

PlGF、sFlt-1、sFlt-1/PlGF 值对妊娠结局的预测价值分析

郭晓霞 林暄 张春雨 郭仲杰*

(广东药科大学附属第三医院 妇科, 广东 广州 510000)

【摘要】 目的 评估胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF), 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1(soluble fms like tyrosine kinase, sFlt-1), sFlt-1/PlGF 比值对妊娠结局的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月, 至广东药科大学附属第三医院就诊的 344 例患者纳入研究对象, 分别在孕 12 周、孕 16~20 周抽血检测子痫三项(PlGF、sFlt-1、sFlt-1/PlGF), 于 2020 年 6 月通过电话随访并记录妊娠结局、分娩方式、分娩孕周、新生儿体重及新生儿出生时 Apgar 评分。并收集这些患者的子痫三项检测结果, 并将其一一对应。我们将这些患者分为 3 组, 足月分娩组、早产组及流产组(孕 24 周前发生的流产), 采用 MedCalc 19.7.2 统计分析软件对数据进行分析。**结果** 3 组间的年龄有显著统计学意义($P < 0.01$); 孕早期检测 PlGF 对于流产有诊断价值[受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 曲线下面积(area under curve, AUC)=0.653, 95% CI: 0.600~0.703, $P=0.053$], 孕中期检测 PlGF 对于流产有诊断价值(ROC 曲线下面积 AUC=0.685, 95% CI: 0.613~0.751, $P=0.045$)。孕中期的 sFlt-1/PlGF 对于流产有诊断价值, 且诊断价值位于中等水平(ROC 曲线下面积 AUC=0.717, 95% CI: 0.646~0.780, $P=0.004$)。sFlt-1/PlGF 与新生儿体重呈现显著负相关($r^2=0.045$, $P=0.005$)。**结论** 产妇年龄的升高可能是不良妊娠结局(流产)的原因之一; 孕早期先兆子痫三项检测中 sFlt-1 和 sFlt-1/PlGF 对不良妊娠结局(流产)无显著诊断价值, PlGF 则具有潜在较好的诊断价值; 孕中期先兆子痫三项检测中 PlGF 以及 sFlt-1/PlGF 指标对不良妊娠结局(流产)有较好的诊断价值; 孕中期先兆子痫三项检测中 sFlt-1/PlGF 指标与新生儿体重有显著负相关关系。

【关键词】 sFlt-1; PlGF; sFlt-1/PlGF; 妊娠结局

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

Predictive value of PlGF, sFlt-1 and sFlt-1/PlGF ratio in pregnancy outcome

Guo Xiaoxia, Lin Xuan, Zhang Chunyu, Guo Zhongjie*

The Third Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

* Corresponding Author: Guo Zhongjie, E-mail: consult_dr_kwok@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive value of placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and the sFlt-1/PlGF ratio in pregnancy outcome. **Methods** From January 2019 to January 2020, 344 patients visiting the Affiliated Third Hospital of Guangdong Pharmaceutical University were enrolled. Blood samples were collected from each patient at 12 and 16-20 gestational weeks, respectively, to detect the three items of pre-eclampsia (PlGF, sFlt-1, and sFlt-1/PlGF ratio). In June 2020, the patients were followed up by telephone, and their pregnancy outcome, delivery mode,

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.02.004

通信作者: 郭仲杰, E-mail: consult_dr_kwok@163.com

基金项目: 四川省妇幼保健协会(2020YB09); 兰州大学第二医院 2019 年博士研究生培养专项基金(YJS-BD-17)

gestational weeks at delivery, new-born birth weight (NBW), and Apgar score of new-born at birth were recorded. The data were analysed using the MedCalc 19.7.2 statistical analysis software. **Results** The sFlt-1/PlGF ratio in the second trimester was of diagnostic efficacy for abortion, and the diagnostic efficacy was at an intermediate level (AUC = 0.717, 95% CI: 0.646 ~ 0.780, $P = 0.004$). **Conclusion** The detection of three items of pre-eclampsia in the second trimester, the PlGF and sFlt-1/PlGF indices show favourable diagnostic efficacy for the adverse pregnancy outcome (abortion).

