

本文引用:张璋,孙翠翠,黎晓曦. 重度子痫前期患者血清血管内皮生长因子和白细胞介素-4水平与新生儿窒息的相关性[J]. 新乡医学院学报,2022,39(11):1060-1063. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.012.

【临床研究】

重度子痫前期患者血清血管内皮生长因子和白细胞介素-4水平与新生儿窒息的相关性

张璋, 孙翠翠, 黎晓曦
(信阳市中心医院妇产科,河南 信阳 464000)

摘要: **目的** 探讨重度子痫前期(sPE)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素4(IL-4)水平与新生儿窒息的相关性。**方法** 选择2017年1月至2021年1月信阳市中心医院妇产科收治的300例sPE患者作为研究对象,根据是否发生新生儿窒息分为新生儿窒息组($n=19$)和非新生儿窒息组($n=281$)。于分娩前,采集2组患者的空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法测定血清中VEGF、IL-4水平。采用logistic回归分析血清VEGF、IL-4水平与sPE患者发生新生儿窒息关系。绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析血清VEGF、IL-4水平对sPE患者发生新生儿窒息的预测价值。**结果** 新生儿窒息组患者血清中VEGF、IL-4水平均显著低于非新生儿窒息组($P<0.05$)。sPE患者血清VEGF、IL-4水平过表达是新生儿窒息发生的保护因素($P<0.05$)。sPE患者血清VEGF、IL-4水平预测新生儿窒息发生的曲线下面积分别为0.889(95%置信区间为0.835~0.943; $P<0.001$)、0.809(95%置信区间为0.709~0.909; $P<0.001$),特异度分别为0.842、0.526,灵敏度分别为0.815、0.954,约登指数分别为0.657、0.480。**结论** sPE患者有较高的新生儿窒息发生风险,可能与血清中VEGF、IL-4的异常低表达有关,血清VEGF、IL-4水平对sPE患者发生新生儿窒息有一定的预测价值。

关键词: 重度子痫前期;血管内皮生长因子;白细胞介素4;新生儿窒息

中图分类号: R722.12;R714.24⁺4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)11-1060-04

Correlation between serum vascular endothelial growth factor, interleukin-4 levels and neonatal asphyxia in patients with severe preeclampsia

ZHANG Zhang, SUN Cuicui, LI Xiaoxi

(Department of Obstetrics and Gynecology, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-4 (IL-4) and neonatal asphyxia in patients with severe preeclampsia (sPE). **Methods** A total of 300 sPE patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Xinyang Central Hospital from January 2017 to January 2021 were selected as the research subjects. According to whether neonatal asphyxia occurred, the patients were divided into the neonatal asphyxia group ($n=19$) and the non-neonatal asphyxia group ($n=281$). Before delivery, 5 mL of fasting venous blood was collected from patients in the two groups, and the levels of VEGF and IL-4 in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between serum VEGF, IL-4 levels of patients with sPE and neonatal asphyxia was analyzed by logistic regression. The predictive value of serum VEGF and IL-4 levels of patients with sPE on neonatal asphyxia was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of VEGF and IL-4 in serum of patients in the neonatal asphyxia group were significantly lower than those in the non-neonatal asphyxia group ($P<0.05$). Overexpression of serum VEGF and IL-4 levels were the protective factors for neonatal asphyxia in patients with sPE ($P<0.05$). The area under curve of serum VEGF and IL-4 levels to predict neonatal asphyxia in sPE patients was 0.889 (95% confidence interval 0.835–0.943, $P<0.001$) and 0.809 (95% confidence interval 0.709–0.909, $P<0.001$); the specificity were 0.842 and 0.526, respectively; the sensitivity were 0.815 and 0.954, respectively; and the Jordan index were 0.657 and 0.480, respectively. **Conclusion** The patients with sPE have a higher risk of neonatal asphyxia, which may be related to the abnormal low expression of VEGF and IL-4 in serum. The serum VEGF and IL-4 levels have certain predictive value for the occurrence of neonatal asphyxia in patients with sPE.

