

- 76-78.
- [4] 伍灿辉, 何文艳, 庞鑫, 等. 对不同屈光度少儿近视患者应用角膜塑形镜的治疗效果观察 [J]. 中外医学研究, 2020, 18 (32): 108-109.
- [5] 陈利, 霍姝佳, 刘波, 等. 角膜塑形镜治疗青少年单眼近视的疗效分析 [J]. 局解手术学杂志, 2020, 29 (12): 1000-1004.
- [6] 王海荣, 李霞. 角膜塑形镜对青少年近视患者视力、角膜曲率及角膜厚度的影响 [J]. 云南医药, 2020, 41 (6): 563-565.
- [7] 牛欢. 角膜塑形镜治疗青少年近视的效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (5): 162-163.
- [8] 高丽芳. 角膜塑形镜佩戴时间与青少年近视控制效果的关联性研究 [J]. 名医, 2020 (6): 44, 46.
- [9] 陈晓琴, 刘金丽, 张妹贤, 等. 青少年近视患者配戴角膜塑形镜 5 年的有效性及安全性 [J]. 眼科新进展, 2021, 41 (3): 236-239.
- [10] 罗超, 晏世刚, 张活文, 等. OK 镜近视控制效果与瞳孔大小关系的研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30 (11): 1837-1838.

## • 临床研究 •

# 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

福建省龙岩人民医院产科 (龙岩 364000) 钟丽莉

**【摘要】 目的** 分析血浆妊娠特异性  $\beta_1$  糖蛋白 (SP1)、可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1 (sFlt1)、生长激素释放肽 (Ghrelin) 与早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限 (FGR) 的关系。**方法** 回顾性分析我院 2018 年 9 月至 2020 年 9 月收治的 73 例早发型重度子痫前期患者的临床资料, 根据胎儿生长受限情况将其分为 FGR 组 ( $n=41$ ) 和非 FGR 组 ( $n=32$ ), 对比两组孕妇血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平, 采用 Pearson 相关性分析血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平与胎儿体质量的相关性, 采用 ROC 曲线分析血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 对早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的预测效能。**结果** FGR 组血浆 SP1 水平明显低于非 FGR 组 ( $P<0.05$ ), FGR 组血浆 sFlt1、Ghrelin 水平明显高于非 FGR 组 ( $P<0.05$ )。胎儿体质量与血浆 sFlt1、Ghrelin 呈负相关 ( $P<0.05$ ), 与血浆 SP1 呈正相关 ( $P<0.05$ )。SP1、sFlt1、Ghrelin 曲线 AUC 明显大于参考线 ( $P<0.05$ ), 其 cut-off 值为 95.88 mg/L、33.83  $\mu$ g/L、16.54  $\mu$ g/L。**结论** 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 与早发型重度子痫前期患者 FGR 关系紧密, 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平还能有效预测 FGR 的发生, 具有较高临床检测价值。

**【关键词】** 妊娠特异性  $\beta_1$  糖蛋白; 可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1; 生长激素释放肽; 早发型重度子痫前期; 胎儿生长受限

**【中图分类号】** R714.24<sup>+</sup>5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0037-04

## Relationship between plasma SP1, sFlt1 and Ghrelin and fetal growth restriction in patients with early-onset severe preeclampsia

ZHONG Lili. Department of Obstetrics, Fujian Province Longyan People's Hospital, Longyan, Fujian 364000, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship of plasma pregnancy-specific  $\beta_1$  glycoprotein (SP1), soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt1) and growth hormone releasing peptide (Ghrelin) with fetal growth restriction (FGR) in patients with early-onset severe preeclampsia. **Methods** The clinical data of 73 patients with early-onset severe preeclampsia who were treated in the hospital between September 2018 and September 2020 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into FGR group ( $n=41$ ) and non-FGR group ( $n=32$ ) according to fetal growth restriction. The levels of plasma SP1, sFlt1 and Ghrelin were compared between the two groups of pregnant women. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between plasma SP1, sFlt1 and Ghrelin levels and fetal body mass, and ROC curve was adopted to analyze the predictive efficiency of plasma SP1, sFlt1, and Ghrelin on fetal growth restriction in patients with early-onset severe preeclampsia. **Results**

