]。目前,临床主要通过药物治疗来控制病情、延长孕周,尽可能地保证母婴的生命安全,如果患者的治疗效果不佳,则需要终止妊娠,该病严重危害患者的身心健康^[2]。kruppel样因子4(KLF4)是锌指样转录因子(KLF)家族的成员之一,在机体的细胞增殖、迁移、分化等过程中发挥重要的作用,影响多种疾病的发生与发展^[3]。既往研究发现,KLF4在食管鳞状细胞癌患者中呈低表达,并且与患者预后密切相关^[4]。可溶性p选择素(Ps)是血小板活化的特异性指标之一,能够反映机体的凝血功能^[5]。既往研究发现,大动脉粥样硬化型脑梗死患者血清Ps水平升高,并且与该病发生、发展密切相关^[6]。但是目前关于血清KLF4、Ps与子痫前期的相关研究尚少。因此,本研究主要探讨了血清KLF4、Ps对子痫前期的预测价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年6月至2021年6月本院收治并确诊的116例子痫前期患者作为研究对象,根据疾病严重程度分为轻度组(62例)、重度组(54例)。轻度组年龄20~38岁,平均(34.67±1.63)岁;重度组年龄20~38岁,平均(34.12±1.57)岁。(1)纳入标准:①符合《妇产科学》^[7]中的子痫前期诊断标准;②年龄≥20岁;③均为单胎妊娠。(2)排除标准:①合并心、肝、肾功能不全;②合并恶性肿瘤或免疫系统疾病;③合并甲状腺疾病,包括甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等;④流产或终止妊娠;⑤既往有精神病史或认知功能障碍;⑥依从性差或不能配合本次研究。另外选取40例同期来本院体检的健康孕妇作为对照组,年龄20~38岁,平均(30.29±1.51)岁。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集3组研究对象的临床资料,包括年龄、体质指数(BMI)、孕周、孕次、产次、糖尿病史、高血压史。

1.2.2 血清KLF4、Ps水平检测 采集所有研究对象的清晨空腹肘静脉血6 mL,室温下静置0.5 h后,3 000 r/min离心10 min,取上清液,放置于-80℃冰

箱保存备用,采用酶联免疫吸附试验检测血清KLF4、Ps水平。所有试剂盒均购于上海纪宁生物科技有限公司,具体操作均按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 子痫前期严重程度判定^[8] 轻度:妊娠20周后出现血压≥140/90 mm Hg,随机尿蛋白(+)或尿蛋白≥0.3 g/24 h,若无蛋白尿则需要合并下列任何一项并发症,包括血小板计数降低、肝功能损害、肾功能损害、肺水肿、中枢神经功能异常。重度:血压≥160/110 mm Hg,或尿蛋白>2.0 g/24 h,有持续性头痛、上腹部疼痛、少尿、血清转氨酶水平升高、肺水肿、血肌酐水平升高等并发症之一。

1.3 统计学处理 采用SPSS24.0统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用SNK-*q*检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清KLF4、Ps对子痫前期的预测价值;采用多因素Logistic回归分析影响子痫前期的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度组、重度组、对照组基线资料比较 3组孕妇BMI、孕周、孕次、产次、有糖尿病史比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组孕妇年龄>35岁、有高血压史比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 轻度组、重度组、对照组血清KLF4、Ps水平比较 血清KLF4水平在重度组、轻度组、对照组中依次升高,血清Ps水平在重度组、轻度组、对照组中依次降低,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清KLF4、Ps对子痫前期的预测价值 血清KLF4、Ps联合检测预测子痫前期的曲线下面积(AUC)为0.921,明显大于单项指标检测的AUC($P < 0.05$)。见表3、图1。

2.4 发生子痫前期的多因素Logistic回归分析 将是否发生子痫前期作为因变量(否=0、是=1),将表1及表2中差异有统计学意义($P < 0.05$)的因素作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示年龄>35岁、有高血压史、KLF4水平降低、Ps水平升高是发生子痫前期的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表 1 轻度组、重度组、对照组基线资料比较

组别	n	年龄[n(%)]		BMI ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	孕周 ($\bar{x} \pm s, \text{周}$)	孕次 ($\bar{x} \pm s, \text{次}$)	产次 ($\bar{x} \pm s, \text{次}$)	糖尿病史 [n(%)]	高血压史 [n(%)]
		>35 岁	≤35 岁						
轻度组	62	34(54.84)	28(45.16)	25.71±2.14	31.04±0.86	2.27±1.53	1.02±0.31	7(11.29)	25(40.32)
重度组	54	35(64.81)	19(35.18)	25.54±2.16	31.12±0.91	2.21±1.46	0.98±0.27	4(7.41)	37(68.52)
对照组	40	11(27.50)	29(72.50)	25.96±2.21	31.23±0.92	2.37±1.59	1.07±0.33	1(2.50)	4(10.00)
χ^2/F		13.328		0.431	0.547	0.134	1.023	2.635	22.728
P		<0.001		0.649	0.558	0.880	0.360	0.268	<0.001

