

· 论著 ·

血清PLGF/sFlt-1联合胎盘3D-PDI对子痫前期的预测价值

田飞¹, 刘玉芳², 李保卫¹, 张金俏¹

(滨州医学院附属医院 1. 超声医学科; 2. 妇产科, 山东 滨州 256603)

摘要 **目的** 探讨血清胎盘生长因子(PLGF)/可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)联合胎盘三维能量多普勒指数(3D-PDI)对子痫前期(PE)的预测价值。**方法** 选取2021年1月至2022年12月于我院就诊且有PE高危因素的孕妇120例,随访至分娩后1周。于孕14~20周常规产检时检测血清PLGF和sFlt-1水平,并计算PLGF/sFlt-1比值,同时超声检测胎盘3D-PDI,包括血管化指数(VI)、血流指数(FI)、血管化-血流指数(VFI)。根据孕20周后是否发生PE,分为PE组(55例)和对照组(65例),根据病情轻重将PE组进一步分为非重度PE组(35例)和重度PE组(20例)。比较各组PLGF/sFlt-1及3D-PDI,并分析PLGF、sFlt-1与3D-PDI的相关性,绘制受试者操作特征(ROC)曲线,分析各指标单独或联合预测PE的价值。**结果** 2组孕妇年龄、检测孕周、妊娠高血压史及生育史等均无差异($P > 0.05$)。PE组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、24 h尿蛋白水平、早产率、新生儿重症监护室入住率及孕前体质量指数均高于对照组($P < 0.05$),新生儿体质量低于对照组($P < 0.05$)。PE组血清PLGF/sFlt-1、3D-PDI均低于对照组,重度PE组血清PLGF/sFlt-1、3D-PDI均低于非重度PE组(均 $P < 0.05$)。PLGF与VFI呈显著正相关($P < 0.01$),sFlt-1与VFI呈显著负相关($P < 0.01$)。ROC曲线分析显示,PLGF/sFlt-1、VI、FI、VFI对PE均有预测价值,VI、FI、VFI联合预测PE的价值高于各参数指标[曲线下面积(AUC)=0.951],血清PLGF/sFlt-1、VI、FI、VFI四者联合预测价值最高(AUC=0.987)。**结论** PE患者孕早期血清PLGF、sFlt-1与胎盘VFI均具有显著相关性,且孕早期血清PLGF/sFlt-1及胎盘VI、FI、VFI均减低,4种指标联合应用预测PE的效能最高,可为临床早期筛查或预测PE提供参考。

关键词 血清胎盘生长因子/可溶性血管内皮生长因子受体-1; 三维能量多普勒指数; 子痫前期; 超声诊断

中图分类号 R445.1 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)02-0136-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240109.1355.030>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.008

Predictive value of serum PLGF/sFlt-1 combined with placental 3D-PDI in preeclampsia

TIAN Fei¹, LIU Yufang², LI Baowei¹, ZHANG Jinqiao¹

(1. Department of Ultrasound, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China; 2. Department of Gynecologic, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China)

Abstract **Objective** To investigate the predictive value of serum placental growth factor (PLGF) / soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), combined with the placental three-dimensional energy Doppler index (3D-PDI) in preeclampsia (PE). **Methods** From January 2021 to December 2022, 120 pregnant women with PE risk factors were selected and followed up until 1 week after delivery. Serum PLGF and sFlt-1 levels were measured at routine prenatal check-ups at 14 to 20 weeks gestation. The PLGF/sFlt-1 ratio was calculated, and placental 3D-PDI was detected by ultrasound, including the vascularization index (VI), blood flow index (FI), and vascularization-blood flow index (VFI). Based on whether PE occurred after 20 weeks of pregnancy, cases were divided into PE (55 cases) and control groups (65 cases). The PE group was further divided into mild PE (35 cases) and severe PE groups (20 cases) based on the severity of the disease. The differences in PLGF/sFlt-1 and 3D-PDI between the groups were compared in terms of a statistical analysis of the correlation between PLGF, sFlt-1, and 3D-PDI. The receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted, and the predictive value of each index on PE alone or in combination was analyzed. **Results** The systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), 24 h proteinuria level, preterm birth rate, NICU admission rate, and preconception BMI in the PE group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The two groups had no differences in age, gestational age, pregnancy history, and fertility history ($P > 0.05$). The serum PLGF/sFlt-1 of the PE group was lower than that of the control group, and the serum PLGF/sFlt-1 of the severe group was lower than that of the mild group ($P < 0.05$). The 3D-PDI index of the PE group was lower than that of the control group, and the 3D-PDI index of the severe group was lower than that of the mild group ($P < 0.05$). Pearson's correlation analysis indicated that PLGF and VFI were signifi-

