

# 胎盘生长因子在子痫前期早期诊断中的临床价值

蒋峰丽<sup>1</sup>, 马亚楠<sup>2</sup>, 乌丽<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院整形外科医院检验科, 北京 100043;

2. 天津市第三中心医院检验科, 天津 300170)

**摘要:**目的 探讨外周血浆中胎盘生长因子(PLGF)对子痫前期(PE)患者的早期预测意义。方法 选取天津市第三中心医院收治的 105 例正常妊娠妇女(对照组)、69 例轻度 PE 患者(轻度组)及 54 例重度 PE 患者(重度组)为研究对象,采用荧光免疫分方法测定血浆中 PLGF 的浓度。使用 ROC 曲线分析 PLGF 预测 PE 发生的灵敏度和特异度。结果 重度组患者血清 PIGF 水平低于轻度组和对照组,且轻度组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 PIGF 水平在预测 PE 发生中,曲线下面积 0.962(95%CI:0.921~1.000,  $P<0.05$ ),取截点值 47.5 pg/ml,特异度为 0.907,敏感度为 0.900。结论 PE 患者外周血 PLGF 水平明显降低,PLGF 水平与疾病严重程度呈负相关,PLGF 或许可以作为早期筛选 PE 患者的方法之一,预防和控制 PE,为母婴安全提供帮助。

**关键词:**子痫前期;胎盘生长因子;灵敏度;特异度

中图分类号:R714.24+4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.16.054

文章编号:1006-1959(2019)16-0160-03

## Clinical Value of Placental Growth Factor in Early Diagnosis of Preeclampsia

JIANG Feng-li<sup>1</sup>, MA Ya-nan<sup>2</sup>, WU Li<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Chinese Academy of Medical Sciences Plastic Surgery Hospital, Beijing 100043, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

**Abstract:** Objective To investigate the early predictive value of placental plasma growth factor (PLGF) in patients with preeclampsia (PE). Methods A total of 105 normal pregnant women (control group), 69 patients with mild PE (mild group) and 54 patients with severe PE (severe group) were enrolled in the Third Central Hospital of Tianjin. The concentration of PLGF in plasma was measured. The PLGF was analyzed using the ROC curve to predict the sensitivity and specificity of PE occurrence. Results Serum PIGF levels in the severe group were lower than those in the mild group and the control group, and the mild group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that serum PIGF level in the prediction of PE occurred, the area under the curve was 0.962 (95% CI: 0.921~1.000,  $P<0.05$ ), the cut-off point value was 47.5 pg/ml, the specificity was 0.907, and the sensitivity was 0.900. Conclusion The level of PLGF in peripheral blood of PE patients is significantly decreased. The level of PLGF is negatively correlated with the severity of disease. PLGF may be one of the methods for early screening of PE patients to prevent and control PE and provide help for maternal and child safety.

**Key words:** Preeclampsia; Placental growth factor; Sensitivity; Specificity

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期妇女常见的严重并发症,是指妊娠 20 周以后出现高血压、蛋白尿等异常症状,或伴有母体脏器功能受损及胎儿并发症<sup>[1,2]</sup>。PE 在我国的发病率为 5%~7%,引起约 15% 的胎儿早产及 42% 的母体死亡,严重威胁孕妇和胎儿的生命健康<sup>[3-5]</sup>。目前,PE 的诊断依据主要是患者症状及血压、尿蛋白等指标,但是这些指标特异性及敏感性比较低,待患者确诊为 PE 的时候,病情往往进展到了晚期,干预空间较小,难以控制病情。研究表明,约 38% 的孕妇在临床记录到高血压和尿蛋白前便进展至子痫<sup>[6]</sup>。此外,PE 尚无有效治疗方法,唯一治疗方法便是终止妊娠,但是较早终止妊娠会增加早产儿概率,不利于新生儿健康。因此,筛查 PE 早期诊断标志物,及早对 PE 高危孕妇进行干预及监护,防治 PE、改善妊娠结局具有重要意义。PE 的发病机制尚未完全阐明,可能与异常滋养细胞侵入、胎盘血管内皮细胞调节受损、免疫机制异常、遗传学说等有关<sup>[7]</sup>。近来有研究表明<sup>[8]</sup>,PE 是胎源性疾

病,与胎盘滋养细胞分泌功能异常、血流灌注减少有关。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)由合体滋养细胞分泌,在胎盘血管的形成发挥了重要的作用。研究表明,PLGF 表达水平的异常,影响了胎盘血管及子宫螺旋动脉重铸,可能导致 PE 的发生<sup>[9]</sup>。本研究通过检测正常妊娠妇女、轻度 PE 及重度 PE 患者血清中 PLGF 的含量,探讨 PLGF 表达水平在早期诊断 PE 中的临床应用价值。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 8 月~2018 年 8 月天津市第三中心医院妇产科收治的 PE 患者 123 例,将 69 例轻度 PE 患者设为轻度组,将 54 例重度 PE 患者设为重度组,PE 的诊断标准参考第 8 版《妇产科学》<sup>[10]</sup>。另选择同期住院分娩的健康妊娠妇女 105 例作为对照组。排除其他严重疾病,如糖尿病、甲状腺疾病、肝病、精神障碍疾病等,以及胎膜早破、前置胎盘、先兆流产、先兆早产、人工受精、双胎及巨大儿孕妇。本研究经天津市第三中心医院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 收集三组研究对象的一般资料。所有孕妇于住院分娩前晨起抽取空腹肘静脉血 4 ml, 30 min

