

TGF- β_1 、HIF-1 α 在输卵管妊娠中的表达和意义

金力荣¹, 杨麦青^{2,3}, 徐洪波⁴, 魏燕妮⁵

(1. 昌邑市人民医院产科, 山东 昌邑 261300;

2. 昌邑市人民医院病理科, 山东 昌邑 261300;

3. 潍坊市人民医院病理科, 山东 潍坊 261041;

4. 昌邑市人民医院输血科, 山东 昌邑 261300;

5. 潍坊护理职业学院健康管理系, 山东 潍坊 261041)

摘要:目的 分析输卵管妊娠患者血清中 TGF- β_1 和 HIF-1 α 的表达水平及在输卵管妊娠诊断中的诊断价值。方法 选取 2019 年 1 月-2021 年 9 月昌邑市人民医院诊断为输卵管妊娠的患者 40 例作为实验组, 同时选取 30 名健康产妇作为对照组, 比较两组 TGF- β_1 、 β -hCG、P、HIF-1 α 水平, 并分析 TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达与临床病理参数的关系及 TGF- β_1 与 HIF-1 α 的相关性, 另采用受试者操作特征(ROC)曲线评估 TGF- β_1 、HIF-1 α 在输卵管妊娠中的诊断价值。结果 实验组血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 、 β -hCG、P 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达与血清 β -hCG、P 的表达有关($P<0.05$), 而与年龄、孕次、产次、收缩压、舒张压、体质指数无关($P>0.05$); 血清 TGF- β_1 低表达与 HIF-1 α 低表达呈正相关($r=0.341$, $P=0.016$); ROC 曲线分析显示, 血清 TGF- β_1 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.721, 血清 HIF-1 α 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.692。结论 输卵管妊娠患者血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 的表达降低, TGF- β_1 、HIF-1 α 的低表达水平分别与 β -hCG、P 的表达有关, 血清 TGF- β_1 和 HIF-1 α 低表达用于输卵管妊娠诊断的敏感性较高。

关键词: 输卵管妊娠; TGF- β_1 ; HIF-1 α

中图分类号: R714.22

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.020

文章编号: 1006-1959(2022)08-0085-04

The Expression and Significance of TGF- β_1 , HIF-1 α in Tubal Pregnancy

JIN Li-rong¹, YANG Mai-qing^{2,3}, XU Hong-bo⁴, WEI Yan-ni⁵

(1. Department of Obstetrics, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

2. Department of Pathology, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

3. Department of Pathology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China;

4. Department of Blood Transfusion, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

5. Department of Health Management, Weifang Nursing Vocational College, Weifang 261041, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To analyze the expression levels of TGF- β_1 and HIF-1 α in serum of patients with tubal pregnancy and its diagnostic value in the diagnosis of tubal pregnancy. **Methods** A total of 40 patients with tubal pregnancy diagnosed in Changyi People's Hospital from January 2019 to September 2021 were selected as the experimental group, and 30 healthy pregnant women were selected as the control group. The levels of TGF- β_1 , β -hCG, P and HIF-1 α in the two groups were compared, and the relationship between the low expression of TGF- β_1 and HIF-1 α and clinical pathological parameters and the correlation between TGF- β_1 and HIF-1 α were analyzed. In addition, the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of TGF- β_1 and HIF-1 α in tubal pregnancy. **Results** The serum levels of TGF- β_1 , HIF-1 α , β -hCG and P in the experimental group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The low expression of TGF- β_1 and HIF-1 α was related to the expression of serum β -hCG and P ($P<0.05$), was not related to age, pregnancy, parity, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and body mass index ($P>0.05$). The low expression of serum TGF- β_1 was positively correlated with the low expression of HIF-1 α ($r=0.341$, $P=0.016$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum TGF- β_1 low expression for diagnosis of tubal pregnancy was 0.721, and the area under the curve of serum HIF-1 α low expression for diagnosis of tubal pregnancy was 0.692. **Conclusion** The expression of serum TGF- β_1 and HIF-1 α in patients with tubal pregnancy is decreased, and the low expression levels of TGF- β_1 and HIF-1 α are related to the expression of β -hCG and P, respectively. The low expression of serum TGF- β_1 and HIF-1 α is highly sensitive for the diagnosis of tubal pregnancy.

