

BIỂU HIỆN VEGF-R1 VÀ VEGF-R2 Ở BỆNH NHÂN ĐƠN THAI CÓ HỘI CHỨNG DÀI XƠ BUỒNG ỒI

Nguyễn Duy Ánh¹, Nguyễn Thị Sim¹, Phan Huyền Thương¹
Trần Thị Phương Thảo², Lương Thị Lan Anh³, Thân Thị Thu Cảnh³
Nguyễn Văn Điều², Nguyễn Duy Bắc², Hoàng Văn Tổng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá biểu hiện của VEGF-R1 và VEGF-R2 ở bệnh nhân (BN) song thai, đơn thai và đơn thai có hội chứng dải xơ buồng ối tại hai thời điểm quý 1 và quý 2 thai kỳ trong máu ngoại vi của người mẹ. **Đối tượng và phương pháp:** Xác định nồng độ VEGF-R1 và VEGF-R2 trong huyết tương người mẹ bằng phương pháp ELISA. **Kết quả:** VEGF-R1 tăng cao ở nhóm song thai so với nhóm đơn thai tại cả hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ. Ngược lại, VEGF-R2 ở nhóm đơn thai cao hơn so với nhóm song thai và chỉ cao hơn tại quý 1 của thai kỳ. Không thấy sự khác biệt VEGF-R1 và VEGF-R2 giữa nhóm đơn thai và nhóm đơn thai có hội chứng dải xơ buồng ối. **Kết luận:** VEGF-R1 và VEGF-R2 có vai trò quan trọng trong điều hòa và ổn định mạch ở các thai đôi và thai đơn.

* Từ khóa: VEGF-R1, VEGF-R2; Thai kỳ; Dải xơ buồng ối.

Serum Level of VEGF-R1 and VEGF-R2 in Pregnant Women with Amniotic Band Syndrome

Summary

Objectives: To evaluate the expression of VEGF-R1 and VEGF-R2 in patients with amniotic band syndrome at the first and second trimesters of pregnancy. **Subjects and methods:** To determine VEGF-R1 and VEGF-R2 level in maternal plasma by ELISA. **Results:** VEGF-R1 levels were higher in a twin pregnancy compared to a single one and were higher at both first and second trimesters of pregnancy. In contrast, VEGF-R2 levels were higher in single compared to twin pregnant women, and were only higher in the first trimester of pregnancy. No difference in VEGF-R1 and VEGF-R2 levels were observed between women with and without amniotic band syndrome. **Conclusion:** VEGF-R1 and VEGF-R2 play an important role in vascular regulation and development in twin and single pregnancies.

* **Keywords:** VEGF-R1, VEGF-R2; Pregnancy; Amniotic band syndrome.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quá trình mang thai, những biến chứng chu sinh như sinh non, thai chết lưu, bất thường trong tăng trưởng thai nhi, hay truyền máu song thai thường xuất hiện

nhều hơn ở thai đôi so với thai đơn [1]. Trong đó, dải xơ buồng ối là một trong những biến chứng nguy hiểm và để lại hậu quả nặng nề nhất. Dải xơ buồng ối là một loạt các dị tật bẩm sinh bao gồm

¹Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

²Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

³Trường Đại học Y Hà Nội

Người phản hồi: Nguyễn Duy Bắc (nguyenduybac@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 30/10/2020

Ngày bài báo được đăng: 29/01/2021

sự phá vỡ, biến dạng và dị tật các cơ quan của thai nhi với tỷ lệ ước tính trong 1.000 - 15.000 ca sinh sẽ có 1 ca bị dải xơ buồng ối và 1 trong 70 ca sẽ có thai chết lưu [2]. Sự xuất hiện nhiều sợi dài trong buồng ối bám vào và quấn lấy thai nhi, tạo thành các vòng co thắt dẫn tới sự co thắt các cơ quan đang phát triển bình thường, một số trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn tới gián đoạn mạch và cắt cụt các cấu trúc liên quan của cơ thể. Sự kết dính dải xơ ngay cả khi không bị thắt lại cũng có thể dẫn tới những tác động cơ học bất lợi làm biến dạng các cơ quan liên quan. Trong một số trường hợp, các cấu trúc bị ảnh hưởng là các cơ quan nội tạng bên trong dù có màng ối nguyên vẹn về mặt cấu trúc mô học. Những trường hợp này có sự gián đoạn lưu lượng máu của thai nhi nhưng không liên quan đến các dải xơ. Sự ảnh hưởng tới các mạch máu này có thể do kết quả của việc tiếp xúc với misoprotostol trong 3 tháng đầu [3]. Nguyên nhân của hội chứng dải xơ buồng ối có thể không phải là sự hình thành dải ối mà là quá trình đa yếu tố gây ra dị tật, đặc biệt là sự tổn thương mạch máu và xuất huyết có thể là những yếu tố trung tâm [4].

