

胎盘生长因子水平与妊娠高血压疾病严重程度的关系

高 阳, 周红辉, 魏永琴, 高志英

解放军总医院 妇产科, 北京 100853

摘要: **目的** 研究胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 水平在妊娠高血压患者 (hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP) 中的变化, 探讨 PLGF 水平与疾病严重程度的关系。**方法** 选取 2013 年 7 月 - 2015 年 7 月于我院建档并住院分娩的妊娠期高血压疾病患者 (妊娠期高血压 40 例, 轻度子痫前期 30 例, 重度子痫前期 30 例), 采用双抗夹心荧光免疫法于第 35 ~ 38 周检测孕妇清晨空腹外周静脉血 PLGF 水平, 并与 30 例同期正常孕妇 PLGF 水平作对照比较。**结果** 妊娠高血压组、轻度子痫前期组及重度子痫前期组血清 PLGF 分别为 (43.33 ± 15.10) ng/L、 (20.13 ± 11.21) ng/L、 (5.83 ± 2.10) ng/L ($P < 0.01$); 与正常对照组相比, 妊娠高血压疾病组的 PLGF 水平明显降低 [(63.43 ± 26.51) ng/L vs (25.83 ± 22.10) ng/L, $P < 0.01$]。**结论** 妊娠高血压疾病患者的 PLGF 水平较正常对照明显下降, 且 PLGF 水平随疾病的加重而降低。

关键字: 妊娠高血压疾病; 子痫前期; 胎盘生长因子

中图分类号: R 714.252 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)07-0710-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.07.011

网络出版时间: 2016-04-19 09:48:39

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160419.0948.004.html>

Relationship between level of placental growth factor and disease severity of hypertensive disorders complicating pregnancy

GAO Yang, ZHOU Honghui, WEI Yongqin, GAO Zhiying

Department of Obstetrics and Gynecology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GAO Zhiying. Email: gaozy301vip@163.com

Abstract: Objective To study the changes of placental growth factor (PLGF) levels in pregnant women with hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP) and explore the relationship of serum PLGF levels and disease severity of HDCP. **Methods** One hundred and thirty pregnant women who were admitted to our hospital for prenatal care from July 2013 to July 2015 were selected. Of the 130 cases, fluorescence immunoassay analyzer was used to detect PLGF level of 100 cases pregnant women with HDCP (40 cases had gestational hypertension, 30 cases had mild preeclampsia, 30 cases had severe preeclampsia) and 30 normal pregnancy women, and the results of these two groups were compared. **Results** The levels of PLGF in serum of gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were (43.33 ± 15.10) ng/L, (20.13 ± 11.21) ng/L, (5.83 ± 2.10) ng/L, respectively. Compared with control group, the level of PLGF decreased significantly in HDCP group [(63.43 ± 26.51) ng/L vs (25.83 ± 22.10) ng/L, $P < 0.01$]. **Conclusion** The levels of PLGF in patients with HDCP decrease significantly compared with normal pregnancy women, and it decreases with the severity of the disease.

Keywords: hypertensive disorders complicating pregnancy; preeclampsia; placental growth factor

妊娠高血压疾病 (hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP) 是妊娠与高血压并存的一种疾病, 发病率 5% ~ 12%, 是孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因^[1-3]。随着妊娠的延续, 妊娠高血压病情可逐渐进展为子痫前期、子痫, 严重影响母婴健康。尽早诊断、加强管理并及时干预可减缓病情进展, 改善妊娠结局。该病被认为是一种复杂的、由多元因素导致的疾病, 凝血、血管

发生、胎盘发生、免疫调节、脂代谢调节、氧化应激调节等相关因素与其发病密切相关, 尤其是胎盘的因素, 而胎盘的移除也能够迅速缓解病情^[4-6]。胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 表达于胎盘, 是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 家族成员之一^[7], 与 VEGFR1 有高度亲和力, 可以诱导滋养细胞和内皮细胞的增殖、迁移、浸润, 刺激内皮细胞释放一氧化氮 (NO), 维持血管通透性, 在正常妊娠胎盘的形和发生发展中起到了重要作用。其分泌异常与妊娠高血压疾病 (尤其是子痫前期) 密切相关^[8]。本文通过检测正常妊娠妇女及不同程度妊娠期高血压患者血清中的 PLGF 水平, 研究 PLGF 在 HDCP 发生发展中的作用及临床意义。

收稿日期: 2016-01-27

基金项目: 解放军总医院扶持基金 (2012FC-ZSYS-2009); 解放军总医院“百病妙诀”项目 (MJ201435)

