

子痫前期患者血浆自噬标志物蛋白激酶 C β 亚型、自噬相关基因 7 表达水平及与胎儿生长受限的关系研究

宋晶晶,殷莹,李玺,陈艳,符英

上海市第一妇婴保健院产科,上海 201204

【摘要】 目的 探讨子痫前期(PE)患者血浆自噬标志物蛋白激酶 C β 亚型(PKC β)、自噬相关基因(ATG)7 表达水平与胎儿生长受限(FGR)的关系。**方法** 选取 2022 年 3 月至 2024 年 10 月我院收治的 107 例 PE 患者(PE 组),另选取同期于我院产检健康的 107 例孕妇(对照组)。根据 PE 患者是否发生 FGR 将其分为 FGR 组(49 例)和非 FGR 组(58 例)。检测并对比两组血浆 PKC β 信使核糖核酸(mRNA)、ATG7 mRNA 表达水平,采用 Spearman 法分析血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及 FGR 的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 预测 PE 患者发生 FGR 的效能。**结果** PE 组血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平均显著低于对照组($P < 0.05$);FGR 组血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平显著低于非 FGR 组($P < 0.05$);PE 患者血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达与 PE 及发生 FGR 呈负相关($P < 0.05$);血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.728、0.844、0.942,联合预测效能最高($P < 0.05$)。**结论** PE 患者血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达降低,血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 低表达与 PE 患者发生 FGR 密切相关,二指标联合检测在预测 PE 患者发生 FGR 风险方面具有较高价值。

【关键词】 子痫前期;自噬;胎儿生长受限;蛋白激酶 C β 亚型;自噬相关基因 7;预测价值

【中图分类号】 R714.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0091-04

Study on the relationship between plasma autophagy markers PKC β , ATG7 expression levels and fetal growth restriction in patients with preeclampsia SONG Jing-jing, YIN Ying, LI Xi, CHEN Yan, FU Ying Department of Obstetrics, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai 201204, China

【Corresponding author】 YIN Ying

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of plasma autophagy markers, protein kinase C beta (PKC β) and autophagy-related gene 7 (ATG7), and the occurrence of fetal growth restriction (FGR) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 107 PE patients (PE group) admitted to our hospital between March 2022 and October 2024 were selected. Another 107 healthy pregnant women (control group) who underwent prenatal examinations during the same period were also selected. The PE patients were further divided into an FGR group ($n=49$) and a non-FGR group ($n=58$) based on the presence or absence of FGR. The plasma levels of PKC β messenger RNA (mRNA) and ATG7 mRNA were measured and compared between the groups. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between PKC β mRNA/ATG7 mRNA expression levels and PE/FGR. The predictive efficacy of PKC β mRNA and ATG7 mRNA for FGR in PE patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The expression levels of PKC β mRNA and ATG7 mRNA in the PE group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Within the PE group, the FGR subgroup showed significantly lower expression levels of PKC β mRNA and ATG7 mRNA compared to the non-FGR subgroup ($P < 0.05$). Spearman analysis revealed a negative correlation between the expression levels of PKC β mRNA/ATG7 mRNA and the PE/FGR ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUC) for predicting FGR in PE patients using PKC β mRNA alone, ATG7 mRNA alone, and their combination were 0.728, 0.844, and 0.942, respectively. The combined prediction model demonstrated the highest efficacy ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression levels of PKC β mRNA and ATG7 mRNA are decreased in PE patients. Low expression of these markers is closely associated with the development of FGR in PE patients. The combined detection of PKC β mRNA and ATG7 mRNA proves to be highly valuable in predicting the risk of FGR in PE patients.

