DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0956
文章编号 1671-8852(2025)09-1203-08

可溶性fms样酪氨酸激酶1与胎盘生长因子比值用于预测子痫前期的研究进展

雷 银[1] 沙梦晗[2] 尹 恒[2] 陈湘漪[2] 赵 云[2]
[1]武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065；
[2]湖北省妇幼保健院产科 湖北 武汉 430070

摘要 子痫前期(PE)是妊娠并发症之一，涉及母体多系统，与母儿的发病率密切相关。目前PE发病机制仍不明确，治疗手段有限，因此，预测PE以便及时采取相应防治措施成为关注的重点。尽管诸多文献已对可溶性fms样酪氨酸激酶1(sFlt-1)与胎盘生长因子(PLGF)预测PE进行研究和总结，但目前此比值预测和排除PE的具体标准尚未形成共识。通过查阅、梳理相关文献，本文系统介绍了PE与sFlt-1、PLGF及其比值相关的作用机制，总结了不同妊娠时期sFlt-1/PLGF预测PE发生、进展及结局的研究成果，以期为PE的预测及风险评估提供一定的参考价值和证据支持。

关键词 子痫前期；可溶性fms样酪氨酸激酶1；胎盘生长因子；生物标志物
中图分类号 R714.25
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Research progress on the ratio of soluble fms like tyrosine kinase 1 to placental growth factor for predicting preeclampsia

LEI Yin[1], SHA Menghan[2], YIN Heng[2], CHEN Xiangyi[2], ZHAO Yun[2]
[1]School of Medcine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China;
[2]Dept. of Obstetrics, Material and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, Hubei, China

Abstract

Preeclampsia (PE) is one of the complications of pregnancy, which induces multisystemic maternal dysfunction and is strongly associated with adverse maternal and perinatal outcomes. At present, the pathogenesis of PE is still unclear and the treatment methods are limited. Therefore, predicting PE in order to take corresponding prevention and treatment measures in a timely manner has become a focus of attention for doctors. Although many literature have studied and summarized the relationship between soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PLGF) in predicting PE, there is currently no consensus on the specific criteria for predicting and excluding PE using this ratio. By reviewing and organizing relevant literature, this review systematically introduces the mechanisms linking PE to sFlt-1, PLGF, and their ratios. It summarizes the research results on predicting the occurrence, progression, and outcome of PE with sFlt-1/PLGF at different stages of pregnancy, in order to provide certain reference value and evidence support for the prediction and risk assessment of PE.

课题来源：湖北省卫生健康委科研项目(编号：WJ2023M109)；湖北省妇幼保健院一般面上项目(编号：2023SFYM003)
作者简介：雷银，女，1998—，医学硕士生，主要从事产科研究，E-mail:2949098972@qq.com
通信作者：尹恒，女，1978—，主任医师，主要从事产科研究，E-mail:yinheng@hbfy.com

Key Words Preeclampsia; Soluble Fms Like Tyrosine Kinase 1; Placental Growth Factor; Biomarkers

子痫前期(preeclampsia,PE)是常见的危及生命的妊娠相关疾病,也是母儿死亡的主要原因,主要表现为孕20周突发高血压或蛋白尿,或伴肺水肿、急性肾衰竭、脑出血、脑血栓和弥散性血管内凝血等[1],可能导致孕妇创伤后应激、抑郁等心理问题。流行病学调查[2]显示,2000—2010年期间PE的全球患病率约为4.6%,据估计,全世界有超过3亿妇女及儿童因PE身体健康受损。妊娠期高血压疾病(包括PE)是孕产妇死亡的第二大常见原因(仅次于出血)[3],PE还会缩短女性预期寿命,增加中风和糖尿病的风险,对于婴儿则增加早产、围产期死亡、神经发育障碍的风险[4]。另外,PE是母体远期心血管疾病的独立危险因素,虽然母体的临床表现在分娩后逐渐消失,但其罹患远期心血管疾病的风险增加,其后代心血管疾病的风险也极大增加[5]。

PE按照发病时间可以分为早发型和晚发型,但二者的临床治疗手段相对局限。无论是早发型还是晚发型,指南建议当孕妇血压≥160/110 mmHg时,需进行紧急治疗,如口服硝苯地平或静脉注射拉贝洛尔,并将血压保持在(110~140)/(80~85) mmHg,以减少发生严重并发症的可能性;当情况危重时,临床医师应及时终止妊娠。此外虽然大量指南[5-7]建议高风险人群在孕16^{+0}周开始口服阿司匹林以预防PE,但仍可能会错过预防措施时间窗。因此,临床上迫切寻求预测PE的新型生物标志物。

PE的发病机制目前尚不明确,目前认可较多的是两阶段模型[5,8-9],第一阶段胎盘功能障碍引起合体滋养层应激,释放促炎细胞因子、活性氧、细胞外囊泡、抗血管生成因子等多种小分子物质进入母体循环[10-11],从而导致第二阶段的母体内皮功能障碍和全身多器官疾病,包括血管舒张减少、全身炎症和血栓形成等[8-9]。可溶性fms样酪氨酸激酶1(soluble fms like tyrosine kinase-1,sFlt-1)是一种胎盘分泌的抗血管生成因子,胎盘生长因子(placental growth factor,PLGF)是一种血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)。众多研究表明,PE患者胎盘中sFlt-1表达水平升高,PLGF表达水平降低,sFlt-1/PLGF比值增加可导致典型的PE病理变化,如胎盘缺血缺氧、氧化应激、母体内皮功能障碍等。目前已有多项研究提出sFlt-1/PLGF可以用来预测PE及PE导致的不良妊娠结局,但也有研究认为sFlt-1/PLGF需结合其他生物标志物预测PE及其不良妊娠结局的价值更高。本文通过总结sFlt-1/PLGF预测妊娠各时期PE及不良妊娠结局的研究成果,对妊娠各个时期的sFlt-1/PLGF进行归纳并进行风险分层,PE的预测、排除、诊断进行整理,以便早期预防和治疗PE,降低母婴近远期发病风险,为PE的早期防治策略提供一定的参考价值。

1 sFlt-1

sFlt-1可促进外周血管收缩,使母体血压升高,增加绒毛间隙的血流量及氧含量,在妊娠期间对血管生成稳态的调节起非常重要的作用。研究表明,PE患者胎盘释放高浓度的sFlt-1,一方面可以阻止转化生长因子β1(transforming growth factor β1,TGF-β1)与其内皮细胞上的受体结合,增强血管的收缩作用,使血压升高;另外TGF-β1无法激活内皮一氧化氮合酶,从而导致血管舒张效应减弱[12-13]。同时,sFlt-1可以选择性地结合PLGF和VEGF,降低母体血液循环中游离PLGF和VEGF因子的浓度,从而抑制PLGF和VEGF与其膜受体的结合[14-15]。通过以上作用机制,sFlt-1导致子宫螺旋动脉重塑不足,胎盘缺血缺氧。

正常生理情况下,母体血液中sFlt-1的浓度从孕6^{+0}至孕10^{+0}周间开始上升,随孕龄增加,胎盘体积变大、绒毛膜滋养细胞数量增加,上升幅度可达5~14倍,孕中期较稳定,在孕晚期表达增加[16]。有研究[17]表明,在PE和胎儿生长受限(fetal growth restriction,FGR)的女性中,sFlt-1的浓度改变通常早于临床症状发生。早发型PE和晚发型PE的sFlt-1分别在孕26^{+0}周和29^{+0}周就表现为水平升高,且PE患者血清中sFlt-1的浓度比正常妊娠妇女高出5倍。

2 PLGF

PLGF由滋养层细胞分泌,并在妊娠早期胎盘中表达[17-18],在胎盘血管系统的血管生成、发育和成熟中发挥重要作用。另外PLGF还在心脏、肺、甲状腺、肝脏、骨骼肌和骨等多个组织中低水平表达[19]。生理情况下,PLGF、VEGF分别结合sFlt-1进行信号转导,PLGF不仅通过增强VEGF与受体VEG-

FR-2结合，还与VEGF竞争性结合VEGFR-1来维持内皮细胞功能、促进血管再生，维持血管稳态[20]。同时，PLGF还受氧分压调节，胎盘灌注不足、机体缺血缺氧时编码PLGF及其受体的基因表达被抑制[21]。正常妊娠时，PLGF的浓度从孕10^{+0}周左右开始逐渐升高，孕30^{+0}周达巅峰，后逐渐下降。而在PE孕妇中，PLGF与过量sFlt-1结合，抑制血管系统中VEGF和PLGF的信号传导，使前列环素和一氧化氮的产生减少、促凝血蛋白释放，导致内皮细胞功能障碍[22]，因此，PE患者孕早期血清中PLGF的浓度水平显著降低，并且通常早于PE症状出现之前即可检测到[23]。

3　sFlt-1/PLGF

大多数指南认为可以在孕早期通过母体临床危险因素、平均动脉压及PLGF等指标对PE进行风险分层，也有研究将上述指标与实验室检查、超声及sFlt-1结合起来构建PE风险预测模型，但目前没有公认的指标能贯穿妊娠全程来对PE进行预测。2016年英国国家卫生与临床优化研究所（National Instruction for Cardiovascular Education，NICE）指南[24]认为可以通过sFlt-1/PLGF来排除妊娠20^{+0}周至34^{+6}周的疑似PE孕妇，但指南同时表明针对此比值需行进一步研究；另外，并不推荐PLGF单独或与sFlt-1联合用于PE的治疗指导。2018年国际妊娠高血压研究学会（International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy，ISSHP）指南[25]、2019年FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）指南[5,26]均认为联合母体危险因素、子宫动脉搏动指数与PLGF可以筛查早发型PE高风险人群，建议针对此类人群在孕16周前服用阿司匹林来预防PE，但ISSHP指南认为应在临床试验的背景下来评估sFlt-1/PLGF。这与FIGO指南不同，FIGO认为PLGF是孕早期筛查最好的生化指标，且在孕30～38周时应使用平均动脉压、子宫动脉搏动指数、PLGF和sFlt-1等指标预测PE。2019年美国妇产科医师学会指南（American College of Obstetricians and Gynecologists，ACOG）[27]指出需进一步来确定不同胎龄的血管生成标志物的临界值来预测PE，2021年ISSHP指南[28]则认为超声检查和生物标志物不能准确预测PE，应继续研究新的标志物。2023年澳大利亚和新西兰产科医学协会妊娠期高血压疾病指南认为孕20^{+0}周及之后的孕妇sFlt-1/PLGF＜38可以排除在1～4周内患PE的可能性，但sFlt-1/PLGF＞85则不建议用来诊断PE、判断不良妊娠结局、对无症状女性进行筛查。因各大指南对PLGF褒贬不一，也较少涉及sFlt-1，因此，本篇综述对sFlt-1/PLGF预测PE提供参考建议：对sFlt-1/PLGF截止值进行风险分层，sFlt-1/PLGF≤38时为低风险，可排除疑似PE孕妇在一周内诊断为PE；38＜sFlt-1/PLGF≤85时为中风险，在4周内诊断为PE的风险升高；sFlt-1/PLGF＞85为高风险，极有可能诊断为PE。

3.1　使用sFlt-1/PLGF排除或预测PE　ZEISLER等[29]进行了一项前瞻性、多中心、观察性研究，来评估sFlt-1/PLGF预测PE的价值，研究将妊娠24^{+0}周～36^{+6}周疑似PE的500名孕妇作为研究对象，使用Elecsys免疫检测试剂盒来检测血清中sFlt-1及PLGF的浓度，并将其比值进行推导、分层，得出截止值，以探究低sFlt-1/PLGF（低于截止值）能否在孕妇初次就诊1周内排除PE；高sFlt-1/PLGF时（高于截止值）能否预测≥34^{+0}周的孕妇在4周内诊断为PE。该研究最终确定了三个模型：模型一为单截止值（38）模型，适用于任何胎龄；模型二为妊娠分期模型，分别用于妊娠24^{+0}周至33^{+6}周、≥34^{+0}周；模型三为妊娠周模型，即每个孕周均有截止值。对于单截止值模型、妊娠分期模型和妊娠周模型，排除1周内诊断为PE的*AUC*分别为89.2%、90.9%和90.5%，4周内确诊为PE的*AUC*分别为86.4%、86.2%和86.2%。研究最终应用单截止值（38）模型，并得出结论：sFlt-1/PLGF比值为38或更低时可用于排除临床上怀疑PE的妇女短期内患PE[30]。STEPAN等[31]和VERLOHREN等[32]基于上述研究，在妊娠早期和晚期使用sFlt-1/PLGF多个截止值提高了PE诊断准确性。后来的众多研究都采用妊娠分期模型进行预测。

3.1.1　sFlt-1/PLGF≤38可以排除1周内诊断为PE　sFlt-1/PLGF大多在机体出现蛋白尿、高血压等症状前或症状发作时升高[33]。PROGNOSIS研究[30]通过在14个国家30个地点对妊娠24^{+0}周～36^{+6}周疑似PE的孕妇进行前瞻性研究，对PE进行短期预测，确定了当sFlt-1/PLGF≤38时，1周内排除PE的敏感性为80.0%，特异性为78.3%，阴性预测值（negative predictive value，NPV）为99.3%，这个临界值也在PROGNOSIS ASIA研究[34]的764名亚洲孕妇中得到了重复验证。ZEISLER等[35]招募了550名疑似为PE的女性，在首次就诊及之后每周

收集血清样本测定sFlt-1及PLGF的水平,结果发现sFlt-1/PLGF≤38可以排除4周内发生PE,其NPV高达94.3%,进一步排除1周内患PE的可能性。BIAN等[34]的研究中也指出sFlt-1/PLGF≤38对于排除1周内发生PE的敏感性为76.5%,特异性为82.1%,NPV为98.6%。

而VERLOHREN等[36]使用sFlt-1/PLGF作为PE的诊断指标,进行了一项纳入1 149例患者的多中心病例对照研究,研究发现sFlt-1/PLGF≤33排除早发型PE的敏感性为95.0%,特异性为94.0%;该截止值排除迟发型PE的敏感性和特异性均较早发型低,其敏感性为89.6%,特异性为73.1%。

因此,本研究总结,sFlt-1/PLGF≤38的疑似PE女性,很有可能在1周内也不会诊断为PE,这一截止值与孕周无关,但进一步治疗取决于临床医师的判断。

3.1.2 38<sFlt-1/PLGF≤85时4周内诊断为PE的风险升高 FOREST等[37]测定了孕妇20至32周的血清sFlt-1、PLGF值,也发现sFlt-1/PLGF有助于预测妊娠中期无症状的孕妇诊断为PE。而PROGNOSIS的研究[30]较前更细致,他们还报道了38<sFlt-1/PLGF≤85时疑似PE孕妇在4周内诊断为PE的敏感性为66.2%,特异性为83.1%,阳性预测值(positive predictive value,PPV)为36.7%。而BIAN等[34]的研究虽与PROGNOSIS研究相比敏感性较低,但特异性较高,其在4周内发生PE的敏感性为62.0%,特异性为83.9%,PPV为30.3%。但两者的研究结论中敏感性和特异性差异不明显。

因此,38<sFlt-1/PLGF≤85的妊娠女性虽大多数没有发生PE,但这些女性在4周内发生PE的风险升高,应进行密切监测并及早进行干预,可能有助于减轻不必要住院带来的经济负担。

3.1.3 sFlt-1/PLGF>85极有可能诊断为PE VERLOHREN等[36]对孕妇血清sFlt-1和PLGF进行单次测量,并计算每份样品的sFlt-1/PLGF比值,最终将截止值锁定在85与110。当sFlt-1/PLGF>85时诊断为早发型PE的敏感性为85.0%,特异性为99.5%;当sFlt-1/PLGF>110时诊断为晚发型PE的敏感性为58.2%,特异性为95.5%。即sFlt-1/PLGF>85诊断为早发型PE的敏感性和特异性均较高,且特异性几乎接近100%,而当截止值为110时,预测晚发型PE的敏感性和特异性较早发型PE均下降。所以他们认为无论孕周如何,当sFlt-1/PLGF>85都有助于确诊PE。该研究考虑到早发型PE较晚发型PE发病及不良妊娠结局风险更高,对母儿影响更大,因此将截止值定为85,以便精准预测早发型PE。

SOUNDARARAJAN等[38]和VERLOHREN等[36]的观点一致,认为sFlt-1/PLGF>85时PE风险升高,不同的是,他们还认为sFlt-1/PLGF>85的疑似PE孕妇更可能发生不良妊娠结局且终止妊娠孕周更早。他们将50名疑似PE孕妇纳入研究,发现sFlt-1/PLGF>85与PE显著正相关($P<0.01$),其中有90.9%的孕妇最终确诊为PE,这进一步验证了sFlt-1/PLGF>85时确诊PE概率增加。LEAÑOS-MIRANDA等[39]则根据sFlt-1/PLGF比值探讨了PE孕妇的不良妊娠结局,他们纳入了810名临床诊断为PE的妇女,根据sFlt-1/PLGF比值将患者分为3组(≤38、38<sFlt-1/PLGF≤85、>85),发现在临床诊断为PE的患者中,sFlt-1/PLGF>85发生PE不良结局的风险极大升高,而sFlt-1/PLGF≤85时或许可以期待治疗,避免过度诊疗。

上述研究均发现sFlt-1/PLGF>85女性极有可能罹患PE。目前也有大部分研究对疑似PE的孕妇预防性使用阿司匹林以达到预期预防效果。对于sFlt-1/PLGF动态水平较稳定的女性,则可根据医生的判断、疾病的严重程度进行随访,并根据相关指南针对不同孕周女性进行相应的孕期管理。

3.2 sFlt-1/PLGF预测终止妊娠时机 多项研究发现sFlt-1/PLGF比值与终止妊娠孕周呈负相关,sFlt-1/PLGF的截止值越大,病情越严重复杂,终止妊娠也刻不容缓;反之,当sFlt-1/PLGF的截止值较小时,可以行期待治疗,尽量延长妊娠时间,寻找合适的妊娠时机。

VERLOHREN等[32]纳入了388例妊娠结局正常的单胎妊娠,164例PE,36例妊娠期高血压,42例妊娠合并慢性高血压的孕妇作为研究对象,分别测定了血清中的sFlt-1与PLGF。他们分析了不同孕周PE患者在入院后2 d或更短、2~4 d和7 d后的分娩时间,发现<34^{+0}孕周孕妇在2 d内终止妊娠者的平均sFlt-1/PLGF比值为616.42±81.15,2~7 d内终止妊娠者的sFlt-1/PLGF平均值为547.93±98.39,7 d后终止妊娠者的sFlt-1/PLGF平均值为225.55±60.59;而≥34^{+0}周孕妇,在2 d内、2~7 d内、7 d后终止妊娠者的平均sFlt-1/PLGF比值分别为190.02±23.11、146.03±24.28、60.47±21.89。他们还发现与对照组、妊娠合并慢性高血压组和妊

娠期高血压组相比，PE组的sFlt-1/PLGF比值显著升高（$P<0.001$），分娩时间显著缩短（$P<0.001$），因此他们认为sFlt-1/PLGF可以用来区分即将终止妊娠的时机。

不同的研究采取的截止值不同。VERLOHREN等[32,36]则将截止值定为38，发现当sFlt-1/PLGF＞38可作为在较短时间内分娩的标志。ZEISLER等[29]持相同意见，他们也认为sFlt-1/PLGF与终止妊娠时机之间存在相关性，并称，在妊娠 24^{+0} 周～36^{+6} 周怀疑为PE的孕妇中，sFlt-1/PLGF＞38同sFlt-1/PLGF≤38的孕妇相比，住院当天终止妊娠的概率增加2.9倍。而RANA等[40]的研究以85作为截止值，他们的研究表明妊娠＜34周的女性，sFlt-1/PLGF＜85在入院2周内终止妊娠概率为15.8%，sFlt-1/PLGF≥85的终止妊娠概率则为86.0%，敏感性为72.9%，特异性为94.0%。BALTAJIAN等[41]进行的回顾性研究记录了疑似PE孕妇从住院期间至分娩前每周的sFlt-1与PLGF浓度，发现入院时若sFlt-1/PLGF≥85，入院后平均待产天数为6 d；若sFlt-1/PLGF＜85，平均待产天数为14 d。PEGUERO等[42-43]的研究也表明sFlt-1/PLGF每日增量与短期内终止妊娠相关，且sFlt-1急剧增加的孕妇分娩时间明显缩短。

STEPAN等[31]对多个研究进行总结，探讨了PLGF及sFlt-1/PLGF比值预测PE，他们认为在妊娠晚期单独测量sFlt-1/PLGF比值更具有临床价值，因为它可以排除或诊断为PE。一旦确诊PE，sFlt-1和PLGF的重复测量可以帮助监测病情的进展，并为终止妊娠时机提供最佳临床决策。

根据以上研究结果可以合理推论，若疑似PE的高风险孕妇在入院期间sFlt-1/PLGF的比值越大，病情越紧急，终止妊娠时机越短；反之，sFlt-1/PLGF的比值越小，临床医生及孕妇双方都能为分娩争取时机（如完善术前相关准备，孕周＜34^{+0}周使用糖皮质激素来加速胎儿肺成熟），以减少不良妊娠结局。