Key words: Tubal pregnancy; TGF- β_1 ; HIF-1 α

当受精卵植入子宫腔外时,就会发生异位妊娠,其是妇产科常见的急腹症。在美国,异位妊娠的患病率为 1%~2%,占妊娠相关死亡的 2.7%^[1]。而异位妊娠中以输卵管妊娠最为常见,严重者可以因破裂导致孕妇死亡^[2,3]。因此,早期发现和诊断异位妊娠对于孕早期的产妇尤其重要。转化生长因子 β (TGF- β) 由 3 种亚型(TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3)组

成, TGF- β_1 是一种多功能细胞因子, 参与调节维持机体细胞分化、凋亡和免疫稳态过程^[4-6]。任何原因引起的 TGF- β_1 水平改变, 均会导致机体免疫稳态的失衡, 从而导致各种疾病的发展^[7-9]。在慢性肾炎、骨折愈合、癌症等疾病形成过程中都发现有 TGF- β_1 表达水平的改变^[8-10]。低氧诱导因子 1(HIF-1)已被证明是低氧反应基因表达的关键转录调节因子, 在氧平衡调节过程中起着重要的作用, 它有 2 个亚基 HIF-1 α 和 HIF-1 β , 而 HIF-1 α 决定其生理活性^[11,12], 调节多种血管生成因子的基因表达, 在葡萄胎代谢、新生血管形成等过程中至关重要, 并参与多种疾病的发生^[13-16]。本研究通过检测输卵管妊娠患者血清

作者简介: 金力荣(1973.3-), 女, 山东昌邑人, 硕士, 副主任医师, 主要从事病理妊娠发病机制的研究

通讯作者: 杨麦青(1979.11-), 女, 山东昌邑人, 博士, 主治医师, 主要从事基础医学研究

TGF- β_1 表达水平,分析其与临床病理参数的关系和与 HIF-1 α 表达的相关性,来探索 TGF- β_1 、HIF-1 α 在输卵管妊娠的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月-2021 年 9 月昌邑市人民医院产科就诊并经过临床诊断的输卵管妊娠患者 40 例(停经 6~8 周)设为实验组,将同期进行产检的 30 名健康产妇设为对照组。纳入标准:所有纳入对象均是汉族,Torch 检查无异常;年龄 20~45 岁;肝功、甲状腺功能、心脏、肺功能均正常。排除标准:存在高血压病、糖尿病、免疫性疾病者;生殖器解剖异常者;肿瘤史者。两组年龄、产次、孕次、体质指数、血压比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可对比,见表 1。所有纳入对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 抽取受试者空腹血 5 ml,静置 1 h,离心后做好标记将血清置于-80℃冰箱冻存备用。应用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)、孕酮(P)水平;采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 水平。ELISA 试剂盒购买自武汉赛培生物科技有限公司,操作时严格按照说明书进行,使用美国全自动酶联检测仪 450 nm 测定吸光度,根据标准曲线及标准公式计算受试样本的浓度。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以(n)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析 TGF- β_1 、HIF-1 α 的关系;采用 ROC 曲线评估 TGF- β_1 、HIF-1 α 对输卵管妊娠的诊断灵敏度;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TGF- β_1 、 β -hCG、P、HIF-1 α 水平比较 实验组血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 、 β -hCG、P 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达与临床病理参数的关系 TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达与血清 β -hCG、P 有关($P<0.05$);而与年龄、孕次、产次、收缩压、舒张压、体质指数无关($P>0.05$),见表 3。

2.3 血清 TGF- β_1 与 HIF-1 α 的相关性分析 TGF- β_1 低表达与 HIF-1 α 低表达呈正相关($r=0.341$, $P=0.016$),见图 1。

