

PIGF、sVEGFR-1、NO 联合 PI 对高危孕妇发生子痫前期的预测

梅志雄, 邓妮, 侯红瑛*
(中山大学附属第三医院产科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨血清胎盘生长因子(PIGF)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)、一氧化氮(NO)浓度联合子宫动脉搏动指数(PI)在高危孕妇中预测子痫前期发生的价值。【方法】收集 162 例具有子痫前期高危因素孕妇妊娠 22~26 周时的血清标本,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PIGF 及 sVEGFR-1 浓度,比色法检测 NO 浓度,同期行子宫动脉多普勒超声检查测定 PI 值。【结果】①34 例孕妇发生子痫前期(子痫前期组),128 例孕妇血压始终维持正常(血压正常组)。②子痫前期组孕妇血清中 PIGF、sVEGFR-1、NO 水平及 PI 分别为 (264 ± 116) pg/mL、 (4823 ± 1562) pg/mL、 (57 ± 28) μmol/L、 2.7 ± 0.1 ;血压正常组分别为 (418 ± 130) pg/mL、 (1102 ± 158) pg/mL、 (107 ± 28) μmol/L、 2.2 ± 0.2 。两组比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。③单一参数预测子痫前期的敏感度和特异度 PIGF 为 78.0%和 80.7%(切割值为 286.3 pg/mL 时),sVEGFR-1 为 81.2%和 83.5%(切割值为 2 005.0 pg/mL 时),NO 为 75.2%和 80.0%(切割值为 50.9 μmol/L 时),PI 为 79.6%和 86.2%(切割值为 2.31 时)。联合 4 项参数阳性值预测子痫前期的敏感度和特异度为 92.7%和 95.6%,均高于单一参数($P < 0.001$)。血清 PIGF、sVEGFR-1、NO 的浓度与母亲的妊娠结局显著关联($P < 0.001$)。【结论】血清 PIGF、sVEGFR-1、NO 浓度联合 PI 在孕 22~26 周的高危孕妇中预测子痫前期的发生有较好的临床价值。

关键词:子痫前期;血清胎盘生长因子;可溶性血管内皮生长因子受体-1;一氧化氮;子宫动脉搏动指数

中图分类号:R714.24 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2015)06-0889-05

PIGF, sVEGFR-1, NO, and PI for Prediction of Preeclampsia in High-risk Women

MEI Zhi-xiong, DENG Ni, HOU Hong-ying*

(Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: HOU Hong-ying, E-mail: gdgzhhyy@163.com

Abstract:【Objective】This study was to determine the value of the combining of serum placental growth factor (PIGF), soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1), nitric oxide (NO) concentrations and uterine arterial pulsatility index(PI) for the prediction of preeclampsia in high-risk pregnant women.【Methods】Serum samples of 162 pregnant women with high preeclampsia risk were obtained between 22 and 26 weeks of gestation. PIGF and sVEGFR-1 concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), NO concentration was measured by colorimetric assay. Uterine artery PI was tested by Doppler ultrasound.【Results】① 34 pregnant women were found to develop preeclampsia later (preeclampsia group), the blood pressure of the other 128 women remained normal(normal blood pressure group). ②The mean value of serum PIGF, sVEGFR-1, NO, and PI were (264 ± 116) pg/mL, (4823 ± 1562) pg/mL, (57 ± 28) μmol/L, 2.7 ± 0.1 respectively in the preeclampsia group, and (418 ± 130) pg/mL, (1102 ± 158) pg/mL, (107 ± 28) μmol/L, 2.2 ± 0.2 respectively in the normal blood pressure group. There was significantly different between two groups respectively ($P < 0.001$). ③The sensitivity and specificity to predict preeclampsia of single parameter were 78.0% and 80.7% for PIGF (cut off value 286.3 pg/mL), 81.2% and 83.5% for sVEGFR-1 (cut off value 2 005.0 pg/mL), 75.2% and 80.0% for NO(cut off value 50.9μmol/L), 79.6% and 86.2% for PI(cut off value 2.31). The sensitivity and specificity to predict preeclampsia of the combing of four positive value parameters were 92.7% and 95.6% respectively. Both were

收稿日期:2015-05-27

基金项目:广东省科技厅社会发展项目(2011B031800)

作者简介:梅志雄,硕士,副主任医师,E-mail:mzxmq2005@aliyun.com; *侯红瑛,通信作者,E-mail:gdgzhhyy@163.com

higher than any single parameter ($P < 0.001$). The concentrations of serum PIGF, sVEGFR-1, NO were correlated with maternal pregnant outcome significantly ($P < 0.001$). 【Conclusions】 Serum PIGF, sVEGFR-1, NO and PI in high-risk women with 22-26 weeks of gestation may have good clinical value for the prediction of preeclampsia.

