

• 论 著 •

血清生长激素释放肽及葡萄糖转运蛋白-1 mRNA 对重度子痫前期的预测价值^{*}

高 华, 孙 凡, 雷晓阁, 韩程成[△]

西北妇女儿童医院产科, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨孕产妇血清生长激素释放肽(Ghrelin)及葡萄糖转运蛋白-1(GTUT-1)mRNA 对子痫前期(PE)的预测价值。方法 以 2019 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 267 例经临床诊断为 PE 的孕产妇作为研究对象, 根据病情严重程度将其分为轻度 RE 组(152 例)和重度 PE 组(115 例)。另选取同期在该院产检的 94 例健康孕产妇作为对照组。比较对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组孕产妇血清 Ghrelin 及 GTUT-1 水平, 采用多元 Logistic 回归分析 PE 病情严重程度的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 Ghrelin 及 GTUT-1 对 PE 的预测价值。结果 对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 依次升高, 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 多元 Logistic 回归分析显示, UA、Ghrelin、GLUT-1 mRNA、CRP、IL-6 为重度 PE 的独立危险因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示, Ghrelin 和 GLUT-1 mRNA 预测重度 PE 的 cut-off 值分别为 19.56 $\mu\text{g/L}$ 、1.11, 对应曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.769。结论 孕产妇血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 对重度 PE 有一定预测价值。

关键词:子痫前期; 生长激素释放肽; 葡萄糖转运蛋白-1; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.007 **中图法分类号:**R714.252

文章编号:1673-4130(2024)08-0932-04

文献标志码:A

Predictive value of serum growth hormone releasing peptide and glucose transporter-1 mRNA for severe preeclampsia^{*}

GAO Hua, SUN Fan, LEI Xiaoge, HAN Chengcheng[△]

Department of Obstetrics, Northwest Women and Children's Hospital,
Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum growth hormone releasing peptide (Ghrelin) and glucose transporter-1 (GTUT-1) mRNA for severe preeclampsia (PE) in pregnant women. **Methods** A total of 267 pregnant women clinically diagnosed with PE admitted to the hospital from January 2019 to January 2023 were divided into mild RE group (152 cases) and severe PE group (115 cases) according to the severity of the disease. Another 94 healthy pregnant women were selected as the control group. Serum levels of Ghrelin and GTUT-1 in the control group, the mild PE group and the severe PE group were compared. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the severity of PE disease, and the predictive value of Ghrelin and GTUT-1 on PE was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum Ghrelin and GTUT-1 mRNA levels in control group, mild PE group and severe PE group were increased successively, with statistical significance ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that UA, Ghrelin, GLUT-1 mRNA, CRP and IL-6 were independent risk factors for severe PE ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the cut-off value of Ghrelin and GLUT-1 mRNA to predict severe PE was 19.56 $\mu\text{g/L}$ and 1.11, respectively, and the corresponding area under the curve (AUC) was 0.756 and 0.769, respectively. **Conclusion** Serum Ghrelin and GTUT-1 mRNA have certain predictive value for pregnant women with severe PE.

Key words: preeclampsia; growth hormone releasing peptide; glucose transporter-1; risk factors

^{*} 基金项目: 中国疾病预防控制中心、妇幼保健中心 2020 年度母婴营养与健康研究项目(2020FYH018)。

作者简介: 高华, 女, 主管护师, 主要从事产科相关临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: ricflairhan@126.com。

子痫前期(PE)系指妊娠 20 周后,出现以蛋白尿、高血压,合并头痛、视觉障碍、恶心、呕吐、上腹不适等临床症状的一种妊娠并发症。其发病率高、预后差,对胎儿及母体的生命安全造成了严重的威胁。临床上目前尚缺乏有效灵敏、特异的 PE 诊断指标。生长激素释放肽(Ghrelin)为生长激素促分泌素受体的内源性配体,与机体生长激素分泌及糖代谢有关,可特异性结合生长激素促分泌素受体调节机体的生长发育与能量平衡。有研究发现,Ghrelin 水平在 PE 患者血清中往往出现升高。葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)与机体的葡萄糖跨膜转运及有氧酵解有关^[1-2],临床研究发现,高血压患者存在葡萄糖酵解异常。本文拟通过回顾性分析 2019 年 1 月至 2023 年 1 月本院 267 例 PE 患者临床资料,探讨孕妇 Ghrelin 及 GTUT-1 对 PE 预测的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2019 年 1 月至 2023 年 1 月本院产科收治的 267 例 PE 患者为研究对象。PE 临床诊断标准参考 2015 版《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[3]相关诊断标准。根据 PE 程度,将其中 152 例轻度 PE 患者设为轻度 RE 组(收缩压 140~160 mmHg 且舒张压 90~110 mmHg),115 例重度 PE 患者设为重度 PE 组(收缩压>160 mmHg 或舒张压>110 mmHg)。另选择同期 94 例健康孕产妇作为对照组。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)合并原发性高血压、糖尿病;(3)心、肝、肾功能严重不全;(4)精神障碍;(5)资料不齐全。本研究经本院伦理委员会审核批准(批准号:2019L007),所有研究对象享有知情权,均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 3 组受试者临床资料,包括年龄、孕周、孕次、BMI、血压以及实验室检测指标(血糖(Glu)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)、白蛋白(Alb)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总