2.4 血清 TGF- β_1 与 HIF-1 α 在输卵管妊娠中的诊断效能分析 ROC 曲线分析显示,血清 TGF- β_1 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.721 ($P=0.002$);血清 HIF-1 α 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.692($P=0.006$),见图 2。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	体质指数(kg/m ²)
实验组	40	33.55±8.79	1.55±0.60	0.75±0.67	110.40±13.75	72.00±8.76	22.73±3.51
对照组	30	30.08±7.54	1.57±0.68	0.73±0.64	109.80±10.54	71.50±9.05	21.80±3.49
<i>t</i>		1.258	0.722	0.682	0.580	1.154	0.439
<i>P</i>		0.218	0.476	0.501	0.569	0.263	0.665

表 2 两组 TGF- β_1 、 β -hCG、P、HIF-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF- β_1 (pg/L)	β -hCG(mIU/ml)	P(ng/ml)	HIF-1 α (pg/L)
实验组	40	34.45±13.76	12 217.00±5245.00	18.98±7.60	35.34±11.66
对照组	30	48.43±17.62	19 562.00±8503.00	31.47±7.71	45.90±16.52
<i>t</i>		2.377	3.066	4.814	2.845
<i>P</i>		0.024	0.005	0.001	0.008

表 3 输卵管妊娠患者血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 与临床病理参数的关系(*n*)

项目	<i>n</i>	TGF- β_1 低表达(<i>n</i> =31)	χ^2	<i>P</i>	HIF-1 α 低表达(<i>n</i> =29)	χ^2	<i>P</i>
β -hCG			6.084	0.013		5.651	0.017
高表达	9	0			0		
低表达	31	31			29		
P			5.701	0.016		7.546	0.006
高表达	11	1			0		
低表达	29	30			29		
年龄(岁)			2.007	0.157		1.492	0.221
20~30	18	8			8		
31~45	22	23			21		

表 3(续)

项目	n	TGF-β ₁ 低表达(n=31)	χ ²	P	HIF-1α 低表达(n=29)	χ ²	P
孕次(次)			2.627	0.105		2.025	0.154
≥2	19	8			8		
<2	21	23			21		
产次(次)			0.846	0.358		0.516	0.472
>1	17	9			9		
≤1	23	22			20		
体质指数(kg/m ²)			1.187	0.276		0.354	0.546
≥22	15	7			8		
<22	25	24			21		
收缩压(mmHg)			0.018	0.893		0.046	0.830
≥100	25	18			18		
<100	15	13			11		
舒张压(mmHg)			0.320	0.572		0.053	0.817
≥80	22	20			16		
<80	18	11			13		

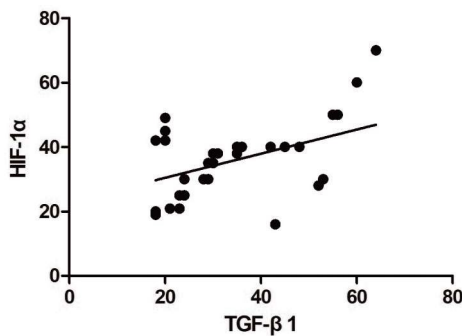
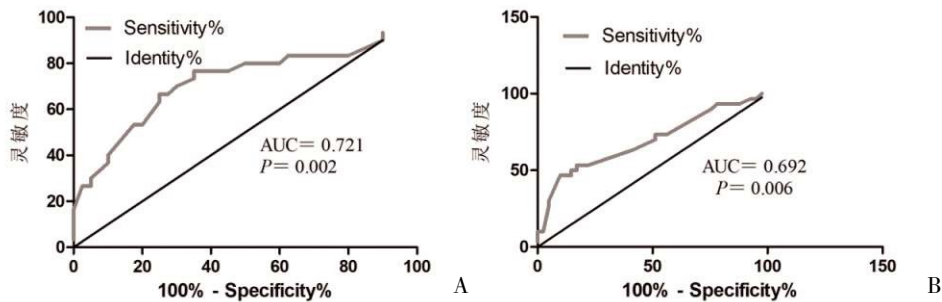