【Key words】 Preeclampsia; Autophagy; Fetal growth restriction; Protein kinase C β subtype; Autophagy-related gene 7; Predictive value

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种常见妊娠期并发症,以高血压和多器官功能障碍为特征,严重威胁母婴健康^[1]。PE 发病机制复杂,涉及免疫调节失衡、血管内皮功能障碍、代谢紊乱等多个方

面^[2]。PE 还与胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)密切相关,FGR 指的是胎儿体重低于同胎龄应有体重的第 10 百分位数以下^[3]。FGR 可能增加围产期新生儿窒息、低血糖和死亡风险,并影响新生儿智力和神经系统发育^[4]。自噬作为细胞内的自我消化过程,在调控细胞稳态及应对环境压力方面扮演着关键角色。研究表明,在妊娠期,特

【基金项目】国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题项目(编号:W2022ZT347)

【通讯作者】殷莹

别是在 PE 及并发 FGR 的病理过程中,自噬发挥关键作用^[5]。自噬现象本身存在于正常胎盘中,但在 FGR 胎盘组织中被过度激活,其功能异常可能影响胎盘的发育和功能,进而导致 FGR 的发生和发展^[6]。蛋白激酶 C β 亚型 (protein kinase C β subtype, PKC β) 是自噬信号通路中的一个重要激酶,参与调控自噬的启动和进程,既往报道显示,PKC β 在 PE 胎盘中显著下调,导致血管生成受损,与 PE 发生密切相关^[7]。子宫内缺氧状态下胎儿脑动脉中 PKC β 表达下调,降低血管收缩反应性,影响胎儿正常血管功能^[8]。自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 7 是自噬过程中必不可少的 E3 泛素连接酶,对自噬体的形成至关重要,ATG7 水平异常介导的胎盘自噬失衡可能导致 PE 发生^[9]。相关研究显示,与足月胎盘相比,早产儿胎盘中自噬相关基因 ATG7 的表达明显下调^[10]。然而,PE 患者血浆中自噬标志物 PKC β 和 ATG7 表达及其与 FGR 关系及潜在临床价值尚不明确,目前国内外尚无相关报道,仍需进一步研究证实。本研究拟探讨 PE 患者血浆 PKC β 、ATG7 表达,并分析其与 PE 患者发生 FGR 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 10 月我院收治的 107 例 PE 患者 (PE 组),纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》^[11] 中 PE 相关诊断标准;②单胎妊娠;③年龄 18 周岁以上,40 周岁以下。排除标准:①临床资料不完整;②合并妊娠糖尿病、妊娠期心脏病、妊娠合并慢性肾炎等其他妊娠并发症;③原发性高血压;④胎儿染色体异常;⑤胎儿畸形或患有遗传性疾病导致生长受限;⑥合并自身免疫性疾病、严重器官功能障碍。PE 组年龄 20~39 岁 [(29.75 \pm 3.21) 岁];既往孕产史 51 例;孕周 22~35 周 [(30.98 \pm 1.93) 周]。另选取同期于我院产检健康的 107 例孕妇 (对照组),年龄 21~38 岁 [(29.41 \pm 3.09) 岁];既往孕产史 49 例;入组孕周 23~36 周 [(31.09 \pm 2.24) 周]。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已通过医院伦理委员会批准 (批准号:2022 伦审第 29 号)。

1.2 血浆自噬标志物 PKC β 、ATG7 检测 所有受试者入组 24 h 内采集静脉血 2 ml 注入肝素抗凝试管混匀,离心 (2500 rpm,半径 10 cm) 20 min 后备检。使用 TRIzol LS 试剂 (Thermo Fisher Scientific, USA) 提取样本总 RNA,并通过 NanoDrop 2000 分光光度计 (Thermo Fisher Scientific, USA) 测定 RNA 浓度及纯度 (A260/A280 比值)。采用 TaqMan[®] MicroRNA 逆

