

“血清 sFlt1、sEng 及 PIGF 水平预测高风险孕妇发生子痫前期”点评

刘丹

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200040)

1 原文摘要

Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt1), Endoglin and Placental Growth Factor (PIGF) in Preeclampsia among High Risk Pregnancies Robert W Powers, et al.

Abstract Background: Differences in circulating concentrations of antiangiogenic factors sFlt1 and soluble endoglin (sEng) and the pro-angiogenic growth factor PIGF are reported to precede the onset of preeclampsia weeks to months in low-risk pregnant women. The objective of this study was to investigate whether similar changes can be detected in pregnant women at high-risk to develop the syndrome.

Methods This study is a secondary analysis of the NICHD MFMU trial of aspirin to prevent preeclampsia in high-risk pregnancies. Serum samples were available from 194 women with pre-existing diabetes, 313 with chronic hypertension, 234 with multifetal gestation, and 252 with a history of preeclampsia in a previous pregnancy. Samples collected across pregnancy were analyzed in a blinded fashion for sFlt1, sEng and PIGF.

Results The odds of developing preeclampsia were significantly increased among women with multiple fetuses for each 2-fold elevation in sFlt1, sEng and the ratio of angiogenic factors (e. g. OR 2. 18, 95% CI 1. 46-3. 32), and significantly decreased for each 2-fold elevation in circulating

PIGF (OR 0. 50, 95% CI 0. 30-0. 82) between 7 and 26 weeks' gestation. Cross-sectional analysis of the angiogenic factors across gestation showed significant differences during the third trimester in women who develop preeclampsia compared with appropriate controls in all high-risk groups. However, when data were examined in relation to the gestational week when preeclampsia was diagnosed only sFlt1 was significantly higher 2 to 5 weeks before the clinical onset of preeclampsia and only in women with previous preeclampsia.

Conclusions The pattern of elevated concentrations of sFlt1 and sEng, and low PIGF in high-risk pregnant subjects who develop preeclampsia is similar to that reported in low-risk pregnant women. However, differences in these factors among high-risk women who do and do not develop preeclampsia are modest, and do not appear to be clinically useful predictors in these high-risk pregnant women.

2 论文核心内容及点评

该论文发表在《PLoS ONE》杂志 2010 年 10 月第 5 卷第 10 期 e13263 上。该文主要研究子痫前期高风险孕妇(包括孕前患慢性高血压、孕前患糖尿病、多胎妊娠及既往有子痫前期史孕妇)血清中与血管生成相关的生化指标(sFlt1、sEng 和 PIGF)预测发生子痫前期的价值,主要内容如下。

子痫前期是妊娠期特有的疾病,在全世界的发病率为 5%,是孕产妇和围生儿病率及死亡率的主

要原因。从2003年开始,有大量研究指出与血管生成相关的血清学指标可能参与子痫前期的发病过程,并可能成为有效的预测指标。目前研究的与血管生成相关的血清学指标包括可溶性类 fms 酪氨酸激酶 1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1, sFlt1)、可溶性内皮糖蛋白 (Soluble Endoglin, sEng)和胎盘生长因子 (Placental Growth Factor, PlGF)等。目前认为孕前患慢性高血压、患糖尿病、多胎妊娠及既往有子痫前期史的孕妇产前发生子痫前期的发生率较正常妊娠孕妇高 3~5 倍,因此这些孕妇被称为子痫前期高风险孕妇。既往研究表明血清 sFlt1、sEng 和 PlGF 水平可作为子痫前期的预测指标,但是研究对象仅局限于子痫前期低风险孕妇。由于子痫前期的发生机制尚不明确,目前认为子痫前期的发病机制是多样的,因此还需要进一步探索高风险孕妇血清 sFlt1、sEng 和 PlGF 水平预测子痫前期的价值。

本文为二次研究,研究对象为母胎医学研究中心储存的血液样本,这些样本采自 1991 年 5 月~1995 年 6 月期间入选上次研究的孕妇血液,本次研究入选样本共 2 599 例血样,来自 993 位孕妇(糖尿病, $n=194$; 慢性高血压, $n=313$; 多胎妊娠, $n=234$; 既往子痫前期史, $n=252$; 每位孕妇仅患一种疾病)。根据最终是否发生子痫前期将患各种疾病的孕妇分为对照组和子痫前期组。对照组和子痫前期组孕妇在年龄、入选孕周、体重指数、吸烟等方面均无统计学差异(具体数据未给出)。血样包括三个时期:入选时(孕 7~26 周,且无子痫前期临床表现);孕 24~28 周;孕 34~38 周(每位孕妇必须有入选时血样,可以缺失后两次血样)。用 ELISA 法测定血清 sFlt1、sEng 和 PlGF 水平。

