

胎盘生长因子及其受体与双胎妊娠并发症关系的研究进展

王颖 综述 魏媛、赵扬玉 审校

(北京大学第三医院 妇产科,北京 100191)

【摘要】 胎盘生长因子(PIGF)可促进胎盘血管形成,促进滋养细胞增殖、分化与浸润,对胎盘生长进行调节。PIGF在正常妊娠胎盘形成和发育中起到重要作用,血管生成因子及抗血管生成因子的平衡对于胎儿、胎盘发育至关重要,一旦它们之间的平衡被打破,就会导致病理性妊娠。PIGF与双胎的多种并发症密切相关,如子痫前期、sIUGR、TTTS等。

【关键词】 胎盘生长因子;血管生长因子;双胎;胎儿生长受限;双胎输血综合征

【中图分类号】 R714.23 **【文献标识码】** A

胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)及其受体(fms-like tyrosine kinase receptor-1, Flt-1)对胎盘血管形成和生理性重铸、滋养细胞增殖分化和迁移浸润有调节作用,而双胎妊娠的常见并发症如子痫前期、双胎输血综合征、选择性胎儿生长受限等,均与胎盘结构和功能异常有关,近年来关于PIGF对双胎妊娠的影响也成为了新的研究热点,本文对近年来的研究进展进行综述如下。

1 PIGF及其受体的分类

1.1 PIGF的特点 PIGF的基因定位于14号染色体q24-q31区,是一种分子量为45~50kDa的分泌型二聚体糖蛋白,妊娠期主要表达于胎盘滋养细胞;此外,内皮细胞和上皮细胞也是PIGF的重要来源,某些肿瘤细胞及正常人体组织如心脏、肺、甲状腺、骨骼肌也能产生^[1]。PIGF隶属于血管内皮生长因子家族(VEGF),与VEGF家族的其他成员,如VEGF-A、VEGF-B等有高度同源性,约53%的氨基酸残基与VEGF-A相同,由于mRNA的剪切方式不同,PIGF有PIGF-1、PIGF-2、PIGF-3、PIGF-4这4种异构体,其中PIGF-2和PIGF-4具有较强

的与肝素结合的能力,主要与细胞膜基底膜或细胞外基质肝素结合。

1.2 PIGF的受体 VEGF的受体包括VEGFR-1(亦称Flt-1)、VEGFR-2(亦称KDR)、VEGFR-3、神经菌毛素(NRP-1)和NRP-2。与PIGF高度特异性结合的受体是Flt-1,PIGF与Flt-1结合后发生自磷酸化,通过有丝分裂原蛋白激酶激活途径(MAPKs)将激活信号传入细胞浆,发挥其生物学效应。Flt-1有一种特殊的亚型称作可溶性Flt-1(sFlt-1),sFlt-1通过与Flt-1竞争型结合VEGF-A、PIGF,从而起到抑制血管化的作用。当胎盘无法从母体血液中获得足够的氧,sFlt-1会大量地分泌到母体血液中,导致sFlt-1与VEGF和PIGF结合,内皮细胞NO的产生减少,使舒张血管的作用减弱,从而导致患者血压升高,使较多的血液流向胎盘^[2]。

1.3 PIGF在体内的表达与调节 PIGF的表达受氧浓度的调节,PIGF的浓度与滋养细胞氧分压呈正相关^[3],早期胎盘的发展是在相对缺氧的环境下进行的,随着胎盘发展至妊娠中期,绒毛间隙氧分压增加,PIGF的浓度也随之增加。有文献显示,孕早期摄入Vc可以减少氧化应激,改善胎盘滋养细胞侵蚀、子宫螺旋动脉重铸^[4],另外肿瘤坏死因子、白介素等细胞因子亦参与PIGF的调节^[5]。Nicholas^[6]对孕早期单胎的研究显示,PIGF与孕龄、种族、吸烟

等因素有关,与胎儿性别无关,并得出 PIGF 的浓度公式: $PIGF=10^{-[0.352+0.0136\times\text{孕龄(天)}+0.156(\text{非裔})+0.0902(\text{亚裔})+0.0714(\text{其他非白种人})+0.146(\text{吸烟者})]}$ 。