Trong quá trình thụ thai, hình thành và phát triển của thai nhi, hệ mạch máu nhau thai đóng vai trò vô cùng quan trọng. Một trong những yếu tố sinh mạch được tiết ra từ các tế bào nhau thai mẹ đó là họ VEGF - yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu [5, 6]. Họ VEGF gồm 5 thành viên là VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD và yếu tố tăng trưởng nhau thai (PGF). VEGF thực hiện vai trò của mình bằng khả năng liên kết với hai thụ thể VEGF-R1 (Flt-1) - thụ thể ức chế sinh mạch và thụ thể

VEGF-R2 - thụ thể tăng sinh mạch. VEGF-R2 được gọi là thụ thể tăng sinh mạch vì VEGF-R2 truyền tín hiệu giúp duy trì các tế bào nội mô, tăng sinh các tế bào mạch máu dẫn tới sự phân nhánh của mạch máu và các mao mạch [7]. Ngược lại với VEGF-R2, hoạt động của VEGF-R1 làm giảm tăng sinh tế bào và cản các tổ chức phân nhánh cùng mạng lưới mao mạch phát triển bằng cách gắn đặc hiệu với các yếu tố VEGF, khi VEGF liên kết đặc hiệu với VEGF-R1 sẽ không còn khả năng kiên kết với VEGF-R2 [6, 7]. Sự tương tác của VEGF-R1 và VEGF-R2 với VEGF mang đến trạng thái cân bằng trong quá trình hình thành mạch máu nhau thai, giúp thai nhi phát triển ổn định.

Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Xác định nồng độ hai thụ thể VEGF-R1 và VEGF-R2 ở các nhóm BN song thai, đơn thai và đơn thai có hội chứng dải xơ buồng ối, đồng thời đánh giá mức độ biểu hiện của VEGF-R1 và VEGF-R2 trong từng nhóm nghiên cứu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

30 BN đơn thai có hội chứng dải xơ buồng ối, 30 BN đơn thai không có hội chứng dải xơ buồng ối và 31 BN song thai tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. BN nhóm đơn thai có hội chứng dải xơ buồng ối và đơn thai không dải xơ buồng ối được lấy máu ngoại vi tại hai thời điểm quý 1 (n = 30) và quý 2 (n = 30) của thai kỳ. Trong số 31 BN song thai có 31 mẫu máu thu thập tại thời điểm quý 1 và 18 mẫu máu thu thập tại thời điểm quý 2 của thai kỳ. Quy trình lấy mẫu và chăm sóc BN tuân thủ quy trình của Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

2. Phương pháp đo nồng độ VEGF-R1 và VEGF-R2 bằng ELISA

Mẫu máu ngoại vi của BN được ly tâm lấy huyết tương, sau đó bảo quản tại nhiệt độ -80°C và bỏ ra ngoài nhiệt độ phòng khi sử dụng. Nồng độ của hai thụ thể VEGF-R1 và VEGF-R2 được xác định bằng phương pháp ELISA. Nồng độ VEGF-R1 được định lượng bằng kit VEGF Receptor 1 (Soluble) Human ELISA Kit (Invitrogen). Nồng độ VEGF-R2 được định lượng bằng kit VEGF Receptor 2/KDR Human ELISA Kit (Invitrogen). Quy trình và thao tác xác định nồng độ tuân thủ theo hướng dẫn chi tiết của nhà sản xuất.

