

子痫前期并发胎儿生长受限预测研究进展

刘 意^{1,2}, 何佳佳^{2*}

¹重庆医科大学第一临床医学院, 重庆

²重庆市垫江县人民医院, 重庆

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

摘 要

子痫前期(PE)和胎儿生长受限(FGR)是产科孕产妇严重并发症,造成了严重的妊娠不良结局,早产、死产以及新生儿长期预后不良等。临床上对于先兆子痫伴发胎儿生长受限的诊断非常困难,导致了PE并发FGR的漏诊,能够早期预测诊断,及早进行临床干预是减少妊娠期不良结局的重要手段。传统的产检手段难以预测子痫前期和胎儿生长受限,国内外对于PE并发FGR的预测手段的研究也很多,出现了很多新的检测手段对预测PE伴发FGR有价值。本文是对PE伴发FGR的检测指标的回顾与分析。

关键词

子痫前期, 胎儿生长受限, 预测, 总结

Research Progress on the Prediction of Preeclampsia with Fetal Growth Restriction

Yi Liu^{1,2}, Jiajia He^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Dianjian People's Hospital of Chongqing, Chongqing

Received: Feb. 23rd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 28th, 2022

Abstract

Preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) are serious obstetric and maternal complications, resulting in severe adverse pregnancy outcomes, premature delivery, stillbirth and poor long-term prognosis of newborns. Clinical diagnosis of preeclampsia with fetal growth restriction

*通讯作者。

is very difficult, leading to the missed diagnosis of PE complicated with FGR. Early diagnosis and early clinical intervention is an important means to reduce adverse outcomes in pregnancy. Traditional prenatal detection methods are difficult to predict preeclampsia and fetal growth restriction. There are many studies on the prediction methods of PE complicated with FGR at home and abroad, and many new detection methods are valuable to predict PE complicated with FGR. This paper reviewed and analyzed the detection indexes of PE complicated with FGR.

Keywords

Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Prediction, Summary

Copyright © 2022 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. 引言

子痫前期是一种与妊娠相关的多系统疾病, 占全球妊娠相关并发症的 2%至 8%, 它是妊娠期高血压的发作。子痫前期诊断标准为: 妊娠 20 周以后, 至少间隔 4 小时的收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mmHg 两次; 或收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg。胎儿生长受限指的是胎儿没有利用其遗传决定的生长潜力, 超声估测体重或腹围低于相应胎龄第 10 百分位, FGR 在产前多表现为 SGA, 但也可以表现为高于相应胎龄应有体重或腹围第 10 百分位, 但其生长未达到其遗传潜能, 这部分 FGR 胎儿在产前极大可能被漏诊[1]。FGR 的发病率在妊娠妇女中占 5%~8% [2]。子痫前期和胎儿生长受限是围产期死亡率的主要因素, 他们不仅改变了分娩怀孕的直接结果, 而且对孕产妇以及新生儿的长期心血管的健康会产生影响。有研究表明, 在孕期确诊过先兆子痫的女性未来患心血管疾病以及糖尿病的风险会增加 2~8 倍[3]。出生时被诊断为 FGR 的新生儿在成年后患高血压、心血管疾病的以及糖尿病的风险性是未确诊新生儿的 2~8 倍[4]。SOGC 临床实践指南(2014)仍将胎儿生长受限(FGR)列为胎儿-胎盘不良情况, 并将其视为子痫前期的严重并发症[5]。在国内, 胎儿生长受限被认为是子痫前期的严重并发症, 被列入 2015 年妊娠期高血压疾病指南。由此可见先兆子痫并发胎儿生长受限具有一定的相关性。

许多研究表明, 很多血清学的标志物以及多普勒超声指标的测量是对临床预测以及诊断子痫前期以及胎儿生长受限具有一定价值。本文就目前国内外研究的 PE 以及 FGR 预测相关指标进行总结与分析。

2. 血清学检测指标

临床上孕产妇的血液是相对来说比较容易被检测的材料, 因此很多测量指标都是从血液中进行检测并研究的。

2.1. 血管生成相关因子(PIGF)、可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1 (SFLT-1)与 PIGF/SFLT-1 比值