图 1 TGF-β₁ 与 HIF-1α 的相关性分析



注:A:TGF-β₁ 低表达;B:HIF-1α 低表达

图 2 血清 TGF-β₁、HIF-1α 低表达在诊断输卵管妊娠中的 ROC 曲线图

3 讨论

宫外孕的发病机制比较复杂,其危险因素包括盆腔炎病史、吸烟史、输卵管手术史、既往异位妊娠史和不孕症。异位妊娠是妊娠早期孕产妇死亡率的主要原因,任何妊娠早期出现阴道出血或下腹疼痛且尚未确定宫内妊娠的患者都应考虑宫外孕^[1]。宫外孕中输卵管妊娠约占其中的 98%,输卵管妊娠据着床部位的不同可以分为壶腹部妊娠、峡部妊娠、伞部妊娠和间质部妊娠^[17,18]。由于输卵管的管腔狭窄且管壁较薄,伴随孕囊的生长,比较容易破裂,但输

卵管免疫细胞的组成、表型和活性的改变都有助于输卵管妊娠的发生。

TGF-β₁ 是 TGF-β 亚型的一种,在多个方面上控制细胞的生长。在成人机体中,TGF-β₁ 对免疫细胞的发育和成熟至关重要,维持免疫耐受和内环境的稳定,并调节免疫反应的各个方面。TGF-β₁ 能够显著抑制 Th 淋巴细胞的激活和增殖,在 B 细胞和浆细胞生物学的调节中也起着关键作用,从而限制炎症可能导致的组织破坏性反应^[19]。有文献报道^[20],TGF-β₁ 在早期自然流产中表达降低,并且 TGF-β₁

的表达与血清 β -hCG、P 和雌激素水平有关,提示 TGF- β_1 参与维持正常妊娠过程。本研究结果发现,实验组血清 TGF- β_1 低于对照组,且其与 β -hCG、P 的表达有关($P<0.05$),提示 TGF- β_1 参与了输卵管妊娠的发生、发展,其表达水平降低,可能通过致纤维化作用降低和改变炎细胞炎性因子的分泌,从而改变孕囊着床部位纤维组织修复和炎细胞浸润的平衡,导致输卵管妊娠的发生。

HIF-1 α 的水平主要靠氧气浓度来调节。当细胞微环境氧气浓度正常时,HIF-1 α 可被泛素化降解,维持正常的表达水平,但当细胞缺氧时,HIF-1 α 的降解受阻,浓度就会升高,从而会启动与低氧耐受相应的转录过程^[14-16]。有研究报道^[12-14],HIF-1 α 在癌症、骨质疏松、心肌梗死等疾病中异常表达,参与了这些疾病的发生、发展,并且在高龄孕妇易流产疾病研究和妊高症研究中也发现有 HIF-1 α 的异常表达,说明 HIF-1 α 在妊娠过程中有一定的作用。本研究结果发现,实验组血清 HIF-1 α 低于对照组,且其与 β -hCG、P 的表达有关($P<0.05$),提示 HIF-1 α 参与了输卵管妊娠的发展过程。孕囊早期的血供对于维持孕囊正常发育起着重要的作用,血管形成不足会导致低氧影响孕囊的发育。HIF-1 α 在输卵管妊娠患者血清中显著降低,提示输卵管妊娠中这些异位孕囊所处的微环境不能有效调控低氧情况。此外,本研究相关性分析显示,TGF- β_1 低表达与 HIF-1 α 低表达呈正相关($r=0.341, P=0.016$),说明 TGF- β_1 与 HIF-1 α 在输卵管妊娠中的作用是协同作用。ROC 曲线分析显示,血清 TGF- β_1 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.721($P=0.002$);血清 HIF-1 α 低表达用于诊断输卵管妊娠的曲线下面积是 0.692($P=0.006$),提示 TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达对于输卵管妊娠有一定的诊断意义。

综上所述,输卵管妊娠患者血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 的表达降低,TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达与 β -hCG、P 的表达有关,且血清 TGF- β_1 、HIF-1 α 低表达在输卵管妊娠诊断中的敏感性较高。