Key words: preeclampsia; placental growth factor; soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; nitric oxide; uterine arterial pulsatility index

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(6): 889-893]

子痫前期是妊娠期特发的以高血压和蛋白尿为主要特征的综合征, 母儿可合并严重的并发症, 甚至死亡^[1]。对子痫前期的发生进行有效的预测, 有助于对子痫前期高危孕妇进行早期识别, 及时采取干预措施, 对减少并发症、降低母儿死亡率具有重要的临床意义。尽管预测子痫前期的方法很多, 但目前尚无有效、可靠和经济的单一因子预测方法。近些年来, 除常用的血清学指标检测和子宫动脉多普勒超声检测外, 临床高危因素在子痫前期发病中的预测价值再次进入了部分研究者的视野^[2]。目前, 联合临床高危因素的多因子联合研究显示出良好前景^[3], 但尚无公认的联合预测方法。子痫前期的发生非常依赖于血管内皮生长因子(placental growth factor, PIGF)和抗血管生成因子(soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sVEGFR-1)之间的平衡, 有证据证明, 一氧化氮(nitric oxide, NO)在正常妊娠中升高, 且有研究证实在妊娠 22~25 周时检测子宫动脉搏动指数(pulsatility index, PI)对预测子痫前期有价值。本研究旨在探讨妊娠中期孕妇血清胎盘生长因子、可溶性血管内皮生长因子受体-1、一氧化氮浓度联合子宫动脉搏动指数在高危孕妇中预测子痫前期发病的临床价值。

1 材料与方 法

1.1 资料来源和分组

本研究是 2012 年 1 月至 2014 年 6 月进行的一项前瞻性研究。病人来源为中山大学附属第三医院产科, 入选标准: ①初次产检时孕龄 < 24 周。②单胎妊娠。③至少有以下一项高危因素^[4]: 既往妊娠有子痫前期病史; 抗磷脂抗体阳性; 妊娠前或初次产检时 BMI ≥ 35 kg/m²; 妊娠前有糖尿病史、慢性高血压、肾脏疾病、自体免疫性疾病; 初次产检时舒张压 ≥ 80 mmHg; 有子痫前期家族病史; 初产妇、经产妇中孕妇年龄 > 40 岁或与前次妊娠相

间隔年限 ≥ 10 年。④均在我院定期产检并分娩。子痫前期的诊断按照妇产科学第 8 版的标准(谢杏、苟文丽主编): 妊娠 20 周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 伴有蛋白尿 ≥ 0.3 g/24 h, 或随机尿蛋白(+). 追踪其妊娠结局, 按其是否最终发展成为子痫前期分为两组: 子痫前期组(34 例)和正常血压组(128 例)。

1.2 方 法

1.2.1 临床资料分析 收集两组孕妇的基本临床资料, 病史包括年龄、孕周、孕产次、既往孕产史、既往疾病史、家族史等, 检测指标包括体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、蛋白尿等, 妊娠结局包括分娩孕周、胎盘重量、胎儿体质量等。

1.2.2 子宫动脉多普勒血流检测 所有孕妇在 22~26 周行三维彩色超声排畸筛查时, 同时行子宫动脉多普勒血流检测, 获得双侧子宫动脉搏动指数。所有的超声操作皆由中山大学附属第三医院资深主治医师及以上医师完成, UADV 的仪器型号是: 采用 GE Voluson730 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 3.5~5.0 MHz。探头置于受检者下腹部, 使用彩超找到子宫动脉与髂外动脉的交叉点, 测量点置于交叉点外 1 cm 处; 取样容积设置为 2 mm 从而完全覆盖血管, 保证声束与血流方向夹角 < 30°; 记录至少 3 个连续稳定、形态一致的子宫动脉血流频谱图像。

1.2.3 血清学检测 血样提取时间与子宫动脉多普勒彩色超声检测时间一致。血清中 PIGF、sVEGFR-1 的检测应用 ELISA 法(上海科敏生物科技有限公司提供 Elisa 试剂盒)。抽取外周静脉血 5 mL 置于含有 EDTA(乙二胺四乙酸)抗凝剂的试管内, -70 °C 冰箱储存待测。于检测前 1 d 置于 4 °C 冰箱缓慢融化。采用电化学发光免疫分析法检测 PIGF、sVEGFR-1 水平(采用奥地利 CliniBio128-C-340 型号免疫分析仪进行检测)。NO 的检测应用比色测定法, 采用 Biovision 提供 NO 一氧化氮检测分析试剂盒(比色法), 先用硝酸