作者简介: 高阳, 男, 在读硕士。研究方向: 妊娠期高血压疾病诊疗与研究。Email: 1023540286@qq.com

通信作者: 高志英, 女, 副主任医师, 教授, 硕士生导师。Email: gaozy301vip@163.com

对象和方法

1 对象及分组 所选对象为2013年7月-2015年7月于解放军总医院建档并住院分娩的130例孕妇。其中妊娠期高血压患者40例,轻度子痫前期患者30例,重度子痫前期患者30例,对照组为同期来医院住院分娩的晚期妊娠产妇30例,无任何并发症和合并症,妊娠过程正常,胎儿发育正常。所有研究对象均为初次单胎怀孕,排除内科慢性疾病和其他妊娠合并症。

2 诊断标准 筛查及排除标准依照美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)2013年妊娠期高血压指南^[9],子痫前期的诊断标准:1)血压:妊娠20周以后,既往血压正常,间隔4h测得收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或舒张压 ≥ 90 mmHg。2)若有蛋白尿,24h尿蛋白 ≥ 300 mg(或有限时间收集尿液推算)或尿蛋白/肌酐 ≥ 0.3 ;若无蛋白尿,伴有血小板减少,肝功能损害,肾功能损害,肺水肿,大脑或视物障碍,亦可确诊。重度子痫前期的诊断,则是在子痫前期的基础上,伴随以下任何1个症状:1)收缩压 ≥ 160 mmHg,或舒张压 ≥ 110 mmHg(间隔4h,患者卧床休息,排除已事先使用降压药物);2)血小板减少症(血小板 $< 100\ 000/\mu\text{l}$);3)肝功异常(转氨酶升高(为正常值2倍以上),持续性右上腹或膈下严重疼痛);4)进行性肾功能损害(血肌酐 > 1.1 mg/dl,无其他肾疾病时血肌酐增加2倍);5)肺水肿;6)新发生大脑损害、视物受损。

3 PLGF水平检测 于清晨空腹取肘静脉血3 ml,离心机分离血清,立即检测;或置于70%冰箱保存并于2h内测定。仪器及检测方法:血清PLGF采用Alere公司的Alere Triage PLGF荧光免疫分析仪,其使用的是双抗夹心荧光免疫法,操作严格按照说明书,得出PLGF水平。

4 分析指标 分别检测妊娠高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组及正常对照组的PLGF水平,比较妊娠高血压疾病组与正常对照组PLGF水平以及妊娠高血压疾病亚组间PLGF水平。

5 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间用方差分析,事后检验采取SNK法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组一般性状及PLGF水平比较 两组孕妇年

龄及孕周差异无统计学意义,妊娠高血压疾病组PLGF水平明显低于正常组($P < 0.01$)。见表1。

2 妊娠高血压疾病各亚组PLGF水平比较 3组间PLGF水平差异均有统计学意义,且 $\text{GH} > \text{mPE} > \text{sPE}$ ($P < 0.01$)。见表2。

表1 两组年龄、孕周及PLGF水平之间的比较

Tab.1 Comparison of age, gestational age and PLGF level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	HDCP (n=100)	Control (n=30)	P
Age (yrs)	33.47 \pm 3.52	33.56 \pm 3.21	0.220
Gestational age (weeks)	36.57 \pm 2.52	35.97 \pm 2.58	0.180
PLGF level (ng/L)	25.83 \pm 22.10	63.43 \pm 26.51	0.006

表2 妊娠高血压疾病亚组间PLGF水平比较

Tab.2 PLGF levels in HDCP subgroups ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	GH (n=40)	mPE (n=30)	sPE (n=30)	P
PLGF level (ng/L)	43.33 \pm 15.10	20.13 \pm 11.21	5.83 \pm 2.10	0.005 7

GH: gestational hypertension; mPE: mild preeclampsia; sPE: severe preeclampsia

讨论

PLGF由胎盘合体滋养细胞和脐静脉内皮细胞合成,可与位于血管内皮细胞和滋养细胞的酪氨酸酶受体结合。PLGF主要于胎盘部位表达,尤其是妊娠晚期胎盘,因而PLGF对滋养细胞和内皮细胞功能有独特的调节作用。在孕期中,PLGF水平逐渐升高并于孕28~30周达到高峰,随后逐渐下降^[10]。孕早期PLGF水平下降会导致胎盘血管生成的不平衡,导致孕中期或孕晚期子痫前期的出现^[11]。PIGF水平变化与胎盘生长发育的时间相吻合,这与胎盘供氧变化及PLGF生理功能有关。Szpera-Gozdziewicz和Breborowicz^[12]对子痫前期发病机制中的内皮细胞功能紊乱做了探究,肯定了PLGF的作用;Unal等^[13]对子痫前期患者和正常妊娠妇女进行配对试验观察发现,妊娠中期子痫前期患者血清PLGF平均值明显低于正常者($P < 0.05$),提出妊娠中期PLGF水平异常下降的妇女有可能最终发展为子痫前期;Kim等^[14]研究发现,子痫前期患者血清sFlt-1明显升高,而PLGF明显下降,两者呈负相关($r = -0.423, P = 0.005$);国外也已有相关前瞻性研究发现PLGF有预测子痫前期的潜力^[15-17]。

