

• 短篇论著 •

PLGF、sFlt-1 在胎儿生长受限患者胎盘中的表达

林叶飞, 凌奕, 徐月芳, 金松

摘要:目的 研究胎儿生长受限(Fetal growth restriction, FGR)时胎盘生长因子(Placenta growth factor, PLGF)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)在胎盘组织中的表达。方法 应用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 30 例胎儿生长受限孕妇和 50 例正常妊娠妇女胎盘中 PLGF、sFlt-1 的表达。结果 PLGF、sFlt-1 mRNA 在两组胎盘中均有表达, PLGF 在 FGR 组的表达明显低于对照组的表达分别为(20.57±2.1)、(25.95±3.68), 两者差异有显著性($P<0.05$)。sFlt-1 mRNA 在 FGR 组的表达明显高于对照组的表达分别为(32.36±3.13)、(27.25±3.34), 差异有显著性($P<0.05$)。结论 PLGF mRNA 在胎儿生长受限患者胎盘组织表达降低, sFlt-1 mRNA 表达升高, 可能对胎儿生长受限的发病机制有一定的作用。

关键词: 胎儿生长受限, 胎盘生长因子, 可溶性血管内皮生长因子受体-1

中图分类号: R714.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2012)11-1384-02

The expression of PLGF and sFlt-1 and their significance in placenta of pregnant women with FGR .LIN Ye-fei, LIANG Yi, XU Yue-fang, et al. (Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 571101, Hainan, P. R. China)

Abstract: To investigate the expression of placenta growth factor(PLGF) and sFlt-1 in the placenta of in women of fetal growth restriction(FGR). **Methods** The expression of PLGF and sFlt-1 in placenta collected from 30 FGR patients and 50 normal pregnancy controls was determined by RT-PCR. **Results** The PLGF, sFlt-1 mRNA expression could be detected in both groups. Compared with control group, PLGF mRNA expression was significantly lower in FGR placentas, (20.57±2.1), (25.95±3.68), $P<0.05$. sFlt-1 mRNA expression was significantly higher in FGR placentas, (32.36±3.13), (27.25±3.34), $P<0.05$. **Conclusion** The reduction of PLGF concentration and the increase of sFlt-1 concentration in placental tissues may related to the incidence of fetal growth restriction.

Key words: Fetal growth restriction, Placental growth factor, Soluble fms-like tyrosine kinase-1

胎儿生长受限是常见于妊娠期的并发症之一, 提高了围生儿死亡率, 不仅影响胎儿的生长发育, 对胎儿的远期预后有一定影响。胎儿生长受限的病因及发病机理目前还未完全清楚。本研究从 mRNA 水平分别对胎儿生长受限组及正常妊娠组胎盘组织中的 PLGF、sFlt-1 的表达, 旨在探讨 PLGF、sFlt-1 与胎儿生长受限发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年至 2012 年在海南医学院附属医院妇产科住院的 30 例 FGR 患者作为实验组, 同期住院的 50 例正常孕妇作为对照组。两组孕妇均为单胎妊娠, 实验组平均年龄(30.8±1.26)岁, 对照组平均年龄(31.23±1.46)岁, $P=0.83$, 无统计学意义。实验组分娩孕周为(37.18±0.29)周, 对照组分娩孕周为(39.25±0.52)周, $P=0.003$, 有统计学意义。

1.2 实验方法

1.2.1 标本收集及处理 所有病例的标本均在胎盘娩出后, 于胎盘中间, 避开有出血及钙化区域, 取出母体面的胎盘组织约 1cm×1cm×1cm, 生理盐水漂洗后,

放在用 DEPC 水浸泡后消毒的 EP 管中, 然后置于冰筒内, 运至实验室置-80℃冰箱保存。

1.2.2 试剂 RT-PCR 试剂盒均购自大连宝生物科技公司。

1.2.3 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR) 采用 Trizol 法提取总 RNA, 行 RT-PCR, 引物由上海生工生物工程公司合成, 序列为: PLGF(82bp): 上游 5'-GAGACGGCCAATGTCACCA-3', 下游: 5'-GCTGAGAGAACGTCAGCTCCA-3'。sFlt-1(156bp): 上游 5'-GT-CATCACTCCTAAGCTGCCTTCAC-3', 下游: 5'-TGTTGGAAATCCTGGAACAGAAATC-3'。GAPDH(138bp) 上游: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3', 下游: 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3'。退火温度分别为 95℃ 95℃ 和 60℃ 用 1% 琼脂糖电泳所得结果, 凝胶成像系统拍摄并测定其灰度值, 与内参 GAPDH 的灰度比值进行比较。

1.3 统计学方法 所有实验结果以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS12.0 软件包进行 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目 2010 年海南省卫生厅基金项目(No.琼卫 2010 40)

作者单位 海南医学院附属医院妇产科, 海南 海口 570102

作者简介 林叶飞(1970~), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向 围产医学。

2 结果

对照组的PLGF mRNA的灰度值(25.95 ± 3.68)高于FGR组(20.57 ± 2.1), P 值为 $0.002 < 0.05$,有统计学意义。对照组的sFlt-1 mRNA的灰度值(27.25 ± 3.34)低于FGR组(32.36 ± 3.13), P 值为 $0.004 < 0.05$,有统计学意义。