盐还原酶将其转化为亚硝酸盐,后用 Griess 试剂将其转化成深紫色偶氮化合物,其后进行比色测定。

1.2.4 计算预测子痫前期发生的敏感度和特异度根据 PIGF、sVEGFR-1、NO、PI 水平绘制 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下面积,确定预测子痫前期发生的最佳切割值,计算预测子痫前期发生的敏感度和特异度。

1.2.5 相关性分析 利用 Logistic 回归分析评估母体血清 PIGF、sVEGFR-1、NO 浓度与妊娠结局之间的相关性。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,数据资料应用均数加标准差进行统计描述,组间比较采用独立样本 t 检验;定性资料组间比较采用独立样本的 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,其中组内前后比较采用配对 χ^2 检验,组间比较采用独立样本的 χ^2 检验,定量资料的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 Logistic 回归分析法代替 PIGF、sVEGFR-1、NO 与妊娠结局相关性的分析。

2 结果

2.1 两组孕妇的临床资料和妊娠结局

本研究的 162 例孕妇中,128 例未发展成子痫前期,34 例发展成子痫前期。两组间年龄无统计学差异 ($P > 0.05$)。子痫前期组与血压正常组比较,子痫前期孕妇体质指数(BMI)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)升高;分娩孕周早,胎盘质量轻,发生小于胎龄儿(SGA)和胎儿生长受限(FGR)的例数高,组间差异有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。

2.2 两组孕妇 PIGF、sVEGFR-1、NO、PI 值比较

子痫前期组与血压正常组比较,PIGF 和 NO 水平降低,sVEGFR-1 和 PI 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.001$,表 2)。

2.3 各因子预测子痫前期发生的敏感度和特异度及其与妊娠结局的相关性

应用 PIGF 预测子痫前期,切割值取 286.3 pg/mL 时,预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 78.0%和 80.7%;应用 sVEGFR1 预测子痫前期,切割值取 2 005.0 pg/mL 时,预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 81.2%和 83.0%;应用 NO 预测子

表 1 孕妇的特点和妊娠结局

Table 1 Pregnant woman's characteristics and pregnant

Parameters	outcome		$(\bar{x} \pm s)$
	Normal blood pressure group (n = 128)	Preeclampsia group (n = 34)	
Age/years	27.8 ± 9.6	28.4 ± 7.6	0.826
BMI/(kg/m ²)	25.0 ± 5.3	30.3 ± 4.6	0.589
SBP/mmHg	104.4 ± 13.2	153.6 ± 6.7	0.0028
DBP/mmHg	66.8 ± 9.4	104.5 ± 7.3	0.0045
Placental mass/g	568 ± 55	466 ± 49	<0.001
Delivery gestational week	38.9 ± 0.5	34.7 ± 0.9	<0.001
SGA	3 ± 0	6 ± 0	<0.001
FGR	1 ± 0	7 ± 0	<0.001

表 2 PI、PIGF、sVEGFR-1、NO 值

Table 2 Values of PI/PIGF/sVEGFR-1/NO

Parameters	outcome		$(\bar{x} \pm s)$
	Normal blood pressure group (n = 128)	Preeclampsia group (n = 34)	
PIGF/(pg/mL)	418 ± 130	264 ± 116	< 0.001
sVEGFR -1/(pg/mL)	1 102 ± 158	4 823 ± 1 562	< 0.001
NO/(μ mol/L)	107 ± 28	57 ± 28	< 0.001
PI	2.2 ± 0.2	2.7 ± 0.1	< 0.001

痫前期,切割值取 50.9 μ mol/L,预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 75.2%和 80.0%;应用 PI 预测子痫前期,切割值取 2.31,预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 79.6%和 86.2%;联合 4 参数预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 92.7%和 95.6%。在本研究中,各项指标对诊断子痫前期的预测均有一定的特异性和敏感性。联合 4 参数预测子痫前期的特异性和敏感性均高于单一指标($P < 0.001$,表 3)。评估母体 3 个血清学指标 PIGF、sVEGFR-1、NO 浓度以及妊娠结局之间的相关性时发现它们的浓度与母亲的妊娠结局均显著关联($P < 0.001$,表 4)。

3 讨论

子痫前期是多因素和多基因致病,目前预测子痫前期的方法很多,但单独应用时都存在敏感性和/或特异性不高或是筛查的时间点存在争议等问题,如何更好地应用于临床还需要进一步探

表 3 PIGF、sVEGFR-1、NO、PI 的 ROC 曲线下面积
Table 3 Area under ROC curve of PIGF/sVEGFR-1/
NO/PI