PIGF 是一种对滋养层细胞功能有自分泌作用和对血管生长有旁分泌作用的蛋白。PIGF 对滋养层细胞和内皮细胞功能有独特的调节作用, 能够促进新生血管生成。在产科应用中, 经常被用来作为子痫前期以及胎儿生长受限的预测以及诊断研究。他可能是现今为止发现的与 PE 以及 FGR 相关性最强的研究指标。PIGF 在孕早期血清学检测中显著性降低对于预测 FGR 以及 PE 具有统计学显著意义[6], PIGF 作为一个单独指标预测子痫前期灵敏度为 56%, 特异性为 91% [7], 预测 FGR 的敏感性为 46%, 特异性为

68% [8]。PIGF 对于早发性胎儿生长受限或者子痫前期的预测性要优于晚发性疾病[9]。更为重要的是, PIGF 很有可能与胎盘功能障碍密切相关, 在相关研究中, PIGF 在识别严重的胎盘病理敏感性为 98%, 特异性为 75% [10]。由此可见, PIGF 在预测 PE 以及 FGR 上有明显的价值。

SFLT-1 是一种循环血管生成因子, 由胎盘释放到血液循环中。单独的 SFLT-1 值的升高对晚发性子痫前期具有统计学意义[11], SFLT-1 的值在合并 FGR 的孕妇中要高于正常的妊娠[12], SFLT-1 在 PE 以及 FGR 中的预测价值都存在, 但似乎对于 PE 的预测价值比较明确, 对于 FGR 的预测价值没有更多的相关研究可以表明。

在妊娠晚期在妊娠 26~28 周时, 血清中 sFlt-1/PIGF 比值能明确检测出发生子痫前期的女性[11]。sFlt1/PIGF 比率是预测 FGR 的有用生化标记。更重要的是, 在 PE 与 FGR 的比率临界值相似性高[12], 由此可见 sFlt-1/PIGF 比值在预测 PE 伴发 FGR 上的价值显著。

2.2. 妊娠相关蛋白 A (PAPP-A)

PAPP-A 是一种胎盘衍生的蛋白质, 与胰岛素样生长因子结合, 认为其与胎盘功能与胎儿生长有关[13]。相关研究表明, PAPP-A 对于 FGR 患儿的预测能力是有限的, 在一系列大型队列研究中表明, 只靠低 PAPP-A 偏低来预测胎儿生长受限, 遗漏了大多数 FGR 的案例, 具有很高的假阳性率, 而且其特异性低[14]。而在先兆子痫预测研究中, 在一个样本量为 40 的临床预测研究中显示, 血清中 PAPP-A 水平在子痫前期和对照组中没有显著差异[15]。由此可见, 妊娠相关蛋白在单独预测子痫前期合并胎儿生长受限的应用中效果欠佳。但是相关研究提示当 PAPP-A 的值越低, 说明子宫胎盘存在功能障碍以及胎儿发育欠佳的可能性越大[16]。

2.3. β -HCG

血清中早期游离 β -HCG 的低水平与 FGR 的发生也有一定关系[17], 由此可知 β -HCG 在预测 FGR 中也有一定的价值, 但是有研究表明 β -HCG 的预测能力在 FGR 方面明显低于 PAPP-A [18]。 β -HCG 在 PE 女性与血压正常女性浓度存在显著差异[19], 可以知道在预测 PE 时 β -HCG 具有临床意义。在预测 PE 伴发 FGR 时研究表明在孕早期 β -HCG 具有统计学意义, 但是在孕中期差异不明显[20]。

2.4. 血小板(PLT)、血小板宽度(PCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)

目前对于研究血小板功能对于预测 PE 以及 FGR 的研究相对较少, PLT、PCT 的值在 FGR 患者中高于正常妊娠患者, 且具有统计学意义, MPV、PDW 差异无统计学意义, 但是四项指标联合检测的效能优于单个指标检测效能[21]。由此可得, 孕晚期血小板指标对 FGR 的诊断有一定的价值, 只能作为辅助诊断。而这些血小板的变化与 PE 的变化是一致的。可以考虑血小板的变化在预测 PE 伴发 FGR 中的价值。

2.5. 脂肪细胞因子

现目前为止脂肪细胞因子还不能作为预测 FGR 的可靠标志物[22], 而脂肪细胞因子对于 PE 的预测以及检测现目前还没有看到相应的研究文献。

2.6. 低循环丝氨酸蛋白酶抑制剂(SPINT1)

SPINT1 是一种胎盘素在胎盘中高表达的蛋白质。在妊娠 26 周时循环中的 SPINT1 浓度与最终出生体重有关, 在 36 周时相关性会增强, 相较之下 26 周的 SPINT1 浓度相关性的指标并不那么可靠, 但是可以作为预测辅助指标纳入 FGR 的预测[23]。国内外没有查阅到 SPINT1 与 PE 相关的资料。

