

孕期胎盘生长因子动态检测联合高危因素对子痫前期的预测价值

吴鹏^{1,2}, 陶婷², 施芳², 王湘东², 孙中平², 王佐², 吴仕元^{2*}

(1. 衡阳市妇幼保健院, 湖南 衡阳 421001; 2. 岳阳市妇幼保健院, 湖南 岳阳 414000)

摘要: 探讨胎盘生长因子(PLGF)在不同孕周单次检测与动态检测结合高危因素对子痫前期(PE)的预测价值,选取2019年1月至12月期间在本院行产检并分娩的PE孕妇52例为研究对象(研究组),同期抽取在本院行产前检查并分娩的非PE孕妇113例进行对照(对照组),根据建卡的孕周不同,分别于孕12~15周、16~20周、>20周后进行了PLGF单次检测或动态检测,并进行了高危因素筛查。结果显示,妊娠期糖尿病、孕前体重指数 ≥ 24 、年龄 ≥ 35 岁、辅助生殖技术妊娠、高血压病史等高危因素研究组明显高于对照组($P < 0.05$);研究组PLGF检测异常率明显高于对照组($P < 0.05$),动态检测异常率高于孕12~15周及孕16~20周单次检测异常率($P < 0.05$)。表明不同孕周PLGF的动态检测联合高危因素筛查对PE有一定预测价值。

关键词: 胎盘生长因子; 高危因素; 子痫前期; 预测

中图分类号: R71 文献标识码: A

Predictive value of dynamic detection of placental growth factor during pregnancy and high risk factors for pre-eclampsia

WU Peng^{1,2}, TAO Ting², SHI Fang², WANG Xiangdong², SUN Zhongping², WANG Zuo², WU Shiyuan^{2*}

(1. Hengyang Maternal and Child Health Care Hospital, Hengyang 421001, Hunan, China;

2. Yueyang Maternal and Child Health Care Hospital, Yueyang 414000, Hunan, China)

Abstract: To investigate the predictive value of placental growth factor (PLGF) during pregnancy with single test and dynamic test combined with high-risk factors for pre-eclampsia. A total of 52 pre-eclampsia patients who underwent prenatal examination and delivered in our hospital from January 1, 2019 to December 31, 2019 were selected as the research subjects (study group). 113 non-preeclampsia pregnant women who were examined and delivered in our hospital were compared (control group). The gestational weeks were different according to the card. They were pregnant for 12-15 weeks, 16-20 weeks, and >20 weeks. Later, a single or dynamic detection of PLGF was performed, and a screening of high-risk factors for pre-eclampsia was performed. The results showed that gestational diabetes high-risk factors such as BMI ≥ 24 , age ≥ 35 years, pregnancy assisted reproductive technology, and history of hypertension were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The abnormal rate of PLGF detection in the research group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the abnormal detection rate in the dynamic group was higher than the single detection abnormal rate in 12-15 weeks of pregnancy and 16-20 weeks of pregnancy ($P < 0.05$). It shows that the dynamic detection of PLGF at different gestational weeks combined with screening for high risk factors has certain predictive value for PE.

Key words: placental growth factor; high risk factors; pre-eclampsia; prediction

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种由多因素、多机制及多通路致病的妊娠期特有性疾病,在我国

的发病率为2%~6%,为高发病率和死亡率的产科并发症。现有的多种筛查方法都存在单用时敏感度或特异度不高、筛查时间点有争议等问题。如何将现有的筛查方法更好地应用于临床,并将其与产前常规检查时间相结合,探索较高敏感性、特异性、经济简便的筛查方法已成为子痫前期防治领域的

收稿日期:2020-03-25;修回日期:2020-06-04

基金项目:岳阳市科技局2018年度基础研究计划专项资助项目。

*通信作者, E-mail:1530369018@qq.com.

热点问题^[1-2]。研究表明,PE患者出现临床症状时,甚至早于临床症状,孕妇和胎儿已受到不同程度的损伤^[3]。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族成员,主要由合体滋养层细胞合成,可促使胎盘血管的生成,促进滋养细胞的增殖和侵袭,是胎盘形成的重要细胞因子。研究表明:孕早、中、晚期子痫前期组血清PLGF水平明显低于正常对照组,且比高血压和蛋白尿等临床症状出现要早9~11周,同时子痫前期多发生于有高危因素如年龄大、体重指数(body mass index, BMI)高及有高血压、糖尿病史的孕产妇^[4]。因此,本研究通过比较子痫前期患者不同孕周胎盘生长因子的动态检测结果结合高危因素筛查对子痫前期的预测分析,旨在探讨PLGF联合高危因素对子痫前期的预测价值,为子痫前期防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至12月期间在本院行产前检查并在本院分娩的子痫前期孕妇52例为研究对象(研究组),同期抽取在本院行产前检查并在本院分娩的非子痫前期孕妇113例进行对照(对照组),所有孕妇第一次来院产前检查均进行了孕期建卡,根据建卡的孕周不同随机分配,分别于孕12~15周、孕16~20周、>20周后进行了PLGF单次检测或动态检测(指孕12~15周、孕16~20周、>20周后3个时段的动态检测),并进行了子痫前期高危因素筛查,不同孕周PLGF检测结果判定参照妇产科学第8版教材^[5]及本研究方法中设定的PLGF标准阈值判断:孕12~15周PLGF<12 pg/mL,孕16~20周PLGF<60 pg/mL,>20周PLGF<100 pg/mL时判定PLGF检测异常,对照分析不同孕周PLGF单次检测与动态检测异常率与高危因素对子痫前期预测价值。研究组52例,平均年龄(31±2.74)岁,平均孕周(36±3.76)周,平均产次(1.89±0.79)次,初产妇23例(44.23%),经产妇29例(55.77%),阴道分娩28例(53.85%),剖宫产24例(46.15%)。对照组113例孕妇,平均年龄(30±2.56)岁,平均孕周(37±2.98)周,初产妇59例(52.21%),经产妇54例(47.79%),平均产次(1.85±0.79)次,两组年龄、孕周、孕产次比较差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准与 PLGF 实验方法

子痫前期诊断标准:依据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》子痫前期诊断标准,妊娠20周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,且伴有下列任一项:尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq (+)$ (无法进行尿蛋白定量时的检查方法)。重度子痫前期诊断标准为在子痫前期基础上伴有下面任何一种表现者:(1)收缩压 ≥ 160 mmHg,或舒张压 ≥ 110 mmHg;(2)血小板 $<100 \times 10^9$ /L;(3)肝功能损害(血清转氨酶水平为正常的2倍以上),持续性右上腹或上腹疼痛,不能用其它疾病解释;(4)肾功能受损(血肌酐水平 >1.1 mg/dL或无其他肾脏疾病时肌酐浓度为正常值2倍以上);(5)肺水肿;(6)新发生的中枢神经系统异常或视觉障碍^[6]。

PLGF检测方法:所有研究对象均建卡检查,根据患者建卡时间不同分别于孕12~15周、孕16~20周、孕20周后抽取当日肘静脉血2 mL,利用荧光免疫法,体外定量检测样本中PLGF的浓度。

PLGF检测频次:根据孕妇来院建卡时所处的孕周而定,如孕早期建卡,则分别于孕12~15周、孕16~20周、孕20周后进行3个时段PLGF的动态检测,如为孕中晚期建卡,则仅进行PLGF单次检测。

检验结果判断标准:(1)PLGF ≥ 100 pg/mL提示胎盘功能正常,PLGF <100 pg/mL提示胎盘功能不全,PLGF <12 pg/mL提示胎盘功能严重不全;(2)动态检测中PLGF一次异常即判断为异常。

1.3 统计学分析

所有数据均录入SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料采用百分率(%)表示,利用 χ^2 检验进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组妊娠高危因素比较

研究组52例妊娠高危因素分别为妊娠期糖尿病、孕前体重指数 ≥ 24 、年龄 ≥ 35 岁、辅助生殖技术受孕(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)、高血压病史等,其中妊娠期糖尿病18例,占34.62%(18/52);孕前体重指数 ≥ 24 者17例,占32.69%(17/52);年龄 ≥ 35 岁13例,占25.00%(13/52);IVF-ET 9例,占17.31%(9/52);高血压病史7例,占13.46%(7/52)。对照组113例妊娠期糖尿病20例,占17.70%(20/113);孕前体重指数 ≥ 24 的19例,占16.81%(19/113);年龄 ≥ 35 岁