Parameters	Cut-off values	Sensitivity/%	Specificity/%	AUC ¹⁾
PIGF/(pg/mL)	≤286.3	78.0	80.7	0.818
sVEGFR1/(pg/mL)	≤2005	81.2	83.5	0.852
NO/(μmol/L)	≤50.9	75.2	80.0	0.815
PI	≤2.3	79.6	86.2	0.877
Combined 4 parameters	-	92.7	95.6	0.978

1)AUC: area under ROC curve

表 4 评估 PIGF/sVEGFR-1/NO 浓度与妊娠结局之间的相关性

Table 4 Correlation of values of PIGF/sVEGFR-1/NO and pregnant outcomes (r)

Parameters	PIGF	sVEGFR-1	NO products
BMI	-0.24	0.30	-0.44
SBP	-0.54	0.79	-0.76
DBP	-0.56	0.79	-0.72
Birth mass	0.54	-0.39	0.70
Placental mass	0.45	-0.27	0.68
Delivery gestational week	0.58	-0.41	0.62
PI	0.50	-0.41	0.62
PIGF		-0.47	0.47
sVEGFR-1			-0.73

All $P < 0.01$

索。建立一种与现有产前常规检查相结合、较为经济简便的、有较高敏感性和特异性的综合筛查方案,是目前子痫前期研究的热点。

3.1 PI 与子痫前期

子宫动脉多普勒血流检测已经广泛应用于产科临床,其可通过无创性检查子宫动脉搏动指数、阻力指数、收缩期和舒张期流速比(S/D)、舒张早期切迹等指标。这些指标均可直接反映胎盘血管重铸状况,且可在现有的产前检查系统的 23 ~ 26 周三维彩超筛查中同时进行,有一定的子痫前期预测价值。PI 可反映子宫动脉的阻力,正常妊娠时,随着子宫动脉阻力的明显下降,PI 值逐渐降低,有学者发现 PI 单独或结合子宫动脉舒张期切迹是最好的预测指标^[5]。但在低危人群中,单独应用 PI 值进行预测,其效果并不理想,RR 值仅为 8.23,敏感度也较低(37.5%)^[6]。

胎盘血管重铸障碍是子痫前期滋养叶细胞缺

氧发生机制中的重要环节。本研究发现,在具有高危因素的孕妇中,与血压正常组相比,子痫前期组子宫动脉的 PI 值升高,差异有统计学意义 ($P < 0.001$),证明子痫前期患者确实存在胎盘血管重铸障碍,子宫-胎盘循环处于高阻状态,最终导致胎盘滋养叶细胞缺血缺氧及血管内皮损伤,引发子痫前期的临床表现。

3.2 PIGF、sVEGFR-1、NO 与子痫前期

胎盘血管重铸是一个极其复杂的过程,有来自胎盘母面和胎儿成分的众多因素参与,若其中某个环节发生异常将导致障碍。近年来,生物学标记在子痫前期预测的相关研究也取得了令人鼓舞的进展。PIGF 是血管内皮生长因子(VEGF)家族成员,可促使胎盘血管的生成,促进滋养细胞的增殖和侵袭,增加血管的通透性^[7]。sVEGFR-1 可与血管内皮生长因子受体 1 产生竞争性抑制作用,下调并抑制 PIGF 的生物学功能,从而导致血管生成障碍^[7]。已有研究显示,子痫前期孕妇血清中的 PIGF、sVEGFR-1 的异常变化发生在临床症状高血压或蛋白尿出现前 5 ~ 10 周^[8],从而显示了 PIGF 和 sVEGFR-1 这对因子在子痫前期发病中的预测价值。NO 是一种重要的血管扩张剂,且与 VEGF 间存在密切关系,VEGF 可与胎盘组织滋养细胞表面的受体 sVEGFR-1 结合,激活滋养层细胞内的钙依赖型一氧化氮合酶,介导 NO 的释放^[9]。有学者在子痫前期患者的胎盘组织中发现,PIGF 表达水平与 NO 的浓度均下降,且两者呈显著正相关^[10]。也有学者检测羊水中 NO 和 VEGF 的浓度时发现,两者的浓度显著降低,会在妊娠中期对血管内皮产生损伤,诱导胎盘疾病甚至子痫前期的发生^[11]。

鉴于三者之间的密切关系,本研究选择 PIGF、sVEGFR-1、N 作为子痫前期发病的血清学联合预测指标。在本研究中,子痫前期组和血压正常组相比,sVEGFR-1 水平升高、PIGF 和 NO 水平降低,差异有统计学意义 ($P < 0.001$),提示三者可能在子痫前期的发病中起一定的作用,可以作为子痫前期发病的预测指标。