转录试剂盒 (Thermo Fisher Scientific, USA) 将 1 μ g 总 RNA 逆转录为 cDNA,反应体系按说明书进行。实时荧光定量聚合酶链式反应检测在 Eco 实时荧光定量 PCR 系统 (Illumina, USA) 上进行。反应程序设置如下:预变性:95 $^{\circ}$ C, 3 min, 扩增循环 (40 个循环): 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 60 $^{\circ}$ C 退火/延伸 30 s, 反应体系 (25 μ l) 包括:上游/下游引物 (10 μ mol/L) 各 1.0 μ l, cDNA 模板 0.8 μ l, SYBR Premix Ex Taq[™] (10 μ l), RNase-free H₂O (12.2 μ l), 以 β -actin 作为内参基因,所有引物均由苏州泓迅生物科技股份有限公司设计并合成。PKC β 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA), 上游, 5'-CCCTCAACCCTGAGTGAAT-3', 下游, 5'-CTTAAACCAGCCATCAACTGG-3'; ATG7 mRNA, 上游, 5'-AGGTCGCTGTGAACGGATTG-3', 下游, 5'-GGGGTCGTTGATGGCAACA-3'; β -actin, 上游, 5'-AGAGCTACGAGCTGCCTGAC-3', 下游, 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACG-3'。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 相对表达量。

1.3 FGR 诊断标准及分组 所有 PE 患者入组后 24 h 内接受腹部超声检查, FGR 诊断标准参考《胎儿生长受限专家共识 (2019 版)》^[12]: 超声测量发现胎儿体重或腹围低于相应胎龄应有体重或腹围第 10 百分位数以下, 则诊断为 FGR。根据 PE 患者是否发生 FGR 分为 FGR 组和非 FGR 组。

1.4 观察指标 ①PE 组和对照组血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平; ②FGR 组和非 FGR 组血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平; ③血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及发生 FGR 的相关性; ④血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的效能。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 28.0 统计学软件处理数据。PKC β mRNA、ATG7 mRNA 等符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 比较采用 student-*t* 检验。计数资料以例数 (%) 表示, 比较采用卡方检验。Spearman 法分析血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及发生 FGR 的相关性。受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 预测 PE 患者发生 FGR 的效能。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PE 组和对照组血浆自噬标志物表达水平比较 PE 组血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 PE 组和对照组血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平比较

组别	例数	PKC β mRNA	ATG7 mRNA
PE 组	107	1.65 \pm 0.49	2.36 \pm 0.57
对照组	107	3.29 \pm 1.05	4.03 \pm 1.21
<i>t</i>		-14.641	-12.915
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 FGR 组和非 FGR 组血浆自噬标志物表达水平比较 107 例 PE 患者中,发生 FGR 49 例,纳入 FGR 组,其余 58 例患者纳入非 FGR 组。FGR 组血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平低于非 FGR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 FGR 组和非 FGR 组血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平比较

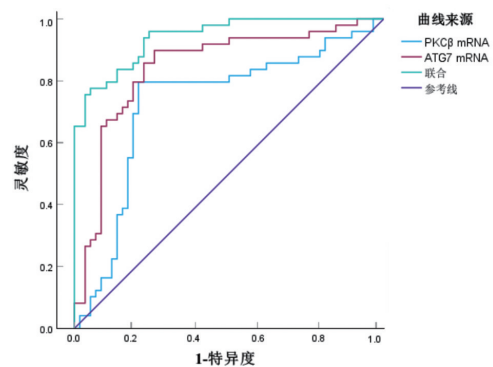
组别	例数	PKC β mRNA	ATG7 mRNA
FGR 组	49	1.53 \pm 0.19	2.19 \pm 0.28
非 FGR 组	58	1.75 \pm 0.21	2.50 \pm 0.32
<i>t</i>		-5.638	-5.284
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及发生 FGR 的相关性 PE 患者血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及 FGR 发生均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血浆自噬标志物 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达水平与 PE 及发生 FGR 的相关性分析

指标	PKC β mRNA		ATG7 mRNA	
	r_s	<i>P</i>	r_s	<i>P</i>
PE	-0.519	0.008	-0.567	<0.001
FGR	-0.442	0.016	-0.483	0.012

2.4 血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的效能 血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.728、0.844、0.942,联合检测的预测效能高于各指标单独应用($P<0.05$)。见图 1 和表 4。

图 1 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的 ROC 曲线表 4 血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的效能分析