Key words: severe preeclampsia; vascular endothelial growth factor; interleukin-4; neonatal asphyxia

子痫前期是妊娠期特有的一种多系统进展性疾病

病,其主要临床特点是妊娠20周后出现新发高血压和蛋白尿,或出现新发高血压和终末器官功能障碍或不伴蛋白尿,可严重影响母婴健康。重度子痫前期(severe preeclampsia, sPE)常导致多种不良妊

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.012

收稿日期:2021-11-03

作者简介:张璋(1986-),女,河南信阳人,学士,主治医师,研究方向:妊娠期高血压。

娠结局,其中以新生儿窒息最为常见。新生儿窒息可引起新生儿出现多系统器官功能损害,且常遗留永久性神经后遗症,是导致新生儿病死和伤残的重要原因。有研究显示,新生儿窒息的病死率为 2.3%~12.7%^[1]。因此,寻找与 sPE 患者新生儿窒息发生有关的临床指标十分必要。有研究指出,sPE 的病理发生机制主要是滋养层细胞的浅着床造成胎盘缺血缺氧和血管内皮损伤激活^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种二聚体糖蛋白,可诱导血管新生,在血管内皮损伤和修复中有重要作用,且可增加血管内皮通透性,增强内皮细胞增生速度、迁移能力及存活时间^[3]。有研究表明,母胎之间免疫平衡的建立与维持对新生儿的健康十分重要,辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)2 所产生的体液免疫反应对妊娠的维持有保护作用^[4]。白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)是 Th2 分泌的细胞因子,可促进巨噬细胞分泌抗炎因子,促进组织重构、血管生成,利于胎盘血管形成,改善胎盘浅着床,从而保护母体妊娠过程^[5]。基于此,本研究旨在探讨 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平与新生儿窒息的相关性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2021 年 1 月信阳市中心医院妇产科收治的 sPE 患者作为研究对象。病例纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[6]中 sPE 的诊断标准;(2)单胎妊娠;(3)初产妇。病例排除标准:(1)自然分娩前终止妊娠者;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并糖尿病、高血压、血液系统疾病、恶性肿瘤;(4)患有甲状腺功能亢进或结缔组织病;(5)近期有感染症状。本研究共纳入 300 例 sPE 患者,患者入院后均按照《妇产科学》^[7]中治疗方案实施治疗至分娩,胎儿娩出后,参照《新生儿窒息诊断和分度标准建议》^[8]评估是否发生新生儿窒息,并根据评估结果分为新生儿窒息组($n=19$)和非新生儿窒息组($n=281$)。新生儿窒息组:年龄 24~28(26.22 ± 1.05)岁;分娩时孕周 25~32(27.19 ± 1.11)周;孕次 1~2(1.20 ± 0.38)次;孕前体质量指数 18.04~25.84(22.62 ± 2.01) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;分娩方式:剖宫产 10 例,阴道分娩 9 例;孕期定期产检:是 17 例,否 2 例。非新生儿窒息组:年龄 22~29(26.08 ± 1.20)岁;分娩时孕周 25~35(27.22 ± 1.08)周,孕次 1~2(1.17 ± 0.35)次,孕前

体质量指数 17.45~28.49(22.58 ± 1.92) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;分娩方式:剖宫产 162 例,阴道分娩 119 例;孕期定期产检:是 263 例,否 18 例。2 组患者的年龄、分娩时孕周、孕次、孕前体质量指数及分娩方式、孕期定期产检分布比例比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 酶联免疫吸附法检测血清 VEGF、IL-4 水平 于分娩前采集 2 组患者空腹静脉血 5 mL,3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min(离心半径 15 cm),取上层血清,使用酶联免疫吸附试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)测定血清中 VEGF、IL-4 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 logistic 回归分析 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平与新生儿窒息发生的相关性;绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平对新生儿窒息发生的预测价值,以曲线下面积(area under curve,AUC)表示预测价值,AUC >0.90 表示预测价值较高,AUC 为 0.71~0.90 表示有一定预测价值,AUC 为 0.50~0.70 表示预测价值较低,AUC <0.50 表示无预测价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 VEGF、IL-4 水平比较 结果见表 1。新生儿窒息组患者血清中 VEGF、IL-4 水平均显著低于非新生儿窒息组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组患者血清 VEGF、IL-4 水平比较
Tab.1 Comparison of serum VEGF and IL-4 levels of patients between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-4/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
非新生儿窒息组	281	131.09 \pm 15.30	35.36 \pm 3.52
新生儿窒息组	19	108.42 \pm 11.37	30.35 \pm 4.01
<i>t</i>		6.273	5.951
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平与新生儿窒息发生的 logistic 回归分析 结果见表 2。以 sPE 患者新生儿窒息发生情况为因变量,以血清 VEGF、IL-4 水平为自变量进行 logistics 回归分析,结果显示,sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平过表达是新生儿窒息发生的保护因素($P<0.05$)。

