

# 双胎妊娠中影响子痫前期的因素预测

黄茹<sup>1</sup>, 董晋<sup>2</sup>, 张文静<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西北妇女儿童医院产科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月6日

## 摘要

双胎妊娠是发生先兆子痫的关键危险因素之一。目前大部分预测仍依赖于血清学的检验, 如可溶性fms样酪氨酸激酶1、胎盘生长因子和可溶性内皮糖蛋白, 其在先兆子痫的发病机制中具有已证实的作用。本文论述了部分影响子痫前期预测的因素。大多数可用数据表明, 单胎妊娠和双胎妊娠之间的生物标志物浓度不同, 并且与双胎妊娠的绒毛膜性有关。但由于多因素的研究较少, 目前仍具有局限性, 需要进行更大规模的前瞻性调查来建立预测风险模型, 评估它们在一般临床使用中的有用性。

## 关键词

双胎妊娠, 子痫前期, 胎盘生长因子, 可溶性fms样酪氨酸激酶1

# Prediction of Factors Affecting Pre-Eclampsia in Twin Pregnancies

Ru Huang<sup>1</sup>, Jin Dong<sup>2</sup>, Wenjing Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Sep. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Twin pregnancy is one of the key risk factors for the development of pre-eclampsia. Most of the current predictions still rely on serological tests, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor, and soluble endothelial glycoproteins, which have proven roles in the pathogenesis of pre-eclampsia. This paper addresses some of the factors that predict preeclampsia. Most of the available data suggest that biomarker concentrations differ between singleton and twin pregnancies and are associated with choriodiparity in twin pregnancies. However, due to the

small number of multi-factorial studies, they still have limitations, and larger prospective investigations are needed to establish predictive risk models and evaluate their usefulness in general clinical use.

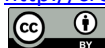
## Keywords

Twin Pregnancy, Pre-Eclampsia, Placenta Growth Factor, Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 定义

子痫前期(Pre-eclampsia, PE)是最严重的妊娠并发症之一,发生在约 5%的孕妇[1]。子痫前期(PE)是指在妊娠 20 周后发生高血压,同时合并蛋白尿、急性肾损伤、肝脏、血液学或神经学等并发症,有时还合并胎儿风险[2]。

## 2. 发生机制及背景

目前,与 PE 的产生有两种假说:滋养层植入异常和孕妇对植入受精卵的免疫反应异常。滋养层植入异常和子宫螺旋动脉缺乏充分的转化同时导致滋养层细胞缺氧,并由此产生了再灌注损伤,这均与自由基的形成和血管生成因子的分泌停止有关。其中便包括可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt1)、胎盘生长因子(Placental growth factor, PlGF)和内聚蛋白(Endoglin, Eng)。PlGF 是负责血管生成的内皮生长因子(Placental growth factor, VEGF)中的一种,它由细胞和合体滋养层[3]分泌,其水平随着妊娠期的发展而增加,在妊娠期 30 周左右达到峰值,随后逐渐降低[3]。sFlt1 是一种特异性结合 PlGF 和 VEGF 的分子,作用是使其不具有生物学活性。在妊娠期间,sFlt1 的浓度大部分保持不变,直到 32 周左右开始逐渐上升[4] [5]。Eng 是一种跨膜糖蛋白,是转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)的受体,其在蜕膜细胞和滋养层的表面高度表达[6]。Eng 参与氮氧化物代谢,因此它也会影响血管生成和血管功能。可溶性 Eng (soluble Endoglin, sEng)浓度与妊娠期高血压和蛋白尿的发生相关。PlGF 浓度的降低和 sFlt1 与 sEng 的升高具有抗血管生成的特性,参与了单胎妊娠中 PE 的进展。

在双胎妊娠患者中,PE 比单胎妊娠[7]更常见。Tingleff 等[8]统计了一项 481,176 例单双胎孕妇的前瞻性研究,结果显示,双胎妊娠中发生 PE 的风险比单胎妊娠明显增高,产生的原因可能与单胎妊娠和多胎妊娠中胎盘分泌不同数量的原和抗血管生成因子以及胎盘重量的差异有关。PE 发生与双胎妊娠绒毛膜性类型也有相关,但目前已公布的数据多是相互矛盾的。大多数研究表明,PE 在单绒毛膜妊娠患者中比双绒毛膜妊娠患者更常见[9] [10] [11] [12]。然而,其他作者也报道了患有单绒毛膜妊娠[13]的女性患者发生 PE 的频率较高,或与绒毛膜性缺乏相关性[14]。此外,上述相关性的原因尚不清楚,这可能是由于在单双绒毛膜妊娠中,胎盘分泌的原体和抗血管生成因子的不同。

