

子痫前期血清生化预测标记物的研究进展

张文琴¹ 马竞² 马端³

(1. 上海市闵行区妇幼保健院, 上海 201102; 2. 深圳市宝安妇幼保健院, 广东 深圳 518133;

3. 复旦大学出生缺陷研究中心, 上海 200032)

【中图分类号】R714.256

【文献标识码】A

子痫前期(preeclampsia, PE)是最严重的妊娠并发症之一,全球大约有850万孕妇为PE患者,发病率为3%~8%^[1]。PE会引起约18%孕妇死亡和多达40%胎儿死亡^[1]。目前,PE仍然缺乏安全有效的治疗方法以及可靠的早期诊断或预测手段。

PE曾被称为“理论疾病”,早在3000年前的古埃及就有学者将它描述为与妊娠相关的疾病。该病的进展包括2个阶段,第一阶段的主要特征为胎盘的形成发生改变^[1];在胎盘的形成过程中,绒毛外滋养细胞侵入子宫螺旋状动脉肌层不足,胎儿血流供给受限,从而导致有四分之一的PE患者发生胎儿宫内生长受限(IUGR),氧化应激进一步加剧胎盘局部缺血,引起血流灌注不足、炎症、细胞凋亡和结构损伤^[2-4];第二阶段出现多系统临床表现,如在孕20周之后出现高血压和蛋白尿,随着病程的进展,部分患者都发生脑部血管痉挛和脑水肿,严重者发生癫痫,称之为子痫。

过去10年中,基因组学、蛋白质组学和代谢组学在PE的临床研究中得到应用,发现了一些与PE相关的肾功能、胎盘、血管内皮细胞、代谢、氧化应激、溶血和炎症标记物,且大多数可在母血中检测到,因此可以作为预测和诊断PE的候选标记物。

母体的一些临床特征也是PE的高危因素,其中最重要的是种族、年龄、分娩状态、多胎妊娠和PE病史。除此之外,部分系统疾病也会增加罹患PE的风险,如肥胖、糖尿病、原发性高血压、肾病、抗磷脂综合征和特定的自身免疫性疾病。然而,这些因素单独或者联合都不能完全预测PE,它们的联合预测准确率只有30%^[5],几乎没有一个生化标记物可以单独预测和(或)诊断PE,且同时具备特异性和敏

感性。若在运算法则中加入临床指标,如多普勒超声和临床风险因子,可以在保证较低假阳性率的基础上增加预测率。本综述将按照妊娠早、中、晚期顺序描述最有希望来预测和诊断PE的生化标记物。

1 预测性生化标记物

PAPP-A、PLGF和HbF/A1M联合是孕早期最有潜力的预测性生化标记物。

1.1 妊娠相关蛋白A(PAPP-A) PAPP-A是胎盘合成的糖蛋白。在整个妊娠期间,它在母体血浆中的浓度不断增加。胎儿染色体正常时,孕期PAPP-A水平减低会增加PE和IUGR的患病风险,以及胎儿为小于胎龄儿(SGA)和早产的可能性^[6,7]。

尽管PAPP-A是公认的预测和诊断PE的生化标记物,但独立的预测率只有10%~20%^[8,9]。如果联合多普勒超声,它就是一个强大预测生化标记物,在假阳性率5%时的预测率可以达到70%^[10]。

1.2 胎儿血红蛋白(HbF)和 $\alpha 1$ -微球蛋白(A1M) PE患者胎盘组织中HbF mRNA水平增加,胎盘血流中也有游离的HbF蛋白^[11]。血红蛋白能够损坏和分裂细胞膜,抑制一氧化氮(NO)活性,使血管收缩。最近发现A1M可以限制和降解血红蛋白,具有游离基清除剂的特性^[12]。血红蛋白、血红素和ROS可以上调A1M在肝脏和胎盘细胞中的表达^[13]。

关于母体血清/血浆中HbF和A1M的浓度作为PE预测性和诊断性的标记物在小样本单中心研究中取得良好结果^[2,14]。对96名孕妇的研究显示,最终出现PE的患者其血清中HbF和A1M浓度在

孕10~16周显著增高,假阳性率为5%时的预测率是69%,最高的预测率为90%,但此时的假阳性率为23%^[2]。血浆中HbF和成人血红蛋白(HbA)的浓度与PE孕妇的血压也是显著相关的,但仍需要大样本和多中心研究的验证^[14]。

1.3 胎盘蛋白13(PP13) PP13由滋养细胞产生,是凝集素家族的一员,参与了胎盘的形。正常妊娠过程中,血清PP13的浓度随孕周的增加而增加。研究显示孕早期PP13浓度的减低与PE的发生有关^[14,15]。PP13作为独立的生化标记物,在假阳性率为5%~10%时,预测率分别为37.5%和69%。如果联合多普勒超声搏动指数(PI),假阳性率为10%时的预测率上升到71%^[15]。

PP13也可与PAPP-A一起作为筛查标记物。Stamatopoulou等^[16]研究了499名孕妇(其中47名PE患者),分析妊娠征患者和怀有SGA胎儿的孕妇在孕11~13⁺6周PP13和PAPP-A的变化,最终得出的结论是PAPP-A显著降低,但有趣的是PP13的水平在病例与对照组之间没有变化。

1.4 可溶性血管内皮因子-1(sFlt-1)和可溶性内皮糖蛋白(sEng) 与正常妊娠的孕妇相比,PE患者血浆中sFlt-1和sEng均升高^[17]。sFlt-1的升高发生在临床症状出现之前,在一定程度上与疾病的严重程度相关。在动物实验中发现,注入高水平的sFlt-1和sEng可导致蛋白尿、高血压和HELLP综合征。

作为孕早期PE筛查标记物,与多普勒超声(PI)和胎盘生长因子(PLGF)联合,假阳性率为5%时,对早发PE的预测率达到77.8%,ROC曲线的AUC为0.95^[18]。

1.5 胎盘生长因子(PLGF)与sFlt-1 PLGF/sFlt-1的比值对PE的预测具有一定的潜力^[19],且可进行全自动快速检测^[20]。Verlohren等^[20]的一项多中心合作研究显示,在整个妊娠过程中对351名孕妇(其中71名PE患者)持续测定PLGF/sFlt-1比值,当假阳性率为5%时,所有类型PE的检测率为82%。对于早发PE,假阳性率为3%时的检测率为89%。PLGF作为一个独立的生化标记物,在孕早期的后期当假阳性率为5%时,对早发PE的预测率

为53.5%,假阳性率为10%时,预测率为65%^[5]。

1.6 代谢组学 代谢组学(metabonomics)是对生物体内所有代谢物进行定量分析,寻找代谢物与生理病理变化的相对关系。Thilaganathan B等^[21]选择最终发展为PE和正常妊娠的孕妇各60名,发现PE患者在孕早期有45种代谢产物发生了显著改变。以14种代谢产物建立的预测模型其ROC曲线的AUC为0.94。无论是早发抑或迟发PE,当假阳性率为10%时,该模型的预测率为73%~77%。有意思的是,40种增多的代谢产物中有3种为血红蛋白代谢产物。

1.7 胱抑素C 胱抑素C是一种广泛应用于临床的蛋白酶抑制剂,可以用来评价肾小球滤过率,是肾功能的敏感标记物。PE患者血浆中的胱抑素C水平升高,是PE可靠的诊断标记物。引起胱抑素C水平增加的可能原因为肾功能受损和(或)胎盘合成增多。最近有人提出胱抑素C可以作为孕早期PE的预测标记物^[22]。然而,由于胱抑素C较低的筛查效率,所以它不能作为一个独立的标记物用于临床,但可以与其他的标记物联合使用。

1.8 其他的生化标记物 随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学的发展,有潜力的生化标记物数量不断增加。理想的生化标记物应该对PE的发病起到提示作用。值得注意的是母血中游离的mRNA^[23]和miRNA^[24],这2种类型的RNA均可在母体循环中出现,且在胎盘中表达,在预测妊娠结局方面显示了一定的潜能,有待深入研究。

2 新的运算法则

由于缺乏特异性和敏感性兼备的生化标记物,所以要建立一种数字模型,联合其他的因素来预测PE。Akolekar等^[5]对33602名孕11~13⁺6周的孕妇进行研究,将母体特征、PI和平均动脉压(MAP)联合血清中PAPP-A、PLGF、PP13、抑制素-A、活化素-A、sEng、正五聚蛋白-3和P-选择素水平。当假阳性率为10%时,对早发型、中间型、迟发型的预测率分别为91%、79.4%和60.9%(将分娩发生在34~36⁺6周的PE定义为中间型PE)。Wortelboer等^[25]以孕早期生化标记物PAPP-A、 β -hCG、PLGF、

纤溶酶和人解整合素样金属蛋白酶(ADAM12)建立了一个模型。在假阳性为5%时,该模型对所有PE的预测率只有44%。另外一个孕早期模型是Audibert等^[26]建立的,它是基于母体特征、PI和生化标记物PAPP-A、抑制素-A、PP13、ADAM12、游离 β -hCG和PLGF。在一个大群体($n=893$)研究中,该模型在假阳性率为10%时,对早发PE的预测率为100%。值得注意的是PP13、ADAM12的水平没有提高预测率。在Odibo等^[27]最近发表的一项对450名患者的研究中,把母体特征与血清中PAPP-A、PP13和PI联合预测孕早期PE,发现假阳性率为5%时的预测率为68%。但该研究发现PI的测定并没有提高预测率。

3 结论与展望

理想的预测PE生化标记物应具备以下特征:

①在病原学中起主要作用且具备特异性。

②出现的时间早或在临床症状发生之前出现。在妊娠早期可以检测到的胎盘因子可能是预测PE合适的候选生化标记物。

③在母血或尿液中容易测量,且成本低。

④具有高敏感性和高特异性。

⑤与PE的严重程度相关。

⑥在正常妊娠中检测不到或者表达水平很低。

⑦胎盘一旦娩出后就消失,所以胎盘因子是最优选择。

用有效的诊断标记物对孕妇进行PE±IUGR筛查可以减少不必要的痛苦和减轻经济负担^[28]。在西方国家,出生缺陷和疾病的早期筛查已经是常规检查项目,联合超声和生化标记物对唐氏综合症的筛查就是一个很好的例子,目前正是确定开展PE筛查的适宜时机^[29]。

对预测和诊断PE的新因子,我们不应该把它们作为竞争性的生化标记物来独立考察,而是对每一个新因子都应该重视,因为它们都可能是阐明PE病原学的重要因素。通过对这些生化标记物的研究,可为制定经济、高效的PE早期筛查方案提供依据,从而减少孕妇和胎儿的患病率。

参考文献

- [1] Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, et al. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia[J]. Placenta, 2012, 33: 42-47.
- [2] Anderson UD, Olsson MG, Rutardottir S, et al. Fetal hemoglobin and alpha(1)-microglobulin as first- and early second trimester predictive biomarkers for preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204: e1-5.
- [3] May K, Rosenlof L, Olsson MG, et al. Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by α 1-microglobulin[J]. Placenta, 2011, 32: 323-332.
- [4] Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25: 287-299.
- [5] Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks [J]. Prenat Diagn, 2011, 31: 66-74.
- [6] Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, et al. Decreased PAPP is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 157: 48-52.
- [7] Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, et al. First trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction[J]. Placenta, 2011, 32: 333-338.
- [8] Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, et al. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG [J]. Prenat Diagn, 2010, 30: 1138-1142.
- [9] Poon LC, Maiz N, Valencia C, et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33: 23-33.
- [10] Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia[J]. Prenat Diagn, 2008, 28: 7-10.
- [11] Centlow M, Carninci P, Nemeth K, et al. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes[J]. Fertil Steril, 2008, 90: 1834-1843.

- [12] Olsson MG, Centlow M, Rutardottir S, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha (1)-microglobulin in preeclampsia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48:284-291.
- [13] Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, et al. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29:1103-1108.
- [14] Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, et al. First trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35: 671-679.
- [15] Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, et al. Placental Protein-13 and pregnancy-associated plasma Protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2011, 30(4):384-395.
- [16] Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance[J]. *Annu Rev Med*, 2008, 59:61-78.
- [17] Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, et al. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35: 680-687.
- [18] Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, et al. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30:191-197.
- [19] Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202:161e1-161e11.
- [20] Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomics biomarkers[J]. *Hypertension*, 2010, 56:741-749.
- [21] Thilaganathan B, Ralph E, Papageorgiou AT, et al. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2009, 16:788-793.
- [22] Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, et al. Early-pregnancy multiple serum markers and second trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115:1233-1238.
- [23] Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, et al. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203:575e1-575e 7.
- [24] Mouillet JF, Chu T, Sadovsky Y. Expression patterns of placental microRNAs [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011, 91:737-743.
- [25] Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, et al. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia[J]. *BJOG*, 2010, 117:1384-1389.
- [26] Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203:e1-e8.
- [27] Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, et al. First trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia[J]. *Placenta*, 2011, 32:598-602.
- [28] Hadker N, Garg S, Costanzo C, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective[J]. *J Med Econ*, 2010, 13:728-737.
- [29] Cuckle HS. Screening for pre-eclampsia lessons from aneuploidy screening[J]. *Placenta*, 2011, 32:S42-S48.

编辑:杨芳

(收稿日期:2012-12-21)