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH247); 山东省医药卫生科技发展计划(202005020624)

作者简介: 田飞(1984-), 女, 主治医师, 硕士。

通信作者: 张金俏, E-mail: superqiao2020@163.com

收稿日期: 2023-07-03

网络出版时间: 2024-01-10 16:29:48

cantly positively correlated ($P < 0.01$), and sFlt-1 was significantly negatively correlated with VFI ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that PLGF/sFlt-1, VI, FI, and VFI all had predictive value for PE and the value of VI, FI, and VFI jointly predicted PE, and was higher than that of various parameters ($AUC = 0.951$). Serum PLGF/sFlt-1, VI, FI, and VFI combined predicted the highest value ($AUC=0.987$).

Conclusion In patients with PE, serum PLGF, sFlt-1, and placental VFI are significantly correlated. Serum PLGF/sFlt-1, placenta VI, FI, and VFI are reduced in early pregnancy, and the combined application of the four indicators has the highest efficacy in predicting PE, providing a possible reference for the early clinical screening or prediction of PE.

Keywords serum placental growth factor/soluble fms-like tyrosine kinase-1; three-dimensional energy Doppler index; preeclampsia; ultrasonography

子痫前期 (preeclampsia, PE) 又称先兆子痫, 是指孕20周以后出现高血压、蛋白尿, 还可出现头疼、恶心、呕吐、上腹部不适等症状。研究^[1-2]表明, PE的全球发病率约3%~8%, 我国则高达9.4%。PE的发病机制尚不明确, 且缺乏孕早期有效的预测指标。研究^[3-4]发现, PE患者血清可溶性血管内皮生长因子受体-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 在孕早期存在异常变化, 推测PE的发生可能与sFlt-1和PLGF有关。另有研究^[5-6]认为, 子宫螺旋动脉重铸失败造成胎盘缺血缺氧发育不良, 多种胎盘因子进入母体血液, 导致系统性炎症反应和血管内皮的损伤、胎盘微血管病变, 引起胎盘灌注不足, 导致PE发生。三维能量多普勒指数 (three-dimensional power Doppler index, 3D-PDI), 包括血管化指数 (vascularization index, VI)、血流指数 (flow index, FI)、血管化-血流指数 (vascularization flow index, VFI), 可评估胎盘微血流灌注。本研究拟通过检测孕早期血清PLGF/sFlt-1比值和胎盘3D-PDI, 探讨PE孕妇这2种指标的相关性及其对PE的单独及联合预测价值, 以期寻找一种可早期预测PE的指标, 为临床预防及干预PE的发生提供新的诊疗依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选取2021年1月至2022年12月于我院就诊且有PE高危因素的孕妇120例作为研究对象。参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[7], 至少符合以下任意1项者为PE高危: 年龄 ≥ 35 岁; 体质质量指数 (body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$; PE既往史、家族史; 多胎或初次妊娠; 辅助生殖; 高血压遗传因素; 妊娠间隔 >6 年或 <1 年; 有合并症 (妊娠期糖

尿病、慢性肾病、自身免疫性疾病、慢性高血压等)。PE诊断标准参照《妇产科学》(第9版)^[8]。所有孕妇的胎盘均位于子宫前壁并可全面清晰显示。记录年龄、身高、体质量、孕周、生育史、是否有PE病史, 并计算BMI。根据孕20周以后是否发生PE, 分为PE组 ($n = 55$) 和对照组 ($n = 65$)。根据病情轻重, 将PE组进一步分为非重度PE组 (35例) 和重度PE组 (20例), 记录确诊PE时孕妇的收缩压、舒张压及24 h尿蛋白。随访至结束妊娠后1周, 记录新生儿出生情况。本研究获得我院医学伦理委员会批准, 伦理审批号: [2021](KT-006)。所有患者及其家属均知情同意。

1.1.2 主要仪器: Roche cobas E 610型免疫分析仪 (德国罗氏公司); GE Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪 (美国GE公司), 配有腹部三维容积探头, 频率4.0~8.0 MHz, 可进行二维、三维及三维能量多普勒血流成像, 并配备有虚拟组织计算机辅助分析 (virtual organ computer-aided analysis, VOCAL) 软件。

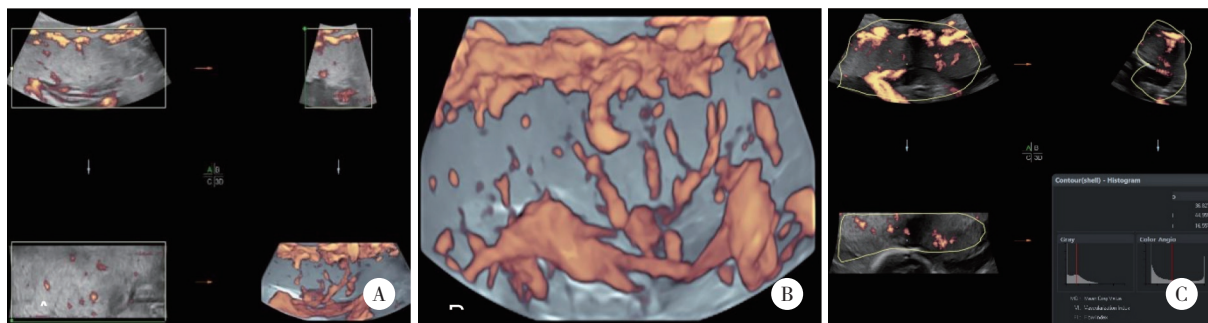
1.2 方法

1.2.1 PLGF、sFlt-1检测: 所有孕妇均于孕14~20周抽取空腹静脉血5 mL。采用电化学发光免疫分析法检测血清 PLGF和sFlt-1 水平, 并计算PLGF/sFlt-1比值。

1.2.2 胎盘3D-PDI检测: 检查过程中嘱孕妇平静呼吸、避开胎动, 选胎盘脐带入口处为感兴趣区, 启动三维能量多普勒血管模式, 包括全部胎盘厚度组织, 快速采集容积数据。采用VOCAL 软件描绘容积图像, 获得胎盘3D-PDI (VI, FI, VFI)。本研究所有数据采集均由同一位经验丰富的产前诊断超声医师完成。见图1。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较



A, volumetric data acquisition; B, three-dimensional image of placental blood vessels; C, VOCAL software quantitative analysis.

图1 胎盘三维能量多普勒指数检测

Fig.1 Detection of placental three-dimensional power Doppler index

采用配对样本t检验,组内多时点比较采用F检验。计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验比较。通过Pearson相关分析(双尾)血清PLGF、sFlt-1与胎盘VFI的相关性;应用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各参数单独或联合应用对PE的预测价值,计算在假阳性率为5%的条件下PE的发病率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PE组和对照组孕妇一般资料及新生儿出生情况比较

2组孕妇的年龄、检测孕周、生育史、是否有妊娠高血压症病史比较均无统计学差异($P > 0.05$);确诊PE时PE组收缩压、舒张压、24 h尿蛋白、早产率、新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)入住率及孕前BMI均高于对照组,PE组新生

儿体质量低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

2.2 各组孕妇血清PLGF、sFlt-1、PLGF/sFlt-1比值及VI、FI、VFI比较

与对照组相比,非重度PE组和重度PE组血清PLGF降低、sFlt-1升高、PLGF/sFlt-1比值降低,胎盘VI、FI、VFI均降低;与非重度PE组相比,重度PE组血清PLGF降低、sFlt-1升高、PLGF/sFlt-1比值降低,胎盘VI、FI、VFI均降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清PLGF、sFlt-1与胎盘VFI相关性分析

Pearson相关分析(双尾)结果显示,血清PLGF与胎盘VFI呈显著正相关($r = 0.477, P < 0.01$),血清sFlt-1与胎盘VFI呈显著负相关($r = -0.478, P < 0.01$)。

2.4 各指标单独及联合预测PE的效能

表1 PE组和对照组孕妇一般资料及新生儿出生情况比较

Tab.1 Comparison of general information and neonatal birth of pregnant women between PE group and control group

Item	PE group (n = 55)	Control group (n = 65)	t/ χ^2	P
Age (year)	30.56 ± 4.97	30.78 ± 5.22	-0.236	0.081
Pre-pregnancy BMI (kg/cm ²)	22.07 ± 1.85	21.17 ± 1.79	2.701	0.008
Measurement of gestational age (week)	17.04 ± 2.04	17.03 ± 1.58	0.017	0.987
History of pregnancy-induced hypertension [n (%)]	14 (25.45)	15 (23.08)	0.092	0.762
Reproductive history [n (%)]	21 (38.18)	23 (35.38)	0.010	0.751
Preterm birth rate [n (%)]	13 (23.64)	5 (7.69)	5.940	0.015
NICU occupancy rate [n (%)]	9 (16.36)	3 (4.62)	4.569	0.033
Systolic blood pressure (mmHg)	153.13 ± 6.92	126.51 ± 10.32	16.277	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	95.11 ± 1.93	82.06 ± 5.27	17.381	<0.001
24 h protein in the urine (g)	4.15 ± 1.09	0 ± 0	30.801	<0.001
Newborn weight (g)	2 591.33 ± 156.37	3 181.18 ± 352.84	-11.476	<0.001

表2 各组孕妇血清PLGF、sFlt-1、PLGF/sFlt-1及胎盘VI、FI、VFI比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum PLGF, sFlt-1, and PLGF/sFlt-1 and placenta VI, F, and VFI among pregnant women ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	PLGF (pg/mL)	sFlt-1 (pg/mL)	PLGF/sFlt-1	VI	FI	VFI
Control	65	481.46 ± 60.57	994.83 ± 216.52	0.50 ± 0.11	25.54 ± 3.39	45.91 ± 5.23	13.03 ± 2.93
Non-severe PE	35	399.37 ± 70.27 ¹⁾	1 217.60 ± 123.94 ¹⁾	0.33 ± 0.07 ¹⁾	20.77 ± 4.00 ¹⁾	42.54 ± 4.31 ¹⁾	7.94 ± 3.06 ¹⁾
Severe PE	20	343.50 ± 51.90 ^{1),2)}	1 487.10 ± 356.38 ^{1),2)}	0.25 ± 0.09 ^{1),2)}	15.05 ± 2.78 ^{1),2)}	39.35 ± 3.44 ^{1),2)}	5.05 ± 2.09 ^{1),2)}
F		45.394	39.321	69.859	74.331	16.607	75.975
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

sFlt-1/PLGF, soluble fms-like tyrosine kinase-1/ placental growth factor; VI, vascularization index; FI, flow index; VFI, vascularization flow index. 1) compared with control group, $P < 0.05$; 2) compared with non-severe PE group, $P < 0.05$.

血清PLGF/sFlt-1及胎盘VI、FI、VFI对PE的发生均有预测价值,胎盘VI、FI、VFI三者联合预测价值更高,ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.951, PLGF/sFlt-1、VI、FI、VFI四者联合预测价值最高, AUC为0.987。见表3、图2。

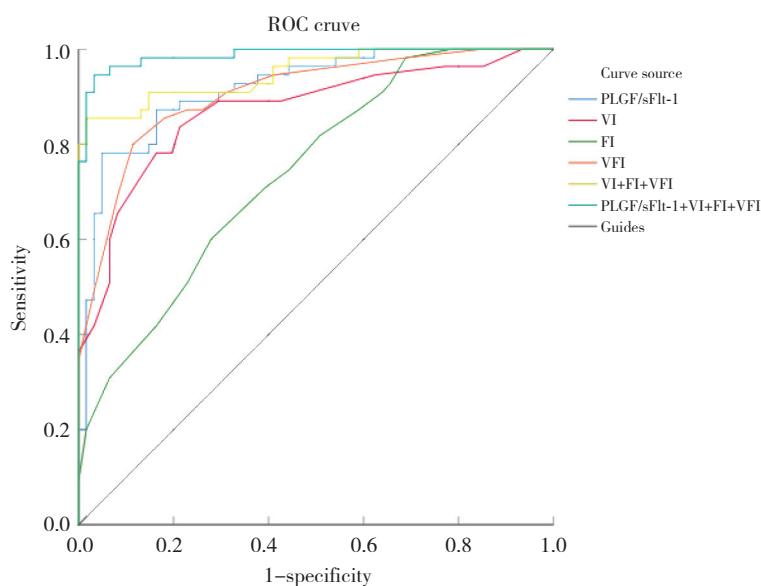
3 讨论

PE是妊娠期常见的合并症之一,目前其发病机制尚不完全明确。临床可用于预测PE的指标较少,且多集中于对孕中晚期PE的研究^[9]。本研究观测

表3 血清PLGF/sFlt-1及胎盘VI、FI、VFI对PE的预测价值分析

Tab.3 Analysis of the predictive value of serum PLGF/sFlt-1 and placenta VI, FI, and VFI on PE

Index	Cut-off	AUC	95%CI	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PLGF/sFlt-1	0.39	0.917	0.867-0.968	<0.01	87.3	83.6
VI	23.5	0.870	0.803-0.937	<0.01	83.6	78.7
FI	42.5	0.741	0.653-0.828	<0.01	60.0	72.1
VFI	8.5	0.906	0.852-0.960	<0.01	80.0	88.5
VI+FI+VFI	-	0.951	0.913-0.989	<0.01	85.5	98.4
PLGF/sFlt-1+VI+FI+VFI	-	0.987	0.971-0.998	<0.01	96.4	93.4



sFlt-1/PLGF, soluble fms-like tyrosine kinase-1/ placental growth factor; VI, vascularization index; FI, flow index; VFI, vascularization flow index.

图2 各指标单独及联合预测PE的ROC曲线

Fig.2 Each index alone and in combination predicts the ROC curve of preeclampsia

了有PE高危因素孕妇发病前孕早期血清标记物以及胎盘血流灌注情况,并分析多种指标联合预测PE的价值,以期寻找一种能早期预测PE发生的有效方法。

PLGF作为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族的一员,是由胎盘滋养细胞产生的一种促炎症蛋白^[10],具有促进血管内皮细胞增殖分化的作用,有助于胎盘血管的生成。sFlt-1是一种具有酶活性的糖蛋白,是VEGF的抑制性受体,具有抗血管生成的作用^[11]。PLGF与sFlt-1通过与受体相互作用而产生对抗作用,影响胎盘血管螺旋动脉的塑形过程,从而影响胎盘的灌注量,导致疾病的发生发展^[12]。本研究通过检测胎盘3D-PDI对胎盘血流灌注情况进行量化评估。三维能量彩色多普勒超声是在常规超声基础上发展而来的无创超声检查技术,可清晰显示血流灌注的情况^[13],且不受探测角度影响,对低速血流敏感,且重建图像更直观,对胎盘内低速血流和微小血管具有较高的灵敏度^[14],并可通过VOCAL软件脱机分析,获得胎盘3D-PDI(VI、FI、VFI),从而对胎盘组织的血管数量和血流速率进行综合定量评价^[15]。

本研究对具有PE高危因素孕妇的一般资料和新生儿出生情况分析后发现,后期发生PE的孕妇孕前BMI高于未发生PE者,且PE患者新生儿出生体质量低于对照组,早产发生概率及新生儿入住NICU概率均较正常孕妇升高。说明BMI是PE发生的潜在影响因素之一,孕前及时消除高危因素有利于降低PE发生率、早产率及新生儿患病率,对于指导女性合理备孕具有重要意义。本研究还发现,在PE发生前,孕早期血清PLGF、sFlt-1即出现异常改变,相较于正常孕妇,PE患者血清PLGF异常降低、sFlt-1异常升高,这与既往相关研究^[16]结果一致。另有研究^[17-18]表明,PLGF/sFlt-1比值比单一指标更敏感,可更准确、灵敏地反映妊娠期机体PLGF与sFlt-1的动态平衡关系。在PE发生前相关血液标记物即出现异常,为预测PE发生提供了一种新的思路。同时,本研究还发现,胎盘3D-PDI(VI、FI、VFI)在PE发生前孕早期即低于正常,且随着病情加重逐渐呈下降趋势,说明PE发生前胎盘血流灌注即出现异常,且后期病情越重,孕早期胎盘血流灌注越低。通过Pearson相关分析发现,血清PLGF与胎盘VFI呈显著正相关,血清sFlt-1