2 PIGF 与正常妊娠

2.1 PIGF 对胎盘形成的影响 PIGF 主要通过影响胎盘的血管形成和滋养细胞生长对胎盘形成进行调节。

2.1.1 胎盘血管形成 胎盘的血管形成开始于受孕后 21 天,妊娠初期(受孕后 35 天至 25 周)主要是分支血管形成,此时 VEGF-A、Flt-1 和 KDR 等促进血管形成而呈高表达,PIGF 低表达,Wilting^[7]的体外实验亦证实 VEGF-A、Flt-1 和 KDR 可以促进分支血管的生成。孕 25 周之后的胎盘血管形成逐渐被非分支血管形成所取代,此时 VEGF-A、KDR 逐渐下降,PIGF、Flt-1、sFlt-1 逐渐上升。随妊娠进展 VEGF 表达增加,到妊娠 16 周左右达高峰,之后表达逐渐下降;而 PIGF 随着妊娠进展其水平逐渐上升,在妊娠早期水平最低,妊娠中期(15 周后)开始大幅度升高,妊娠晚期(28~30 周)达高峰,之后明显下降^[8]。

2.1.2 滋养细胞的侵蚀力 PIGF 通过自分泌方式促进滋养细胞增殖分化,通过旁分泌方式调节胎盘血管形成和生理性重铸,同时还可对 VEGF-A 起到协同作用,显著提高其生物活性,促进胎盘血管发展,维持妊娠过程中胎盘正常的血供和功能,使其适应母体和胎儿发育的需要。Athanassiades 等^[9]发现 VEGF-A、PIGF 在过量的硫酸肝素蛋白聚糖的存在下,对正常绒毛外滋养细胞(EVT)具有刺激其增殖作用,但不影响其迁移和浸润特性,表明 PIGF 对滋养叶细胞功能有调节作用,并受滋养叶细胞局部微环境中硫酸肝素蛋白聚糖的调节。但也有人认为 PIGF 与 sFlt-1 结合后,通过诱发酪氨酸激酶磷酸化,有促进绒毛外滋养细胞浸润活性的作用。另外 Lash 等人^[10,11]的研究显示,VEGF-A、PIGF 仅仅提高了滋养细胞的活性,而对 EVT 的增殖和侵蚀力无影响。

2.2 PIGF 与双胎妊娠 与单胎妊娠相比,双胎妊

娠中 PIGF 的表达亦有其自身特点,PIGF 在双胎中的浓度较单胎升高,双胎妊娠 PIGF 的表达亦与绒毛膜性相关。Nicholas^[6]对 440 例双绒双胎、116 例单绒双胎及 607 例单胎的病例对照研究显示,与单胎妊娠相比,孕早期双胎妊娠的母血 PIGF 水平明显升高,双绒双胎升高 41%,单绒双胎升高 16%。Sanchez^[12]发现双胎在孕早期其抗血管生长因子 sFlt-1 及促血管生成因子 PIGF 水平均较单胎明显升高,sFlt-1 在采用辅助生殖技术(ART)的双胎中较自然双胎升高明显,PIGF 在 ART 双胎和自然双胎无统计学差异,两个因子在双绒双胎与单绒双胎间无统计学差异。双胎存在子痫前期、IUGR 等胎盘相关合并症的人群与无合并症的双胎相比,其 sFlt 明显升高,ART 的双胎中,以上差异更加显著。但也有资料显示^[13]双胎在孕期及产时的 sFlt-1、sFlt-1/PIGF 浓度均较单胎明显升高,双胎 PIGF 浓度较单胎明显减低,sFlt-1/PIGF 与胎盘的重量呈负相关,sFlt-1、PIGF 与胎盘的重量无相关性;单绒双胎在 sFlt-1、sFlt-1/PIGF 的浓度较双绒双胎明显升高。

3 PIGF 与双胎妊娠并发症

血管生成因子及抗血管生成因子的平衡对于胎儿、胎盘发育至关重要,一旦它们之间的平衡被打破,就会导致病理性妊娠。

3.1 子痫前期 双胎子痫前期的发病率较单胎明显升高,多数学者^[6]认为双胎子痫前期发病率升高与双胎胎盘较单胎体积增大,双胎妊娠子宫过度膨胀,进而胎盘缺血缺氧、血管内皮受损有关。对单胎的研究显示,PIGF 下降与重度子痫前期的发生明显相关^[14,15],PIGF、PIGF/sFlt-1 浓度下降与晚发重度子痫前期有关^[16],sFlt-1/PIGF 升高预测两周内发生子痫前期的风险增高,其敏感性 100%,特异性 98%~99%,当子痫前期的患者 sFlt-1/PIGF 升高时,提示母婴预后不良的风险增加^[17]。Faupel^[18]搜集了 49 例双胎妊娠病例,其中 31 例正常双胎,18 例子痫前期双胎,通过与单胎的病例对照研究显示,双胎并发子痫前期与双胎未发生子痫前期相比,母血中 sFlt-1、sFlt-1/PIGF 升高,PIGF 下降;发生子