本研究发现,妊娠高血压疾病组孕妇的PLGF水平明显低于正常孕妇。并且PLGF水平在妊娠高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组均逐渐降低。这说明PLGF的水平与妊娠高血压疾病病情相关,PLGF水平的一再下降预示了妊娠高血压

疾病的加重。PLGF 作为一种在正常妊娠胎盘形成和发育中起重要作用的细胞生长因子,其在重度子痫前期中表达水平的变化能一定程度上反映病情的严重情况,其水平的检测对评估胎盘功能有一定积极意义。

妊娠高血压疾病的病情发展十分迅速,若未行及时治疗,子痫前期、重度子痫前期经过长短不一的潜伏期会突然发作,成为子痫,危及母婴生命^[18]。但其诊断主要依赖孕产妇的临床表现特征,仍然没有一个较好的指标对其进行预测、诊断并对其病情的严重程度进行评估。妊娠高血压患者的胎盘功能或多或少受到一定的影响,PLGF 作为胎盘分泌的细胞因子,能较好地评估胎盘功能。本研究证明了妊娠高血压疾病组孕妇的 PLGF 水平明显低于正常孕妇,且 PLGF 水平随着病情的加重而降低。所以我们认为将 PLGF 水平作为一个指标来预测、诊断妊娠高血压疾病并评估其严重程度具有积极意义。当然,对于这一指标的建立,我们仍有许多工作需要去做。

综上所述,与正常对照孕妇相比,妊娠高血压疾病组的血清 PLGF 水平明显下降,且随着病情的加重而下降,预示着 PLGF 作为诊断妊娠期高血压疾病的一项指标的前景。在子痫前期发病过程中,血管内皮损伤是子痫前期发病的重要原因及关键环节,PLGF 在影响血管新生及血管壁的完整性和通透性、导致胎盘血管构建障碍等方面有重要意义。因此,对 PLGF 更加深入的研究有助于揭示子痫前期的发病机制,PLGF 可作为一种敏感指标用于预测疾病的发生并指导治疗。

参考文献

- 1 Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia [J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36 (1): 56-59.
- 2 Redman C. The six stages of pre-eclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4 (3): 246.
- 3 Abimanyu B. The role of angiogenic factors in pre-eclampsia [J].

- Pregnancy Hypertens*, 2014, 4 (3): 246.
- 4 Sulistyowati S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of pre-eclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4 (3): 244.
- 5 Udenze IC, Arikawe AP, Azinge EC, et al. Calcium and Magnesium metabolism in Pre-Eclampsia [J]. *West Afr J Med*, 2015, 33 (3): 178-182.
- 6 Saghafi N, Mohammadzadeh Vatanchi A, Tara F, et al. Evaluation of selected thrombotic factors among pregnant women with preeclampsia and normal pregnant women [J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12 (12): 793-798.
- 7 黄赟博,刘倩倩,余艳红.胎儿生长受限与血管生成因子的关系[J].*南方医科大学学报*, 2014, 34 (7): 1068-1070.
- 8 Alasztics B, Gullai N, Molvarec A, et al. The role of angiogenic factors in preeclampsia [J]. *Orv Hetil*, 2014, 155 (47): 1860-1866.
- 9 American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 (5): 1122-1131.
- 10 Gao J, Shen J, Jiang Y, et al. Value of second trimester maternal serum sFlt-1, PlGF and their ratio in the prediction of preeclampsia [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2014, 49 (1): 22-25.
- 11 Pinheiro CC, Rayol P, Gozzani L, et al. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia [J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34 (11): 1084-1092.
- 12 Szpera-Gozdziewicz A, Breborowicz GH. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19: 734-746.
- 13 Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, et al. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197 (2): 211.
- 14 Kim SY, Ryu HM, Yang JH, et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia [J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22 (5): 873-877.
- 15 Anderson UD, Gram M, Akerstrom B, et al. First trimester prediction of preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17 (9): 584.
- 16 Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, et al. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52 (8): 1159-1168.
- 17 Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, et al. Angiogenesis-Related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (8): 19009-19026.
- 18 Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17 (11): 83.