作者简介:蒋峰丽(1986.5-),女,山东菏泽人,硕士,主管技师,主要从事子痫前期相关疾病研究

通讯作者:乌丽(1960.8-),女,北京人,本科,副主任技师,主要从事输血检验相关方向的研究

内于 3000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 保存于 -70℃ 冰箱内, 待检。待标本收集完毕后, 采用 Triage Meterpro 荧光免疫分析仪测定血浆 PLGF 的浓度, 所有实验操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析 所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。经统计分析, 所得数据均符合正态分布。计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 *t* 检验。利用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 对血清 PLGF 水平在预测 PE

发生中的价值进行分析,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组临床资料比较 对照组、轻度组及重度组在年龄、孕次及产前 BMI 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。对照组分娩孕周大于轻度组与重度组, 且重度组患者新生儿出生体重轻于轻度组和对照组, 且轻度组轻于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	分娩孕周 (周)	孕次 (次)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	新生儿体重 (g)
对照组	105	31.21±4.56	39.31±1.53	2.43±1.21	22.42±3.15	3404.25±487.93
轻度组	69	30.54±3.43	35.92±2.14*	2.35±1.14	23.16±2.97	2574.36±908.27*
重度组	54	31.38±3.29	32.21±2.57*#	2.11±1.15	23.57±3.48	2435.61±615.43*#
<i>F</i>		0.623	13.210	0.032	0.021	15.690
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与轻度组相比, # $P < 0.05$

2.2 血浆 PLGF 水平分析 三组孕妇血浆中 PLGF 含量比较, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与正常对照组相比, 轻度组与重度组患者中血浆 PLGF 水平降低, 且重度组患者血清 PLGF 水平低于轻度组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 三组血清 PLGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	<i>n</i>	PLGF
对照组	105	84.65±34.67
轻度组	69	37.24±16.94*
重度组	54	11.71±4.79*#

注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与轻度组相比, # $P < 0.05$

2.3 外周血 PLGF 对 PE 的预测价值 将轻度 PE 组与重度 PE 组合并为 PE 组, 用血浆 PLGF 预测 PE 的发病, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.962 (95%CI: 0.921~1.000,  $P < 0.05$ ), 约登指数最大值为 0.907, 其对应的血浆 PLGF 值即截点值为 47.5 pg/ml, 特异度为 0.907, 敏感度为 0.900, 见图 1。

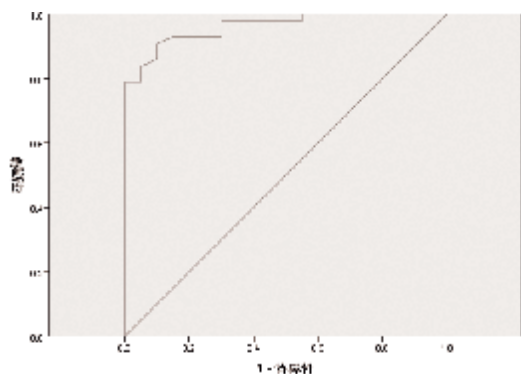


图 1 PLGF 预测 PE 的 ROC 曲线

## 3 讨论

胎盘生长因子主要由滋养细胞分泌, 是血管内皮生长因子的一种, 主要分布于胎盘, 促进滋养细胞及血管内皮细胞的增殖、分化, 促进胎盘血管稳定及形成, 抑制滋养细胞及血管内皮细胞凋亡, 促进胎盘血管网络形成, 维持胎盘的正常血液灌注<sup>[11,12]</sup>。研究表明, PLGF 在正常妊娠妇女中表达丰富, 而在未妊娠妇女及男性血浆中含量极低甚至检测不到<sup>[13]</sup>。正常妊娠时, 不同阶段 PLGF 水平不同, 其变化曲线呈钟形, 妊娠早期较低, 15 周开始逐渐升高, 28~30 周达到高峰, 其后随着孕周增加含量又逐渐下降。而对 PE 患者, 怀孕早期 PLGF 含量与正常妊娠妇女差别不大, 20 周以后与正常妊娠孕妇相比明显降低, 并且 PE 孕妇的血清 PLGF 水平在不足 30 周就已经逐渐降低<sup>[14,15]</sup>。