## 3. 预测指标

目前大量研究表明,单一的指标对预测的准确性较低。目前研究中得出阳性结果的血液指标包括 sFlt-1/PlGF、sEng,除此之外,还有超声相关指标及 X 线表现。

1) **sFlt-1/PlGF** 单一的 sFlt-1 及 PlGF 对双胎妊娠子痫前期的预测仍较差。部分研究表明 sFlt-1/PlGF 在双胎妊娠中与子痫前期的发生呈正相关。Shinohara [15] 等人进行了一项囊括 78 例双胎妊娠的回顾性研究, 其在妊娠 28 + 0 至 30 + 6 周检测各项血清血管生成标志物, 包括 sFlt-1 及 PlGF, 最终使用 ROC 曲线分析表明, 当 sFlt-1/PlGF 大于 22.2 时, 4 周内双胎妊娠发生子痫前期的可能性极高。沈婕 [16] 等人建立了相关的风险模型。其选取了 2018 年 12 月~2021 年 6 月双胎妊娠孕妇 216 例进行回顾性研究, 包括未发生子痫前期的正常组 170 例、发生子痫前期的对照组 46 例, 又根据子痫前期发生时间将对照组分为早发型子痫前期组共 21 例、晚发型子痫前期组共 25 例, 比较 3 组不同妊娠时期血清 sFlt-1/PlGF, 结果发现, 早发型子痫前期组血清 sFlt-1/PlGF 较高 ( $F = 385.642, P = 0.000$ ), 与正常组比较, 子痫前期组 20~24 周、28~32 周血清 sFlt-1/PlGF 明显升高 ( $P < 0.05$ )。最终, 双胎妊娠子痫前期的预测指数方程为  $PI = 0.412 * 1 + 0.579 * 2 + 0.485 * 3 + 0.418 * 4 + 0.167 * 5 + 0.879 * 6$ , AUC 为 0.861 (95% CI: 0.752, 0.970), 敏感性为 0.922 (95% CI: 0.887, 0.957), 特异性为 0.863 (95% CI: 0.785, 0.941), 约登指数为 0.785。Binder [17] 等人进行了一项囊括 164 例双胎妊娠合并先兆子痫的回顾性研究, 结果发现, sFlt-1/PlGF 比值高于 38 时, 可预测双胎妊娠合并先兆子痫的分娩时间, 约在采血后的 1 周至 2 周之间。

2) **sEng** sEng 为胎盘释放的一种可溶性蛋白, 作用可以抑制血管的生成, 因而其控制微血管的收缩及舒张, 同样可以损伤血管的内皮细胞, 从而引起血压升高, 而目前大部分研究也表明了 sEng 的水平与 PE 的风险呈正相关, 如杨铎琦 [18] 等人回顾分析了 96 例子痫前期的患者, 将其分为轻度 PE 组 (54 例) 及重度 PE 组 (42 例), 另外选取了 40 例健康妊娠的女性作为对照, 结果发现 PE 的 sEng 较正常妊娠明显增高, 同时重度 PE 的水平较轻度 PE 的水平有明显升高。国外也有研究表明 [19], sEng 在检测 PE 及胎盘功能方面与 sFlt-1/PlGF 一样具有重要的作用。但对于双胎妊娠来说, 国内及国外并没有详细研究, 但通过单胎妊娠结果来看, 双胎妊娠的 sEng 可能会表现的更高 [20]。