与胎盘VFI呈显著负相关,即PLGF/sFlt-1比值越低,VFI越低,PE病情越重,这与既往相关研究^[3]结果相一致。分析其原因可能为血清PLGF和sFlt-1水平的异常改变使两者比例失去动态平衡,sFlt-1拮抗血管生成的能力超出PLGF的促血管生成能力,导致胎盘血管生长障碍,影响胎盘血管壁的完整性和通透性,从而导致胎盘功能障碍和血管内皮广泛受损,最终导致PE的发生,且这种影响能力越大,后期发生PE的病情越重,本研究对非重度及重度PE孕妇的血液标记物进行比较的结果也证实了这一点。

为进一步分析血液标志物及胎盘血流灌注指标对PE的预测价值,本研究采用ROC曲线分析了PLGF/sFlt-1、VI、FI、VFI这4种指标单独及联合应用对PE的预测效能。结果显示,这4种指标均有预测PE的价值,其中VI、FI、VFI三者联合预测特异度最高,三者联合预测价值最高(AUC=0.987),且灵敏度最高。究其原因可能为PLGF/sFlt-1比值的异常降低影响了胎盘血管的生成,导致胎盘血流灌注出现异常,且两者存在显著相关性,本研究也证实了这一点,因此,2种参数联合应用对PE的预测价值会大大提高,且更加敏感。而PE最明显的症状即血压升高,会直接影响胎盘血液供应,而胎盘3D-PDI(VI、FI、VFI)恰恰可直接定量反映胎盘微血流灌注情况,故这三者联合预测PE的特异度最高。

综上所述,本研究探讨了PE发生前孕早期血清PLGF/sFlt-1与胎盘3D-PDI的相关性及2种指标联合预测PE发生的价值,结果显示,多种指标联合应用可显著提高对PE的预测效能,且灵敏度及特异度均较高。这一研究结果对PE高危孕妇进行早期指导、合理干预、减少PE发生及应用靶向药物具有重要意义。但本研究阳性样本量较小,因此仍需进一步开展大样本多中心深入研究。

参考文献:

- [1] ALI ZM, ALI ZM, KHALIQ S, et al. Differential expression of placental growth factor, transforming growth factor- β and soluble endoglin in peripheral mononuclear cells in preeclampsia [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29 (3) : 235-239. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.03.235.
- [2] 余忆,王诚洁,顾蔚蓉. 子痫前期危险因素在不同亚型中的特点 [J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48 (1) : 116-122. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.01.018.
- [3] 刘浏. 子痫前期患者三维能量多普勒超声检测指标和胎盘生长因子及可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1表达的相关性 [J]. 中华全科医学, 2017, 15 (8) : 1398-1401. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.