3.3 联合预测在子痫前期高危孕妇中的预测价值

在目前众多的研究中,单一的指标很难成功地用于预测子痫前期^[12],存在着阳性预测值低,各项研究对同一因子的研究结果矛盾、假阳性率高的问题,除与子痫前期病因学、病理生理改变的复

杂性有关外,尚与选择的研究对象有关。子痫前期的临床高危因素很多,如既往妊娠有子痫前期病史,抗磷脂抗体阳性,妊娠前或初次产检时 BMI \geq 35 kg/m² 等。任何一项高危因素的存在,会使子痫前期的发病率由 3% 上升至 30% 以上^[4]。有学者在一项大样本研究中发现,单独用临床高危因素预测早发型和晚发型子痫前期,假阳性率为 5% 时预测率分别是 37% 和 29%, 尽管预测的准确度不高,但临床高危因素在子痫前期的预测中显然是不可忽视的视角。已有报道发现,在子痫前期高危人群中进行子宫动脉血流阻力指标检测或血清血管生成因子的测定对预测子痫前期的价值更大^[13-14]。

在我们的研究中,建立 ROC 曲线来描述血清 PIGF、sVEGFR-1 和 NO 浓度在发生子痫前期时的敏感性和特异性。sVEGFR-1 和 NO 是子痫前期发生非常好的预测指标,具有高敏感性和特异性,其次是 PIGF。Logistic 回归分析显示 sVEGFR-1、NO products 和 PLGF 对发生子痫前期是独立变量,其切断值如表 3 所示。本研究四项单项指标预测的敏感性为 75.2% ~ 81.2%, 特异性为 80.0% ~ 86.2%, 特异性和敏感性均较好考虑也与选择具有子痫前期高危因素的孕妇作为研究对象有关。联合 4 项参数预测子痫前期的敏感度和特异度分别为 92.7% 和 95.6%, 均高于单一指标,且在评估母体 3 个血清学指标 PIGF、sVEGFR-1、NO 浓度与妊娠结局之间的相关性时发现它们的浓度与母亲的妊娠结局显著关联 ($P < 0.001$), 高浓度的 sVEGFR-1、低浓度的 PIGF 和 NO 可导致孕妇血压升高, 小于胎龄儿和胎儿生长受限的发生率增高,分娩时的孕周降低。在临床实际应用中,子宫动脉多普勒超声检查具有无创、费用不高、直接反映子宫胎盘血流状况等优点,可在妊娠 22 ~ 26 周时,加入现有的三维彩色超声排畸检查中,作为妊娠中期所有孕妇的常规产检项目,发现 PI 值异常的孕妇可与具有子痫前期高危因素的孕妇一样,除接受预防性低剂量阿司匹林口服治疗外^[15],可同时进行血清学 PIGF、sVEGFR-1、NO 浓度检测,指标异常者应进行更密切的监护,以便及早发现子痫前期的发生,减少胎儿的发病率和死亡率。Shaker 等^[16]研究发现高浓度的 sVEGFR-1 结合低浓度的 PIGF 和 NO 联合异常子宫动脉血流可以预测子痫前期,但同时他们认为血液中这些因子的浓度在一定时期会有峰值出现,因此建议下一

步研究应该对每一例患者进行垂直研究可能会有更充分的证据和说服力。

综上所述,高浓度的 sVEGFR-1、低浓度的 PIGF 和 NO 联合异常的 PI 可以对高危孕妇产前子痫前期的发病起较好的预测作用。在后续的研究中,应扩大样本量,确定各预测指标的预测界值,为临床上确定各指标的正常值范围提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2005, 365(9461): 785-799.
- [2] North RA, McCowan LM, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort [J]. BMJ, 2011, 342(): d1875.
- [3] Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia[J]. Placenta, 2012, 33(6): 495-501.
- [4] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies[J]. BMJ, 2005, 330(7491): 565-578.
- [5] Cnossen JS, Morris RK, terRiet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis [J]. CMAJ, 2008, 178(6): 701-711.
- [6] 刘伟,林其德,夏建国. 子宫动脉阻力评分法预测妊娠高血压综合征[J]. 现代妇产科进展, 2004, 13(4): 266-269.
Liu W, Lin Q, Xia JG. Scoring of uterine arterial resistance for prediction of pregnancy induced hypertension syndrome[J]. Prog Obstet Gynecol, 2004, 13(4): 266-269.
- [7] Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(1): 9-23.
- [8] De Vivo A, Baviera G, Giordano D, et al. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia