姜海英, 张桂欣, 宋志慧, 等. 血清 HDAC2、SMAD7 水平与 HDCP 严重程度及预后关系的分析[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(2): 288-291.

·临床医学·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.02.023

血清 HDAC2、SMAD7 水平与 HDCP 严重程度及预后关系的分析

姜海英, 张桂欣, 宋志慧, 左金玲, 张哲

唐山市妇幼保健院妇产科,河北唐山 063000

[摘　要] **目的**　分析妊娠期高血压疾病(HDCP)患者血清组蛋白脱乙酰基酶 2(HDAC2)、SMA 和 MAD 相关蛋白 7(SMAD7)水平及其与疾病严重程度和预后的关系。**方法**　选取本院就诊的 213 例 HDCP 患者作为 HDCP 组,依据疾病严重程度分为妊娠期高血压组 105 例、子痫前期组 64 例、重度子痫前期组 44 例;依据妊娠结局分为预后不良组 45 例和预后良好组 168 例;同时纳入 197 例健康孕妇作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组血清 HDAC2、SMAD7 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 HDCP 患者发生不良结局的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清 HDAC2、SMAD7 水平对 HDCP 患者发生不良结局的预测效能。**结果**　血清 HDAC2、SMAD7 水平,HDCP 组低于对照组($P<0.05$);妊娠期高血压组>子痫前期组>重度子痫前期组($P<0.05$);预后不良组低于预后良好组($P<0.05$)。预后不良组重度子痫前期患者占比高于预后良好组($P<0.05$)。HDAC2、SMAD7、重度子痫前期是 HDCP 患者发生不良结局的影响因素($P<0.05$)。血清 HDAC2、SMAD7 联合预测 HDCP 患者发生不良结局的 AUC 值高于其单独 AUC 值。**结论**　HDAC2、SMAD7 在 HDCP 患者血清中表达水平较低;HDAC2、SMAD7 是 HDCP 患者发生不良结局的影响因素;其对 HDCP 患者发生不良结局的联合预测效能高于其单独预测效能。

[关键词]　妊娠期高血压疾病;　HDAC2;　SMAD7;　预后

[中图分类号]　R246　　[文献标识码]　A

Analysis of the relationship between serum HDAC2 and SMAD7 levels and the severity, and prognosis of HDCP

JIANG Haiying, ZHANG Guixin, SONG Zhihui, ZUO Jinling, ZHANG Zhe

Department of Gynaecology and Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, *Hebei, China*

[**ABSTRACT**]　**Aim**　To analyze the levels of serum recombinant histone deacetylase 2 (HDAC2), SMA-and MAD-related protein 7 (SMAD7) in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy(HDCP) and their relationship with disease severity and prognosis.　**Methods**　213 patients with HDCP who visited our hospital were selected as the HDCP group.　According to the severity of the disease, they were divided into pregnancy induced hypertension group (105 cases), preeclampsia group (64 cases), and severe preeclampsia group (44 cases).　According to pregnancy outcomes, there were 45 cases in the poor prognosis group and 168 cases in the good prognosis group.　At the same time, 197 healthy pregnant women were included as the control group.　Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum HDAC2 and SMAD7 in each group.　Multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors influencing adverse pregnancy outcomes in HDCP patients.　The predictive efficacy of serum HDAC2 and SMAD7 levels for adverse pregnancy outcomes in HDCP patients was analyzed by using ROC curve analysis.　**Results**　The levels of serum HDAC2 and SMAD7 in the HDCP group were lower than those in the control group ($P<0.05$), in an order of pregnancy induced hypertension group > preeclampsia group > severe preeclampsia group ($P<0.05$); The poor prognosis group was lower than the good prognosis group ($P<0.05$).　The proportion of severe preeclampsia patients in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ($P<0.05$).　HDAC2, SMAD7 and severe preeclampsia were the influencing factor for adverse pregnancy outcomes in HDCP patients ($P<0.05$).　The AUC value of predicting adverse pregnancy outcomes in HDCP patients by combining serum HDAC2 and SMAD7 is higher than its individual AUC value.　**Conclusion**　The expression levels of HDAC2 and SMAD7 are relatively low in the serum of HDCP patients.　HDAC2 and SMAD7 are the influencing factors for adverse pregnancy outcomes in patients with HDCP; The combined predictive power for adverse pregnancy outcomes in HDCP patients is higher than its individual predictive power.

[**KEY WORDS**]　HDCP;　HDAC2;　SMAD7;　prognosis

[收稿日期]　2024-02-25　　[修回日期]　2024-11-12

[基金项目]　河北省 2023 年度医学科学研究重点课题计划项目(20231751)

[作者简介]　姜海英,硕士,副主任医师,研究方向为妊娠期合并症的诊治,E-mail 为 jhy240920@163.com。

流行病学调查结果显示,妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy,HDCP)的发病率约占妊娠期孕妇的 5.2% ~ 8.2%[1-2]。HDCP 是导致孕产妇和新生儿发生不良结局的重要原因[3]。组蛋白脱乙酰基酶 2(recombinant histone deacetylase 2,HDAC2)参与各类信号转导,与冠状动脉粥样硬化、心血管疾病、肿瘤等多种疾病密切相关[4]。SMA 和 MAD 相关蛋白 7(SMA-and MAD-related protein 7,SMAD7)在转化生长因子-β 信号通路中发挥重要抑制作用,参与多种实体肿瘤的生长、转移和耐药等[5-6]。聂付芳等[7]研究发现,SMAD7 在早发型子痫前期患者胎盘组织中的阳性率低于正常胎盘组织;然而 HDAC2、SMAD7 表达是否与 HDCP 患者疾病的严重程度和妊娠结局相关,目前尚无定论。因此,本研究探讨血清 HDAC2、SMAD7 水平与 HDCP 患者疾病严重程度和预后的关系,现报道如下。

1　资料和方法

1.1　研究对象

选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月本院就诊的 213 例 HDCP 患者为 HDCP 组,根据疾病严重程度将其分为妊娠期高血压组 105 例、子痫前期组 64 例、重度子痫前期组 44 例;同时纳入 197 例健康孕妇作为对照组。本研究已获取本院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①HDCP 患者诊断及疾病严重程度依据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》[8]诊断标准;②临床资料齐全,均单胎妊娠;③孕周 24 ~ 39 周。排除标准:①孕期伴急性感染性疾病或恶性肿瘤;②孕期合并糖尿病、胆内淤积症等;③认知功能异常或有精神疾病而无法正常交流;④既往有原发性高血压、人工流产史。

1.2　资料收集

收集 HDCP 患者临床资料,包括年龄、孕前体质指数(body mass index,BMI)、收缩压、舒张压、孕周、文化程度、高血压家族史、孕产次、不良孕史、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triacylglycerol,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDLC)。记录 HDCP 患者临床不良结局情况,包括羊水过多、胎膜早破、产后出血、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿窒息等。依据是否发生上述不良结局将患者分为预后不良组 45 例和预后良好组 168 例。

1.3　血清 HDAC2、SMAD7 水平检测

收集对照组和 HDCP 组静脉血 5 mL 置于离心管中,室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心(离心半径 14 cm)10 min,收集血清于 EP 管中,并于-80 ℃超低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测血清 HDAC2、SMAD7 水平。

1.4　统计学分析

采用 IBM-SPSS 23.0 统计软件分析数据。计量资料的两两比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,组间进一步比较采用 SNK-q 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 HDCP 患者发生不良结局的影响因素;ROC 曲线分析血清 HDAC2、SMAD7 水平对 HDCP 患者发生不良结局的预测效能。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　对照组和 HDCP 组血清 HDAC2、SMAD7 水平比较

HDCP 组血清 HDAC2、SMAD7 水平低于对照组($P<0.05$;表 1)。

表 1　对照组和 HDCP 组血清 HDAC2、SMAD7 水平比较

分组	n	HDAC2/(μg/L)	SMAD7/(ng/L)
对照组	197	18.95±4.16	60.54±15.78
HDCP 组	213	9.66±3.12[a]	38.01±9.65[a]

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

2.2　不同严重程度 HDCP 患者血清 HDAC2、SMAD7 水平比较

血清 HDAC2、SMAD7 水平妊娠期高血压组>子痫前期组>重度子痫前期组($P<0.05$;表 2)。

表 2　不同严重程度 HDCP 患者血清 HDAC2、SMAD7 水平比较

分组	n	HDAC2/(μg/L)	SMAD7/(ng/L)
妊娠期高血压组	105	12.05±3.48	42.65±10.97
子痫前期组	64	8.67±2.32[a]	36.05±8.31[a]
重度子痫前期组	44	5.41±1.62[ab]	29.81±7.69[ab]

注:a 为 $P<0.05$,与妊娠期高血压组比较;b 为 $P<0.05$,与子痫前期组比较。

2.3　不同临床预后 HDCP 患者临床资料比较

213 例 HDCP 患者中,发生不良结局(预后不良组)45 例,其中羊水过多 24 例、胎膜早破 4 例、产后

出血 5 例、巨大儿 2 例、新生儿低血糖 4 例、新生儿窒息 6 例；未发生不良结局（预后良好组）168 例。预后不良组重度子痫前期患者占比高于预后良好组（$P<0.05$），血清 HDAC2、SMAD7 水平低于预后良好组（$P<0.05$；表 3）。

表 3　不同临床预后 HDCP 患者临床资料比较

指标	预后良好组（$n=168$）	预后不良组（$n=45$）
年龄/岁	32.85±3.62	32.58±3.76
孕前 BMI/（kg/m^2）	22.75±2.86	22.91±2.93
收缩压/mmHg	148.85±18.62	149.57±18.71
舒张压/mmHg	97.94±13.26	98.05±13.58
孕周/周	36.59±1.32	36.62±1.40
文化程度/［例（%）］		
高中及以上	98（58.33）	31（68.89）
高中以下	70（41.67）	14（31.11）
高血压家族史/［例（%）］	18（10.71）	5（11.11）
疾病严重程度/［例（%）］		
妊娠期高血压	98（58.33）	7（15.56）
子痫前期	48（28.57）	16（35.56）
重度子痫前期	22（13.10）	22（48.88）[a]
孕产次/［例（%）］		
初产	77（45.83）	21（46.67）
经产	91（54.17）	24（53.33）
不良孕史/［例（%）］	20（11.90）	6（13.33）
TC/（mmol/L）	4.86±0.92	4.91±0.79
TG/（mmol/L）	1.45±0.40	1.48±0.42
LDLC/（mmol/L）	2.56±0.53	2.57±0.56
HDLC/（mmol/L）	1.22±0.28	1.21±0.25
HDAC2/（μg/L）	10.39±2.81	6.94±2.01[a]
SMAD7/（ng/L）	40.55±10.21	28.53±7.16[a]

注：a 为 $P<0.05$，与预后良好组比较。

2.4　多因素 Logistic 回归分析结果

以 HDCP 患者是否发生不良结局（是=1，否=0）为因变量，以 2.3 单因素结果中差异有统计学意义的疾病严重程度（妊娠期高血压/子痫前期=0，重度子痫前期=1）和连续变量 HDAC2、SMAD7 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，HDAC2、SMAD7 及疾病严重程度是 HDCP 患者发生不良结局的影响因素（$P<0.05$；表 4）。

表 4　多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR	95% CI	P
HDAC2	−0.217	0.082	6.998	0.805	0.685～0.945	0.008
SMAD7	−0.272	0.095	8.186	0.762	0.633～0.918	0.004
疾病严重程度	1.048	0.295	12.621	2.852	1.600～5.085	<0.001

2.5　血清 HDAC2、SMAD7 水平对 HDCP 患者发生不良结局的预测效能

结果显示，血清 HDAC2、SMAD7 联合预测 HDCP 患者发生不良结局的 AUC 值高于其单独 AUC 值（图 1），即联合预测效能高于其单独预测效能。

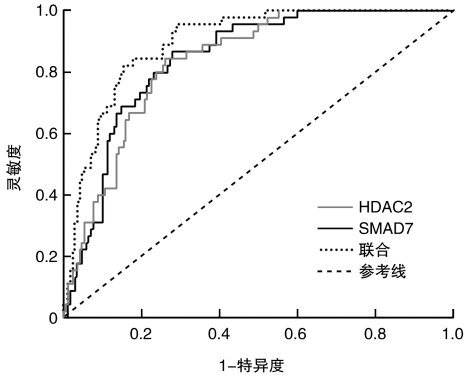

图 1　血清 HDAC2、SMAD7 水平预测 HDCP 患者发生不良结局的 ROC 曲线分析

3　讨　论

HDCP 是与遗传、年龄、心理因素等多种因素有关的一类疾病，患者伴血液灌注量减少、全身小血管痉挛和脏器损伤，典型临床症状为孕 20 周后出现尿蛋白、高血压[9]。HDCP 早期临床症状不显著，就诊率不高且易出现误诊，进而可能造成严重后果[10]。

既往研究显示，妊娠早期滋养层细胞可分化为固定绒毛和游离绒毛，其中固定绒毛持续增生、侵袭，进入子宫内膜基底层，发挥浸润肌层、血管和蜕膜的作用；游离绒毛分布于绒毛间隙，负责母体间气体和营养物质的交换[11]。若滋养层细胞分化受损，将造成螺旋小动脉重铸障碍，胎盘血管发育不良[12]。组蛋白乙酰化动力学在控制细胞增殖和分化方面起着关键作用，HDAC2 是Ⅰ类组蛋白去乙酰化酶，对染色体的结构修饰和基因表达的调控起着重要作用[13]。研究表明，HDAC2 在子痫前期患者的胎盘组织中表达降低，其上调可减少滋养层细胞的凋亡，此外 HDAC2 的上调促进了滋养层细胞的增殖[14-15]。因此，HDAC2 被认为是治疗子痫前期的一个新分子靶点。

本文结果显示，随着 HDCP 患者疾病严重程度的加重，血清 HDAC2 水平逐渐降低；提示 HDAC2 水平降低导致滋养层细胞凋亡增加，子宫内螺旋小

动脉的生理重铸障碍,血管阻力增加,血压升高,从而导致不良结局的发生。

SMAD7 有调控细胞增殖、迁移等功能[16]。Yu 等[17]研究显示,子痫前期患者胎盘组织中 SMAD7 的信使 RNA 表达下降,与滋养层细胞侵袭和迁移减弱有关。本研究 HDCP 患者血清 SMAD7 是 HDCP 患者不良结局的影响因素,与聂付芳等[7]研究结果中胎盘组织 SMAD7 表达趋势一致。血清 HDAC2、SMAD7 对 HDCP 患者发生不良结局的联合预测效能高于其单独预测效能。

综上,血清 HDAC2、SMAD7 是 HDCP 患者发生不良结局的影响因素。临床可通过监测此两种血清水平变化,早期预测疾病发展及临床预后。然而本研究不足之处作为回顾性研究,纳入样本量相对不足;且未能动态检测不同时间点 HDCP 患者血清 HDAC2、SMAD7 水平变化;回顾性研究使得本研究多因素分析中纳入的影响因素相对较少,未能对其他潜在混杂因素进行控制,今后将开展前瞻性的多中心研究来验证研究结果。

[参考文献]

[1] 王霖霖, 丁慧青, 杨雪, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清微小 RNA-200a、210 表达水平及其与不良妊娠结局的关系[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(2): 157-161.

[2] YANG L, HUANG C, ZHAO M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 59.

[3] BANGI E F, YOUSUF M H, UPADHYAY S, et al. Comprehensive review of hypertensive disorders related to pregnancy[J]. South Med J, 2023, 116(6): 482-489.

[4] 刘佩琳, 朱红荣. 妊娠期糖尿病孕妇血清 HDAC2、BDNF 水平及预测新生儿不良结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(5): 1200-1204.

[5] CHEN W, WANG H, MI S, et al. ALKBH1-mediated m1A demethylation of METTL3 mRNA promotes the metastasis of colorectal cancer by downregulating SMAD7 expression[J]. Mol Oncol, 2023, 17(2): 344-364.

[6] TIAN H, LIU C, YU J, et al. PHF14 enhances DNA methylation of SMAD7 gene to promote TGF-β-driven lung adenocarcinoma metastasis[J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 41.

[7] 聂付芳, 杨培峰, 杜淑文, 等. TGF-β/Smad 通路成员 Smad2 和 Smad7 及 MMP-9 蛋白在早发性子痫前期胎盘中的表达及意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(58): 212-214.

[8] 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(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[9] ARDISSINO M, REDDY R K, SLOB E A W, et al. Maternal hypertensive traits and adverse outcome in pregnancy: a mendelian randomization study[J]. J Hypertens, 2023, 41(9): 1438-1445.

[10] 王莉, 赵霞, 吴莎, 等. 妊娠期高血压疾病 300 例妊娠结局分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 588-591.

[11] ZHOU W, WANG H, YANG Y, et al. Trophoblast cell subtypes and dysfunction in the placenta of individuals with preeclampsia revealed by single-cell RNA sequencing[J]. Mol Cells, 2022, 45(5): 317-328.

[12] ZHANG T, BIAN Q, CHEN Y, et al. Dissecting human trophoblast cell transcriptional heterogeneity in preeclampsia using single-cell RNA sequencing[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(8): e1730.

[13] ZHU H, WANG C. HDAC2-mediated proliferation of trophoblast cells requires the miR-183/FOXA1/IL-8 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(4): 2544-2558.

[14] LIU J, YANG W. Mechanism of histone deacetylase HDAC2 in FOXO3-mediated trophoblast pyroptosis in preeclampsia[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 152.

[15] ZHANG K, ZHANG H, GAO S, et al. Effect and mechanism of microRNA-515-5p in proliferation and apoptosis of trophoblast cells in preeclampsia via manipulating histone deacetylase 2[J]. Mol Reprod Dev, 2023, 90(1): 59-66.

[16] WU Z, LI Y, NIU Y, et al. FOXD3 suppresses epithelial-mesenchymal transition through direct transcriptional promotion of SMAD7 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2021, 60(12): 859-873.

[17] YU L, KUANG L Y, HE F, et al. The role and molecular mechanism of long nocoding RNA-MEG3 in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2018, 25(12): 1619-1628.

(此文编辑　蒋湘莲)