近年来, 关于 PLGF 对妊娠期高血压疾病影响的研究越来越多, 许多国内外学者也将目光聚焦于此, 认为 PLGF 对 PE 的诊断有重要意义。目前, 临床常用 PLGF 对 PE 的诊断、监测及治疗进行指导<sup>[16]</sup>。国外文献表明, 妊娠早期血清中 PLGF 含量越低, 其发生 PE 的概率越大<sup>[17,18]</sup>。近来, 国外学者指出 PLGF 有可能作为 PE 早期诊断的潜在指标<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示, 三组血清 PLGF 含量比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对照组外周血浆 PLGF 水平高于轻度组及重度组, 且轻度组高于重度组。吴雪琴等<sup>[20]</sup>应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 PE 患者及正常妊娠孕妇血清中 PLGF 水平后, 发现了相同的结果。且另有研究表明<sup>[21]</sup>, PE 患者胎盘组织中 PLGF 水平明显低于健康产妇, 国外学者 Arakaki

T 等<sup>[22]</sup>和 Momen A 等<sup>[23]</sup>也发现了相同研究结果,这就从另一个方面证明了此研究结果。这说明 PLGF 从一定水平上反映了 PE 病情严重程度,早期筛查 PLGF 对于早期诊断 PE 具有一定意义。本实验进一步采用 ROC 曲线技术来评价 PLGF 对 PE 早期诊断的应用价值,结果发现,ROC 预测 PE 的 AUC 为 0.962(95%CI:0.921~1.000,  $P<0.05$ ),截点值取 47.5 pg/ml 时的灵敏度和特异度分别为 0.900 和 0.907,说明血清 PIGF 具有较高的预测价值。

综上所述,PE 患者外周血 PLGF 水平明显降低,PLGF 水平与疾病严重程度呈负相关,PLGF 或许可以作为早期筛选 PE 患者的方法之一,预防和控制 PE,为母婴安全提供帮助。但是现有的临床证据还不足以支持 PLGF 用于 PE 的早期诊断,因此需要进行更多的研究来支持这一研究结果,以便更好地指导临床医生早期诊断 PE,对患者做到早发现、早治疗,保障母婴生命安全。

#### 参考文献:

- [1] Taraseviciene V, Grybauskiene R, Maciuleviciene R. sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics[J]. Medicina, 2016, 52(6): 349-353.
- [2] Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0156013.
- [3] 王珊, 张燕, 钟文明, 等. 子痫前期发病的相关高危因素调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 125-127.
- [4] 果崇慧, 杨青, 赵雪莲, 等. 子痫前期相关危险因素的临床分析[J]. 河北医药, 2016, 38(16): 2465-2467.
- [5] 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(2): 161.e1-161.e11.
- [6] Duhig KE, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia[J]. F1000Prime Rep, 2015(7): 242.
- [7] Hayes E, Dominguez C, Voelkel S, et al. Effect of glycodeclin on the production of vascular endothelial growth factor in cumulus cells[J]. Fertil Steril, 2013, 85(5): 1553-1556.
- [8] Karumanchi SA, Granger JP. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders [J]. Hypertension, 2016, 67 (2): 238-242.
- [9] Mijal RS, Holzman CB, Rana S, et al. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(7): 1135-1141.
- [10] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [11] Tang P, Xu J, Xie BJ, et al. Use of serum and urinary soluble Flt-1 and PLGF in the diagnosis of preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2017, 36(1): 48-52.
- [12] Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(3): 241-246.
- [13] Taylor RN, Grimwood J, Taylor R, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(1): 177.
- [14] 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.
- [15] 陈雪, 应豪, 杨慧琳, 等. 血清 PAPP-A、PIGF 和 sFlt-1 在子痫前期患者中的表达及意义 [J]. 医学临床研究, 2015, 32(7): 1277-1279.
- [16] 苏晓珠. 重度子痫前期 162 例并发症的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(1): 89-90.
- [17] Rohra DK, Zeb A, Qureshi RN, et al. Prediction of preeclampsia during early pregnancy in primiparas with soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor [J]. Natl Med J India, 2012, 25(2): 68-73.
- [18] Mijal RS, Holzman CB, Rana S, et al. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(7): 1135-1141.
- [19] Kolialexi A, Mavreli D, Papantoniou N. Proteomics for early prenatal screening of pregnancy complications: a 2017 perspective [J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(2): 113-115.
- [20] 吴雪琴, 赵勇, 朱小芳, 等. 子痫前期患者白细胞介素-8 和胎盘生长因子的表达及其意义 [J]. 热带医学杂志, 2009, 9(5): 539-541.
- [21] 黄凤凤, 张东妹. 孕妇血清 sEng, sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 597-598.
- [22] Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, et al. Prediction of early-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015, 45(5): 539-543.
- [23] Momen A, Pedro M, Navid S, et al. Ultrasound-guided three-dimensional needle steering in biological tissue with curved surfaces [J]. Medical Engineering & Physics, 2015, 37(1): 145-150.

收稿日期: 2019-3-21; 修回日期: 2019-4-20

编辑/杨倩