【Key words】 sFlt-1; PlGF; sFlt-1/PlGF; 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]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(soluble fms like tyrosine kinase, sFlt-1)是一种具有酪氨酸激酶活性的糖蛋白,能够抑制 VEGF、PlGF 活性,加速血管内皮损伤,抑制血管新生^[4]。既往研究显示外周血 sFlt-1、PlGF 水平检测对子痫前期有一定评估价值,但其对流产的预测价值报道较少^[5]。本研究评估 sFlt-1、PlGF、sFlt-1/PlGF 对妊娠结局的预测价值进行了探讨,期望为临床防治不良妊娠结局提供理论支持,现将研究结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月因具有不良孕史(如生化妊娠、流产或者胎死宫内)至广东药科大学附属第三医院就诊的 344 例患者作为研究对象,根据分娩孕周划分为足月分娩组(>38 周分娩)、早产组(<37 周分娩)及流产组(发生于 24 周之前的胎儿丢失)。比较 3 组的 sFlt-1、PlGF、sFlt-1/PlGF 值,及 sFlt-1、PlGF、sFlt-1/PlGF 对流产的预测价值以及与新生儿体重的关系。

1.2 标本采集和检测 第一次的采血孕周为孕 12 周,第二次采血孕周为 16~20 周,外周血标本按要

求分离血清,采用电化学发光法检测入选受试者留存血清中 sFlt-1 和 PlGF(德国罗氏),通过计算得出 sFlt-1/PlGF。

1.3 观察指标 我们在 2020 年 6 月对这些患者进行了电话随访,追踪记录患者的妊娠结局、有无妊娠并发症(如妊娠糖尿病等)及产科并发症(胎膜早破)、新生儿出生体重、新生儿出生时的 Apgar 评分。

1.4 统计学处理 采用 MedCalc 19.7.2 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用方差分析或 LSD-t 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料的比较 根据妊娠结局分为 3 组,足月分娩组(>38 周分娩)、早产组(<37 周分娩)及流产组(发生于 24 周之前的胎儿丢失),早产组及流产组的年龄均比足月分娩组的高,差异有统计学意义($P < 0.05$),3 组的 sFlt-1、PlGF、sFlt-1/PlGF 值无差异,无统计学意义,详见表 1。

2.2 sFlt-1、PlGF 和 sFlt-1/PlGF 对不良妊娠结局的诊断价值 使用 MedCalc 19.7.2 软件进行受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析,诊断分组为妊娠结局正常组(足月分娩、早产)和妊娠结局异常组(流产)。

孕早期检测 PlGF 对不良妊娠结局有诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC) = 0.653, $P = 0.053$,截断值(critical value, CV) = 33.12;孕中期检测 PlGF、sFlt-1/PlGF 对不良妊娠结局有诊断价值(AUC = 0.685, $P = 0.045$, CV = 144.6; AUC = 0.717, $P = 0.004$, CV = 18.64),详见表 2、图 1。

表 1 组间一般资料的比较

项目	足月分娩组	早产组	流产组	F	P
第一次抽血(n=344)					
例数(例)	260	70	14		
年龄(岁)	31.75±4.86	33.94±4.59	32.93±6.33	5.420	0.005
sFlt-1 ₁ (pg/ml)	1912.16±784.38	2192.30±1714.26	1778.98±977.08	2.197	0.113
PlGF ₁ (pg/ml)	88.03±187.446	110.08±225.92	57.42±95.64	0.582	0.559
sFlt-1/PlGF ₁	49.85±36.98	51.90±59.09	64.77±46.43	0.834	0.435
第二次抽血(n=187)					
例数(例)	149	32	7		
年龄(岁)	31.87±4.65	33.42±3.57	31.33±8.12	1.526	0.220
sFlt-1 ₂ (pg/ml)	2125.00±1030.26	2210.57±1037.98	2740.17±1437.56	1.194	0.305
PlGF ₂ (pg/ml)	157.53±184.90	193.08±287.72	75.86±47.51	1.033	0.358
sFlt-1/PlGF ₂	27.23±38.23	45.50±91.82	62.37±70.02	2.845	0.061

