

• 综 述 •

胎盘生长因子预测子痫前期的研究进展*

周梦兰 综述, 欧明林[△] 审校

(桂林医学院第二附属医院中心实验室/广西糖脂代谢病重点实验室, 广西 桂林 541000)

[摘要] 子痫前期多发生在妊娠 20 周之后, 严重影响母胎健康, 是全球孕产妇和围生儿病死率升高的主要原因。因此, 探索能加快诊断子痫前期的生物标志物尤为重要。建立孕早中期子痫前期的诊断模型是减少孕产妇和婴儿病死率的重中之重。该文结合国内外近年来的研究成果对子痫前期发病机制及胎盘生长因子等血管生成标志物的临床应用方面进行了综述, 旨在提高子痫前期早期诊断率, 降低孕产妇并发症风险和围生儿病死率。

[关键词] 胎盘生长因子; 子痫前期; 血管生成标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.031 **中图法分类号:**R714.24+4

文章编号:1009-5519(2024)16-2846-04 **文献标识码:**A

Research progress of placental growth factor in predicting preeclampsia*

ZHOU Menglan, OU Minglin[△]

(Central Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University/Guangxi Health Commission Key Laboratory of Glucose and Lipid Metabolism Disorders, Guilin, Guangxi 541000, China)

[Abstract] Preeclampsia, which mostly occurs often after 20 weeks of gestation, severely affects maternal and fetal health and is a major cause of increased maternal and perinatal mortality worldwide. Therefore, it is important to explore biomarkers that can expedite the diagnosis of preeclampsia. Establishing a diagnostic model for preeclampsia in early and mid-pregnancy is a top priority for reducing maternal and infant mortality. In this article, we review the pathogenesis of pre-eclampsia and the clinical application of angiogenic markers such as placental growth factor, with the aim of improving the early diagnosis of pre-eclampsia and reducing the risk of maternal complications and perinatal morbidity and mortality.

[Key words] Placental growth factor; Preeclampsia; Angiogenesis markers; Review

子痫前期是世界范围内孕产妇和围产期死亡的主要原因之一, 子痫前期在全球的患病率为 2%~8%, 据统计, 全球每年约有 7.6 万名孕妇和 50 万名围产儿死于子痫前期和相关的 Hypertensive disorders^[1]。在我国, 子痫前期发病率为 9.4%, 反映国家人民健康的主要指标之一的是孕产妇死亡率, 根据我国卫生健康统计年鉴整理, 我国孕产妇 2010—2020 年主要死因死亡率中妊娠期高血压疾病一直稳居前 5 位, 且由于我国城乡卫生医疗水平发展不平衡, 城市孕产妇死亡率低于乡村^[2]。

围生儿死亡率是评价一个国家、地区文化经济和卫生水平的重要指标, 《“健康中国 2030”规划纲要》^[3] 在提高妇幼健康水平方面针对孕产妇死亡率提出的目标为预计下降至 12/10 万以下, 胎盘生长因子 (PLGF) 联合高危因素对子痫前期具有一定的预测价值, 作为筛查孕产女子痫前期的主要指标, 对降低孕产妇和围生期病死率具有重要意义。现将子痫前期发病机制研究

进展和 PLGF 对子痫前期的预测价值综述如下。

1 子痫前期

1.1 子痫前期概述 子痫前期又称为先兆子痫, 是妊娠期高血压疾病中的一种, 其发病最初被认为是一种中枢神经系统疾病, 且可通过癫痫发作的发生来识别。后经研究发现, 癫痫是一种反复发作的慢性病, 子痫前期的类似癫痫症状多在产后消失, 子痫前期和慢性肾小球肾炎、高血压病也可通过同种方式区分^[4]。子痫前期的病理生理变化是全身小血管痉挛和血管内皮损伤, 往往发现时已出现伴随症状, 如水肿、头晕、头痛、视物模糊、持续性上腹部疼痛、黄疸、抽搐等。孕妇的主要临床特征通常表现为水肿、高血压和蛋白尿, 严重者可导致胎儿生长受限、心功能衰竭、胎盘早剥、胎儿窘迫、肺水肿、HELLP 综合征等并发症的发生。子痫前期以 34 周为界分为早发性和晚发性子痫前期。既往将子痫前期的诊断细分为轻度子痫前期和重度子痫前期, 但无论哪种程度的子痫前