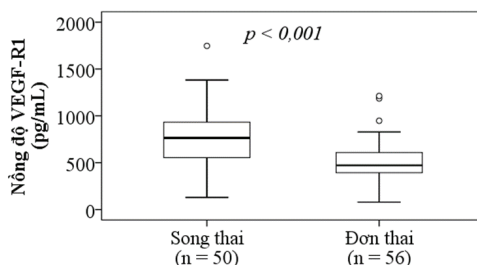
* Xử lý số liệu:

Kết quả được nhập và xử lý bước đầu trên Excel 2013, số liệu sau xử lý được phân tích bằng phần mềm SPSS v.20. Sự khác biệt giữa các biến định lượng phân bố không chuẩn được kiểm định bằng phương pháp Mann-Whitney U test và Wilcoxon test, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

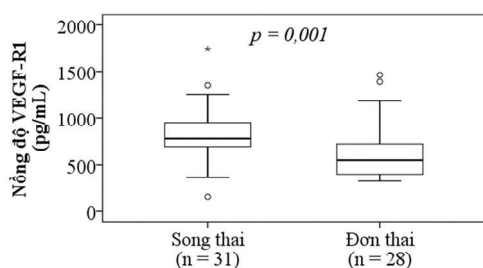
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Nồng độ VEGF-R1 và VEGF-R2 ở BN đơn thai và song thai

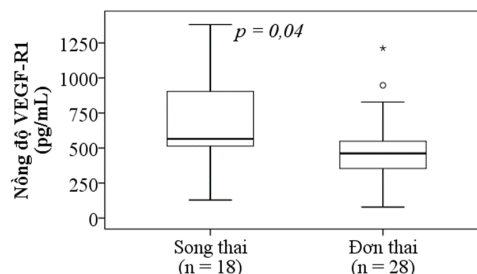
Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm song thai cao hơn so với nhóm đơn thai (*hình 1.1*). Tại hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ, nồng độ VEGF-R1 ở nhóm song thai cao hơn so với nhóm đơn thai (*hình 1.2-1.3*).



Hình 1.1: Nồng độ VEGF-R1 ở BN đơn thai và song thai.

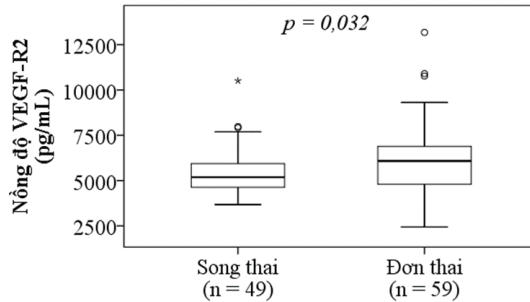


Hình 1.2: Nồng độ VEGF-R1 ở BN đơn thai và song thai quý 1 thai kỳ.

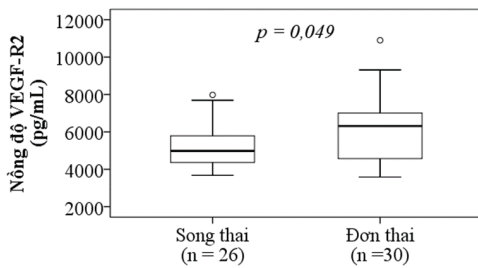


Hình 1.3: Nồng độ VEGF-R1 ở BN đơn thai và song thai quý 2 thai kỳ.

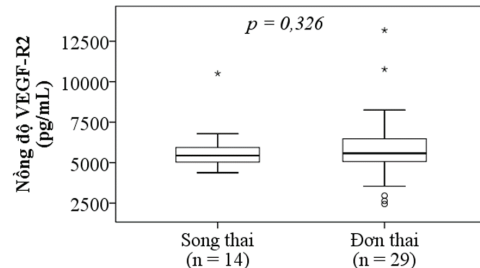
Ngược với VEGF-R1, nồng độ VEGF-R2 ở nhóm đơn thai cao hơn nhóm song thai (hình 4.4). Tại quý 1 của thai kỳ, nồng độ VEGF-R2 ở nhóm đơn thai cao hơn so với nhóm song thai. Tại quý 2 của thai kỳ, nồng độ VEGF-R2 giữa hai nhóm không khác biệt (hình 1.5-1.6).



Hình 1.4: Nồng độ VEGF-R2 ở BN đơn thai và song thai.