表 2 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平与新生儿窒息发生的相关性 logistic 回归分析

Tab.2 Logistic regression analysis of the relationship between serum VEGF, IL-4 levels of patients with sPE and neonatal asphyxia

指标	B	SE	Wald	P	比值比	95% 置信区间	
						下限	上限
VEGF	-0.095	0.021	19.573	<0.001	0.910	0.872	0.949
IL-4	-0.407	0.099	16.852	<0.001	0.666	0.548	0.809
常量	21.996	4.267	26.568	<0.001	-	-	-

2.3 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平对新生儿窒息发生的预测价值 结果见图 1。将 sPE 患者入院时血清 VEGF、IL-4 水平作为检验变量,新生儿窒息发生情况作为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平预测新生儿窒息发生的 AUC 分别为 0.889 (95% 置信区间为 0.835 ~ 0.943; $P<0.001$)、0.809 (95% 置信区间为 0.709 ~ 0.909; $P<0.001$),特异度分别为 0.842、0.526,灵敏度分别为 0.815、0.954,约登指数分别为 0.657、0.480。

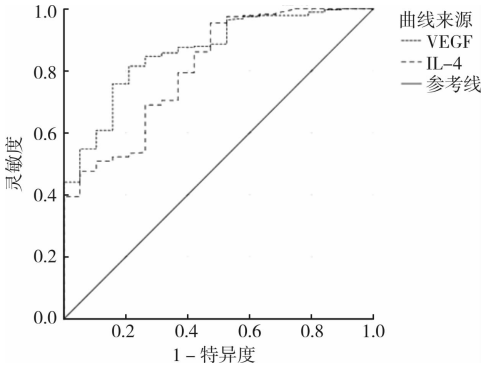


图 1 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平预测新生儿窒息发生的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum VEGF and IL-4 levels of patients with sPE predicting neonatal asphyxia

3 讨论

新生儿窒息可引起不同程度的神经系统问题,给家庭带来沉重的经济负担,同时新生儿窒息也是引起新生儿死亡的重要原因^[9]。伍绍文等^[10]研究发现,2 812 例 sPE 患者分娩的 2 812 例新生儿中,有 176 例发生新生儿窒息,发生率为 6.26% (176/2 812)。本研究结果显示,300 例 sPE 患者中发生新生儿窒息 19 例,发生率为 6.33% (19/300),与上述研究结果相似,提示 sPE 患者有较高的新生儿窒息发生风险。因此,寻找与 sPE 患者新生儿窒息发生相关的指标十分必要。

有研究指出,血管内皮损伤是子痫前期患者病

理生理改变的中心环节,且与患者的围生儿结局密切相关,包括胎儿生长受限、新生儿窒息等^[11]。VEGF 作为一种糖蛋白二聚体,可促进血管内皮细胞分化,同时也是调控胎盘血管生成的重要细胞因子^[12-13]。有研究发现,VEGF 可作用于血管内皮细胞,刺激血管内皮细胞的有丝分裂,提高血管通透性,促进血管形成^[14-15]。有研究发现,子痫前期患者的细胞免疫向 Th1 明显偏移^[16]。IL-4 是 Th2 型细胞因子,具有多种生物学活性,可通过免疫调节,使 Th1/Th2 保持平衡状态,从而维持正常妊娠^[17]。同时,在 IL-4 的作用下,Th0 可向 Th2 分化,增强体液免疫^[18-19]。本研究发现,新生儿窒息组患者的血清 VEGF、IL-4 水平显著低于非新生儿窒息组,说明 sPE 患者血清 VEGF、IL-4 低表达可能与新生儿窒息发生有关。原因可能为:VEGF 可通过参与血管内皮功能损伤,在 sPE 中发挥作用,且 VEGF 已被证实 sPE 的发生、发展过程中有重要作用^[19];在妊娠状态下,VEGF 可促进胎盘血管生成,为胎儿生长提供保障,当血清 VEGF 水平受到抑制,则不能诱导血管新生,促使滋养细胞对胎盘螺旋小动脉的侵袭表现异常,导致螺旋小动脉的脉管腔狭小,造成缺血、缺氧,增加新生儿窒息发生风险^[20]。此外,IL-4 可抑制 Th1 分泌促炎因子,当 IL-4 低表达时,可能会引起 Th1/Th2 的免疫平衡向 Th1 偏移,分泌大量炎症介质,损伤血管内皮功能,增加微血管通透性,使组织水肿,增加新生儿窒息发生风险^[21]。