* 基金项目: 广西壮族自治区医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2022147)。

[△] 通信作者, E-mail: minglinou@163.com。

期均可能导致严重并发症的发生。因此,《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[5]已不再细分子痫前期,旨在加强对子痫前期的重视,避免不良结局的发生。参考糖尿病分型,YAGEL 等^[6]结合孕妇危险因素、病理生理学、临床表现差异将子痫前期分为 I、II 型子痫前期,I 型子痫前期与较高的不良临床结局率相关,而 II 型更常见,在治疗方面提出服用阿司匹林等预防措施可能对 I 型子痫前期有效,但对 II 型子痫前期效果较差,补钙和适度锻炼均有效。该分类方法的提出可能有助于制定降低风险的策略和长期随访,并按分型提出有针对性的筛查、预防和治疗方案。目前,子痫前期是一种血管性疾病已达成国内外共识,子痫前期越早发现便能越早诊断,早期干预可极大地避免发展成重度子痫前期、子痫、靶器官或系统受损等,从而降低孕产妇和围生儿病死率。子痫前期病情极其复杂且变化很快,分娩和产后的生理变化和种不良刺激均可能导致病情变化。因此,建立子痫前期的诊断模型不仅能深入认识子痫前期的病因和发病机制,也有助于早期给予阿司匹林预防性使用和临床症状的对症处理等干预措施的执行,从而避免不良临床结局的发生,降低孕产妇和围生儿病死率。

1.2 子痫前期病因和发病机制

1.2.1 氧合减少

子痫前期是一种多因素疾病,其发病机制不可归因于单一因素,关于子痫前期的原因和发病机制目前还未完全阐明。近年来,不少研究证实了孕妇氧合减少是子痫前期的关键发病机制之一。生理氧气的动态变化是胎盘正常发育所必需的,然而当低氧水平持续存在时胎盘发育停止,最终导致子痫前期。在生理和病理缺氧条件下,人类胎盘间充质细胞线粒体分裂对健康的二分法调节及其对邻近滋养层细胞的影响^[7]。SOLEYMANLOU 等^[8]使用高通量功能基因组学,通过构建胎盘缺氧的自然体内模型和体外器官培养模型,提供了分子证据证明先兆子痫中异常的整体胎盘基因表达变化可能是由于氧合减少。GU 等^[9]通过构建子痫前期细胞模型与子痫前期小鼠模型证实了缺氧通过激活单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 α 和抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白诱导胎盘自噬,从而释放大量的异常表达的血管活性因子损害母体血管系统。正常妊娠时子宫螺旋动脉血流为高速低阻,子痫前期患者螺旋动脉生理重塑不足,母体血液进入胎盘绒毛间隙的速度降低,子痫前期患者子宫螺旋动脉搏动指数明显高于健康孕妇^[10]。改进细胞和动物模型及体内成像技术可实现组织氧合的实时检测,将加深对早期胎盘形成机制的理解,为各种妊娠并发症提供早期诊断和治疗,并改善辅助生殖生物学^[11]。

1.2.2 免疫功能失调

正常妊娠时机体免疫系统处于平衡状态,足以保障胎盘正常植入,保护胎儿生长。LU 等^[12]总结了异常免疫反应与子痫前期发展的关系,结果显示,免疫系统的改变被认为始于对滋养层细胞呈递的父系同种抗原的免疫耐受异常,随后是全身性炎症反应,从而导致子痫前期的发生。也有学者

确定了子痫前期患者具有明显的肠道菌群失调,并证明这种菌群失调会导致子痫前期,可能的潜在机制是生态失调影响宿主血压,使肠道梭杆菌易位到胎盘中,引起局部胎盘炎症^[13]。大量啮齿动物实验表明,免疫干预可改善与子痫前期相关的临床症状,但需进一步研究阐明免疫系统药物在子痫前期发展中的确切功能,以开发针对相关途径的特异性治疗措施^[12-13]。

1.2.3 子痫前期发病机制的两大学说

(1)目前,被广泛接受的是子痫前期发病机制的“两阶段”学说^[14]。第一阶段为早期临床阶段,表现为胎盘的异常形成,危险因素,如遗传、环境、免疫、代谢等导致滋养细胞发育异常,集中螺旋动脉滋养细胞重塑障碍,使子宫螺旋动脉管腔径缩小,胎盘灌注减少,胎盘缺血缺氧;第二阶段为临床阶段,即血管生成失衡和内皮功能障碍,该阶段母体循环中的促血管生成和抗炎因子——PLGF、血管内皮生长因子(VEGF)释放,抗血管生成因子和促炎因子——可溶性酪氨酸激酶 1(sFlt-1)、可溶性内皮因子作为天然 VEGF、PLGF、转化生长因子- β 的清除剂诱导内皮功能障碍,促进系统性炎症反应的激活及内皮细胞损伤,从而引起母体多系统功能障碍^[15]。(2)有学者提出了子痫前期“六阶段”学说^[16]。从受孕阶段细分了子痫前期病因与发病进展,第一至三阶段主要是母体受精、胚胎置入、胎盘形成、胎盘开放循环等,第四阶段与母体血液内的可溶性因子的缺失相关,第五阶段临床症状可诊断为子痫前期,第六阶段类似于动脉粥样硬化,由于子宫螺旋动脉病变叠加,子宫螺旋动脉可形成血栓,导致胎盘梗死。

2 PLGF 概述

2.1 PLGF 发展和功能

PLGF 最早于 1991 年由 MAGLIONE 等从人的胎盘环 DNA 文库中分离纯化而得^[17]。人类 PLGF 基因位于染色体 14q24,编码 PLGF 的 4 种亚型。2003 年 YANG 等^[18]首次提出 PLGF-4 新亚型,PLGF 通过信使 RNA 的选择性拼接可产生 4 种不同的亚型,即 PLGF-1、PLGF-2、PLGF-3 和 PLGF-4。4 种亚型的主要区别在于 PLGF-1、PLGF-3 是非肝素结合扩散亚型,PLGF-2、PLGF-4 具有额外的(高度碱性的 21 个氨基酸)肝素结合结构域,PLGF-4 是最大的同种型,含有与 PLGF-3 相同的序列。2011 年 DEPOIX 等^[19]研究表明,蛋白激酶 A 是滋养层中 PLGF 基因表达有效调节因子。对 PLGF 转录后调控机制研究较少见,信号传导途径尚有待于进一步探索。作为一种分泌型糖基化同型二聚体,PLGF 是 VEGF 家族成员之一。PLGF 在胎盘中的作用是促进血管生成,在非胎盘组织中的主要作用是对病理性缺血或损伤的血管生成反应^[20]。近期关于 PLGF 在血液疾病和造血干细胞移植中作用的研究表明,在血液系统疾病及造血细胞移植中 PLGF 既是潜在的生物标志物,也是疾病发病机制的可能驱动因素,在未来血液疾病的治疗方案和潜在不良反应预

测方面具有指导意义^[21]。

2.2 PLGF 与子痫前期 PLGF 作为血管生成生物标志物,其减少会导致胎盘血管重构障碍、胎盘浅着床及胎盘缺血,从而导致子痫前期的发生。中华医学会儿科学分会发布《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[22]后,陆续有大量研究表明,血管生成因子,如 PLGF、sFlt-1 和可溶性内皮因子对子痫前期具有一定的预测作用。关于子痫前期的风险因素,2019 年国际妇产科联盟推出了子痫前期风险计算器网址^[23]。此后众多医院开始将母体因素与血管生成生物标志物等因素相结合进行孕妇发展成子痫前期的风险评估,在高危人群中使用低剂量阿司匹林进行预防,可有效降低并发症发生率和母婴病死率。2021 年 VON DADELSZEN 等^[24]在中低收入国家进行个性化孕妇发病时间风险评估证实了子痫前期综合风险评估模型具备预测孕妇不良结果的能力。目前,桂北地区正在推行子痫前期风险预测,旨在指导临床医生早期规避风险,避免严重并发症及不良因素的发生^[18]。SUN 等^[25]使用多种方法筛选含有 PLGF 参数的模型,最佳参数为妊娠中期 15~26 周 PLGF,通过逐步 logistic 回归模型和 lasso 法比较两次极差选择的模型效果,综合选择 lasso 方法的模型参数进行最终的妊娠期高血压疾病预测,根据临床需要和模型效果,最终选择了妊娠中期 15~26 周 PLGF 参数的最优妊娠期高血压疾病预测模型。在血管生成标志物方面近年来研究不断。2016 年 LUNA 等^[26]通过基因敲除小鼠模型表明,PLGF 在心血管重塑中具有重要作用,同年 ZEISLER 等^[27]发现, sFlt-1/PLGF ≤ 38 , 阴性预测值为 99.3%,但灵敏度和阳性预测值低, sFlt-1/PLGF 比值可用于预测临床怀疑该综合征的女性短期内无子痫前期。2018 年欧洲心脏病学会关于妊娠期心血管疾病管理的指南建议,使用 sFlt-1/PLGF 比值排除疑似子痫前期孕妇的子痫前期^[28],从而减少孕妇产检次数,降低医院工作量。PLGF 有助于风险分层。DUHIG 等^[29]首次将 PLGF 检测作为子痫前期诊断辅助手段进行多中心随机对照试验发现,在疑似子痫前期妇女中 PLGF 检测结合基于国家指南的管理算法中显著减少了治疗临床医生诊断子痫前期所需的时间,诊断时间从 4.1 d 缩短至 1.9 d,临床风险分层能将医疗资源适当重新分配,减少低风险患者门诊就诊次数。2022 年 MACDONALD 等^[30]对子痫前期的筛查方法进行了总结,单独检测 PLGF < 100 pg/mL 对在 2 周内发展为子痫前期、 < 35 周的疑似子痫前期妇女中的筛查阳性实现了 96% 的灵敏度和 98% 的阴性预测值。同年 VERLOHREN 等^[31]也认为, sFlt1/PLGF 比值对排除 7 d 内的子痫前期具有高的阴性预测值,并针对不同比值提出孕妇后续进展成子痫前期可能性并提出了诊疗方案。

3 子痫前期的治疗

对子痫前期患者的治疗主要集中在控制血压及控制其他临床症状,分娩是目前最重要的治疗手段,

终止妊娠可预防孕妇严重并发症的发生。越来越多的研究势头正在确定用于预防或治疗先兆子痫的新治疗剂,这些药物可影响潜在的疾病病理生理学。候选治疗的分子靶点包括氧化应激、抗血管生成因子、血管紧张素、一氧化氮和促炎途径^[32]。在子痫前期治疗方面补充 PLGF、VEGF 等促血管生成因子以纠正血管生成平衡被认为是一种可能的治疗途径^[33]。同时,2016 年 THADHANI 等^[34]尝试通过单采术使用血浆特异性硫酸葡聚糖柱去除 sFLT-1 以恢复血管生成因子失衡,结果显示,孕妇没有单采的不良反应且新生儿无并发症。

随着子痫前期的分子机制越来越明确,LI 等^[35]通过大鼠子痫前期模型开发了一种新疗法,首次证明纳米级人工氧载体(血红蛋白囊泡)能成功治疗胎盘缺氧,通过降低母体血浆中抗血管生成蛋白的水平,从而改善子痫前期大鼠模型中的胎儿生长受限和脑凋亡损伤。GU 等^[9]发现,埃索美拉唑可通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径抑制缺氧/内皮功能障碍诱导的自噬,从而减轻子痫前期症状。但子痫前期的靶点治疗尚有待于探索。

4 展 望

孕早中期评估发生子痫前期的风险可有效识别子痫前期高风险孕妇并预防妊娠并发症。对高危人群通过服用低剂量阿司匹林和补充钙质等方法可有效降低发生子痫前期的风险,但阿司匹林的服用可能会增加产后出血和胎盘早剥的风险。PLGF 等血管生成标志物可加快产妇产前诊断时间,为临床医生提供极具参考价值的生化检测指标,对孕产妇和围产期结局影响重大。

为不同地区孕妇生成子痫前期诊断模型进行子痫前期风险评估可能会进一步提高 PLGF 在子痫前期中的临床实用性,各地区 PLGF 截断值的应用尚有待于进一步验证。目前,已有地区将血管生成生物标志物用于临床辅助评估孕妇产前诊断风险,有学者建议,将来扩展美国妇产科学院对子痫前期的定义,以包括新发高血压和新发血管生成因子改变(sFlt-1/PLGF 比值或单独 PLGF 检测)的组合^[36]。随着临床使用范围的推广,未来我国新妊娠期高血压疾病诊疗指南有望加入血管生成生物标志物等指标,更好地辅助临床医生对子痫前期孕妇的诊疗。

参考文献

- [1] UMAMAH F, SANTOSO B, YUNITASARI E, et al. The effectiveness of psycho-educational counseling in pregnant women with pre-eclampsia: a systematic review [J]. J Public Health Res, 2022, 11(3): 22799036221104161.
- [2] 马琼, 焦嘉慧, 王宝珠, 等. 2010 年至 2020 年我国孕产妇死亡相关性分析及预测 [J]. 中华围产医学杂志, 2023, 26(6): 482-489.
- [3] 中国共产党中央委员会. 中华人民共和国国务院

- 院.“健康中国 2030”规划纲要[J]. 中国实用乡村医生杂志,2017,24(7):1-12.
- [4] EREZ O, ROMERO R, JUNG E, et al. Pre-eclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S):S786-803.
- [5] 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.
- [6] YAGEL S, COHEN S M, ADMATI I, et al. Expert review: preeclampsia type I and type II[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(12):101203.
- [7] GILLMORE T, FARRELL A, ALAHARI S, et al. Dichotomy in hypoxia-induced mitochondrial fission in placental mesenchymal cells during development and preeclampsia: consequences for trophoblast mitochondrial homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):191.
- [8] SOLEYMANLOU N, JURISICA I, NEVO O, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7):4299-4308.
- [9] GU S, ZHOU C, PEI J, et al. Esomeprazole inhibits hypoxia/endothelial dysfunction-induced autophagy in preeclampsia[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 388(1):181-194.
- [10] BURTON G J, JAUNIAUX E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(2):745-761.
- [11] ZHAO H, WONG R J, STEVENSON D K. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9675.
- [12] LU H Q, HU R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia [J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90(5):e12756.
- [13] CHEN X, LI P, LIU M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation[J]. *Gut*, 2020, 69(3):513-522.
- [14] BISSON C, DAUTEL S, PATEL E, et al. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1144170.
- [15] ARMALY Z, JADAON J E, JABBOUR A, et al. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:973.
- [16] REDMAN C. The six stages of pre-eclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4(3):246.
- [17] CAO Y, JI W R, QI P, et al. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(3):493-498.
- [18] YANG W, AHN H, HINRICHS M, et al. Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells[J]. *J Reprod Immunol*, 2003, 60(1):53-60.
- [19] DEPOIX C, TEE M K, TAYLOR R N. Molecular regulation of human placental growth factor (PlGF) gene expression in placental villi and trophoblast cells is mediated via the protein kinase a pathway[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(3):219-228.
- [20] CHAU K, HENNESSY A, MAKRIS A. Placental growth factor and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12):782-786.
- [21] NEWELL L F, HOLTAN S G. Placental growth factor: what hematologists need to know[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1):57-62.
- [22] 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(2015) [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(3):161-169.
- [23] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(Suppl 1):1-33.
- [24] VON DADELSZEN P, VIDLER M, TSIGAS E, et al. Management of preeclampsia in low- and middle-income countries: lessons to date, and questions arising, from the PRE-EMPT and related initiatives[J]. *J Mater Fetal Med*, 2021, 3(2):136-150.
- [25] SUN G, XU Q, ZHANG S, et al. Predicting hypertensive disorders in pregnancy using multiple methods: models with the placental growth factor parameter [J]. *Technol Health Care*, 2021, 29(1):427-432.
- [26] LUNA R L, KAY V R, RATSEP M T, et al. Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice [J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(2):130-142.
- [27] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):13-22.
- [28] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESELINK J W, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34):3165-3241. (下转第 2854 页)