3 讨论

3.1 PLGF、sFlt-1在胎盘形成中的作用 滋养细胞的生长,子宫螺旋动脉的重铸和胎儿胎盘血管网络的建立和维持,是正常妊娠胎盘形成的主要因素。胎盘组织分泌与血管形成和滋养细胞功能相关的生长因子在胎盘形成和发育中起到重要作用。Shore等^[1]检测到在胎盘的细胞滋养层和合体滋养层细胞中有PLGF mRNA的表达,提示PLGF在胎盘的形成过程中有重要意义。胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)是由胎盘分泌的血管生成因子,是一种属于VEGF家族成员的生长因子,能够促进血管内皮细胞的增殖,是一种主要的血管生成因子,并增加内皮细胞的通透性^[2]。研究表明PLGF通过与其受体结合,发挥其生物学效应,保证了胎盘血管生长发育和维持胎盘血管的通透性,从而保证了胎儿生长发育的需要。

可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)是胎盘产生的内源性血管生成抑制因子。有研究证实,绒毛膜滋养细胞内有sFlt-1 mRNA的表达^[3]。Maynard等^[4]研究发现胎盘娩出后发现产妇循环中sFlt-1浓度急剧减少,表明妊娠期中sFlt-1主要来自于胎盘。sFlt-1能够和循环中的PLGF竞争性结合,从而阻断PLGF的生物学作用^[5]。可引起子宫螺旋小动脉重铸过程障碍,胎盘血管形成受到抑制,可造成胎盘缺血缺氧,最后发展为胎儿生长受限而影响妊娠结局。

3.2 PLGF、sFlt-1与胎儿生长受限的关系 胎儿生长发育的主要影响因素为营养物质的获取和利用,胎盘为孕期联系母婴的重要器官,能合成多种细胞因子,对胎儿的生长发育起调控和促进作用。影响胎盘功能的因子很多,近年来,有关孕妇体内一些生长因子的改变对FGR发病的机理越来越受到人们的重视。PLGF及sFlt-1是其中因子之一,其在胎盘和胎儿生长发育过程中的作用非常重要。

本研究结果发现,在两组胎盘中均有PLGF mRNA、sFlt-1 mRNA的表达。在FGR组胎盘组织中

PLGF mRNA的表达与对照组比较明显降低,分别为(20.57 ± 2.1)、(25.95 ± 3.68),与颜耀华^[6]的报道一致,而sFlt-1 mRNA的表达水平则高于正常妊娠组,分别为(32.36 ± 3.13)、(27.25 ± 3.34),两组比较有统计学差异,提示胎盘组织中PLGF及sFlt-1在FGR的发病中起了重要作用。既往研究表明sFlt-1与PLGF竞争性结合,抑制PLGF的生理作用。因此,我们推测,FGR组孕妇胎盘组织中sFlt-1高表达,与PLGF竞争性结合,可能会拮抗PLGF的促血管生成作用,从而使胎盘成熟障碍及灌注不良,最终导致胎盘气体交换和营养物质的运输功能受限,使胎儿长期缺氧,造成胎儿生长发育受到影响。此外,PLGF与sFlt-1在妊娠期的失衡与胎盘的发育密切相关。由此可抑制滋养细胞的增殖、浸润能力和子宫动脉重铸功能,最终出现胎盘血管网络建立异常及功能障碍,导致胎盘血流量减少,母胎营养交换障碍,从而胎儿的正常生长发育将受到限制。

总之,随着对胎盘生长因子及其受体研究的不断深入,可以得出PLGF及sFlt-1与胎儿生长受限有密切关系。但其中涉及到的调控机制未阐明,但可以相信,随着研究的深入,PLGF及sFlt-1在胎儿生长受限发病中的机理将得到认识,有利于胎儿生长受限的早期预测,并为其防治提供新的途径。

参考文献:

- [1] Shore VH, Wang TH, Wang CL, et al. Vascular endothelial growth factor, Placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast[J]. Placenta, 1997, 18: 657-665.
- [2] Tordjman R, Delaire S, Plouet J, et al. Erythroblasts are a source of angiogenic factors[J]. Blood, 2001, 97(7): 1968-1974.
- [3] Stepan H, Geide A, Faber R. Soluble fms-like tyrosine kinase 1. N Engl J Med, 2004, 351: 2241-2242.
- [4] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia[J]. J Clin Invest, 2003, 111(5): 649-658.
- [5] Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Pediatr Res, 2005, 57(5pt 2): 1R-7R.
- [6] YAN YH, Li L. Expression of placenta growth factor and its mRNA in the placenta and decidua tissue of fetal growth restriction[J]. J Third Military Medical University. 2007, 29(3): 203-205 (In Chinese) (颜耀华, 李力. 胎盘生长因子于胎儿生长受限时在胎盘及蜕膜组织中的表达[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(3): 203-205)

收稿日期 2012-07-31 编辑 吴中菲