3.3　sFlt-1/PLGF预测其他不良妊娠结局　PE常伴随不良妊娠结局，sFlt-1/PLGF可以识别PE不良妊娠结局的风险。DRÖGE等[44]的一项回顾性研究调查了sFlt-1/PLGF单独使用或与其他临床数据结合来预测孕产妇的不良妊娠结局，该研究将众多临床信息整合到多标志物模型中，受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积为88.7%；而单独测定的sFlt-1/PLGF的ROC曲线下面积为85.7%。虽然DRÖGE等[44]的研究表明sFlt-1/PLGF模型较多标志物模型预测效果较差，但他们认为将sFlt-1/PLGF比值与多标志物建模方法相结合，可以增加对疑似PE女性不良妊娠结局的检出率。然而STEPHAN等[45]的研究却认为单独的sFlt-1/PLGF比值是预测或诊断胎盘相关疾病（包括PE、FGR、死产、早产）的有效指标之一。

sFlt-1/PLGF比值还可用于预测FGR和早产。BIAN等[34]对STEPAN等[45]的结论进行验证，他们入组了亚洲25家研究中心的764例妊娠 20^{+0} 周至 36^{+6} 周的疑似PE孕妇，对sFlt-1/PLGF比值预测胎儿不良结局的价值进行评估，发现sFlt-1/PLGF≤38时预测1周内排除胎儿不良结局的NPV为98.9%；sFlt-1/PLGF＞38预测4周内发生胎儿不良结局的PPV为53.5%。也就是说，sFlt-1/PLGF比值对疑似PE女性发生胎儿不良结局具有较高的临床价值，有助于避免不必要的经济损失和干预治疗，但由于该研究中仅发生1例母儿不良结局，因此未来需要更多的样本来进行研究，提高sFlt-1/PLGF比值预测的精准度。

3.3.1　sFlt-1/PLGF预测FGR　和PE一样，FGR也是一种胎盘功能障碍相关疾病。众多研究发现sFlt-1/PLGF不仅可以预测PE还可以预测FGR，据报道，孕妇诊断为FGR时，发现sFlt-1/PLGF升高。GÓMEZ-ARRIAGA等[46]发现sFlt-1/PLGF比值随FGR的严重程度增加而升高，还发现sFlt-1/PLGF与分娩孕龄呈负相关。

HERRAIZ等[47]对5 601名单胎妊娠孕妇进行前瞻性研究，除研究生物标志物sFlt-1/PLGF外，还评估了超声指标。他们根据病史及中期妊娠的子宫动脉搏动指数将研究对象划分为低风险和高风险人群，其中高风险人群其子宫动脉搏动指数＜第75百分位，低风险人群＜第95百分位，结果发现：当sFlt-1/PLGF＞85，预测伴有胎儿生长受限的PE患者敏感性为100%，特异性为80.6%；另外，研究者们还发现当sFlt-1/PLGF＞85时在孕32周前终止妊娠是高度怀疑为PE或FGR孕妇的最佳选择，但超过32周预测能力下降。GACCIOLI等[48]进行了类似的研究，他们发现当胎儿超声测量结果与妊娠28周的sFlt-1/PLGF相结合，比单独超声评估胎儿体重提供了更高的特异性（99.1% *vs* 92.2%）和更高的阳性似然比（41.1 *vs* 5.9），虽然其敏感性较低（38.5% *vs* 46.2%）。而ESPINOZA等[49]将HERRAIZ等[47]的研究进行了更细的划分，他们不仅监测了截止值85，还监测了其他的截止值，并根据截

止值将孕妇分为三组:低风险(<38)、中风险(38~85)、高风险(>85)。他们的结论认为高风险女性的FGR患病率显著较高(75.6% *vs* 10.5%,P=0.023),并且新生儿的监护时间更长。

因此,我们可以认为,sFlt-1/PLGF比值与FGR的严重程度呈正相关,sFlt-1/PLGF值越大,FGR严重程度也越高。

3.3.2 sFlt-1/PLGF预测早产 sFlt-1/PLGF已被用于预测自发性早产和医源性早产[45]。SALAHUDDIN等[50]将412名疑似PE孕妇作为实验组,434名未患PE女性作为对照组,来评估sFlt-1、PLGF与不良妊娠结局(包括早产)之间的联系。该研究发现,在妊娠晚期出现PE体征和/或症状的妇女中,sFlt-1/PLGF比值>85与不良结局和2周内即将分娩密切相关。因此报告认为,sFlt-1/PLGF与妊娠持续时间呈负相关,早产的女性sFlt-1/PLGF显著升高。与上述研究结果一致,GÓMEZ-ARRIAGA等[46]将51例早发型PE患者作为研究对象,发现在早发性PE患者入院后48 h内终止妊娠、入院2~7 d终止妊娠、入院7 d后终止妊娠,对应的平均子宫动脉搏动指数分别为1.96、1.31和1.55;平均sFlt-1/PLGF比值分别为680、351和202,但只有sFlt-1/PLGF比值与终止妊娠时间显著相关(P<0.001)。因此他们认为,sFlt-1/PLGF可以用来预测PE患者入院后待产的时间。SOUNDARARAJAN等[38]的研究证明了sFlt-1/PLGF>85的高风险孕妇较sFlt-1/PLGF<33孕妇的分娩孕周更早(32.6周 *vs* 37.4周,P=0.001)。BIAN等[33]发现在sFlt-1/PLGF比值>38的女性较sFlt-1/PLGF比值≤38的女性,早产比例升高3倍。同样,HEIMBERGER等[51]监测慢性高血压孕妇得出的结论一样,即sFlt-1/PLGF≥85的女性早产发生率更高。

综上所述,sFlt-1/PLGF在筛查和诊断PE、预测PE短期内发展进程、监测PE的不良妊娠结局中表现出良好的性能。在孕早期我们可以通过临床危险因素对孕妇进行危险分层,对其中的高危孕妇监测PLGF。目前,阿司匹林对PE的预防效果并且对母儿的安全性已得到证实,因此可以预防性口服阿司匹林以预防PE或减缓PE的发生发展,但针对孕期使用阿司匹林的时机、剂量、停药时间仍不明确;另外在中孕和晚孕阶段,我们可以监测sFlt-1/PLGF的动态变化,并将其与超声指标、多种标志物相结合,以提高PE的排除和诊断率,为下一步临床治疗提供思路,及早采取干预措施。

目前许多研究探讨了sFlt-1/PLGF预测PE及不良妊娠结局的价值,但大多数研究仅从妊娠中期开始,目前没有从早孕期一直追踪到孕妇分娩结局的完整前瞻性研究。此外,sFlt-1/PLGF与其他指标结合起来预测精确度较单独比值更高。但模型涉及的指标较多、整理过程较繁琐,目前仍没有精确简便的多指标模型应用于临床。未来需要更多的完整前瞻性研究,从孕早期一直追踪到妊娠结局,以更科学全面地探讨sFlt-1/PLGF的PE预测价值,来对后续妊娠进行管理指导及干预,减少不良围产结局的发生。

参考文献

[1] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia - pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702.

[2] DIMITRIADIS E, ROLNIK D L, ZHOU W, et al. Pre-eclampsia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 8.

[3] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(6): e323-33.

[4] PITTARA T, VYRIDES A, LAMNISOS D, et al. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: An umbrella review[J]. BJOG, 2021, 128(9): 1421-1430.

[5] 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.

[6] ROLNIK D L, NICOLAIDES K H, POON L C. Prevention of preeclampsia with aspirin[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1108-S1119.

[7] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1334-1357.

[8] REDMAN C W G, STAFF A C, ROBERTS J M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: The convergence point for multiple pathways[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S907-S927.

[9] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update[J]. J Reprod Immunol, 2019, 134/135: 1-10.

[10] REDMAN C W, SARGENT I L, STAFF A C. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia - Two placental causes of preeclampsia?[J]. Placenta, 2014, 35: S20-S25.

[11] HU X Q, ZHANG L B. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(6): 157-172.
[12] POWE C E, LEVINE R J, ANANTH KARUMANCHI S. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease[J]. Circulation, 2011, 123(24): 2856-2869.
[13] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Pre‐eclampsia: Pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(5): 275-289.
[14] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094-1112.
[15] KALOUSOVÁ M, MURAVSKÁ A, ZIMA T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia[J]. Adv Clin Chem, 2014, 63: 169-209.
[16] GATHIRAM P, MOODLEY J. Pre‐eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiolgy[J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27(2): 71-78.
[17] CRESWELL L, O′GORMAN N, PALMER K R, et al. Perspectives on the use of placental growth factor (PlGF) in the prediction and diagnosis of pre-eclampsia: Recent insights and future steps[J]. Int J Womens Health, 2023, 15: 255-271.
[18] RYBAK‐KRZYSZKOWSKA M, STANICZEK J, KONDRACKA A, et al. From biomarkers to the molecular mechanism of preeclampsia – a comprehensive literature review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13252.
[19] CHAU K, HENNESSY A, MAKRIS A. Placental growth factor and pre-eclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(12): 782-786.
[20] MUTTER W P, ANANTH KARUMANCHI S. Molecular mechanisms of preeclampsia[J]. Microvasc Res, 2008, 75(1): 1-8.
[21] MALAMITSI‐PUCHNER A, BOUTSIKOU T, ECONOMOU E, et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates[J]. Mediators Inflamm, 2005, 2005(5): 293-297.
[22] HERRAIZ I, LLURBA E, VERLOHREN S, et al. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies[J]. Fetal Diagn Ther, 2018, 43(2): 81-89.
[23] GACCIOLI F, AYE I L M H, SOVIO U, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2S): S725-S737.
[24] WEBSTER K, FISHBURN S, MARESH M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: Summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2019, 366: 15119.
[25] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 13: 291-310.
[26] FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal‐Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 144(3): 325-329.
[27] 彭威，漆洪波 . ACOG“妊娠期慢性高血压指南(2019)”解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2019，35(9):1014-1018.
PENG W, QI H B. Interpretation of ACOG "Guidelines for Chronic Hypertension in Pregnancy (2019)" [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(9): 1014-1018.
[28] MAGEE L A, BROWN M A, HALL D R, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. Pregnancy Hypertens, 2022, 27: 148-169.
[29] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(2): 261-269.
[30] 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.
[31] STEPAN H, HERRAIZ I, SCHLEMBACH D, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(3): 241-246.
[32] VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(1): 58. e1-58. e8.
[33] ROBERTS J M, RAJAKUMAR A. Preeclampsia and soluble fms-like tyrosine kinase 1[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7): 2252-2254.
[34] BIAN X M, BISWAS A, HUANG X H, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt‐1 (soluble fms‐like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia[J]. Hypertension, 2019, 74(1): 164-172.
[35] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F J, et al. Soluble fms‐like tyrosine kinase‐1 to placental

growth factor ratio: Ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 53(3): 367-375.

[36] VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia [J]. Hypertension, 2014, 63(2): 346-352.

[37] FOREST J C, THÉRIAULT S, MASSÉ J, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in mid-pregnancy as a predictor of preterm preeclampsia in asymptomatic pregnant women[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(8): 1169-1178.

[38] SOUNDARARAJAN R, SURESH S C, MUELLER A, et al. Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTting: Robust study[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 23: 97-103.

[39] LEAÑOS-MIRANDA A, GRACIELA NOLASCO-LEAÑOS A, ISMAEL CARRILLO-JUÁREZ R, et al. Usefulness of the sFlt-1/PlGF (soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor) ratio in diagnosis or misdiagnosis in women with clinical diagnosis of preeclampsia[J]. Hypertension, 2020, 76(3): 892-900.

[40] RANA S, POWE C E, SALAHUDDIN S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia[J]. Circulation, 2012, 125(7): 911-919.

[41] BALTAJIAN K, BAJRACHARYA S, SALAHUDDIN S, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(1): 89. e1-89. 89. e10.

[42] PEGUERO A, FERNANDEZ-BLANCO L, MAZARICO E, et al. Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: A prospective cohort study[J]. BJOG, 2021, 128(2): 158-165.

[43] PEGUERO A, HERRAIZ I, PERALES A, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: A multicenter, randomized, controlled trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(3): 308. e1-308. e14.

[44] DRÖGE L A, PERSCHEL F H, STÜTZ N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: A real-world study[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 461-471.

[45] STEPAN H, GALINDO A, HUND M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2): 168-180.

[46] GÓMEZ-ARRIAGA P I, HERRAIZ I, LÓPEZ-JIMÉNEZ E A, et al. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: Usefulness in diagnosis of pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(5): 530-537.

[47] HERRAIZ I, SIMÓN E, GÓMEZ-ARRIAGA P I, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 13: 279-285.

[48] GACCIOLI F, SOVIO U, COOK E, et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: A prospective cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(8): 569-581.

[49] ESPINOZA J, ROMERO R, NIEN J K, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(4): 326. e1-326. 13.

[50] SALAHUDDIN S, WENGER J B, ZHANG D S, et al. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes[J]. Hypertens Pregnancy, 2016, 35(3): 330-345.

[51] HEIMBERGER S, MUELLER A, RATNAPARKHI R, et al. Angiogenic factor abnormalities and risk of peripartum complications and prematurity among urban predominantly obese parturients with chronic hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2020, 20: 124-130.

(2024-12-10收稿)
编辑 张 峻