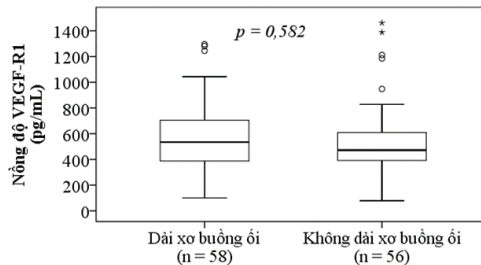
Hình 1.5: Nồng độ VEGF-R2 ở BN đơn thai và song thai quý 1 thai kỳ.



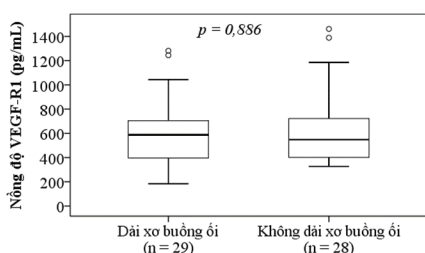
Hình 1.6: Nồng độ VEGF-R2 ở BN đơn thai và song thai quý 2 thai kỳ.

2. Nồng độ VEGF-R1 và VEGF-R2 ở BN đơn thai có hội chứng dải xơ bùồng ối và không dải xơ bùồng ối

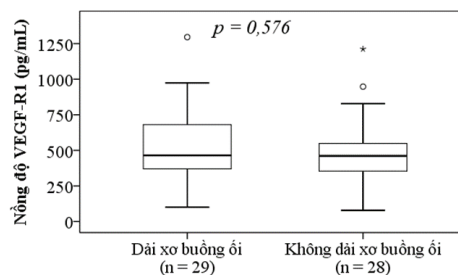
Nồng độ VEGF-R1 nhóm BN đơn thai có hội chứng dải xơ bùồng ối và nhóm BN đơn thai không dải xơ bùồng ối không khác biệt có ý nghĩa (hình 2.1). Tại thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ, nồng độ VEGF-R1 giữa hai nhóm không khác biệt (hình 2.2-2.3).



Hình 2.1: Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm có hội chứng dải xơ bùồng ối và không dải xơ bùồng ối.

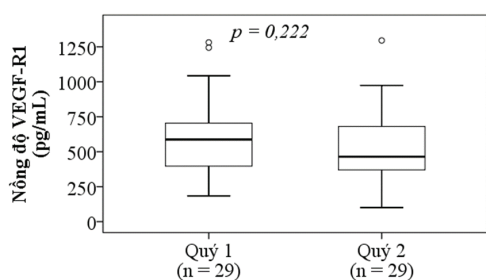


Hình 2.2: Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm có hội chứng dài xơ buồng ối và không dài xơ buồng ối quý 1 thai kỳ.

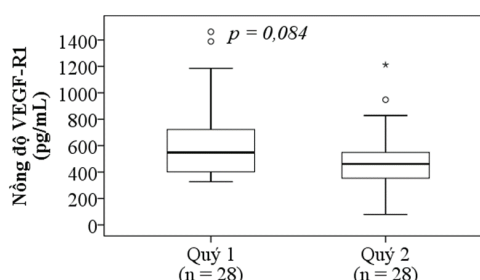


Hình 2.3: Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm có hội chứng dài xơ buồng ối và không dài xơ buồng ối quý 2 thai kỳ.

Nồng độ VEGF-R1 nhóm BN có hội chứng dài xơ buồng ối và nhóm BN không hội chứng dài xơ buồng ối tại hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ không khác biệt (hình 2.4 -2.5).

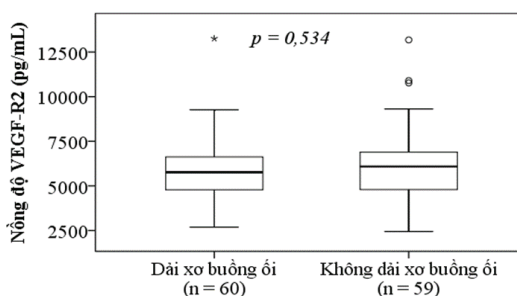


Hình 2.4: Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm BN có dài xơ buồng ối.

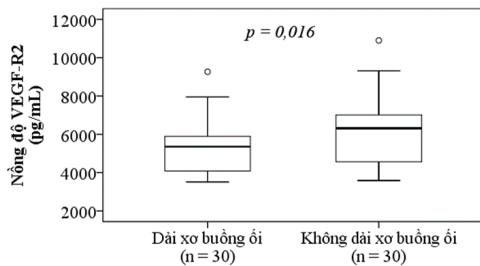


Hình 2.5: Nồng độ VEGF-R1 ở nhóm BN không dài xơ buồng ối.