文中分别比较了 4 种疾病入选时血清标志物水平与子痫前期发生的关系(表 1~4),结果显示:四个高风险组相比,仅多胎妊娠组母亲血清中 sFlt1、sEng 和 sFlt1 + sEng/PlGF 水平有显著升高,其 OR 值升高超过 2 倍;仅多胎妊娠组和糖尿病组母亲血清 PlGF 水平有显著降低,其 OR 值降低 50% 左右;此外糖尿病组母亲血清 sEng 和 sFlt1 +

sEng/PlGF 水平有升高,其 OR 值升高超过 60%;慢性高血压组母亲血清 sEng 水平有升高,OR 值升高超过 60%。

表 1 糖尿病入选时血清标志物对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 ($n=148$)	子痫前期 组($n=46$)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1(ng/ml)	3.60±2.02	3.75±2.33	0.98[0.63,1.53]
sEng(ng/ml)	5.31±1.58	5.75±2.29	1.66[0.70,3.92]
PlGF(pg/ml)	151.14±144.55	156.74±147.51	0.59[0.36,0.95]
sFlt1+sEng/PlGF	124.94±135.34	124.36±111.64	1.61[1.07,2.48]

表 2 慢性高血压入选时血清标志物对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 ($n=235$)	子痫前期 组($n=78$)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1(ng/ml)	3.68±3.66	3.83±2.91	1.16[0.83,1.63]
sEng(ng/ml)	5.58±5.73	6.05±3.60	1.60[1.01,2.57]
PlGF(pg/ml)	222.54±236.67	191.61±154.19	0.96[0.71,1.29]
sFlt1+sEng/PlGF	96.65±214.75	123.71±216.91	1.13[0.90,1.47]

表 3 多胎妊娠入选时血清标志物对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 ($n=195$)	子痫前期 组($n=39$)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1(ng/ml)	5.95±2.47	7.33±5.42	2.07[1.15,3.89]
sEng(ng/ml)	7.04±2.70	8.54±4.50	2.98[1.44,6.36]
PlGF(pg/ml)	554.73±388.10	386.10±318.17	0.50[0.30,0.82]
sFlt1+sEng/PlGF	40.37±43.20	75.31±67.62	2.18[1.46,3.32]

表 4 既往有子痫前期史入选时血清标志物对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 ($n=202$)	子痫前期 组($n=50$)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1(ng/ml)	3.32±1.84	3.16±1.72	0.96[0.61,1.52]
sEng(ng/ml)	5.52±4.93	5.60±2.71	1.41[0.80,2.46]
PlGF(pg/ml)	231.58±218.94	191.35±159.20	0.93[0.67,1.36]
sFlt1+sEng/PlGF	100.70±207.02	122.37±186.63	1.15[0.83,1.56]

注:数据结果表示采用:均值±SD;OR 值的校正是根据年龄、孕周、种族、吸烟、体重指数和阿司匹林治疗等因素校正;均引自原文 (doi:10.1371/journal.pone.0013263.t002)。

文中还计算了 4 种疾病组各指标第二次检测与入选时检测的血清学水平改变,并比较了变化水平与子痫前期发生的关系(表 5~8),结果显示:四个高风险组相比,多胎妊娠组和有子痫前期史组母亲血清中 sFlt1 水平有显著升高,其 OR 值升高超过 1 倍;糖尿病组和多胎妊娠组母亲血清 sEng 和 sFlt1 + sEng/PlGF 有显著升高,其 OR 值升高超过 1 倍。

此外,文中还讨论了各疾病组 sFlt1(图 1)、sEng(图 2)和 PlGF(图 3)血清浓度水平随孕周的变化情况,结果显示:糖尿病组仅血清 sEng 在孕 26~30 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异(P

=0.01)。慢性高血压组血清 sFlt1、sEng 在孕 26~30 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异(P 均<0.001)。既往子痫前期史妊娠组 sFlt1 在孕 36 周~足月时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异($P=0.05$);sEng 在孕 26~30 周、31~35 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异(P 均<0.01);PIGF 在孕 31~35 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异($P<0.01$)。