参考文献:

- [1]Chouinard M,Mayrand MH,Ayoub A,et al.Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy [J].Fertil Steril,2019,112(1):112-119.
- [2]Dardalas I,Rigopoulos P,Pourzitaki C.Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate [J].Arch Gynecol Obstet,2019,300(4):1093-1094.
- [3]Hawrylyshyn K,McLeod SL,Thomas J,et al.Ectopic pregnancy outcomes in patients discharged from the emergency department [J].CJEM,2019,21(1):71-74.
- [4]Liéart S,Merceron R,Vanderaa C,et al.Structural basis of latent TGF- β_1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells[J].Science,2018,362(6417):952-956.

- [5]叶淑芳,吴俊,雷文芬,等.MMP-9 TIMP-1 及 TGF- β 对支气管哮喘患儿病情严重程度的评估价值 [J].中国妇幼保健,2021,36(21):4973-4975.
- [6]廖宏伟,李学栋,康智,等.羟基磷灰石/转化生长因子- β_1 对急性肩袖损伤大鼠腱骨愈合的促进作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(11):1148-1152.
- [7]Liu J,Zhao B,Zhu H,Pan Q,et al.Wnt4 negatively regulates the TGF- β_1 -induced human dermal fibroblast-to-myofibroblast transition via targeting Smad3 and ERK [J].Cell Tissue Res,2020,379(3):537-548.
- [8]Schrumpf JA,Ninaber DK,van der Does AM,et al.TGF- β_1 Impairs Vitamin D-Induced and Constitutive Airway Epithelial Host Defense Mechanisms[J].J Innate Immun,2020,12(1):74-89.
- [9]Dai G,Sun B,Gong T,et al.Ginsenoside Rb2 inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by suppressing TGF- β /Smad signaling [J].Phytomedicine,2019(56):126-135.
- [10]Ding A,Bian YY,Zhang ZH.SP1/TGF- β_1 /SMAD2 pathway is involved in angiogenesis during osteogenesis [J].Mol Med Rep,2020,21(3):1581-1589.
- [11]Baddela VS,Sharma A,Michaelis M,et al.HIF1 driven transcriptional activity regulates steroidogenesis and proliferation of bovine granulosa cells[J].Sci Rep,2020,10(1):3906.
- [12]Sun J,Shen H,Shao L,et al.HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis [J].Stem Cell Res Ther,2020,11(1):373.
- [13]Li H,Jia Y,Wang Y.Targeting HIF-1 α signaling pathway for gastric cancer treatment[J].Pharmazie,2019,74(1):3-7.
- [14]Xu WN,Zheng HL,Yang RZ,et al.HIF-1 α Regulates Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Through PDK1/AKT/mTOR Signaling Pathway[J].Front Endocrinol (Lausanne),2020(10):922.
- [15]Li HS,Zhou YN,Li L,et al.HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria[J].Redox Biol,2019(25):101109.
- [16]缪芳,郭叶青,姚穗.低氧诱导因子-1 α /腺病毒 E1B 19 kDa 蛋白 3 在高龄孕妇流产中的作用机制[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(6):649-651.
- [17]Wang X,Lee CL,Li RHW,et al.Alteration of the immune cell profiles in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy [J].Am J Reprod Immunol,2019,81(4):e13093.
- [18]Hawrylyshyn K,McLeod SL,Thomas J,et al.Methotrexate for the treatment of unruptured tubal ectopic pregnancy [J].CJEM,2019,21(3):391-394.
- [19]Qian W,Cai X,Qian Q,et al.Astragaloside IV modulates TGF- β_1 -dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J].J Cell Mol Med,2018,22(9):4354-4365.
- [20]Xie J,Cao Y.Expression of TGF- β_1 and miR-99a in serum of patients with early spontaneous abortion and correlation with hormone levels during pregnancy [J].Exp Ther Med,2019,17(6):4593-4597.

收稿日期:2021-11-14;修回日期:2021-11-29

编辑/杜帆