The plasma SP1 level in FGR group was significantly lower than that in non-FGR group ( $P<0.05$ ) while the plasma sFlt1 and Ghrelin levels were significantly higher than those in non-FGR group ( $P<0.05$ ). Fetal body mass was negatively correlated with plasma sFlt1 and Ghrelin ( $P<0.05$ ), and was positively correlated with plasma SP1 ( $P<0.05$ ). The AUCs of SP1, sFlt1 and Ghrelin curves were significantly larger than the reference lines ( $P<0.05$ ), and the cut-off values were 95.88 mg/L, 33.83  $\mu$ g/L and 16.54  $\mu$ g/L. **Conclusion** Plasma SP1, sFlt1 and Ghrelin are closely related to FGR in patients with early-onset severe preeclampsia. Plasma SP1, sFlt1 and Ghrelin levels can also effectively predict the occurrence of FGR and have high clinical detection value.

**【Key words】** pregnancy-specific  $\beta_1$  glycoprotein; soluble FMS-like tyrosine kinase-1; growth hormone releasing peptide; early-onset severe preeclampsia; fetal growth restriction

子痫前期为妊娠期高血压范畴的一种妊娠期特有疾病,严重时可能出现肾衰、心衰、脑血管意外等情况,是导致孕产妇及围生儿死亡的常见病因。临床上将发病于孕周 32 周前的情况称为早发型重度子痫前期,将发病于孕周 32 周后的情况称为晚发型重度子痫前期,其中早发型重度子痫前期孕妇预后较差<sup>[1]</sup>。胎儿生长受限(FGR)是产科常见的并发症之一,通常与染色体异常、内分泌失调以及影响胎盘血流灌注的妊娠并发症、合并症等母体系统性疾病因素有关。妊娠特异性  $\beta_1$  糖蛋白(SP1)是由胎盘合成、分泌的特异性糖蛋白,分泌后会流入孕妇血液,可作为早孕诊断及胎儿生长情况的临床指标。可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1(sFlt1)是一种酪氨酸激酶活性的糖蛋白,存在于孕妇的血循环中,一旦孕妇发生子痫前期,其水平会出现显著升高,可拮抗血管内皮生长因子,造成广泛性血管内皮损伤,导致孕妇出现高血压、蛋白尿、水肿等临床表现。生长激素释放肽(Ghrelin)可与生长激素促分泌素受体特异性结合,调节生长激素分泌,与血糖代谢密切相关。目前关于早发型重度子痫前期患者血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平与胎儿生长受限的关系研究较少。对此,本研究旨在分析血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 与早发型重度子痫前期患者 FGR 的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 回顾性分析我院 2018 年 9 月至 2020 年 9 月收治的 73 例早发型重度子痫前期患者的临床资料。纳入标准:符合早发型重度子痫前期诊断标准<sup>[2]</sup>;单胎妊娠;患者临床资料完整。排除标准:合并慢性高血压患者;合并肾脏功能性疾病者;合并免疫系统疾病患者;合并糖尿病患者。根据胎儿生长受限情况将其分为 FGR 组( $n=41$ )和非 FGR 组( $n=32$ )。FGR 组:初产妇 28 例,经产妇 13 例;年龄 24~32 岁,平均( $28.15 \pm 3.23$ )岁;发病孕周 22~32 周,平均孕周( $27.36 \pm 3.81$ )周。非 FGR 组:初产妇 23 例,经产妇 9 例;年龄 25~34 岁,平均( $29.27 \pm 4.08$ )岁;发病孕周 23~32 周,平均孕周( $27.96 \pm 3.73$ )周。两组临床资料具有可比性( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法:

1.2.1 胎儿生长受限检测判定方法:先通过停经时间准确判断孕龄,测定宫高、腹围及孕妇体质

量,判断胎儿宫内发育状况,计算胎儿发育指数,胎儿发育指数=宫高(cm)-3×(孕月+1),指数在(-3)与(+3)之间为正常儿,低于(-3)则提示有胎儿生长受限的可能,还可根据彩超腹围、脐动脉血流情况进行辅助诊断。其中胎儿体质量测量方法:胎儿体质量(g)=宫高×腹围+200;估测胎儿体质量方法=胎儿双顶径的厘米数×900-5 200。以上均为估算胎儿体质量方法,但并没有一个准确值。

1.2.2 孕妇血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 检测方法:所有孕妇于清晨空腹状态下采集 9 mL 静脉血,置于试管中,加入肝素抗凝,3 500 r/min 离心 12 min,提取血浆,采用酶联免疫吸附剂测定法检测患者血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平,操作步骤依据相应试剂盒说明书进行,试剂盒均由上海韵泰信息科技有限公司生产。

**1.3 观察指标:** 1)对比两组孕妇血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平。2)采用 Pearson 相关性分析血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平与胎儿体质量的相关性。3)采用 ROC 曲线分析血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 对早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的预测效能。

**1.4 统计学分析:** 数据分析采用 SPSS 20.0 软件。计量资料使用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两样本  $t$  检验;计数资料使用百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关性分析其相关性。采用统计学软件 MedCalc 18.2 绘制 ROC 曲线。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平比较:** FGR 组血浆 SP1 水平明显低于非 FGR 组( $P<0.05$ ),FGR 组血浆 sFlt1、Ghrelin 水平明显高于非 FGR 组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SP1/(mg/L)	sFlt1/( $\mu$ g/L)	Ghrelin/( $\mu$ g/L)
FGR 组	41	92.68 $\pm$ 6.72	37.15 $\pm$ 5.72	21.51 $\pm$ 5.85
非 FGR 组	32	101.33 $\pm$ 6.96	30.68 $\pm$ 4.11	14.72 $\pm$ 4.16
$t$ 值		5.386	5.399	5.556
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 相关性分析:** 胎儿体质量与血浆 sFlt1、

Ghrelin 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与血浆 SP1 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平与胎儿体质量的相关性

指标	胎儿体质量	
	r 值	P 值
SP1	0.536	0.034
sFlt1	-0.527	0.037
Ghrelin	-0.544	0.031

2.3 预测效能分析: SP1、sFlt1、Ghrelin 曲线 AUC 明显大于参考线 ( $Z_{SP1} = 8.586$ ,  $Z_{sFlt1} = 5.062$ ,  $Z_{Ghrelin} = 5.928$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ), 其 cut-off 值为 95.88 mg/L、33.83  $\mu$ g/L、16.54  $\mu$ g/L, 见图 1、表 3。

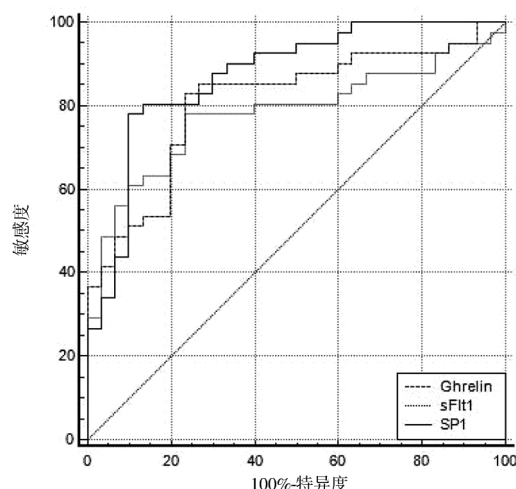


图 1 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 预测早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的 ROC 曲线

表 3 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 预测早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的 ROC 曲线参数

指标	AUC	95%CI	敏感度	特异度	cut-off 值
SP1	0.872	(0.772, 0.940)	0.780	0.900	95.88 mg/L
sFlt1	0.782	(0.668, 0.871)	0.780	0.767	33.83 $\mu$ g/L
Ghrelin	0.810	(0.699, 0.893)	0.829	0.767	16.54 $\mu$ g/L

