

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.016

❖ 临床研究 ❖

血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平对子痫前期孕妇妊娠结局的预测价值

赵晓爽, 胡玉博, 朱林凤

(北京市平谷区医院产科, 北京 101200)

【摘要】目的: 探究血清胎盘生长因子 (PLGF)、胰岛素生长因子-1 (IGF-1) 及可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1) 水平对子痫前期 (PE) 孕妇妊娠结局的预测价值。**方法:** 选取 110 例 PE 孕妇为研究对象 (PE 组), 根据病情严重程度、妊娠结局将孕妇分为 4 个亚组: 轻度 PE 组 ($n=47$)、重度 PE 组 ($n=63$); 妊娠结局不良组 ($n=72$)、妊娠结局良好组 ($n=38$)。另选取 100 例同期健康孕妇作为对照组。检测各组孕妇的一般资料及血清 PLGF、IGF-1、sFLT-1 水平, 采用 Logistic 分析影响子痫前期孕妇妊娠结局的因素, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清指标对妊娠结局的预测价值。**结果:** 各组孕妇血清 PLGF、IGF-1 水平比较: 对照组 > 轻度 PE 组 > 重度 PE 组; 对照组 > 妊娠结局良好组 > 妊娠结局不良组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 sFlt-1 浓度比较: 对照组 < 轻度 PE < 重度 PE 组; 对照组 < 妊娠结局良好组 < 妊娠结局不良组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。妊娠结局不良和妊娠结局良好组孕妇年龄、孕周、孕次及产次比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); Logistic 回归分析显示, 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 均为 PE 患者妊娠结局的影响因素 ($P < 0.05$); ROC 结果显示, PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 血清浓度均具有预测妊娠结局的应用价值, 且三者联合预测的 AUC (0.870) 最高 ($P < 0.05$), 敏感度、特异度分别为 84.21%、77.78%。**结论:** PE 孕妇血清中的 PLGF、IGF-1 和 sFLT-1 水平与疾病的严重程度和预后密切相关, 血清 PLGF 和 IGF-1 水平越低, sFLT-1 浓度越高, 孕妇的疾病可能越严重, 不良的妊娠结局可能性也越高。

【关键词】 子痫前期; 胎盘生长因子; 胰岛素生长因子-1; 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 妊娠结局; 预测价值

【中图分类号】 R714.24 **【文献标志码】** A

Predictive value of serum PLGF, IGF-1, and sFLT-1 levels on pregnancy outcomes in preeclampsia pregnant women

ZHAO Xiao-shuang, HU Yu-bo, ZHU Lin-feng

(Department of Obstetrical, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China)

【Abstract】 Objective: To explore the predictive value of serum placental growth factor (PLGF), insulin growth factor-1 (IGF-1), and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) expression levels on pregnancy outcomes in preeclampsia (PE) pregnant women. **Methods:** A total of 110 pregnant women with PE were classified as the PE group, and were divided into four sub-groups based on their severity and pregnancy outcome (47 cases in the mild PE group, 63 cases in the severe PE group, 72 cases in the poor pregnancy outcome group, and 38 cases in the good pregnancy outcome group). Another 100 healthy pregnant women of the same period were selected as the control group. The expressions of serum PLGF, IGF-1 and sFLT-1 in general data of all pregnant women were detected. Logistic analysis was used to analyze the factors that affect the pregnancy outcome of preeclampsia pregnant women, and the predictive value of serum indicators on pregnancy outcome was analyzed using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** Comparison of serum PLGF and IGF-1 levels among pregnant women in each group: control group > mild PE > severe PE, control group > good pregnancy outcome group > poor pregnancy outcome group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum sFlt-1 concentration comparison: control group < mild PE < severe PE group, control group < good pregnancy outcome group < bad pregnancy outcome group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no differences in age, gestational week, gestational number and delivery number between the poor pregnancy outcome group and the good pregnancy outcome group ($P > 0.05$). Logistic analysis showed that serum PLGF, IGF-1 and sFLT-1 were all influencing factors of pregnancy outcome in PE patients ($P < 0.05$). ROC analysis showed that PLGF, IGF-1 and sFLT-1 serum concentrations all had certain application value in predicting pregnancy outcome, and the combined prediction of the three serum concentrations was the highest (0.870, $P < 0.05$), and the sensitivity and specificity were 84.21% and 77.78%, respectively. **Conclusion:** The serum levels of PLGF, IGF-1 and sFLT-1 in pregnant