表 2 轻度组、重度组、对照组血清 KLF4、Ps 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	KLF4	Ps
轻度组	62	42.68±7.01*	112.67±12.96*
重度组	54	33.17±5.43*#	137.41±13.25*#
对照组	40	52.38±7.24	91.84±8.09
F		108.102	182.024
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,*P<0.05;与轻度组比较,#P<0.05。

表 3 血清 KLF4、Ps 对子痫前期的预测价值

项目	AUC	95%CI	截点值	特异度 (%)	灵敏度 (%)
KLF4	0.769	0.719~0.818	42.73 pg/mL	50.00	93.10
Ps	0.832	0.881~0.882	112.95 pg/mL	67.50	93.10
KLF4+Ps	0.921	0.870~0.971	—	85.00	86.20

注:—为无数据。

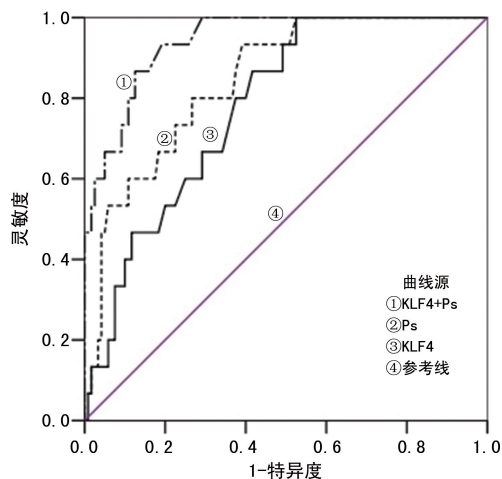


图 1 血清 KLF4、Ps 对子痫前期的预测价值

表 4 发生子痫前期的多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄(>35 岁)	0.768	0.256	17.543	<0.001	2.16(1.31~3.56)
高血压史(有)	0.824	0.275	18.967	<0.001	2.28(1.33~3.91)
KLF4(降低)	1.102	0.367	22.547	<0.001	3.01(1.47~6.18)
Ps(升高)	0.943	0.314	20.152	<0.001	2.57(1.39~4.75)

3 讨论

子痫前期是妊娠期特有的一种多系统进展性疾

病,常发生在妊娠 20 周以后,发病率为 2%~8%,临床表现为头痛、视力模糊、高血压、蛋白尿等,其发病机制尚不明确,可能与遗传、子宫-胎盘血管结构异常、血管内皮细胞受损等多种因素有关^[9-10]。近年来,随着我国“三孩”政策的开放,女性生育年龄推迟,子痫前期的发病率有明显上升的趋势,严重危害孕妇和胎儿的健康^[11]。目前,临床上常用 24 h 尿蛋白定量来早期诊断子痫前期,但是其操作周期长、标本保存不当容易使结果出现误差、特异性较差,不能及时、准确地诊断子痫前期,存在一定的局限性^[12]。因此,寻找合适的实验室指标用于早期诊断子痫前期,以指导及时对患者进行干预和治疗具有重要的临床意义。

本研究主要探讨血清 KLF4、Ps 对子痫前期的预测价值,结果显示血清 KLF4 水平在重度组、轻度组、对照组中依次升高(P<0.05),提示血清 KLF4 水平在子痫前期患者中呈低表达,可能参与其发病过程。KLF4 位于染色体 9p31,由 470 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 55×10³,其特异性的 C 末端 DNA 结合基序,促使其能够参与机体的单核细胞活化、心脏重塑、脂肪形成等多个生理过程^[13-14]。KLF4 作为人体自身免疫过程中重要的转录因子,在胃肠道上皮组织、胸腺细胞、T 淋巴细胞中均有表达,能够参与机体细胞的增殖、迁移、分化等过程^[15]。近年来,相关研究发现,KLF4 能够抑制炎症因子和趋化因子的分泌,减轻全身性炎症反应,同时对血管内皮细胞具有保护作用^[16]。当机体血清 KLF4 水平降低时,血管内皮受损,从而促进血管痉挛,血压升高,诱发子痫前期。

本研究结果显示,血清 Ps 水平在重度组、轻度组、对照组中依次降低(P<0.05),提示血清 Ps 水平在子痫前期患者中呈高表达,其水平越高病情越严重。矫永庆等^[17]研究发现,血清 Ps 水平在脑胶质瘤患者中升高,并且与疾病严重程度有关。Ps 是细胞黏附分子选择素成员之一,相对分子质量为 140×10³,在血小板 α 颗粒和血管内皮细胞 Weibel-Palade 体上均有表达,能够促进血栓素 A2 释放入血,抑制前列环素、一氧化氮的扩血管作用^[18]。Ps 在正常情况下处于静止状态,当机体血小板被活化时,血清 Ps 水平升高,参与机体的炎症反应、血栓形成、免疫损伤等病理过程^[19]。同时,Ps 能够介导血小板、血管内皮细胞与