### 3 讨论

子痫前期患者由于血管痉挛及内皮活化, 会导致患者胎盘血流灌注不足, 从而引发胎儿宫内窘迫, 严重威胁孕妇及胎儿的生命安全<sup>[3]</sup>。临床研究发现, 孕产妇发病时间越早, 子宫血流灌注阻力越大, 相应子宫血流灌注量越少, 其孕产妇胎盘功能会显著下降, 从而越易出现胎儿宫内窘迫<sup>[4]</sup>。本次

研究中, FGR 组血浆 SP1 水平明显低于非 FGR 组, FGR 组血浆 sFlt1、Ghrelin 水平明显高于非 FGR 组, 这与冯海英<sup>[5]</sup>研究所得结论相类似, 其原因可能是 SP1 作为妊娠期特异性糖蛋白, 参与脱膜过程, SP1 水平下降会使脱膜化受损, 从而诱发子痫前期, 而 sFlt1 能与内皮细胞表面受体结合形成异源二聚体, 进而阻断血管内皮生长因子和胎盘生长因子的生物学活性, 引起血管生成障碍和内皮损伤, 造成胎儿供给受阻, 张优扬<sup>[6]</sup>研究中指出, Ghrelin 能有效促进生长激素分泌, 但高水平的 Ghrelin 不利于胎儿正常生长发育, 从而造成 FGR 的发生。

终止妊娠为重度子痫前期的唯一治疗方法, 但早发型重度子痫前期离分娩时间尚远, 其围生儿的预后与孕龄有直接相关性, 在保证母亲安全的前提下, 尽量延长孕周, 提高围生儿的生存能力的期待疗法, 已成为早发型重度子痫前期患者较为常用的治疗方法<sup>[7]</sup>。本次研究中, 胎儿体质量与血浆 sFlt1、Ghrelin 呈负相关, 与血浆 SP1 呈正相关, 这说明血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 与早发型重度子痫前期患者 FGR 关系紧密, 临床上可以此为依据, 对期待疗法措施予以适当调整。本研究还发现, SP1、sFlt1、Ghrelin 曲线 AUC 明显大于参考线, 其 cut-off 值为 95.88 mg/L、33.83  $\mu$ g/L、16.54  $\mu$ g/L, 这说明早发型重度子痫前期血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平低于或超过一定范围, 会使孕妇胎盘受到严重影响, 威胁到胎儿正常发育。因此需更早加强对孕妇的治疗, 修复胎盘滋养细胞, 保证胎儿正常发育, 确保母婴安全, 或者在更早的时机终止妊娠, 减少对孕妇的不良影响, 最大程度保证孕妇安全<sup>[8]</sup>。

综上所述, 胎儿体质量与血浆 sFlt1、Ghrelin 呈负相关, 与血浆 SP1 呈正相关, 血浆 SP1、sFlt1、Ghrelin 水平检测能有效预测早发型重度子痫前期患者 FGR, 临床可以此为依据尽早治疗或终止妊娠, 对孕妇预后有利。

### 参考文献

- [1] 雷少霞, 韦备, 朱元方, 等. 早发型重度子痫前期分娩孕周对母婴预后的影响 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20 (8): 1079-1081, 1089.
- [2] 翁侨, 王志群, 江源. 早发型重度子痫前期的发病及母婴结局预测分析 [J]. 东南国防医药, 2012, 14 (3): 209-212.
- [3] 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.

- [4] 吴海莲, 黄凤精, 陈力. 早发型子痫前期并或不并胎儿生长受限的临床分析 [J]. 中国病案, 2019, 20 (12): 89-92.
- [5] 冯海英. 早发型重度子痫前期母血中 Ghrelin 和 SP1 表达与胎儿生长受限关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27 (8): 1022-1026.
- [6] 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.
- [7] 张珂, 杨一新, 张波. 早发型重度子痫前期患者不同终止妊娠时机、分娩方式对母婴结局的影响 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (24): 92-95.
- [8] 庄旭, 袁蕙芸, 林建华. 循证医学背景下的重度子痫前期患者终止妊娠案例的伦理思考 [J]. 中国医学伦理学, 2018, 31 (4): 481-483.