基金项目: 北京市平谷区医院内科研项目 (Pggy2020-01)

作者简介: 赵晓爽 (1988 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: zxs179878031@163.com

women with PE are closely related to the severity and prognosis of the disease, the lower the serum PLGF and IGF-1 levels and the higher the sFLT-1 concentration, the more severe the disease and the higher the likelihood of adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Preeclampsia; Placental growth factor; Insulin growth factor-1; Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1; Pregnancy outcome; Predictive value

子痫前期(preeclampsia, PE)是严重妊娠并发症之一,其发病率在全球范围内逐年上升。该病的早期诊断及预防对于孕妇和胎儿的生命健康至关重要^[1-2]。目前,通过对孕妇血清成分的检测已成为妊娠期高血压疾病的有效手段^[3],其中包括胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)、胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble vascular endothelial cell growth factor receptor 1, sFlt-1)等物质的测定^[4-5]。尽管已有一些关于孕妇血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平与 PE 的关系研究报道,但其机制仍未完全被阐明,且对于预测妊娠结局的价值亟待进一步认识。本研究旨在探究血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平对子痫前期孕妇妊娠结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月北京市平谷区医院收治的 110 例 PE 孕妇为研究对象(PE 组);取同时期 100 例健康体检孕妇为对照组。纳入标准:(1)患者符合 PE 的诊断标准^[6],妊娠 20 周后出现收缩压、舒张压升高,同时可能伴有随机尿蛋白 \geq (+)、尿蛋白/肌酐 \geq 0.3、尿蛋白定量 \geq 0.3 g/24 h 及无蛋白尿但出现任一器官系统受累症状;(2)所有入组孕妇的临床资料完备;(3)单胎妊娠;(4)所有孕妇自愿参与此次研究。排除标准:(1)合并有其他妊娠并发症的孕妇;(2)合并有心肺、肾、肝器质性疾病者;(3)孕妇精神异常,无法配合相关指标检测;(4)合并高血压、糖尿病史;(5)合并有严重内科疾病或存在引产/流产意向者;(6)胎儿畸形。本研究经医院医学伦理委员会批准。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组对象一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	孕周(周)	产次(次)	孕次(次)
PE 组($n=110$)	28.69 \pm 4.22	34.76 \pm 3.14	1.85 \pm 0.29	2.12 \pm 0.29
对照组($n=100$)	29.02 \pm 3.61	35.11 \pm 2.85	1.73 \pm 0.58	2.13 \pm 0.11
t 值	0.606	0.843	1.922	0.324
P 值	0.545	0.400	0.056	0.746

1.2 方法

1.2.1 分组 PE 组患者根据疾病严重程度分为轻度 PE 组($n=47$)和重度 PE 组($n=63$)。轻度 PE:

血压 140/90 mmHg,尿蛋白量低于 300 mg/24 h,临床症状为头痛、视力模糊、恶心和呕吐等。重度 PE:急性发作,短时间内迅速恶化,血压在 160/110 mmHg 以上,尿蛋白量 > 5 g/24 h,患者表现为剧烈头痛、抽搐、瞳孔放大及意识状态改变等。根据妊娠结局情况分为妊娠结局不良组($n=72$)、妊娠结局良好组($n=38$),不良预后包括胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、新生儿窒息、胎儿早产。

1.2.2 血清检测 在所有产妇入院后,采集晨起外周静脉血 3.0 mL,经过离心处理抽取上层清液,采用生化分析仪检测血清 PLGF、IGF-1 及 sFlt-1 水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间行单因素方差分析,两两比较行 SNK- q 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;影响子痫前期孕妇妊娠结局的多因素采用 Logistic 回归分析;血清指标对妊娠结局的预测价值用受试者工作特征曲线(ROC)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同妊娠结局 PE 患者一般资料比较

妊娠结局不良组 72 例,妊娠结局良好组 38 例,妊娠结局不良组中胎儿宫内窘迫 25 例、胎儿生长受限 10 例、新生儿窒息 17 例、胎儿早产 20 例。妊娠结局不良组和妊娠结局良好组孕妇的年龄、孕次、产次及孕周比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同妊娠结局 PE 患者一般资料对比($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	孕周(周)	产次(次)	孕次(次)
妊娠结局不良组($n=72$)	28.36 \pm 3.01	34.51 \pm 2.24	1.82 \pm 0.11	2.15 \pm 0.37
妊娠结局良好组($n=38$)	29.31 \pm 1.83	35.22 \pm 2.99	1.90 \pm 0.35	2.07 \pm 0.22
t 值	1.778	1.404	1.786	1.222
P 值	0.078	0.163	0.077	0.224

2.2 不同严重程度 PE 患者血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平比较

各组孕妇的血清 PLGF、IGF-1、sFlt-1 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PLGF、IGF-1 水平比较:对照组 $>$ 轻度 PE 组 $>$ 重度 PE 组($P < 0.05$);sFlt-1 水平比较:重度 PE 组 $>$ 轻度 PE 组 $>$

对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 PE 患者血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 浓度对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PLGF (pg/mL)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1 (pg/mL)
轻度 PE 组 ($n=47$)	135.69 \pm 32.57 * #	226.90 \pm 20.51 * #	4 120.36 \pm 105.55 * #
重度 PE 组 ($n=63$)	87.92 \pm 21.04 *	185.50 \pm 37.72 *	5 101.91 \pm 382.60 *
对照组 ($n=100$)	240.04 \pm 72.60	301.05 \pm 12.09	2 530.04 \pm 193.50
F 值	167.887	464.553	2 091.208
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与重度 PE 组比较。

2.3 不同妊娠结局 PE 患者血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平比较

不同妊娠结局 PE 患者血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PLGF、IGF-1 水平比较: 对照组 > 妊娠结局良好组 > 妊娠结局不良组 ($P < 0.05$)。sFlt-1 水平比较: 妊娠结局不良组 > 妊娠结局良好组 > 对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同妊娠结局 PE 患者血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PLGF (pg/mL)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1 (pg/mL)
妊娠结局不良组 ($n=72$)	102.05 \pm 17.24 * #	200.15 \pm 66.90 * #	5 504.69 \pm 1 603.61 * #
妊娠结局良好组 ($n=38$)	123.41 \pm 38.82 *	233.07 \pm 72.56 *	4 309.54 \pm 1041.25 *
对照组 ($n=100$)	240.04 \pm 72.60	301.05 \pm 12.09	2 530.04 \pm 193.50
F 值	148.281	87.742	173.392
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与妊娠结局良好组比较。

2.4 影响 PE 患者妊娠结局的多因素 Logistics 回归分析

血清 PLGF、IGF-1 水平降低、sFlt-1 水平升高是 PE 患者妊娠结局不良 (妊娠结局不良 = 1, 妊娠结局良好 = 0) 的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 影响 PE 患者妊娠结局的多因素 Logistics 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
PLGF (pg/mL)	-0.325	0.125	6.760	0.010	0.723	0.566 ~ 0.923
IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	-1.691	0.502	11.347	0.001	0.184	0.069 ~ 0.493
sFlt-1 (pg/mL)	0.624	0.033	357.554	0.000	1.866	1.749 ~ 1.991

2.5 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 浓度预测 PE 患者妊娠结局的 ROC 分析

ROC 分析显示, 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 表达均与 PE 患者妊娠结局存在预测价值。三个指标单独预测比较, sFlt-1 的 AUC 最大。同时, 联合检测的 AUC 大于单独预测。见表 6 及图 1。

表 6 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 浓度预测 PE 患者妊娠结局的 ROC 分析

指标	截断值	敏感度 (%)	特异性 (%)	约登指数	AUC 值	95% CI	P 值
PLGF (pg/mL)	115.925	68.42	73.61	0.4203	0.712	0.617 ~ 0.794	<0.001
IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	228.728	57.89	68.06	0.2595	0.657	0.561 ~ 0.745	<0.001
sFlt-1 (pg/mL)	4845.583	78.95	68.06	0.470	0.796	0.708 ~ 0.867	<0.001
联合		84.21	77.78	0.619	0.870	0.792 ~ 0.926	<0.001

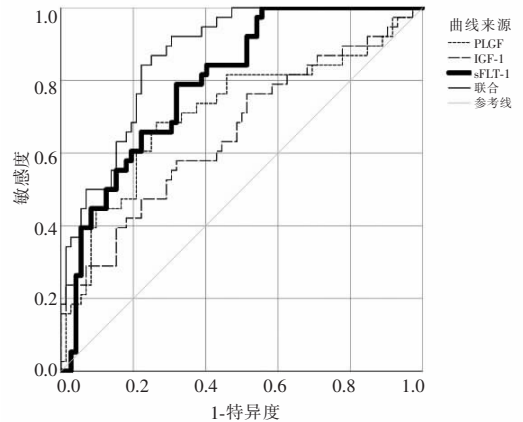


图 1 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 浓度预测 PE 患者妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

本研究发现, PE 孕妇的血清 sFlt-1 表达水平较高, 并且随着疾病严重程度的升高而上升。原因可能为: (1) sFlt-1 高水平表达会导致血管内皮细胞损伤, 进而导致人体血压升高^[7-9]。(2) sFlt-1 是血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 跨膜受体的剪接变体, 与 VEGF 发生竞争性结合并抑制其生物学活性^[10-11], 将导致胎盘螺旋小动脉的侵袭表现异常, 螺旋小动脉的脉管腔变窄, 最终导致胎儿生长受限和早产等不良妊娠结局^[12]。研究^[13]指出, 血清 sFlt-1 可通过损伤胎盘血管以抑制 PLGF 的表达, 最终达到影响妊娠结局的效果。因此, 本研究对所有入组孕妇的血清 PLGF 表达水平进行了比较。

本研究显示, PE 孕妇的血清 PLGF 低于对照组, 轻度 PE 患者的浓度低于重度患者, 妊娠结局不良患者表达低于结局良好者, 表明血清 PLGF 确实与 PE 的发生、发展过程相关。在健康孕妇体内, PLGF 的水平和 sFlt-1 存在相互拮抗关系。PLGF 作为胎盘生成的重要旁分泌因子, 对滋养层细胞的调节具有重要作用, 同时也是早孕期滋养细胞增殖、分化、侵袭的重要调节物, 与 PE 的发生有密切关系^[14]。PLGF 在血管生成方面扮演着重要的角色, 能够促进血管生成和扩张血管。血清 PLGF 水平降

低会直接导致胎盘功能障碍,并导致胎盘发育畸形,最终导致孕妇和胎儿死亡^[15]。研究^[16]表明,PLGF 水平降低会直接导致胎盘功能障碍,并导致胎盘发育畸形,从而导致一系列不良妊娠结局,严重情况甚至会导致孕妇和胎儿死亡。另外一项相关研究^[17]发现,妊娠期高血压疾病患者血清 PLGF 表达异常,且血清 PLGF 浓度越低,患者发生不良妊娠结局的可能性越大。以上分析均提示,sFlt-1 和 PLGF 在 PE 的发展和不良妊娠结局中起着重要作用,并且血清 PLGF 和 sFlt-1 可以作为预测 PE 患者妊娠结局的生物学指标,具有重要的临床应用价值。

此外,本研究还显示,血清 IGF-1 的表达浓度与 PE 疾病严重程度、妊娠结局也存在一定的相关性。IGF-1 是胚胎生长最重要的调节激素,其水平降低会导致胎儿生长受限和死亡率增加^[18-19]。Logistic 分析表明,血清 IGF-1、PLGF、sFlt-1 均与 PE 妊娠结局相关。ROC 分析显示,PLGF、IGF-1、sFlt-1 的 AUC 分别为 0.712、0.657 和 0.796,三者联合预测的 AUC 最高,为 0.870。这表明三者联合使用可以更好地预测 PE 的预后。但需注意的是,PE 的妊娠结局还与其他因素有关,此研究的条件限制未能全部掌握这些因素。因此,PE 对于预后预测仍需进一步研究。

综上,血清 PLGF、IGF-1、sFLT-1 与 PE 的发生、发展以及妊娠结局具有相关性。PE 患者的血清 sFLT-1 水平越高,PLGF 及 IGF-1 水平越低,则表明疾病进展越为严重,妊娠风险也越高。

参考文献

[1] 李晶,范卓然,张俊农,等.早产型子痫前期及慢性高血压并发子痫前期患者的临床特征及 TyG 指数对比研究[J].天津医药,2023,51(2):190-193.

[2] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(14):1690-1702.

[3] 李兰花,杜秀萍,杨姗姗,等.血清 Fibulin-3 与 Ang2 水平预测重度子痫前期患者胎盘早剥价值[J].中国计划生育学杂志,2023,31(2):438-442.

[4] 文芳,黄秀桃,刘耀文,等.子痫前期患者胎盘组织中 sFlt-1、PLGF 及 IGF-1 的表达和临床意义[J].贵州医科大学学报,2020,45(12):1433-1437.

[5] 周金年,文芳,黄秀桃,等.子痫前期孕妇血清 sFlt-1 和 PLGF 及 IGF-1 的相关性[J].贵州医科大学学报,2020,45(11):

1333-1336.

[6] Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008 [J]. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2009, 49(3):242-246.

[7] 黄杨,孟琳,吕慧,等.血清 PIGF、sFlt-1 及 PLGF 水平对妊娠期高血压的预测效能及与子痫前期发病的关系[J].广东医学,2023,44(3):284-287.

[8] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. Circulation Research, 2019, 124(7):1094-1112.

[9] Mimura K, Tomimatsu T, Endo M, et al. Atypical preeclampsia without underlying disease and elevated sFlt-1/PIGF ratio [J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2022, 48(2):471-476.

[10] Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia [J]. Pregnancy Hypertension, 2022, 27:42-50.

[11] Neuman RI, Baars MD, Saleh L, et al. Omeprazole administration in preterm preeclampsia: a randomized controlled trial to study its effect on sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), PIGF (placental growth factor), and ET-1 (endothelin-1) [J]. Hypertension, 2022, 79(6):1297-1307.

[12] 高尚,程蔚蔚.子痫前期 sFlt-1 相关治疗的研究进展[J].实用妇产科杂志,2021,37(2):105-108.

[13] 李岩,鲁翠萍,彭菊兰,等.重度子痫前期患者血清 sFlt-1、PLGF 水平与妊娠结局的相关性[J].海南医学,2021,32(16):2091-2093.

[14] 张璐涵,李晓红,冯凯娣,等.子痫前期患者血清神经丝轻链蛋白和胎盘生长因子的变化及诊断效能[J].实用妇产科杂志,2022,38(3):223-227.

[15] Tataru-Copos AF, Popescu MI, Murvai R, et al. Efficiency of sFlt-1/PIGF ratio in preeclampsia diagnosis [J]. Medicina, 2022, 58(9):1196.

[16] 沈婕,沈树娜,邓森灵,等.基于 sFlt-1/PIGF 构建预测双胎妊娠子痫前期发生的风险模型[J].中国现代医学杂志,2022,32(18):83-89.

[17] 刘佩琳,马丽丽,高万里.血清 PLGF、PAPP-A、 β -HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(5):1154-1158.

[18] 陈丹玲,刘国成,梁海英,等. miRNA-206 和 IGF-1 在早发型子痫前期孕妇血清中的表达水平及临床意义[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(6):79-83,91.

[19] Ma M, Zhou QJ, Xiong Y, et al. Preeclampsia is associated with hypermethylation of IGF-1 promoter mediated by DNMT1 [J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(1):16-39.

(收稿日期:2023-01-27

修回日期:2023-04-10)