本研究通过 logistic 回归分析发现,sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平过表达是新生儿窒息发生的保护因素;ROC 曲线结果显示,血清 VEGF、IL-4 水平预测 sPE 患者新生儿窒息发生风险的 AUC 均 >0.80,有一定的预测价值。因此,建议临床可监测 sPE 患者入院时的血清 VEGF、IL-4 水平,若二者异常低表达,提示有新生儿窒息发生高风险,可及时调整治疗方案,降低新生儿窒息发生风险。

综上所述,sPE 患者有较高的新生儿窒息发生风险,可能与血清中 VEGF、IL-4 的异常低表达有关,sPE 患者血清 VEGF、IL-4 水平对新生儿窒息发生风险有一定的预测价值,临床可针对性采取治疗措施,以降低新生儿窒息发生风险。

参考文献:

[1] 吴素英,彭芬,丁婷,等.湖北恩施土家族苗族自治州新生儿窒息流行病学调查及围产期高危因素分析[J].中华围产医学杂志,2019,22(8):575-580.
WU S Y,PENG F,DING T,et al. Epidemiology and perinatal risk

factors of neonatal asphyxia in Hubei Enshi Tujia and Miao autonomous prefecture[J]. *Chin J Perin Med*,2019,22(8):575-580.

[2] BEN ALI GANNOUN M,AL-MADHI S A,ZITOUNI H,*et al.* Vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and haplotypes in pre-eclampsia: a case-control study[J]. *Cytokine*,2017,29(97):175-180.

[3] 金莉娅,李慧敏,吕玲,等. 重度子痫前期孕妇血清 VEGF、sFlt-1 及 IGF-1 水平与围生儿结局的关系研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(9):1977-1979.

JIN L Y,LI H M,LYU L,*et al.* Study on the relationship between serum VEGF,sFlt-1 and IGF-1 levels and perinatal outcomes in severe preeclampsia[J]. *Maternal Child Health Care China*,2019,34(9):1977-1979.

[4] YU J,QIAN L,WU F,*et al.* Decreased frequency of peripheral blood CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells correlates with IL-33 levels in pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*,2017,36(2):217-225.

[5] 杨亚文,韩秋峪. 子痫前期患者血清相关炎症因子及胎盘生长因子的变化及意义[J]. 安徽医药,2019,24(9):1776-1778.

YANG Y W,HAN Q Y. Changes and significance of serum inflammatory factors and placental growth factors in patients with preeclampsia[J]. *Anhui Med Pharm J*,2019,24(9):1776-1778.

[6] 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.

GROUP OF HYPERTENSION IN PREGNANCY, SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy (2015) [J]. *Chin J Perin Med*,2016,19(3):161-169.

[7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:86-89.

XIE X,GOU W L. Obstetrics and gynecology[M]. 8th edition. Beijing:People's Health Publishing House,2013:86-89.

[8] 中国医师协会新生儿专业委员会. 新生儿窒息诊断和分度标准建议[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(1):1.

NEONATAL COMMITTEE OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Recommendations on the criteria for diagnosis and graduation of neonatal asphyxia[J]. *Chin J Contemp Pediatr*,2013,15(1):1.

[9] BAJNOK A,BERTA L,ORBÁN C,*et al.* Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia: an observational study[J]. *J Neuroinflammation*,2017,14(1):244.

[10] 伍绍文,张为远,王琪,等. 2 812 例重度子痫前期母儿并发症分析[J]. 中国医药导报,2015,12(33):128-131.

WU S W,ZHAGN W Y,WANG Q,*et al.* Analysis of maternal and neonatal outcomes in 2 812 patients with severe preeclampsia[J]. *Chin Med Herald*,2015,12(33):128-131.

[11] 李意,蒋晓敏. 母体血清 CXCL12,CXCR4,VEGF 及 PLGF 的水平与子痫前期及其合并 FGR 的相关性研究[J]. 中国妇幼保健研究,2020,31(2):247-251.

LI Y,JIAGN X M. A study on correlation of maternal serum levels of CXCL 12,CXCR4,VEGF and PLGF with preeclampsia and accompanying FGR[J]. *Chin J Woman Child Health Res*,2020,31(2):247-251.

[12] 吴晓霞. 胎盘组织缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子及其受体-1 水平在子痫前期中的表达研究[D]. 山东:青岛大学,2019.

WU X X. Placental hypoxia inducible factor-1 α expression of vascular endothelial growth factor and its receptor-1 in preeclampsia[D]. Shandong:Qingdao University,2019.

[13] 玉秋群,黄旭君,周路贞,等. 低分子肝素辅助治疗对胎儿生长受限患者胎盘超微结构及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 内科,2022,17(1):10-12.

YU Q Q,HUANG X J,ZHOU L Z,*et al.* Effect of adjuvant therapy with low molecular weight heparin on placental ultrastructure and expression of vascular endothelial growth factor in patients with fetal growth restriction[J]. *Internal Med*,2022,17(1):10-12.

[14] VENTUREIRA M,ARGANDO A F,PALOMINO W A,*et al.* Impaired embryo cardiac-placental axis at organogenesis associated with dysregulation of VEGF and its receptors after maternal alcohol consumption[J]. *Placenta*,2017,38(51):113.

[15] 柳月霞,王东旭,魏菊红,等. 妊娠晚期母体血清 VEGF、PlGF 和 sFlt-1 对胎盘植入性疾病的预测价值[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(11):134-137.

LIU Y X,WANG D X,WEI J H,*et al.* The value of serum VEGF,PlGF and sFlt-1 levels of pregnant women during the third trimester pregnancy for predicting placenta accrete[J]. *Chin J Fam Plan*,2019,27(11):134-137.

[16] 曹敏敏. 孕晚期免疫失衡与子痫前期发生及发展的相关性[J]. 中国妇幼保健,2020,35(8):1416-1419.

CAO M M. The relationship between immune imbalance in late pregnancy and the occurrence and development of preeclampsia[J]. *Maternal Child Health Care China*,2020,35(8):1416-1419.

[17] 夏琰,赵英. 子痫前期女性胎盘及外周血中辅助 T 细胞及其细胞因子表达研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2019,27(1):24-29.

XIA Y,ZHAO Y. Study on the expression of helper T cells and cytokines in placenta and peripheral blood of preeclampsia women[J]. *J Brain Nerv Dis*,2019,27(1):24-29.

[18] 王莉,丁依玲. CD80、TNF- α 和 IL-4 在子痫前期中的表达及意义[J]. 海南医学院学报,2019,25(23):1801-1805.

WANG L,DING Y L. Expression of CD80,TNF- α and IL-4 in preeclampsia and its value on clinical prognosis[J]. *J Hainan Med Univ*,2019,25(23):1801-1805.

[19] 王幽梦,鲁利群,屈艺. VEGF、HSP70 和 NBNA 评分与新生儿窒息的相关性[J]. 实用医学杂志,2018,34(9):155-158.

WANG Y M,LU L Q,QU Y. A study on the correlation of VEGF,HSP 70,NBNA score and neonatal asphyxia[J]. *J Pract Med*,2018,34(9):155-158.

[20] SCHWICKERT A,CHANTRAINE F,HENRICH W,*et al.* Maternal serum VEGF predicts abnormally invasive placenta better than NT-proBNP: a multicenter case-control study[J]. *Reprod Sci*,2020,28(2):361-370.

[21] FAGUNDES D,FRANA E L,GONZATTI M B,*et al.* The modulatory role of cytokines IL-4 and IL-17 in the functional activity of phagocytes in diabetic pregnant women[J]. *APMIS*,2018,126(1):56-64.