表 2 sFlt-1、PlGF 及 sFlt-1/PlGF 的诊断价值

项目	CV	敏感性	特异性	漏诊率(%)	误诊率(%)	AUC	95% CI	P
第一次抽血								
sFlt-1 ₁	1540	57.14	64.85	42.86	35.15	0.578	0.524~0.631	0.397
PlGF ₁	33.12	71.43	63.03	28.57	36.97	0.653	0.600~0.703	0.053
sFlt-1/PlGF ₁	59.13	50.00	70.30	50.00	29.7	0.593	0.539~0.645	0.274
第二次抽血								
sFlt-1 ₂	1920	85.71	48.62	14.29	51.38	0.645	0.572~0.713	0.225
PlGF ₂	144.6	100.00	35.56	0.00	64.44	0.685	0.613~0.751	0.045
sFlt-1/PlGF ₂	18.64	100.00	48.89	0.00	51.11	0.717	0.646~0.780	0.004

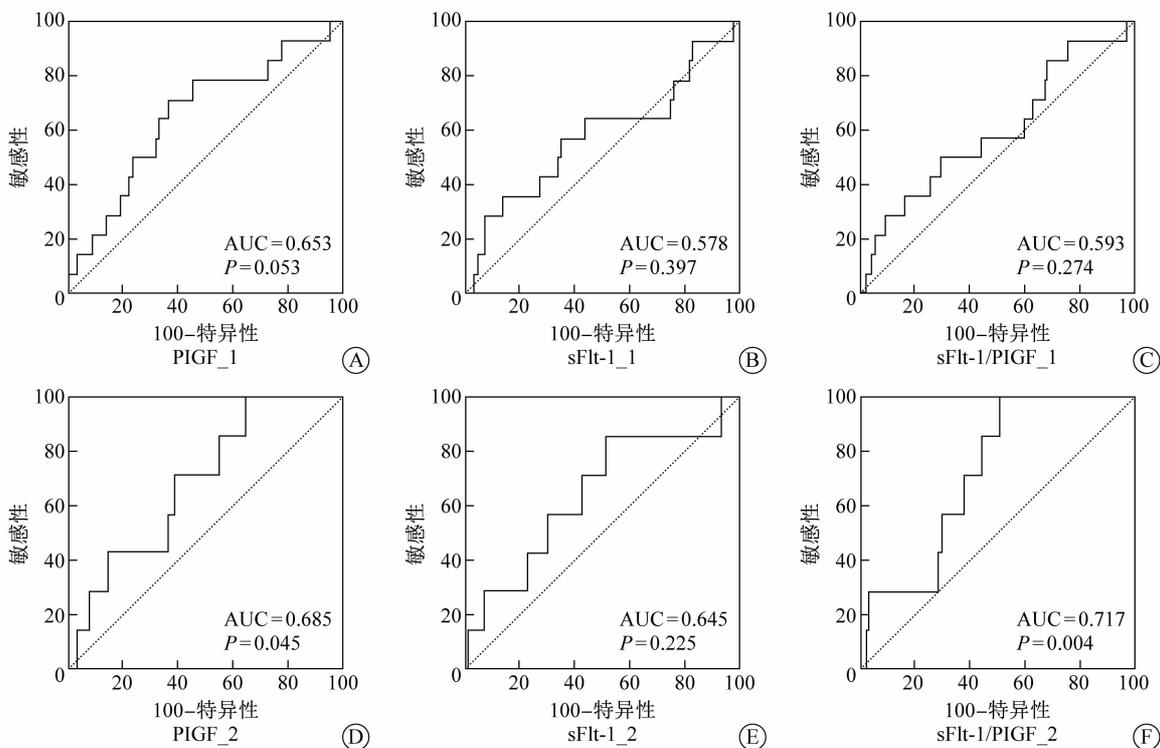


图 1 PlGF、sFlt-1、sFlt-1/PlGF 值的 ROC 曲线

A. PlGF₁ 的 ROC 曲线; B. sFlt-1₁ 的 ROC 曲线; C. sFlt-1/PlGF₁ 的 ROC 曲线;
D. PlGF₂ 的 ROC 曲线; E. sFlt-1₂ 的 ROC 曲线; F. sFlt-1/PlGF₂ 的 ROC 曲线。