痫前期的双胎与发生子痫前期的单胎相比,母血中 sFlt-1/PlGF 无明显区别;未发生子痫前期的双胎与正常单胎相比,其 sFlt-1、sFlt-1/PlGF 的水平升高,但是 PlGF 的浓度无明显区别。Svirsky^[15] 的结果显示:发生子痫前期的双胎其 PlGF 的水平是无合并症双胎的 66%,孕早期 PlGF 结合 PAPP-A、子宫动脉的 PI 值可以预测双胎子痫前期的发生。

3.2 选择性胎儿生长受限(sIUGR) 双胎发生 sIUGR 与胎盘分割比例不均,胎盘、脐带形态异常有关。在单胎胎儿生长受限的研究中,已有大量文献显示小于孕龄儿的母血中,PlGF 的浓度较正常组明显下降^[19],近期的研究亦显示在双胎中也存在 VEGF 减低、sFlt-1 升高与低出生体重相关^[15,20]。Nerea^[21] 的研究显示,双胎生长不一致组母血中 VEGF、VEGF/sFlt-1 的水平明显降低;小胎儿的 VEGF/sFlt-1 水平较大胎儿低,即生长不一致的双胎抗血管生成活性增强,小胎儿较大胎儿抗血管活性增强。母血 sFlt-1 随孕周增长呈线性增长,VEGF/sFlt-1 随孕周增长呈二次降低,VEGF 与孕周、胎盘、胎儿体重无相关性。脐血中以上指标均与胎盘、胎儿体重无相关性,在生长不一致的双胎中,脐动脉 VEGF 水平略有上升,但差异不显著。Yinon 等人^[22] 的资料则显示,sFlt-1 只在孕晚中期(21~28 周)明显升高,PlGF 在整个孕中期都明显降低,sFlt-1 在生长受限的胎儿明显高于正常的共存儿。

3.3 双胎输血综合征(TTTS) 众所周知,TTTS 的发生与胎盘的异常血管交通有关,但几乎所有单绒毛双羊双胎都存在血管交通,却只有 10%~15% 发展为 TTTS^[23],目前关于 TTTS 发生的分子学机制逐渐成为新的研究热点。有研究认为,TTTS 血管生成的活性减低^[24],TTTS 的母血中 sFlt-1 明显升高,PlGF 明显降低,sFlt-1 的浓度在孕晚中期 TTTS 的母血中明显高于 sIUGR 的母血水平^[22]。TTTS 与 sIUGR 相比,抗血管生成的程度更高,所以两者在发病机制方面存在差异,筛查母血中的血管生长因子水平,可能预示双胎发生 TTTS 与 sIUGR 的风险,但无相关文献证实。Fox^[25] 的结果显示,与无合并症的双胎相比,TTTS 母血中 VEGF-C

降低,sFlt-1/PlGF 升高,但是在晚期 TTTS(Ⅲ/Ⅳ期)母血中 sFlt-1/PlGF、Ang-2、VEGF-D 升高,且 VEGF-D 的浓度明显升高,即血管生成活性升高;与无合并症的双胎相比,TTTS 双胎羊水中 VEGF-C、VEGF-A、sFlt-1/PlGF 升高。TTTS 在胎儿镜激光治疗后母血 PlGF 下降,sFlt-1/PlGF 升高。

3.4 双胎之一胎死宫内 对单胎的研究显示,母血和羊水中 sFlt-1 的浓度与不明原因早产的胎儿死亡有一定关联,死胎组羊水 sFlt-1、sEng 浓度比正常妊娠组明显升高,死胎组母血 sFlt-1 浓度比正常妊娠妇女明显降低^[26],早孕期检测 PlGF 水平可以预测胎死宫内的发生^[27]。但 PlGF 与双胎胎死宫内的关系,目前仍缺乏相关文献数据。

综上所述,PlGF 可促进胎盘血管形成,促进滋养细胞增殖、分化与浸润,对胎盘生长进行调节,同时又受滋养细胞氧浓度的调节。PlGF 在正常妊娠胎盘形成和发育中起到重要作用,血管生成因子及抗血管生成因子的平衡对于胎儿、胎盘发育至关重要,一旦它们之间的平衡被打破,就会导致病理性妊娠。PlGF 与双胎的多种合并症有关,如子痫前期、sIUGR、TTTS 等,但以上文献多为小样本研究,PlGF 与双胎合并症的关系仍有待进一步大样本的研究,也对开创双胎合并症的分子学研究有一定的指导意义。

参 考 文 献

- [1] Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 10: 995-1002.
- [2] Autiero M, Lutun A, Tjwa M, et al. Placenta growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor 1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of antigenic and inflammatory disorders [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(7): 1356-1370.
- [3] Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, et al. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review [J]. Placenta, 2000, 21 Suppl A: S16-24.
- [4] Kawashima A, Sekizawa A, Koide K, et al. Vitamin C induces the reduction of oxidative stress and paradoxically stim-

- ulates the apoptotic gene expression in extravillous trophoblasts derived from first-trimester tissue[J]. *Reprod Sci*, 2015,7:783-790.
- [5] Selvaraj SK, Giri RK, Perelman N, et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytokines by placenta growth factor[J]. *Blood*, 2003, 4: 1515-1524.
- [6] Cowans NJ, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor levels in twin pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 13: 1260-1263.
- [7] Wilting J, Birkenhager R, Eichmann A, et al. VEGF121 induces proliferation of vascular endothelial cells and expression of flk-1 without affecting lymphatic vessels of chorioallantoic membrane[J]. *Dev Biol*, 1996, 1: 76-85.
- [8] Torry DS, Wang HS, Wang TH, et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 6 Pt 1: 1539-1544.
- [9] Athanassiades A, Lala PK. Role of placenta growth factor (PlGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness[J]. *Placenta*, 1998, 7: 465-473.
- [10] Lala PK. The effects of angiogenic growth factors on extravillous trophoblast invasion and motility[J]. *Placenta*, 2000, 5-6: 593-595.
- [11] Fitzpatrick TE, Lash GE, Yanaihara A, et al. Inhibition of breast carcinoma and trophoblast cell invasiveness by vascular endothelial growth factor[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 2: 247-255.
- [12] Sanchez O, Llorba E, Marsal G, et al. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies; relationship with assisted reproduction technology[J]. *Hum Reprod*, 2012, 2: 358-365.
- [13] Faupel-Badger JM, McElrath TF, Lauria M, et al. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 5: 631-636.
- [14] Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, et al. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 2: 417-422.
- [15] Svirsky R, Levinsohn-Tavor O, Feldman N, et al. First- and second-trimester maternal serum markers of pre-eclampsia in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 5: 560-564.
- [16] Soto E, Romero R, Kusanovic JP, et al. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 5: 498-507.
- [17] Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia[J]. *Circulation*, 2012, 7: 911-919.
- [18] Droge L, Herraiz I, Zeisler H, et al. Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 3: 286-293.
- [19] Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, et al. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 12: 1110-1115.
- [20] Orłowska K, Kowalska-Koprek U, Karowicz-Bilinska A. A comparative analysis of selected parameters of vascular angiogenesis in placentas from dizygotic twin pregnancies [J]. *Ginekol Pol*, 2013, 11: 938-943.
- [21] Ruiz-Sacedon N, Perales-Puchalt A, Borrás D, et al. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in concordant and discordant twin pregnancies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 9: 870-873.
- [22] Yinon Y, Ben ME, Berezowsky A, et al. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 2: 141.
- [23] Lutfi S, Allen VM, Fahey J, et al. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 6: 1289-1297.
- [24] Kusanovic JP RREJ. Twin to twin transfusion syndrome: an anti-angiogenic state? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198: e1-e8.
- [25] Fox CE, Lash GE, Pretlove SJ, et al. Maternal plasma and amniotic fluid angiogenic factors and their receptors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 6: 695-701.
- [26] Akolekar R, Machuca M, Mendes M, et al. Placental growth factor in prediction of stillbirths at 11-13 weeks [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(5): 618-623.
- [27] Aupont JE, Akolekar R, Illian A, et al. Prediction of stillbirth by placental growth factor at 19-24 weeks' gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(5): 631-635.

(收稿日期: 2016-11-22)

编辑: 宋文颖