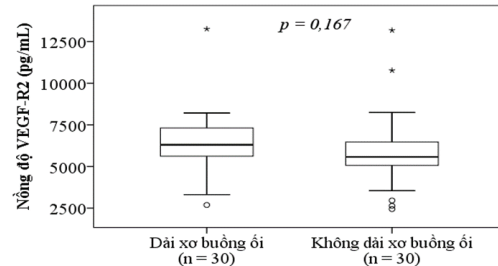
Nồng độ VEGF-R2 nhóm BN có hội chứng dài xơ buồng ối và nhóm BN không dài xơ buồng ối cũng không khác biệt có ý nghĩa (hình 2.6). Tại hai thời điểm quý 1 và quý 2, nồng độ VEGF-R2 giữa hai nhóm không khác biệt (hình 2.7-2.8).



Hình 2.6: Nồng độ VEGF-R2 ở nhóm có hội chứng dài xơ buồng ối và không dài xơ buồng ối.

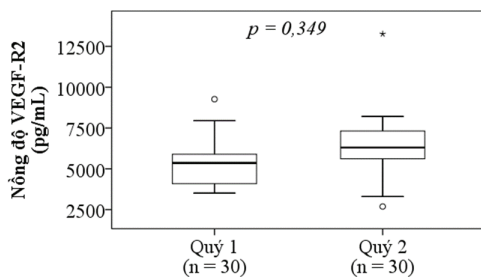


Hình 2.7: Nồng độ VEGF-R2 ở nhóm có hội chứng dài xơ buồng ối và không dài xơ buồng ối quý 1 thai kỳ.

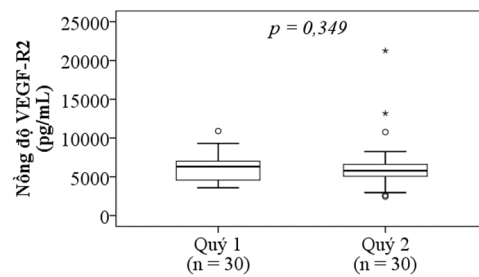


Hình 2.8: Nồng độ VEGF-R2 ở nhóm có hội chứng dài xơ buồng ối và không dài xơ buồng ối quý 2 thai kỳ.

Tại hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ, nồng độ VEGF-R2 nhóm BN có hội chứng dài xơ buồng ối và nhóm không hội chứng dài xơ buồng ối không khác biệt (hình 2.9 -2.10).



Hình 2.9: Nồng độ VEGF-R2 ở nhóm BN dài xơ buồng ối.



Hình 2.10: Nồng độ VEGF-R2 ở nhóm BN không dài xơ buồng ối.

BÀN LUẬN

Quá trình hình thành mạch là quá trình không thể thiếu trong sự phát triển của thai nhi. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá nồng độ của yếu tố hình thành mạch VEGF-R1 và VEGF-R2 ở thai phụ mang song thai và đơn thai. Kết quả cho thấy nồng độ VEGF-R1 ở nhóm song thai cao hơn so với nhóm đơn thai tại cả hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ. Ngược lại, nồng độ VEGF-R2 ở nhóm đơn thai cao hơn so với nhóm song thai. Tại thời điểm quý 1, nồng độ VEGF-R2 nhóm đơn thai cao hơn so với nhóm song thai, còn

tại thời điểm quý 2, không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa.

Trong quá trình hình thành và phát triển của thai nhi, VEGF được cơ thể mẹ tiết ra để tham gia quá trình hình thành mạch trong nội mạc tử cung [5, 8]. Sự biểu hiện quá mức của VEGF ở nội mạc tử cung dẫn tới khó thụ thai, tăng sảy thai và biến dạng mạch máu lan rộng trong nhau thai, đặc biệt là kênh nối tĩnh mạch - tĩnh mạch giữa mẹ và thai [8]. Để hấp thụ và loại bỏ các VEGF dư thừa, trong nhau thai tiết ra VEGF-R1 có nhiệm vụ liên kết đặc hiệu với các VEGF ngăn chặn sự