- 1674-4152.2017.08.037.
- [4] SOVIO U, GACCIOLI F, COOK E, et al. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (4) : 731-738. DOI: 10.1161/hypertensionaha.116.08620.
- [5] BOSCO C, GONZÁLEZ J, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta; immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von Willebrand factor [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 (11) : 2339-2345. DOI: 10.3109/14767058.2012.695823.
- [6] HU MY, LI J, BAKER PN, et al. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta [J]. *FEBS J*, 2022, 289 (2) : 336-354. DOI: 10.1111/febs.15745.
- [7] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华产科学急救电子杂志*, 2015, 4 (4) : 206-213.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [9] 张燕, 林曼, 王秀妹. 妊娠期糖尿病并发子痫前期患者血清 Lipocalin-2、sFlt-1、PLGF水平及临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16 (18) : 1844-1847. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.18.024.
- [10] 金莉娅, 李慧敏, 吕玲, 等. 重度子痫前期孕妇血清VEGF、sFlt-1及IGF-1水平与围生儿结局的关系研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (9) : 1977-1979. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.09.11.
- [11] 周伟宁, 黄演林, 钟志成, 等. 血清sFlt-1/PLGF比值与重度子痫前期的相关性及其预测价值研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33 (23) : 5394-5396. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.23.30.
- [12] BOULANGER H, LEFÈVRE G, AHRIZ SAKSI S, et al. Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien [J]. *Néphrologie Thérapeutique*, 2019, 15 (6) : 413-429. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.10.005.
- [13] 杨钰, 曾敏, 牛建梅, 等. 频谱多普勒超声联合三维能量多普勒超声评估妊娠高血压综合征患者的胎盘功能 [J]. *肿瘤影像学*, 2019, 28 (2) : 112-116. DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.02.009.
- [14] 韩磊, 高燕华, 王珍芳, 等. 三维能量多普勒超声对晚孕期胎盘植入的诊断价值 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36 (10) : 1616-1619. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.029.
- [15] NETO RM, RAMOS JGL. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2016, 6 (1) : 10-16. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.11.003.
- [16] 赵晟隆, 刘晓巍, 王晶, 等. 孕妇血清可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值预测子痫前期的意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48 (9) : 1086-1088. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.09.029.
- [17] 沈菲, 杨金菊. 血清可溶性血管内皮生长因子受体-1、胎盘生长因子及其比值对子痫前期发生的预测价值 [J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2022, 6 (5) : 11-14.
- [18] 刘艳娇, 王荫玲, 李冰, 等. 妊娠早期血清可溶性血管内皮生长因子受体-1、胎盘生长因子水平及两者比值变化与子痫前期发生的相关性 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32 (12) : 1486-1489.

(编辑 王又冬)

(上接第135页)

- 2022, 2022; 1-11. DOI: 10.1155/2022/8317466.
- [6] TONG XH, TANG R, XIAO MM, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1) : 174. DOI: 10.1186/s13045-022-01392-3.
- [7] 何欢欢, 宋新强, 王帅. 细胞焦亡在癌症发生发展及治疗中作用的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36 (7) : 536-543. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.07.008.
- [8] CADAVID VARGAS JF, VILLA PEREZ C, SORIA DB, et al. Enhanced antitumor effect of l-buthionine sulfoximine or ionizing radiation by copper complexes with 2, 2'-biquinoline and sulfonamides on A549 2D and 3D lung cancer cell models [J]. *JBIC J Biol Inorg Chem*, 2022, 27 (3) : 329-343. DOI: 10.1007/s00775-022-01933-8.
- [9] 张永强, 刘俊, 陈胜阳, 等. 异丙酚影响基质金属蛋白酶对肺癌癌细胞增殖侵袭能力的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (3) : 357-361. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.03.005.
- [10] WALIA HK, SHARMA P, SINGH N, et al. Immunotherapy in small cell lung cancer treatment: a promising headway for future perspective [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23 (2) : 268-294. DOI: 10.1007/s11864-022-00949-1.
- [11] GAVA F, FARIA C, GRAVELLE P, et al. 3D model characterization by 2D and 3D imaging in t (14; 18) -positive B-NHL: perspectives for in vitro drug screens in follicular lymphoma [J]. *Cancers*, 2021, 13 (7) : 1490. DOI: 10.3390/cancers13071490.
- [12] TOFANI LB, ABRIATA JP, LUIZ MT, et al. Establishment and characterization of an in vitro 3D ovarian cancer model for drug screening assays [J]. *Biotechnol Prog*, 2020, 36 (6) : e3034. DOI: 10.1002/btpr.3034.
- [13] 裴圣林, 荆忍, 潘灵辉. 全身麻醉药对癌症转移、复发的影响研究进展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13 (2) : 113-120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.02.01.
- [14] 杜洋, 邱鹏程, 王媛媛, 等. 海星皂苷CN-3激活NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路诱导胶质瘤细胞焦亡的作用 [J]. *环球中医药*, 2022, 15 (11) : 2022-2029. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.11.005.

(编辑 于溪)