度,子痫前期组和对照组有显著差异(P 均<0.01)。既往子痫前期史妊娠组 sFlt1 在孕 36 周~足月时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异($P=0.05$);sEng 在孕 26~30 周、31~35 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异(P 均<0.01);PIGF 在孕 31~35 周时的浓度,子痫前期组和对照组有显著差异($P<0.01$)。

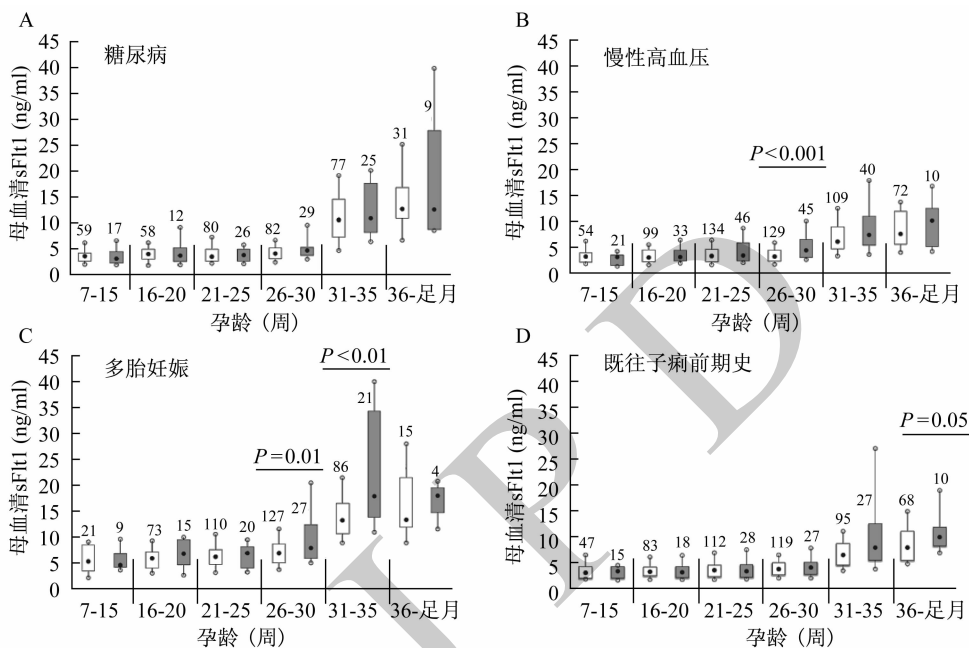


图1 糖尿病(A)、慢性高血压(B)、多胎妊娠(C)、既往子痫前期史(D)孕妇血清 sFlt1 浓度随孕周的变化

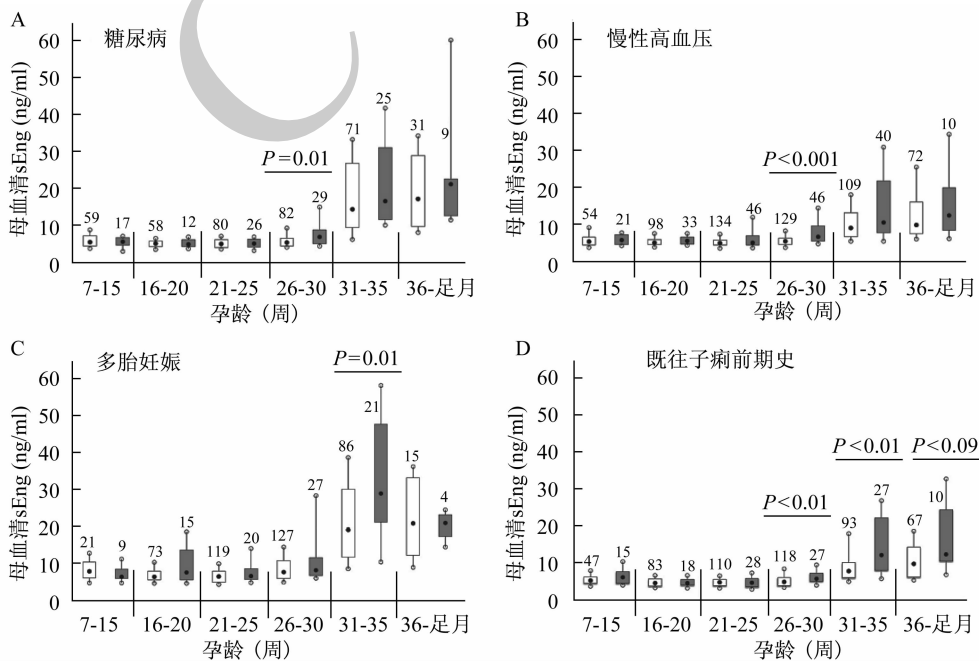


图2 糖尿病(A)、慢性高血压(B)、多胎妊娠(C)、既往子痫前期史(D)孕妇血清 sEng 浓度随孕周的变化

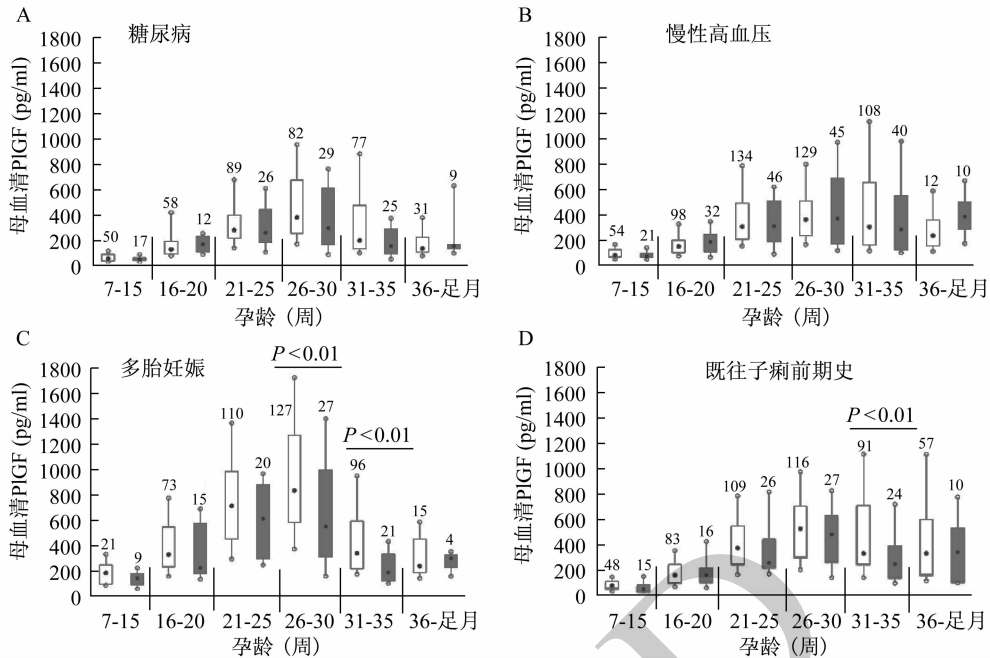


图3 糖尿病(A)、慢性高血压(B)、多胎妊娠(C)、既往子痫前期史(D)孕妇血清 PIGF 浓度随孕周的变化

最后,文中讨论了各疾病组 sFlt1、sEng 和 PIGF 血清浓度在子痫前期症状出现前的浓度变化。结果显示:糖尿病组和多胎妊娠组中,子痫前期发生组在临床症状出现前血清 sFlt1、sEng 和 PIGf 水平与对照组无显著差别。慢性高血压组中,子痫前期发生组在临床症状出现前 18 周及以前血清 sEng 水平与对照组有显著差别($P < 0.05$);子痫前期发生组在临床症状出现前 6~9 周血清 PIGF 水平与对照组有显著差别($P = 0.01$)。既往有子痫前期史的妊娠中,子痫前期发生组在临床症状出现前 2~5 周及 0~1 周血清 sFlt1 水平与对照组有显著差别(P 分别为 0.03、0.02)。

实验结果显示高风险孕妇中,子痫前期组血清 sFlt1、sEng 和 PIGF 水平的变化形式同既往研究的低风险孕妇相同,均为子痫前期组血清 sFlt1、sEng 水平较对照组升高、血清 PIGF 水平较对照组降低,但是变化幅度比低风险组低,有统计学差异,但仅有轻微程度的变化。另外,糖尿病、慢性高血压、多胎妊娠和既往子痫前期史孕妇的 3 种血清学指标变化幅度和时期都不相同,对子痫前期发生的相对危险度也各不相同。作者认为子痫前期的发病机制是多种多样的,胎盘血管重铸平衡破坏是目前研究的热

点病因机制,与血管生成相关的血清学指标也成为了预测子痫前期的热点研究因子,本研究结果显示研究血清学因子可用来探索子痫前期的病机,但尚不具有临床价值。

表5 糖尿病第二次检测与入选时检测的血清学水平变化对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 (n=130)	子痫前期 组(n=37)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1 浓度差 值(ng/ml)	0.04±0.17	0.07±0.57	1.14[0.34,4.84]
sEng 浓度差 值(ng/ml)	0.08±0.23	0.27±0.44	4.58[1.31,17.5]
PIGF 浓度差 值(pg/ml)	33.88±38.92	33.09±57.49	0.99[0.90,1.08]
sFlt1+sEng/PIGF 浓度差值	-8.39±12.21	0.33±25.01	1.1.[1.04,1.19]

表6 慢性高血压第二次检测与入选时检测的血清学水平变化对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 (n=235)	子痫前期 组(n=78)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1 浓度差 值(ng/ml)	0.07±1.04	0.25±0.49	1.62[0.94,3.02]
sEng 浓度差 值(ng/ml)	0.70±7.01	0.49±1.24	0.99[0.84,1.05]
PIGF 浓度差 值(pg/ml)	32.88±63.28	28.97±43.72	0.98[0.90,1.04]
sFlt1+sEng/PIGF 浓度差值	-0.54±68.50	12.76±65.88	1.01[0.99,1.02]

表 7 多胎妊娠第二次检测与入选时检测的血清学水平变化对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 (n=195)	子痫前期 组(n=39)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt 浓度差 值(ng/ml)	0.15±0.49	0.48±0.81	4.91[1.95,16.1]
sEng 浓度差 值(ng/ml)	0.27±0.59	0.75±1.39	2.82[1.51,5.77]
PlGF 浓度差 值(pg/ml)	54.45±114.54	24.15±77.87	0.95[0.90,1.00]
sFlt1+sEng/PlGF 浓度差值	-1.23±6.90	5.52±20.29	1.10[1.05,1.17]

表 8 既往有子痫前期史第二次检测与入选时检测的血清学水平变化对发生子痫前期的相对危险度(OR 值)

	对照组 (n=202)	子痫前期 组(n=50)	校正后的 OR 值 [95%可信区间]
sFlt1 浓度差 值(ng/ml)	0.07±0.28	0.27±1.02	2.58[1.14,9.06]
sEng 浓度差 值(ng/ml)	0.06±0.54	0.23±1.21	1.48[0.91,2.62]
PlGF 浓度差 值(pg/ml)	44.18±55.16	33.13±31.13	0.98[0.87,1.08]
sFlt1+sEng/PlGF 浓度差值	-6.70±46.77	-1.99±55.61	1.01[0.99,1.02]

注:数据结果表示采用:均值±SD;OR 值的校正是根据第一次测量值、年龄、孕周、种族、吸烟、体重指数和阿司匹林治疗等因素校正;均引自原文(doi:10.1371/journal.pone.0013263.t001)。

评论:子痫前期的预测一直是近年来科学家研究的热点。自从 2003 年 Maynard 等发现子痫前期胎盘 sFlt1 过量表达之后,与血管生成相关血清学指标(sFlt1、sEng、PlGF)成为了子痫前期预测指标研究的焦点。这些指标在妊娠早期便可出现,且检测方法简单,在子痫前期和对照组间有显著差异。既往子痫前期预测的研究设计大多是针对单一的,排除慢性疾病的妊娠,缺乏对子痫前期高风险孕妇

即合并多种可引发子痫前期的疾病的预测研究。本文以这些孕妇作为研究对象,研究了孕前患糖尿病、慢性高血压、多胎妊娠和既往有子痫前期孕妇其血清学指标预测子痫前期的效用。实验结果显示 sFlt1、sEng、PlGF 等血清学指标对高风险孕妇子痫前期发生的病机有帮助,但尚不足以成为临床证据。本文提示我们在考虑子痫前期的预测指标时,应考虑到子痫前期的发病机制多种多样,各种妊娠合并症对妊娠的影响也多种多样,如本实验中在多胎妊娠组中血清学指标变化对子痫前期的相对危险度较高,但在既往子痫前期史的孕妇组中没有显著关系;各种妊娠合并症对血清学指标有显著性变化的出现时机也有影响,多胎妊娠组 sFlt1 出现显著变化的时间就早于既往子痫前期史组。因此,根据孕妇合并疾病的不同,预测指标的临床价值和预测时期也有不同。本文还提示孕妇合并疾病的不同,会导致发生子痫前期的病理机制不同,研究各预测指标的同时应深入研究子痫前期的发病机制,准确有效地子痫前期临床预测指标应该是与各种机制对应的生化分子联合诊断。

更多原文信息请参考原文: Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, et al. "Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies." Plos One, 2010, 5 (10): e13263.