11 例,占 9.73% (11/113);辅助生殖技术妊娠 6 例,占 5.31% (6/113);高血压病史 3 例,占 2.65% (3/113)。妊娠期糖尿病、孕前体重指数 ≥ 24 、年龄

≥ 35 岁、IVF-ET、高血压病史等高危因素研究组明显高于对照组(表 1, $P < 0.05$)。

表 1 两组妊娠高危因素比较

(例,%)

组别	n	妊娠期糖尿病	孕前体重指数 ≥ 24	年龄 ≥ 35 岁	IVF-ET	高血压病史
研究组	52	18(34.62)	17(32.69)	13(25.00)	9(17.31)	7(13.46)
对照组	113	20(17.70)	19(16.81)	11(9.73)	6(5.31)	3(2.65)
χ^2		5.64	5.16	68.23	6.41	7.64
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组不同孕周单次检测与动态检测 PLGF 异常率比较

研究组 52 例子痫前期孕妇,PLGF 检测异常者 28 例(53.85%, 28/52),其中 14 例孕 12~15 周检测异常者 8 例,占 57.14% (8/14);23 例孕 16~20 周检测异常者 6 例,占 22.27% (6/23);15 例孕中期动态检测异常者 14 例,占 93.33% (14/15)。对照组 113 例非子痫前期孕妇,PLGF 异常者 27 例(23.89%, 27/113),其中 41 例孕 12~15 周检测异常者 11 例,占 26.83% (11/41);50 例孕 16~20 周检测异常者 11 例,占 22.00% (11/50);22 例动态检测异常者 5 例,占 22.72% (5/22)。研究组 PLGF 总检测异常率及动态检测异常率明显高于对照组 ($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组不同孕周 PLGF 单次检测与动态检测

异常率比较 (例,%)

组别	n	总检测异常	单次检测		动态检测
			孕 12~15 周	孕 16~20 周	
研究组	52	28(53.85)	8(57.14)	6(22.27)	14(93.33)
对照组	113	27(23.89)	11(26.83)	11(22.00)	5(22.72)
χ^2		14.53	1.30	0.13	31.58
P		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 研究组不同孕周单次检测与动态检测 PLGF 异常率比较

孕 12~15 周 PLGF 单次检测异常率与孕 16~20 周之间差异无显著性 ($P > 0.05$,见表 3),而 PLGF 动态检测异常率较孕 12~15 周 PLGF 单次检测更敏感 ($P < 0.05$,见表 3);PLGF 动态检测异常率高于孕 16~20 周单次检测 ($P < 0.05$,表 3)。

表 3 研究组不同孕周单次检测与动态检测 PLGF 异常率比较

孕周	检测例数	检测异常率(%)
孕 12~15 周	14	8(57.14) ^a
孕 16~20 周	23	6(27.27) ^a
动态检测	15	14(93.33)

与动态检测比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

PE 是妊娠期高血压疾病中的一种类型,典型特征表现为血压升高、蛋白尿,严重时导致全身多系统、多器官功能受损,甚至死胎、死产及孕产妇死亡等不良妊娠结局,该疾病的早防早治对降低母婴死亡率有重要意义^[7]。但迄今为止,对该疾病的发病机制尚未完全阐明,目前认为子痫前期是一种胎盘源性疾病,其发病的病理生理基础是子宫螺旋动脉滋养细胞重塑障碍导致胎盘缺血缺氧,细胞毒性因子分泌增多,进入母体后则致使血管内皮细胞损伤,最终发展成为子痫前期。研究表明:在 PE 发生临床症状之前 2~3 个月即有血清学指标的相关改变,其中与子痫前期密切相关的血清学指标改变是孕期 PLGF^[4]。PLGF 是 VEGF 家族成员,主要由合体滋养层细胞合成,可与位于滋养层细胞和血管内皮细胞的酪氨酸酶受体结合,对滋养层细胞功能有自分泌作用,对血管生长有旁分泌作用,可促使胎盘血管的生成,促进滋养细胞的增殖和侵袭,增加血管的通透性^[4]。研究表明 PLGF 浓度值的下降比高血压和蛋白尿出现要早 9~11 周,子痫前期为抗血管生成状态,与血清中胎盘生长因子水平下降有关。正常妊娠时孕妇血清 PLGF 水平随孕周变化呈峰型曲线,10 周左右开始上升,约 30 周达到峰值,胎儿娩出前后缓慢下降^[8]。如何根据不同孕周