单核细胞、中性粒细胞之间的黏附作用,加剧机体的炎症反应,造成血管内皮细胞损伤,从而参与子痫前期的发病过程。ROC 曲线分析结果显示,血清 KLF4、Ps 预测子痫前期的 AUC(95%CI)分别为 0.769(0.719~0.818)、0.832(0.881~0.882),截点值分别为 42.73、112.95 pg/mL,二者联合检测预测子痫前期的 AUC(95%CI)为 0.921(0.870~0.971)。这提示血清 KLF4、Ps 能够作为预测子痫前期的实验室指标,且二者联合检测的预测效能优于单项指标。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄>35 岁、有高血压史、KLF4 水平降低、Ps 水平升高是发生子痫前期的危险因素($P<0.05$)。周隽等^[20]研究发现,孕早期合并高血压会增加子痫前期的发生风险,与本研究结果一致。高血压会引起血管内皮损伤,诱发全身小动脉痉挛,最终导致子痫前期发生。

综上所述,KLF4 水平降低、Ps 水平升高是发生子痫前期的危险因素,KLF4、Ps 均可作为预测子痫前期的实验室指标,且二者联合检测的预测价值更高。

参考文献

- [1] 许煌坊,李笑天.子痫前期患者远期罹患全身各系统疾病风险及防范[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(2):142-145.
- [2] HERRAIZ I, LLURBA E, VERLOHREN S, et al. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies[J]. Fetal Diagn Ther, 2018, 43(2): 81-89.
- [3] 张莉莉,李丽华,孙振,等. Kruppel 样因子 4 抑制巨噬细胞向破骨细胞分化介导平滑肌细胞钙化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(1): 75-78.
- [4] 刘丽娜,尹先哲,丁旭青,等. Kruppel 样因子 4 和 CD44 在食管鳞状细胞癌患者中的表达及其对预后的影响[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(8): 528-534.
- [5] 周子凡,马小龙,王飞龙,等. 感染性心内膜炎术后可溶性细胞间黏附分子 1、可溶性 P-选择素和凝血功能的表达及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2020, 36(3): 212-216.
- [6] 张晓敏. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者血浆可溶性 CD40L、P-选择素水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2018, 58(43): 56-58.
- [7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 66-67.
- [8] 李娟,张跃,张艳玲. 维生素 A、维生素 D 水平对子痫前期的预测价值及与血清 HIF-1 α 、sFlt-1 水平的相关性研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 48-52.
- [9] 肖威英,汤蓓,彭卉. 多普勒超声联合血清 sCD163、FABP4 检测对子痫前期的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1233-1237.
- [10] WANG Z, SHAN Y, YANG Y, et al. microRNA-155 is upregulated in the placentas of patients with preeclampsia and affects trophoblast apoptosis by targeting SHH/GLI1/BCL2[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(3): 439-451.
- [11] 崔普芳,龚源,刘爱胜,等. 深圳地区妊娠期子痫前期孕妇血清中 IL-22、IL-17、IL-10、TGF- β 水平表达及 IL-22 基因 rs2227485 T/C 位点多态性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 55-59.
- [12] 高丽欣,张玉媛,李烁,等. 子痫前期患者血清 CXCL16、FGF21 表达水平及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(8): 1102-1106.
- [13] 杨清媛,黄拓,吴健,等. KLF4 对内皮细胞功能影响及其机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 64-67.
- [14] LI C, YU L, MAI C, et al. KLF4 down-regulation resulting from TLR4 promotion of ERK1/2 phosphorylation underpins inflammatory response in sepsis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4): 2013-2024.
- [15] 孙菲,苏维玮,付艳华,等. Kruppel 样因子 4 在肝细胞癌发生发展中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2452-2455.
- [16] 姜启栋,伍长学,张琼. miR-34a 调控 Kruppel 样因子 4 参与脂多糖介导的脓毒症相关性肾损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(4): 351-354.
- [17] 矫永庆,王迅,陈松,等. P-选择素、促血小板生成素与脑胶质瘤患者病情严重程度的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(9): 778-782.
- [18] TSCHARRE M, VOGEL B, TENTZERIS I, et al. Prognostic impact of soluble P-selectin on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(2): 340-347.
- [19] 钮玉洁,岑立微,李文会. sFlt-1、PlGF、25-羟基维生素 D、vWF 及 P-选择素与子痫前期的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(2): 192-195.
- [20] 周隽,唐佳,郑钊平,等. PI、RI 联合 sFh-1/PLCF 检测对妊娠中晚期孕妇产子痫前期的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 107-110.

(收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-06-28)