## • 临床研究 •

# 非综合征重度-极重度聋儿 249 例常见耳聋基因突变分析

福建省泉州市妇幼保健院 儿童医院 (泉州 362000) 范有武 郑燕青 刘雅雪<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨非综合征型听力障碍患儿常见耳聋基因突变类型, 了解重度-极重度患儿耳聋致病基因热点突变谱系及频率。**方法** 选取我院就诊的 249 例非综合征型重度以上感音神经性聋患儿, 进行 4 个常见耳聋基因 (GJB2、SLC26A4、GJB3、12SrRNA) 共 20 个突变位点的检测。**结果** 249 例非综合征型聋儿中, 93 例 (37.35%) 携带不同基因突变, 其中纯合突变 25 例 (10.04%), 复合杂合突变 26 例 (10.44%), 单杂合突变 33 例 (13.25%), 线粒体突变 9 例 (3.61%)。GJB2 基因突变 49 例 (19.68%), SLC26A4 基因突变 35 例 (14.06%), MT-RNR1 (12SrRNA) 基因突变 9 例 (3.61%), 均为 1555A>G 同质突变; GJB3 基因突变未检测出有患儿携带。SLC26A4 基因突变 35 例 (70 耳) 中, 声诱发短潜伏期负反应 (ASNR) 引出率 58.57%。**结论** 非综合征型重度以上听力障碍患儿以 GJB2 基因和 SLC26A4 基因为最主要的致病基因, ASNR 的出现可作为前庭水管扩大 (LVA) 的诊断依据之一。

**【关键词】** 非综合征型聋; 基因突变; ASNR

**【中图分类号】** R764 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0040-04

## Mutation analysis of the common deafness genes in infants with non-syndromic severe-profound deafness

FAN Youwu, ZHENG Yanqing, LIU Yaxue. Children's Hospital of Quanzhou, Maternity and Child Health Hospital of Quanzhou, Quanzhou, Fujian 362000, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the deafness gene mutations in children with non-syndromic hearing impairment (NSHI), and to investigate the mutation types and frequency of genes in severe-profound hearing impairment infants. **Methods** A total of 249 infants with severe-profound hearing impairment diagnosed by our hospital were tested for 20 mutations of four causative genes, including GJB2, GJB3, SLC26A4 and mitochondrial 12S rRNA. **Results** In 249 cases with non-syndromic severe to profound sensorineural hearing loss, 93 cases (37.35%) were found to carry causative mutation, 25 of which with single gene homozygous mutations, 26 of which with single gene and double-site heterozygous mutations, and 33 with single-gene and single-site mutations, mitochondrial gene variant 9 cases. Forty-nine cases had GJB2 mutations, 35 cases had SLC26A4 mutations, and 9 cases had mtDNA m.1555A>G mutation. GJB3 mutations didn't find In SLC26A4 mutations, 35 cases (70 ears, 58.57%) recorded the ASNR in ABR testing. **Conclusion** The GJB2 and SLC26A4 genes are the two common causative genes in this study. The occurrence of ASNR may one of the important evidences for enlarged vestibular aqueduct diagnosis.

**【Key words】** non-syndromic severe-profound deafness; gene mutations; ASNR

先天性耳聋是最常见的出生缺陷之一, 50%~60%是由遗传因素导致的耳聋, 其中重度-极重度听力损失发病率为 0.1%<sup>[1]</sup>, 约有 70%的患儿无合并有其他临床特征, 称之为非综合征型耳聋。调查

显示 GJB2、SLC26A4 和 12SrRNA 是导致我国遗传性非综合征耳聋发生的最常见致病基因<sup>[2]</sup>。在重度以上非综合征型耳聋人群中, 通过检测这 3 个耳聋责任基因, 可以明确 40%患者的遗传学病因。本

1 通信作者, Email: 625945789@qq.com