PLGF 变化规律,及时发现 PLGF 异常检测结果来提高子痫前期预测率,是当今围产医学界值得探讨的问题。

然而目前针对 PLGF 的研究集中于孕中期和分娩后胎盘中的 PLGF 水平,诸多研究已经认可 PLGF 在这两段时间的评价作用。陶春梅等^[9]对子痫前期患者和正常妊娠妇女比较发现:孕早期-中期子痫前期患者血清 PLGF 平均值明显低于正常组,提示孕早期-中期 PLGF 水平异常下降的妇女最终可能发展为子痫前期。本文发现子痫前期孕妇 PLGF 检测异常率明显高于非子痫前期孕妇,孕早、中、晚期 PLGF 连续动态检测异常率明显高于孕早期、孕中期单次检测异常率,说明孕期 PLGF 动态检测对子痫前期有更好的预测价值,可能为妊娠高血压疾病—子痫前期的发生与不同孕周胎盘受损有关,只有动态检测 PLGF 变化,才能及时发现不同孕周妊娠高血压疾病临床前期胎盘功能受损的生化改变,为子痫前期防治提供依据。但本研究样本偏少,还需今后不断扩大样本量总结分析。

根据流行病学调查研究,有如下高危因素妇女患 PE 风险明显增高,引发 PE 的相关病史:如高龄(>40 岁)、BMI \geq 28、多胎妊娠、既往子痫前期、糖尿病、慢性高血压、肾脏疾病、自体免疫性疾病病史、抗磷脂抗体阳性等。因此,早期病史调查可能为 PE 的早期筛查和预警提供重要的参考依据^[10]。本研究发现子痫前期组妊娠高危因素主要为 GDM、孕前体重指数 \geq 24、年龄 \geq 35 岁、辅助生殖技术妊娠、高血压病史等,且子痫前期孕妇明显高于非子痫前期孕妇。说明子痫前期发生与患者是否存在高危因素有关。故对有子痫前期高危因素的孕妇特别是

对合并有妊娠期糖尿病、孕前体重指数偏高、年龄偏大、辅助生殖技术妊娠、有高血压病史等高危因素的孕妇,应列入子痫前期重点防治对象,除加强健康宣教、饮食指导、体重控制、GDM 管理等一般防控外,结合妊娠不同时期 PLGF 动态检测有望为临床子痫前期提供更科学、更精准的预测依据,为子痫前期防控提供保障。

参考文献:

- [1] 白颖,卢群,李巧平,等. 子痫前期患者血清 LCN-2 的表达及其与病情的相关性分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(4): 49-51.
- [2] 李可,朱大伟,陈建昆,等. 子痫前期发病机制与临床治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(5): 423-9.
- [3] 胡艳君,李晓庆,郑加永,等. 重度子痫前期患者凝血功能的变化及意义[J]. 中国现代医生, 2018, 56(17): 54-7.
- [4] 郑琪珍,邓玉清,钟世林,等. 孕 15~20 周 β -HCG 与 PIGF 水平变化预测胎盘缺血性疾病发生的价值[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(1): 50-3.
- [5] 谢幸,苟文丽,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:64-8.
- [6] 杨孜,张为远. 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): 161-9.
- [7] ARCK PC, HECHER K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health [J]. Nat Med, 2013, 19(5): 548-56.
- [8] 黄容弟,王莹,赖放颖,等. 孕早期血清胎盘生长因子预测子痫前期发生的价值[J]. 中国医药科学, 2018, 8(14): 71-4.
- [9] 陶春梅,初晓丽,郭海香,等. 孕妇血 PLGF、EPO 含量与子痫前期的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(7): 71-2.
- [10] 谢幸,苟文丽,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:86.

(本文编辑:蒋湘莲)