liên kết của VEGF với VEGF-R2 làm giảm và ngăn chặn các triệu chứng do VEGF biểu hiện quá mức gây nên. VEGF-R1 đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì tính toàn vẹn của mạch máu trong nhau thai bằng cách liên kết với các VEGF tự do của người mẹ [8]. Đây cũng là nguyên nhân nồng độ VEGF-R1 tăng đột ngột trong thai kỳ và giảm nhanh sau khi sinh [9]. VEGF kết hợp với VEGF-R2 kích hoạt quá trình tạo mạch trong nội mạc tử cung dẫn tới tạo mạch cung cấp dinh dưỡng cho sự phát triển của thai nhi. So với thai đơn, thai đôi cần nhiều dưỡng chất hơn để có thể phát triển, do đó đáp ứng của cơ thể mẹ dẫn tới việc sản xuất VEGF cao hơn. Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra kết quả phù hợp khi nhận thấy nồng độ VEGF-R1 ở nhóm song thai cao hơn so với nhóm đơn thai, ngược lại nồng độ VEGF-R2 ở nhóm song thai thấp hơn so với nhóm đơn thai.

Những biến chứng chu sinh là hậu quả của quá trình tổn thương hay bất thường trong hình thành mạch trong quá trình phát triển thai nhi gây ra. Một trong những yếu tố dẫn tới hội chứng dải xơ buồng ối có thể là sự tổn thương mạch máu và xuất huyết là những yếu tố trung tâm [4]. Đánh giá mức độ biểu hiện của VEGF-R1 và VEGF-R2 trong người mẹ ở nhóm có hội chứng dải xơ buồng ối so với nhóm không có hội chứng dải xơ buồng ối, kết quả không có khác biệt về nồng độ VEGF-R1 và VEGF-R2 tại cả hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ. Dải xơ buồng ối được cho là có nhiều nguyên nhân gây ra, như thiếu ối, tăng huyết áp thai nhi, ứ trệ tĩnh mạch, chèn ép thai nhi và thiếu máu cục bộ của thai nhi cho cơ

co tử cung [10]. Cơ chế bệnh sinh trong mô hình ở thỏ cũng cho thấy sự xuất huyết thoát mạch từ các mạch nông của màng ối thai nhi, sự gián đoạn của các tế bào biểu sinh bao phủ màng ối và phôi cùng với các tế bào trung mô liền kề và nội mô của các mạch máu phần bề mặt màng ối. Sự gián đoạn các tế bào này của các mô là nguyên nhân dẫn tới sự xuất hiện của các dải ối [4].

KẾT LUẬN

Nồng độ VEGF-R1 trong người mẹ ở nhóm song thai tăng so với nhóm đơn thai tại cả hai thời điểm quý 1 và quý 2 của thai kỳ. VEGF-R2 ở nhóm đơn thai cao hơn so với nhóm song thai tại quý 1 của thai kỳ. VEGF-R1 và VEGF-R2 có vai trò quan trọng trong điều hòa và ổn định mạch ở các thai đôi và thai đơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Martin JA, et al. Births: Final data for 2003. 2005; 54(2):1-116.
2. Kalousek DK, S Bamforth. Amnion rupture sequence in previable fetuses. Am J Med Genet 1988; 31(1):63-73.
3. Daya M, M Makakole. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. J Pediatr Surg 2011; 46(3):507-513.
4. Lockwood C, et al. Amniotic band syndrome: Reevaluation of its pathogenesis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160(5 Pt1): 1030-1033.
5. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometrial angiogenesis. Hum Reprod Update 2000; 6(1):45-55.

6. Pang L, et al. An increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF soluble receptor-1 (sFlt-1) are associated with early recurrent spontaneous abortion. *PLoS One* 2013; 8(9):e75759.
7. Yamamoto Y, et al. Regulation of embryonic lung vascular development by vascular endothelial growth factor receptors, Flk-1 and Flt-1. *Anat Rec (Hoboken)* 2007; 290(8):958-973.
8. Fan X, et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest* 2014; 124(11): 4941-4952.
9. Clark DE, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 1998; 59(6):1540-1548.
10. Kino Y. Clinical and experimental studies of the congenital constriction band syndrome, with an emphasis on its etiology. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(5): 636-643.