指标	AUC	95%CI	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PKC β mRNA	0.728	0.634~0.810	1.64	79.59	79.31	0.589
ATG7 mRNA	0.844	0.761~0.907	2.35	81.63	77.59	0.592
联合	0.942	0.880~0.978	-	95.92	74.14	0.701

3 讨论

PE 患者发生 FGR 的病理机制与胎盘功能障碍密切相关,研究表明,宫螺旋动脉重塑不足导致胎盘缺血缺氧,引发细胞应激^[13,14]。自噬功能异常在此过程中起关键作用,它削弱滋养细胞侵袭与血管重塑能力,并影响胎盘物质转运功能,最终导致胎儿氧气与营养物质供应不足,阻碍其正常生长发育^[15,16]。

本研究结果显示,PE 组血浆 PKC β mRNA 表达水平低于对照组,PKC β mRNA 表达与 PE 呈负相关,这一发现与既往研究指出的 PKC β 在 PE 发病过程中表达降低并与血管功能障碍相关^[17]的结论相一致。进一步的组间比较发现,并发 FGR 的 PE 患者其 PKC β mRNA 表达水平较未发生 FGR 者更低,且表达水平与 FGR 发生也呈负相关。以上结果提示 PKC β 的低表达不仅参与了 PE 的发病过程,也可能在 FGR 的发生中起到重要作用。其潜在机制在于:PKC β 作为关键调节因子,其表达缺失可能

通过诱发异常自噬活动^[18],干扰由血管内皮生长因子 A 介导的正常血管生成过程^[7],这直接导致了子宫螺旋动脉重塑障碍和滋养细胞侵入能力受损,引发胎盘局部缺血缺氧和功能障碍,最终因无法满足胎儿生长发育所需的氧气和能量供应^[19],促使 PE 患者并发 FGR。

本研究结果显示,PE 患者血浆中 ATG7 mRNA 表达水平显著低于健康孕妇,且其表达水平与 PE 的发生呈负相关。这一发现与既往研究观察到 ATG7 缺失会导致胎盘滋养层侵袭受限和血管重塑障碍的结果相吻合^[20]。进一步的亚组分析发现,在 PE 患者中,并发 FGR 者其 ATG7 mRNA 表达水平显著低于未发生 FGR 者,且 ATG7 低表达与 FGR 发生风险呈负相关。潜在机制为:ATG7 作为自噬过程的关键调控因子,可保护暴露于病理条件下的细胞免受应激诱导的组织损伤^[21,22]。ATG7 表达下调可能通过抑制转录因子 EB(transcription factor? EB,TFEB)的表达,损害自噬功能,导致异常蛋白质

和受损细胞器在胎盘堆积, 损害胎盘结构和功能^[23]; 还可能打破促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白与抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 基因之间的平衡, 增加胎盘细胞凋亡, 影响胎儿发育, 导致出生体重减少^[24]。因此笔者推测 ATG7 低表达可能导致自噬受损和胎盘功能障碍, 从而导致 PE 患者发生 FGR。

ROC 分析结果显示, 血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 单独及联合预测 PE 患者发生 FGR 的 AUC 分别为 0.728、0.844、0.942, 联合预测效能更高, 表明 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 低表达可预测 PE 患者 FGR 风险, 对临床 FGR 防治具有重要意义。

综上, PE 患者血浆 PKC β mRNA、ATG7 mRNA 表达显著降低, PKC β mRNA 和 ATG7 mRNA 低表达与 PE 患者并发 FGR 密切相关, 联合检测对 PE 患者并发 FGR 具有较高的预测价值。本研究的样本量相对较小, 可能影响结果的普遍性和外推性。其次, 血浆 PKC β 和 ATG7 在 PE 和 FGR 中的确切作用机制, 包括它们如何影响胎盘功能和滋养层细胞行为的具体分子途径, 仍需进一步深入探索。