2.3 sFlt-1、PlGF 和 sFlt-1/PlGF 与新生儿体重的相关性分析 sFlt-1/PlGF 与新生儿体重呈现显著

负相关($r^2=0.045, P=0.005$),见图 2。

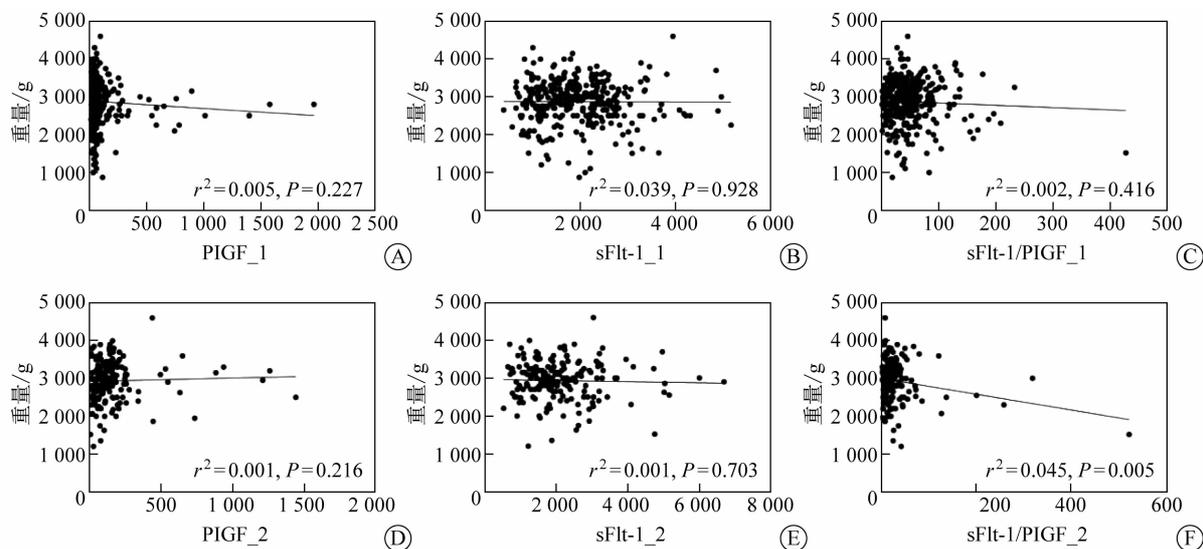


图 2 sFlt-1、PlGF 和 sFlt-1/PlGF 与婴儿体重的相关性分析

A. PlGF_1 与婴儿体重的相关性分析; B. sFlt-1_1 与婴儿体重的相关性分析; C. sFlt-1/PlGF_1 与婴儿体重的相关性分析; D. PlGF_2 与婴儿体重的相关性分析; E. sFlt-1_2 与婴儿体重的相关性分析; F. sFlt-1/PlGF_2 与婴儿体重的相关性分析。

3 讨论

3.1 异常胎盘发展与不良妊娠 胎盘是孕期连接母体与胎儿的枢纽,也是母体输送氧气及营养物质以维持胎儿宫内活动的重要器官,当胎盘发生功能不全时可影响营养物质和氧气的运输而引起胎儿内分泌、代谢状态及生长发育等的改变^[6,7]。然而胎盘在孕期的重要作用常被忽视,其功能是学者们迄今掌握信息量最少的器官之一^[8]。

胎盘病理损伤时会发生的不良妊娠结局有子痫前期、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、早产、死胎等;胎盘损伤导致的不良妊娠结局有:与母体相关的妊娠期高血压、子痫前期及与胎儿相关的先天性心脏病(congenital heart diseases, CHD)、脑损伤、早产、FGR、死胎、新生儿呼吸窘迫征、早产儿视网膜病等^[9]。

3.2 胎盘生长因子与胎盘发育 PlGF 主要由胎盘合体滋养细胞分泌,促进滋养细胞增殖、活化;PlGF 也可在绒毛间质内皮细胞中丰富表达,对促进新生血管形成分枝、非分枝血管形成及建立有效的胎儿胎盘血管网有重要的作用^[10]。研究表明,PlGF 可

刺激滋养细胞 DNA 合成,从而促进滋养细胞增殖分化。而且 PlGF 能刺激内皮细胞的增殖与迁移,抑制内皮细胞凋亡,同时也可增强血管的通透性,从而维持胎盘血管的生成和生长,在胎盘血管网络形成中起着重要作用,与胎儿的正常生长发育密切相关。故 PlGF 的分泌异常可能跟不良妊娠结局(如异位妊娠、先兆流产、唐氏综合征、先兆子痫、FGR)以及妊娠相关并发症相关^[11]。

