

孕早中期胎盘生长因子水平对高危孕妇妊娠结局预测价值

吴 鹏^{1,2},陶 婷²,王向东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: 为探讨孕早中期胎盘生长因子(PLGF)对高危孕妇妊娠结局的预测价值,选取在本院产检且妊娠 12~15 周 PLGF 水平异常产妇 169 例为研究对象(研究组),随机抽取同期内在本院产检 PLGF 水平正常的相同孕周产妇 117 例作为对照(对照组),比较两组产妇妊娠的高危因素及妊娠结局。结果显示,与对照组比较,研究组妊娠高危因素(体重指数 ≥ 24 、年龄 ≥ 35 岁、辅助生殖技术受孕)的比例显著增高,且妊娠期糖尿病、子痫前期、早期早产等不良妊娠发生率显著增高($P < 0.05$)。结果表明,孕早、中期 PLGF 水平异常对高危妊娠妇女不良妊娠结局有预测价值。

关键词: 胎盘生长因子; 高危因素; 妊娠结局

中图分类号:R714 文献标识码:A

Prediction value of placental growth factor level in early and middle pregnancy for pregnancy outcomes in high-risk pregnant women

WU Peng^{1,2},TAO Ting²,WANG Xiangdong²,SUN Zhongping²,WANG Zuo²,WU Shiyuan²

(1. Hengyang Maternal and Child Health Hospital, Hengyang 421001, Hunan, China;2. Yueyang Maternal and Child Health Hospital, Yueyang 414000, Hunan, China)

Abstract: To investigate the predictive value of placental growth factor (PLGF) in early and middle pregnancy for pregnancy outcomes in high-risk pregnant women. 169 women with abnormal PLGF during the period of 12-15 weeks of gestation were served as the research subjects (study group). 117 women at the same gestation with normal PLGF were served as control (control group). The high risk factors for pregnancy and adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups. The results showed, compared to the control group, the study group has higher risk factors for pregnancy (body mass index ≥ 24 , age ≥ 35 years, assisted reproductive technology pregnancy) and higher adverse pregnancy rates such as gestational diabetes (GDM), preeclampsia, preterm birth ($P < 0.05$). The PLGF level in the first and second trimester of pregnancy has a predictive value for adverse pregnancy outcomes in high-risk pregnant women.

Key words: placental growth factor; high risk factors; adverse pregnancy outcome

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产生,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。正常妊娠时血清 PLGF 分泌水平呈峰形,孕早及孕中期血清 PLGF 水平逐渐上升,孕 29~32 周时达高峰,随后下降,这与胎盘供氧变化及 PLGF 生理功能有关^[1-2]。研究表明,妊娠早中期 PLGF 水平低下,且

合并有妊娠高危因素时,不良妊娠发生率高^[3]。本文通过妊娠早中期 PLGF 水平异常与不良妊娠结局及妊娠高危因素的相关性研究,旨在为早期防治高危妊娠不良结局提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 31 日期间,在本院行产前检查和分娩,且于妊娠早中期(12~15 周)进行 PLGF 检测异常的产妇 169 例为研究对象(研究组),随机抽取同期内在本院行产前检查和分娩,且于妊娠早中期(12~15 周)进行 PLGF 检

收稿日期:2020-07-01;修回日期:2020-8-28

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.

测正常的产妇 117 例为对照(对照组),所有孕妇第一次来院产前检查均进行了孕期建卡,并常规进行了妊娠高危因素筛查,PLGF 检测结果的判定参照妇产科学第 8 版教材^[1]及本研究方法中设定的 PLGF 标准阈值判断:孕早中期 PLGF \leq 12 pg/mL 时判定 PLGF 检测异常,孕早中期 PLGF $>$ 12 pg/mL 为正常。对照组 117 例孕妇年龄在 22~40 岁,平均年龄(30 \pm 3.78)岁,孕周 34~41 周,平均孕周(39 \pm 2.98)周,初产妇 67 例(57.26%),经产妇 50 例(42.74%),平均产次(1.75 \pm 0.85)次。研究组 169 例孕妇年龄在 23~45 岁,平均年龄(33 \pm 3.64)岁,孕周 29~41 周,平均孕周(36 \pm 2.78)周,初产妇 92 例(54.44%),经产妇 77 例(45.56%),平均产次(1.89 \pm 0.79)次。统计两组妊娠结局与妊娠高危因素,比较孕早中期 PLGF 水平与妊娠结局及妊娠高危因素的相关性。该研究得到岳阳市妇幼保健院医学伦理委员会审核通过,并在该院实行。

1.2 诊断标准与 PLGF 检测方法

妊娠期糖尿病、子痫前期、早产等诊断标准均按妇产科学第 9 版诊断标准诊断^[4]。PLGF 检测方法:所有研究对象均建卡检查,于孕 12~15 周抽取当日肘静脉血 2 mL,利用荧光免疫法,体外定量检测样本中 PLGF 的浓度。检验结果的解释:PLGF \leq 12 pg/mL 提示胎盘功能不良,标示检测异常(当 PLGF $<$ 12 pg/mL 时无法用具体数据表示)。

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处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组平均年龄、平均孕周、平均产次

与对照组比较,研究组平均年龄较大、分娩平均孕周较少($P<0.05$),两组的平均产次差异无显著($P>0.05$,见表 1)。

表 1 两组平均年龄、平均孕周、平均产次比较

组别	平均年龄(岁)	平均孕周(周)	平均产次(次)
对照组	30 \pm 3.78	39 \pm 2.98	1.75 \pm 0.85
研究组	33 \pm 3.64 ^a	36 \pm 2.78 ^a	1.89 \pm 0.79

与对照组比较,^a $P<0.05$

2.2 PLGF 异常与妊娠高危因素关系

对照组(117 例)体重指数 \geq 24 的 19 例,年龄 \geq 35 岁 14 例,瘢痕子宫 35 例,瘢痕子宫辅助生殖技术受孕(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)6 例,甲状腺功能低下 7 例。研究组(169 例)妊娠主要高危因素分别为体重指数 \geq 24、年龄 \geq 35 岁、IVF-ET,甲状腺功能低下,其中体重指数 \geq 24 的 50 例,年龄 \geq 35 岁 57 例,瘢痕子宫 40 例,IVF-ET 24 例,甲状腺功能低下 15 例,两组体重指数 \geq 24、年龄 \geq 35 岁、IVF-ET 等高危因素比较,差异有显著性($P<0.05$),瘢痕子宫、甲状腺功能低下等高危因素比较差异无显著性($P>0.05$,见表 2)。

表 2 两组主要妊娠高危因素比较 (例,%)

组别	年龄 \geq 35 岁	体重指数 \geq 24	瘢痕子宫	IVF-ET	甲状腺功能低下
对照组	14(11.97)	19(16.24)	35(29.91)	6(5.13)	7(5.98)
研究组	57(33.73)	50(29.59)	40(23.67)	24(14.20)	15(8.88)
χ^2	17.72	6.51	1.38	5.88	0.80
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.3 PLGF 异常与不良妊娠结局的关系

对照组(117 例):妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)22 例,子痫前期 3 例,早产 5 例,均为晚期早产。研究组(169 例):GDM 51 例,子痫前期 15 例,早产 12 例,其中早期早产 10 例,晚期早产 2 例,两组糖尿病合并妊娠、子痫前期、早期早产等不良妊娠结局发生情况比较见表 3。

表 3 两组主要不良妊娠结局比较 (例,%)

组别	妊娠期糖尿病	子痫前期	早产	
			早期早产	晚期早产
对照组	22(18.80)	3(2.56)	0(0.00)	5(4.27)
研究组	51(30.18)	15(8.88)	10(5.92)	2(1.18%)
χ^2	17.72	10.51	7.02	1.05
P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

PLGF 是妊娠胎盘形成过程中重要的细胞因子可促使胎盘的生成,促进滋养细胞的增殖和侵袭,增加血管的通透性^[5]。妊娠早期胚胎生长发育时,PLGF 水平随之上升,促进胎盘分支血管的再生。研究表明,正常妊娠时血清 PLGF 呈峰形分泌,

早孕及中孕期血清 PLGF 水平逐渐上升,孕 29~32 周时达高峰,随后下降^[6-7]。PLGF 水平高低决定滋养细胞浸润和增殖能力的调节,影响绒毛的发育,同时 PLGF 的减少也会影响胎儿血管网络的发育,导致子宫螺旋动脉滋养细胞重塑不良,胎盘缺血缺氧,引发一系列胎盘源性疾病如子痫前期 (pre-eclampsia, PE)、胎儿宫内发育受限 (fetal intrauterine growth restriction, FGR)、早产等不良妊娠结局发生^[8]。

目前认为 PE 是一种胎盘源性疾病,因子宫螺旋动脉滋养细胞重铸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 PE。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血清学指标改变是孕期 PLGF^[5]。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。早产特别是 34 周之前的治疗性早产多与病理妊娠特别是早发型子痫前期有关^[9]。本研究发现,研究组 PE 及早产特别是 34 周之前的早期早产发生率明显高于对照组。提示孕早、中期 PLGF 检测异常对 PE 及早产等胎盘源性不良妊娠的发生有一定预测价值。

GDM 是妊娠常见合并症,此类孕妇孕早期可能存在糖耐量受损,加之妊娠激素影响使之对胰岛素的敏感性进一步降低,以致不能维持正常血糖水平,升高的血糖可诱导滋养细胞凋亡率增加,同时使小血管内皮细胞增厚及管腔变窄,胎盘组织供血、供氧减少^[10],从而使 PLGF 分泌减少,影响子宫螺旋动脉滋养细胞重铸,引发 PE、早产等不良妊娠^[11],我们前期研究发现高糖可直接损伤滋养层细胞^[12]。本研究得知,孕早、中期 PLGF 异常组 GDM 发生率明显高于对照组,且孕前体重指数 ≥ 24 、年龄 ≥ 35 岁的人数明显高于对照组。提示孕前及孕早期应加强早期高危病史筛查及血糖检测,并进行饮食指导与体重管理,同时,孕早、中期进行 PLGF 检测,及早发现妊娠高血压疾病早期生化改变,同时加强早产的筛查与防治,避免不良妊娠发生。

高危因素越多,妊娠风险越高^[13],根据国家卫生健康委 2016 年颁布的妊娠风险管理评估标准,我们发现孕早、中期 PLGF 水平异常组孕前体重指数

≥ 24 、年龄 ≥ 35 岁、辅助生殖技术受孕为其主要高危因素,且明显高于对照组。说明孕前体重指数高、高龄、辅助生殖技术受孕妇女均存在影响胎盘形成的潜在因素,均可能影响胎盘局部循环,影响 PLGF 分泌减少,引发不良妊娠发生。提示做好孕前健康宣教,控制孕前体重后受孕,对年龄 ≥ 35 岁高龄孕妇、辅助生殖技术受孕孕妇加强孕期管理,特别是妊娠高血压疾病、早产等筛查与防治,建立该类高危孕妇不良妊娠的筛查与防控模型,对预测不良妊娠结局很有重要意义。

参考文献:

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:64-8.
- [2] 史翠霞,曹伟. 子痫前期的发病机制及临床治疗[J]. 中国医药科学, 2015, 5(8):25-8.
- [3] 吴鹏,陶婷,施芳,等. 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[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4):399-402.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:83-110.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 黄璐,许倩. 胎盘生长因子与胎儿生长受限的相关性研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2011, 22(5):579-81.
- [9] 周颖,汪燕,邱娜璇,等. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限期待治疗的妊娠结局探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3):221-4.
- [10] 史亚波,任亚楠,万惠丽,等. 胎盘生长因子在妊娠期糖尿病患者胎盘中抑制滋养细胞凋亡的作用研究[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(1):39-44.
- [11] 石云,钱宇佳,贾雪梅,等. 妊娠期糖尿病合并子痫前期的相关因素及妊娠结局分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(12):1799-801.
- [12] TAO J, XIA LZ, CHEN JJ, et al. High glucose condition inhibits trophoblast proliferation, migration and invasion by downregulating placental growth factor expression [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020,? doi: 10.1111/jog.14341.
- [13] 秦敏,朱蓉,杜莉,等. 2010-2014 年上海市妊娠风险预警评估的回顾性分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7):1353-6.

(本文编辑:秦旭平)