3) **超声** 目前研究除了对子宫动脉搏动指数进行研究外, 还有部分对母体心脏进行超声学研究。子宫动脉搏动指数目前发现随着 PE 病情的加重, 呈现增高的趋势 [21]。而国外 Giorgione V [22] 等人完成了对双胎妊娠母体心脏超声的汇总研究, 其发现, 与单胎妊娠相比, 双胎妊娠合并 PE 的心房容积指数明显升高, 心室则没有明显差别。与没有合并 PE 的双胎妊娠相比, PE 组的心房容积指数也表现为明显升高的趋势, 除此之外, 外周血管阻力也较其升高。但目前母体超声相关研究仍较少, 仍需进一步前瞻性研究 [23]。

4) **胸部 X 线** 相关研究较少, 且主要集中在国外研究。Yagi K [24] 等人发现早期胸片的异常表现与双胎妊娠子痫前期的发生具有一定的关系, 其异常主要为肋膈角变钝或心影扩大。

## 4. 结语

目前关于双胎妊娠的研究仍较少, 已知的阳性指标也较少。对于 sFlt-1 及 PlGF, 相关国内外研究较多, 但其单一的预测性较差, 常常需要多个指标共同作用 [25]。相较于单胎妊娠来说, 双胎妊娠的相关研究仍不明朗, 考虑受限于样本量, 同时, 双胎妊娠相关的风险模型也较少, 无法形成公认的判断, 经常可见部分研究结果相互矛盾。相较于国内来说, 近几年国外对双胎妊娠的高危因素相关研究则更少, 导致目前双胎妊娠合并 PE 的预测因子结果不尽人意。作为妊娠期高血压的独立危险因素, 双胎妊娠的 PE 预测显得尤为重要。

## 参考文献

- [1] Scott, G., Gillon, T.E., Pels, A., von Dadelszen, P. and Magee, L.A. (2020) Guidelines—Similarities and Dissimilarities: A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines for Pregnancy Hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226, S1222-S1236. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.018>

- [2] Abe, M., Arima, H., Yoshida, Y., *et al.* (2022) Optimal Blood Pressure Target to Prevent Severe Hypertension in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension Research*, **45**, 887-899. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00853-z>
- [3] Ontario Health (Quality) (2023) Placental Growth Factor (PlGF)- Based Biomarker Testing to Help Diagnose Pre-Eclampsia in People with Suspected Pre-Eclampsia: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, **23**, 1-146.
- [4] Gaccioli, F., Sovio, U., Gong, S., Cook, E., Charnock-Jones, D.S. and Smith, G.C.S. (2023) Increased Placental sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1) Drives the Antiangiogenic Profile of Maternal Serum Preceding Preeclampsia but Not Fetal Growth Restriction. *Hypertension*, **80**, 325-334. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19482>
- [5] Arenas, G.A., Docheva, N., Lopes Perdigo, J., Mueller, A., Dada, T. and Rana, S. (2022) Association of Fetal Sex with Angiogenic Factors in Normotensive and Hypertensive Pregnancy States. *Pregnancy Hypertension*, **29**, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.07.003>
- [6] Margioulas-Siarkou, G., Margioulas-Siarkou, C., Petousis, S., Margaritis, K., Alexandratou, M., Dinas, K., Sotiriadis, A. and Mavromatidis, G. (2021) Soluble Endoglin Concentration in Maternal Blood as a Diagnostic Biomarker of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **258**, 366-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039>
- [7] Avnon, T., Ascher-Landsberg, J., Yogeve, Y. and Many, A. (2022) Clinical Characteristics of Preeclampsia in Twin versus Singleton Pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 2273-2277. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1784872>
- [8] Tingleff, T., Räisänen, S., Vikanes, Å., Sandvik, L., Sugulle, M., Murzakanova, G. and Laine, K. (2023) Different Pathways for Preterm Birth between Singleton and Twin Pregnancies: A Population-Based Registry Study of 481, 176 Nulliparous Women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **130**, 387-395. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17344>
- [9] 任静, 张海燕, 陈慧, 满冬梅. 双胎妊娠绒毛膜性与妊娠结局的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(3): 338-341.
- [10] 袁文静, 刘惠娜, 于俊杰, 吴莹, 张振宇, 赵先兰. 不同绒毛膜性双胎妊娠结局分析[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(6): 8-11.
- [11] 周飞凤, 陈铃, 邓琳, 徐博凌, 陈振斌, 罗金英, 周进福, 林丽华, 颜建英. 不同绒毛膜性自然受孕双胎围产结局分析[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 424-428.
- [12] 武菁菁, 李聪, 马秀玲, 郭月华, 王晓云, 马文革, 翟红卫, 蔡银素. 不同绒毛膜性双胎新生儿不良围产结局的检出率及影响因素[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(12): 1459-1464.
- [13] Bartnik, P., Kosinska-Kaczynska, K., Kacperczyk, J., *et al.* (2016) Twin Chorionicity and the Risk of Hypertensive Disorders: Gestational Hypertension and Pre-Eclampsia. *Twin Research and Human Genetics*, **19**, 377-382. <https://doi.org/10.1017/thg.2016.17>
- [14] Campbell, D.M. and Templeton, A. (2004) Maternal Complications of Twin Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **84**, 71-73. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(03\)00314-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(03)00314-X)
- [15] Shinohara, S., Sunami, R., Kasai, M., Yasuda, G. and Uchida, Y. (2021) Predictive Value of the sFlt-1/PlGF Ratio for Preeclampsia in Twin Pregnancies: A Retrospective Study. *Hypertension in Pregnancy*, **40**, 330-335. <https://doi.org/10.1080/10641955.2021.1987455>
- [16] 沈婕, 沈树娜, 邓森灵, 林元, 李炼, 廖薇薇. 基于 sFlt-1/PlGF 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] 罗书, 李书明, 黄勇, 等. 子痫前期患者胎盘组织 Toll 样受体 4 表达与血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(13): 1406-1409.
- [18] Binder, J., Palmrich, P., Pateisky, P., Kalafat, E., Kuessel, L., Zeisler, H., Munkhbaatar, M., Windsperger, K., Thilaganathan, B. and Khalil, A. (2020) The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertension*, **76**, 176-183. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14957>
- [19] 杨铎琦, 卢宗杰. 子痫前期患者血清可溶性 Endoglin 及可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 水平及其临床意义[J]. 华西医学, 2017, 32(7): 1000-1005.
- [20] Iannaccone, A., Reisch, B., Mavarani, L., Darkwah Oppong, M., Kimmig, R., Mach, P., Schmidt, B., Köninger, A. and Gellhaus, A. (2022) Soluble Endoglin versus sFlt-1/PlGF Ratio: Detection of Preeclampsia, HELLP Syndrome, and FGR in a High-Risk Cohort. *Hypertension in Pregnancy*, **41**, 159-172. <https://doi.org/10.1080/10641955.2022.2066119>