胆红素(TBIL)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、Ghrelin、GLUT-1 mRNA。

1.2.2 Ghrelin 水平检测 采集受试者空腹静脉血 2 mL,送检,3 500 r/min 分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Ghrelin 水平。试剂盒选择上海韵泰,设立标准曲线定量测定。

1.2.3 GLUT-1 mRNA 水平检测 采集受试者空腹静脉血 2 mL,送检,4 ℃ 条件下 1 000 r/min 离心 10 min 分离血清,然后进行 RNA 分离及预处理。逆转录反应:42 ℃ 20 min,99 ℃ 5 min,72 ℃ 10 min;扩增反应:94℃ 60 s(预变性),进入扩增循环,98 ℃ 10 s(变性),58 ℃ 2 s(退火),74 ℃ 30 s(延伸),共 30 个循环。GLUT-1 上游引物序列为 5'-CAAACAAAGGACCAAGAAATT-3',下游引物序列为 5'-UUUCUUGGUCCUUUGUUUGT-3'。采用 ABI7500 型全自动核酸扩增仪及扩增试剂盒 SYBR Green PCR Master Mix 进行 GLUT-1 mRNA 水平检测。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 GLUT-1 mRNA 相对表达水平。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS23.0 分析处理研究数据,方差齐且呈正态分布的计量资料比较采用 *t* 检验,方差不齐则采用改良 *t* 检验(*t'*检验),多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK 法。采用多元 Logistic 回归分析 PE 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Ghrelin 及 GTUT-1 对 PE 的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者一般资料比较 重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组年龄、孕次、孕周及体重指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),重度 PE 组、轻度 PE 组、对照组收缩压、舒张压均依次降低,组间两两比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	94	30.46±5.23	1.56±0.58	23.5±1.3	25.95±1.59	121.7±7.3	81.3±5.8
轻度 PE 组	152	30.78±5.53	1.51±0.54	23.2±1.4	26.11±1.79	149.7±4.8 ^a	98.2±4.2 ^a
重度 PE 组	115	30.94±5.65	1.53±0.57	23.3±1.5	26.23±1.82	165.8±5.2 ^{ab}	115.8±6.7 ^{ab}
<i>F</i>		0.202	0.231	1.323	0.662	1 582.397	34.582
<i>P</i>		0.817	0.794	0.268	0.516	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05,与轻度 PE 组比较,^b*P*<0.05。

2.2 PE 孕产妇与对照组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 水平比较对照组、轻度 PE 组与重度 PE 组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 水平比较,差异有统计

学意义(*P*<0.05),组间两两比较显示,对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 水平依次升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见

表 2。

表 2 PE 孕产妇与对照组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	Ghrelin($\mu\text{g/L}$)	GTUT-1 mRNA
对照组	94	9.63±3.28	0.80±0.08
轻度 PE 组	152	14.75±6.53 ^a	1.01±0.09 ^a
重度 PE 组	115	21.27±8.21 ^{ab}	1.18±0.11 ^{ab}
<i>F</i>		84.664	512.532
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较^a*P*<0.05,与轻度 PE 组比较^b*P*<0.05。

2.3 不同不同病情严重程度 PE 患者生化指标比较
轻度 PE 组、重度 PE 组 Scr、UA、Alb、AST、CRP、IL-6、Ghrelin、GLUT-1 mRNA 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 重度 PE 的影响因素分析 以 PE 为因变量,重度 PE=1,轻度 PE=0,将表 3 中差异有统计学意义的生化指标纳入多元 Logistic 回归分析,结果显示 UA、Ghrelin、GLUT-1 mRNA、CRP、IL-6 均为重度 PE 的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 Ghrelin、GLUT-1 mRNA 对重度 PE 的预测价值 以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,绘制

Ghrelin、GLUT-1 mRNA 水平预测重度 PE 的 ROC 曲线,结果显示,Ghrelin、GLUT-1 mRNA 水平预测重度 PE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.769, cut-off 值分别为 19.56 $\mu\text{g/L}$ 和 1.11。

表 3 不同病情严重程度 PE 患者相关指标比较($\bar{x}\pm s$)				
指标	轻度 PE 组 (<i>n</i> =152)	重度 PE 组 (<i>n</i> =115)	<i>t/t'</i>	<i>P</i>
Glu(mmol/L)	4.92±2.47	5.23±2.59	0.994	0.321
BUN(mmol/L)	6.22±2.23	6.57±2.63	1.175	0.241
Scr($\mu\text{mol/L}$)	72.15±19.24	87.81±18.52	6.692	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	347.19±63.77	427.15±72.23	9.579	<0.001
Alb(g/L)	46.12±8.24	43.81±8.49	2.239	0.026
ALT(U/L)	26.82±8.25	28.33±7.26	1.559	0.120
AST(U/L)	23.12±7.11	25.15±6.85	2.347	0.020
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	18.65±5.42	19.52±6.23	1.217	0.225
TG(mmol/L)	1.89±0.36	1.93±0.45	0.776	0.438
TC(mmol/L)	4.82±1.42	4.97±1.50	0.667	0.505
CRP(mg/L)	18.24±6.12	23.12±6.86	6.123	<0.001
IL-6(ng/L)	547.19±158.57	657.15±181.23	25.274	<0.001
Ghrelin($\mu\text{g/L}$)	14.75±6.53	21.27±8.21	-7.003	<0.001
GLUT-1 mRNA	1.01±0.09	1.18±0.11	-135.028	<0.001

表 4 PE 孕产妇生化指标与 PE 病情严重程度多元 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Scr	0.923	0.453	1.234	0.131	1.736	1.231~5.326
UA	1.314	0.536	3.217	<0.001	1.241	1.102~3.124
Alb	1.124	0.472	1.344	0.124	1.835	1.336~4.115
AST	0.985	0.253	1.047	0.182	1.211	1.034~2.122
CRP	1.125	0.426	2.124	0.032	1.836	1.332~6.172
IL-6	1.252	0.487	2.834	0.041	1.736	1.211~5.227
Ghrelin	1.123	0.524	2.785	0.003	2.782	1.041~7.116
GLUT-1 mRNA	1.422	0.468	3.134	<0.001	3.036	1.366~6.375

3 讨 论

PE 为妊娠期常见的特发性并发症,发病率约为孕产妇的 5%^[4],病理特征表现为全身小血管痉挛、血管内皮细胞损伤。其致病机制目前尚未完全明确,滋养细胞浸润过浅、氧化应激以及营养环境因素均被认为与 PE 的发病相关^[5-6]。PE 病情恶化可造成心力衰竭、肝肾功能不全、胎儿窘迫等严重并发症^[7],也是引起母婴死亡的主要原因之一,病死率高达 10%^[8],部分康复患者也可遗留慢性高血压、肾病等后遗症。早期诊断评估 PE 患者病情对疾病的防治具有重要的临床意义。目前临床尚缺乏方便快捷的预测指标。Ghrelin 由 28 个氨基酸残基构成,在机体糖代谢、能量代谢及生长激素分泌起重要的调节作用。有研究显示,

Ghrelin 与 PE 发生发展关系密切,Ghrelin 在 PE 患者血清中明显升高,且与 PE 严重程度相关。GLUT-1 为介导葡萄糖转移的跨膜蛋白^[9-10],王晓丽等^[11]研究显示,妊娠期合胞滋养层葡萄糖为被动转运介导, GLUT-1 作为其转运蛋白,可导致胎儿缺氧,同时低氧可上调 GLUT-1 mRNA 的表达。本研究着重于研究孕产妇血清 Ghrelin 以及 GLUT-1mRNA 水平对于 PE 的预测、病情评估的临床应用价值。

本研究结果显示,轻度 PE 组和重度 PE 组孕产妇血清 Ghrelin 及 GLUT-1 mRNA 存在差异,对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组血清 Ghrelin 及 GTUT-1 mRNA 水平均依次升高(*P*<0.05)。多元 Logistic 回归分析显示,UA、Ghrelin、GLUT-1mRNA、CRP、

IL-6 为重度 PE 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。GLUT-1 通过钠促扩散机制转运母体葡萄糖, GLUT-1 mRNA 升高与胎盘缺氧代偿性表达有关^[12]。RECKZEH 等^[13]研究显示, 高海拔妊娠女性(慢性缺氧), GLUT-1 mRNA 表达水平较高, 而重度 PE 存在子宫螺旋小动脉重塑严重不足, 胎盘长期缺血缺氧, GLUT-1 mRNA 表达增加^[14]。同时, 重度 PE 患者体内普遍存在炎症、氧化应激, 这也是导致血清 GLUT-1 mRNA 表达水平增加的原因之一^[15]。有研究发现, Ghrelin 在原发性高血压患者中上调明显, 其血清水平升高与动脉硬化有关, 且对靶器官的损伤有一定的预测功能^[16]。EROL 等^[17]研究证明, Ghrelin 可反映 PE 患者病情的严重程度。

临床上, 针对重度 PE 患者, 多选择终止妊娠, 即使分娩, 早发型重度 PE 围生儿多预后不良。保证母体安全的前提下, 尽量延长 PE 患者孕周, 提高围生儿生存能力为临床常见的治疗方法^[18]。本研究 ROC 曲线分析了血清 Ghrelin 及 GLUT-1 mRNA 对重度 PE 的预测价值, Ghrelin 和 GLUT-1 mRNA 对重度 PE 预测 cut-off 值分别为 19.56 $\mu\text{g/L}$ 和 1.11, AUC 分别为 0.756、0.769, 均对重度 PE 有一定诊断价值。本研究为重度 PE 的预测提供一种较方便、快捷、灵敏的指标, 但由于样本量较小, 研究数据仍需继续积累以降低因研究数据偏少而产生的偏倚。

参考文献

- [1] 张优扬. 早发型重度子痫前期患者血浆 Ghrelin 和 SP1 表达与胎儿生长受限的关系及二者联合检测对早发型重度子痫前期的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1014-1017.
- [2] 罗沛芬, 陈小兰, 黄文. 子痫前期外周血 GLUT-1 表达水平与代谢指标的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(4): 647-649.
- [3] 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]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-169.
- [4] 杨卫华, 英晓菲, 梁小菊, 等. 妊娠期糖尿病患者妊娠中期血清促生长激素释放素、人吻素-1 水平与血糖水平的相关性[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(3): 234-236.
- [5] 曾小曼, 余再新, 陈泽江, 等. 缺血性心脏病合并肺部感染

NLR、CD64、Ghrelin/obestatin 水平变化及联合预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(10): 1486-1489.

- [6] 钟丽莉. 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 与早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的关系分析[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(6): 37-40.
- [7] 田羽, 杨瑞. Caveolin-1 蛋白和妊娠期糖尿病产妇胎盘组织中糖脂代谢信号转导通路和妊娠结局的关联研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44(7): 626-630.
- [8] 李介岩, 李晓丽. 妊娠症患者联合检测血清 ACA、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 及脂代谢水平的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(12): 1974-1977.
- [9] PALANIAPPAN B, ARTHUR S, SUNDARAM V L, et al. Inhibition of intestinal villus cell Na/K-ATPase mediates altered glucose and NaCl absorption in obesity-associated diabetes and hypertension[J]. FASEB J, 2019, 33(8): 9323-9333.
- [10] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1190.
- [11] 王晓丽, 张贺静, 彭艳娜. 妊娠期高血压及子痫前期发病机制中的 GLUT-1 作用机制分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(12): 1267-1270.
- [12] 赵丽. IL-37 通过抑制 GLUT1 表达影响肺腺癌 A549 细胞糖酵解的机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [13] RECKZEH E S, WALDMANN H. Small-molecule inhibition of glucose transporters GLUT-1-4 [J]. Chembiochem, 2020, 21(1/2): 45-52.
- [14] 丁坤琼, 杨靖. GLUT-1 在妊娠期高血压以及子痫前期发病机制中的作用研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(3): 280-284.
- [15] 亢雪倩, 张少倩, 陈怡, 等. 孕鼠胎盘组织中 GLUT1 表达与其胎鼠宫内发育迟缓的相关性及机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(3): 252-255.
- [16] 谭林琳, 郭涛, 吴箴言, 等. Ghrelin 与心血管疾病的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 934-937.
- [17] EROL O, ELLIDAG H Y, AYK H, et al. Increased serum ghrelin in preeclampsia: is ghrelin a friend or a foe [J]. Ginekol Pol, 2016, 87(4): 277-282.
- [18] 王鑫, 王婷婷, 魏璞, 等. 早发型子痫前期合并与未合并胎儿生长受限 591 例临床分析[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 385-390.

(收稿日期: 2023-09-06 修回日期: 2024-01-08)