3.3 PlGF 与不良妊娠结局的关系 正常妊娠时,在胎盘形成早期,滋养细胞侵入子宫螺旋小动脉,促进胎盘血管增殖、重铸,从而促进胚胎的正常发育。所以胎盘血管的生长发育对于正常妊娠的维持是非常关键的,胎盘血管的增殖受促血管增殖因子和抑血管增殖因子双重调控,是一种动态平衡状态,一旦这种平衡被打破都将导致流产等不良妊娠结局的发生。

研究显示在早期流产中,胎盘破膜界面的发育严重受损,导致母体的血液持续在胎盘内流动,以及主要的氧化应激引起的组织变性^[12-14]。在超过 2/3 的流产病例中,解剖学证据表明胎盘有缺陷,子宫内膜的细胞滋养细胞侵袭减少,转化减少和螺旋动脉不完全堵塞^[15-18]。

众多文献显示,胎盘血管增殖异常导致血管功能不全与自然流产的发生密切相关^[19]。正常妊娠时,在胎盘的滋养细胞、绒毛间质、绒毛血管等部位均有 PIGF 表达。PIGF 不仅能促进滋养细胞增殖、分化,诱导内皮细胞增殖、迁移、激活,促进血管生成,同时有抗内皮细胞凋亡,阻止滋养细胞凋亡,保证胎儿胎盘血管网络形成,促进胚胎正常发育的作用。PIGF 在不明原因流产患者绒毛和蜕膜组织中表达水平明显降低,而其抑制物 sFlt-1 表达水平明显升高,同时与药物流产患者中表达水平一致,提示 PIGF 和 sFlt-1 可能参与了自然流产的发生,且 PIGF 表达降低导致滋养细胞浸润能力下降,绒毛血管增殖不良,胎盘血管生长发育受阻,胎盘缺血、缺氧,其转运氧及营养物质能力下降,胚胎生长发育异常,继而导致流产发生^[20]。

流产是妊娠期常见的并发症,2/3 的流产的发生被认为与胎盘血管发育不良有关,胎盘血供氧供不足,绒毛组织和滋养层细胞受损,从而导致了流产的发生。PIGF 与胎盘血管形成密切相关,这提示 PIGF 对于先兆流产的预测可能有一定的意义。Muttukrishna^[14]的研究发现,孕妇血清中 sFlt-1 和 PIGF 水平可作为预测难免流产的一个敏感指标。Patrelli 等的研究也同样提示与生理妊娠相比,PIGF 在自发流产和先兆流产中显著降低,差别有统计学意义($P < 0.0001$)。Daponte 等^[20]的研究也认为 sFlt-1 联合 PIGF 不但可区分正常妊娠和与失败妊娠(流产和异位妊娠,而且也可用来进一步区分流产和异位妊娠。

3.4 PIGF 预测不良妊娠结局的价值 本研究结果提示孕 12 周检测 PIGF 水平对流产有诊断价值,ROC 曲线分析显示,得出 AUC 值为 0.653,得出最佳截断值为 33.12,用于诊断流产的临界值,本研究发现孕 16~20 周检测 PIGF 水平对流产的诊断价值位于中等水平,ROC 曲线分析得出,AUC 值为 0.685,得出最佳截断值为 144.6,用于诊断流产的临界值。

本研究从实验室的检测方面,进一步证实了 PIGF 可能参与了自然流产的发生,而且这个指标有望成为提示发生流产的生物标记物,孕中期检测

PIGF 比孕早期检测 PIGF 诊断价值高,因此临床上可以选择在孕中期进行检测 PIGF 水平,及早做到流产的筛查和防治,避免不良妊娠的发生。本研究与先前的文献报道一致。

3.5 sFlt-1/PIGF 比值预测不良妊娠结局的价值 本研究发现中孕期 sFlt-1/PIGF 比值对流产有较好的诊断价值,ROC 曲线分析显示,得出 ROC 曲线下面积(AUC)值为 0.717,得出最佳截断值为 18.64,比 PIGF 的诊断价值要高,本研究提示中孕期的 sFlt-1/PIGF 对于流产的预测价值较高。本研究发现中孕期 sFlt-1/PIGF 比值与新生儿体重呈显著的负相关,则提示 sFlt-1/PIGF 与胎儿的结局有显著的关联,随着 sFlt-1/PIGF 比值升高,则新生儿体重会降低,出现小于胎龄儿的可能性更大。

本研究中 3 组的一般资料比较,年龄存在统计学显著差异,早产和流产组的年龄比足月分娩组的年龄高,提示产妇年龄的提高可能是不良妊娠结局(流产)的原因之一。3 组间的 sFlt-1、PIGF 和 sFlt-1/PIGF 无统计学差异,说明 sFlt-1、PIGF、sFlt-1/PIGF 与妊娠结局无显著关联。孕中期 sFlt-1/PIGF 的组间差异有显著的趋势,扩大样本量,推测会得到显著差异的结果。未来可着重多收集孕中期的 sFlt-1/PIGF 比值数据,再结合妊娠结局进行分析。从目前的数据来看,不能单一通过 sFlt-1、PIGF、sFlt-1/PIGF 子痫三项生化指标来预测不良妊娠结局,还要综合考虑母体、环境、遗传、孕期治疗干预措施等因素。本实验的不足之处在于各组的例数相差较大,而且我们早期对胎盘因子低的进行了肝素抗凝治疗,这些对结果造成一定的偏倚,未来可对各组的例数进行相应的调整,并且对妊娠结局影响的因素进行严格控制后,进行进一步的研究,以得出更加有力的证据。

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, 2013:64-68.
- [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): 25-28.
- [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] 贾冬丽,方丽丽,司晓辉. 血清血小板衍生生长因子-B、胎盘生长因子和可溶性Fms样酪氨酸激酶1水平检测在预测子痫前期发生中的意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(4): 685-688.
- [5] 林楠,陈慧,吴小盈,等. 可溶性fms样酪氨酸激酶1与胎盘生长因子的比值用于前瞻性预测子痫前期的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 4(5): 852-856.
- [6] REDLINER W. Classification of placental lesions [J]. *Am J ObstetGynecol*, 2015, 213(4 Suppl): S21-28.
- [7] ROESCHER AM, TIMMER A, ERWICH JJ, et al. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89419.
- [8] GUTTMACHER AE, MADDOX YT, SPONG CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time [J]. *Placenta*, 2014, 35(5): 303-304.
- [9] 赵静,邓学东. 不良妊娠结局胎盘影像学评价及病理研究进展[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(2): 101-106.
- [10] 匡德凤,华绍芳. 胎盘生长因子在高危妊娠中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(3): 293-296.
- [11] 郭芳芳,杨洁霞. 胎盘生长因子与妊娠关系的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(36): 6173-6175.
- [12] JAUNIAUX E, HEMPSTOCK J, GREENWOLD N, et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancy [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162: 115-125.
- [13] BURTON GJ, WOODS AW, JAUNIAUX E, et al. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy [J]. *Placenta*, 2009, 30: 473-482.
- [14] MUTTUKRISHNA S, SURI S, GROOME NP, et al. Relationships between TGFb proteins and oxygen concentrations inside the first trimester human gestational sac [J]. *PLoS ONE*, 2008, 31: e2302.
- [15] HUSTIN J, JAUNIAUX E, SCHAAPS JP. Histological study of the materno embryonic interface in spontaneous abortion [J]. *Placenta*, 1990, 11: 477-486.
- [16] JAUNIAUX E, HUSTIN J. Histological examination of first trimester spontaneous abortions: The impact of materno-embryonic interface features [J]. *Histopathol*, 1992, 21: 409-414.
- [17] JAUNIAUX E, ZAIDI J, JURKOVIC D, et al. Comparison of colour Doppler features and pathologic findings in complicated early pregnancy [J]. *Hum Reprod*, 1994, 9: 2432-2437.
- [18] JAUNIAUX E, BURTON GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss [J]. *Placenta*, 2005, 26: 114-123.
- [19] NEJABATI HR, LATIFI Z, GHASEMNEJAD T, et al. Placental growth factor (PIGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(9): 668-674.
- [20] DAPONTE A, POURNARAS S, POLYZOS NP, et al. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and serum placental growth factor (PIGF) as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): E1444-E1451.

(收稿日期:2021-07-13)

编辑:宋文颖