- [21] 林燕敏. 子痫前期孕妇血清和胎盘中 S100A8/A9 表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(14): 2664-2667. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.14.038>
- [22] Benkő Z., Wright, A., Rehal, A., Cimpoca, B., Syngelaki, A., Delgado, J.L., Tsokaki, T., De Alvarado, M., Vojtassakova, D., Malligiannis Ntalianis, K., Chaveeva, P., Del Campo, A., De Ganzo, T., Resta, C., Atanasova, V., Accurti, V., Villalain, C., Aguilera, J., Dojcinovska, D., O’Gorman, N., Plasencia, W., Zingler, E., Dutemeyer, V., Alvar, B., Casanova, M.C. and Nicolaides, K.H. (2021) Prediction of Pre-Eclampsia in Twin Pregnancy by Maternal Factors and Biomarkers at 11 - 13 Weeks’ Gestation: Data from EVENTS Trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **57**, 257-265. <https://doi.org/10.1002/uog.23531>
- [23] Giorgione, V., Melchiorre, K., O’Driscoll, J., Khalil, A., Sharma, R. and Thilaganathan, B. (2022) Maternal Echocardiographic Changes in Twin Pregnancies with and without Pre-Eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **59**, 619-626. <https://doi.org/10.1002/uog.24852>
- [24] Yagi, K., Kawaguchi, H., Yamamoto, R., Hayashi, S. and Ishii, K. (2022) Incidence of Chest X-Ray Abnormalities Early in the Third Trimester of Twin Pregnancy and Its Relationship with the Subsequent Development of Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **48**, 87-93. <https://doi.org/10.1111/jog.15075>
- [25] 叶宁芝, 陈灵林, 蔡婉婉. 重度子痫前期发病主要影响因素及妊娠结局研究[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(15): 2836-2839. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.15.032>