【参考文献】

- [1] Rosenberg EA, Seely EW. Update on preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2024, 53(3):377-389.
- [2] 梁结明, 刘国成. 子痫前期发病机制的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2023, 50(4):405-408.
- [3] 张燕萍, 周容. 子痫前期胎儿生长受限识别与管理[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2023, 15(12):6-9.
- [4] 肖颜丹, 林琴, 林美玲, 等. 子宫动脉血流参数联合血清 VEGFR2、sEng 对子痫前期患者胎儿生长受限的预测价值[J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25(1):168-173.
- [5] Peng X, Tan X, Dai L, et al. Exploring the impact of apelin and reactive oxygen species on autophagy and cell senescence in pre-eclampsia[J]. *Free Radic Res*, 2025, 59(1):23-48.
- [6] Zheng Y, Zha X, Zhang B, et al. The interaction of ER stress and autophagy in trophoblasts: navigating pregnancy outcome+[J]. *Biol Reprod*, 2024, 111(2):292-311.
- [7] Zhao H, Xiong Y, Zhou Z, et al. A hidden proteome encoded by circRNAs in human placentas: Implications for uncovering preeclampsia pathogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(7):e1759.
- [8] Chow RP, Zhao J, Li Y, et al. Modified lipoprotein-induced sFlt1 production in human placental trophoblasts is mediated by protein kinase C[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 986:177138.
- [9] Chen J, Liang Y, Hu S, et al. Role of ATG7-dependent non-auto-

- phagic pathway in angiogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1):1266311.
- [10] 吴亚梅, 李濛, 李佳雯, 等. 自噬在胎儿生长发育及妊娠并发症中的作用[J]. *国际妇产科学杂志*, 2023, 50(2):121-126.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(6):361-380.
- [13] Check J, Shuster C, Hofheimer J, et al. Preeclampsia, fetal growth restriction, and 24-month neurodevelopment in very preterm infants[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(7):e2420382.
- [14] Iijima T, Obata S, Miyagi E, et al. Clinical features of preeclampsia preceded by fetal growth restriction [J]. *Cureus*, 2023, 15(12):e51275.
- [15] Shen J, Teng X, Zhao J, et al. A potential autophagy-related-gene based signature in patients with preeclampsia [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(7):132
- [16] Zhang H, Zheng Y, Liu X, et al. Autophagy attenuates placental apoptosis, oxidative stress and fetal growth restriction in pregnant ewes[J]. *Environ Int*, 2023, 46(2):107806.
- [17] Gao Q, Fan X, Xu T, et al. Promoter methylation changes and vascular dysfunction in pre-eclamptic umbilical vein[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):84.
- [18] 丽伟, 李铭涵, 崔明宇. 大蒜素对 2 型糖尿病大鼠肾脏 AGEs/PKC/p66shc 通路的影响[J]. *锦州医科大学学报*, 2024, 45(4):26-30.
- [19] Yang C, Baker PN, Granger JP, et al. Long-term impacts of preeclampsia on the cardiovascular system of mother and offspring[J]. *Hypertension*, 2023, 80(9):1821-1833.
- [20] Zhao H, Xiong Y, Zhou Z, et al. A hidden proteome encoded by circRNAs in human placentas: Implications for uncovering preeclampsia pathogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(7):e1759.
- [21] Liu J, Lu S, Zheng L, et al. ATM-CHK2-TRIM32 axis regulates ATG7 ubiquitination to initiate autophagy under oxidative stress[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11):113402.
- [22] Collier JJ, Suomi F, Oláhóv M, et al. Emerging roles of ATG7 in human health and disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(12):e14824.
- [23] Sun L, He Y, Chen J, et al. Bioinformatics analysis identifies potential autophagy key genes and immune infiltration in preeclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, 50(4):618-632.
- [24] Akram KM, Frost LI, Anumba DO. Impaired autophagy with augmented apoptosis in a Th1/Th2-imbalanced placental microenvironment is associated with spontaneous preterm birth[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9(8):897228.

(收稿日期:2025-08-30;修回日期:2025-11-15)

(本文编辑:彭羽)