2.7. 蛋白 S (PS)、蛋白 C (PC)和抗凝血酶 III (AT-III)

血浆 PS、AT-III 水平在 FGR 组比正常妊娠组低, 有统计学意义($P < 0.05$); 血浆 PC 水平无统计学意义($P > 0.05$), PS、AT-III 在预测以及诊断 FGR 有一定的价值, 但是研究很少, 具体效能有待进一步研究[24]。国内外没有查阅到与预测 PE 相关研究文献。

2.8. 非整倍体染色体测量(cfDNA)

近年来对于胎儿染色体非整倍体技术已经成功应用于临床, 在 cfDNA 与预测 FGR 的研究中发现: 103 个在启动子区域有显著差异的基因, 基于此发现, 开发出了两类高级分类器, 对于临床上预测 FGR 有一定意义[25]。

2.9. 血浆外泌体 C19MC microRNA

相关研究表明 PE 和 FGR 患者的胎盘组织中能检测出相同的 C19MC microRNA 表达, 在预测准确性显著高于母体血浆检测谱, 但是该研究仍然需要进一步大样本数据量来进行验证研究[26], 大量证据表明 microRNA 在先兆子痫中的作用[27]。此研究需要检测母体血浆以及胎盘病理检查具有一定的临床操作难度, 条件允许的情况下可以进行研究。

2.10. 可溶性内皮糖蛋白(sENG)

sENG 是一种跨膜辅助受体, 用于转化生长因子- β (TGF- β), 主要在增殖的内皮细胞上表达[28], 是一种出现在患有子痫前期的孕妇的胎盘和血浆中的一种可溶性的内皮糖蛋白[29]。sENG 已经被证明在患有 PE 的女性胎盘与血浆中上调, 与 PE 强烈相关。在最近一项在尿液中评估 sENG 与子痫前期相关性的研究中发现, 患有 PE 的女性尿液中的该分子排泄量降低[30]。一项关于 sENG 预测效能的系统评价显示, 在妊娠中期将 sENG 作为预测指标可以巩固 PE 诊断[31]。有潜在证据表明 sENG 与 PE 伴发 FGR 临床症状具有相关性[32], 但该证据为早期研究证据且样本含量偏小, 对于 sENG 预测 PE 伴发 FGR 的价值有待进一步证实。

3. 多普勒超声相关指标

多普勒超声检查是妊娠期间常用的常规检查, 能够检测多项血流参数, 能够对妊娠的不良情况进行评估。

3.1. 子宫动脉(UtA)搏动指数(PI)

由于子痫前期的病理生理改变, 子宫动脉可以识别胎盘功能障碍, UtA 阻力的升高主要与未确诊的 FGR 相关[33], UtA-PI 可以在一定程度上预测以及识别 FGR。UtA 与子痫前期密切相关是已经公认的事实, 如何更好的使用子宫动脉提高子痫前期的识别与预测是现在大家研究的问题, UtA 在所有妊娠期的高危人群中的评估可以帮助预测 PE 和 FGR, 纳入 PI 可以提高预测 PE 以及 FGR 的准确性[34]。

3.2. 脐动脉(UmA)

UmA 血流学阻力在胎儿生长受限具有明显升高, 胎儿脐动脉对 FGR 的预测价值较高, 其灵敏度为 83.9%和特异度为 80.0% [35] [36]。未发生 PE 的女性脐动脉 PSV、EDV、RI、S/D 与发生 PE 的女性脐动脉指数差异具有统计学意义, 表明脐动脉对于 PE 的预测具有一定价值[37]。脐动脉对于 PE 与 FGR 都有预测价值。

3.3. 大脑中动脉(MCA)

MCA 是胎儿大脑半球血供最丰富的血管, 缺氧早期会使大脑血液供应增加[38]; MCA 观察组胎儿的值高于对照组胎儿的值, 且具有统计学意义[36], MCA 血流参数对预测 FGR 具有临床价值。MCA 指数与正常妊娠有差异[39], 提示 MCA 对 PE 的预测以及预后都有意义。考虑其在 PE 伴发 FGR 预测中的价值。

3.4. 大脑胎盘比(CPR)

CPR 指的是胎儿短期内能否达到生长潜力的一个指标, 评估胎儿对子宫内缺氧的反应。在一个回顾性调查研究中发现, CPR 是胎儿生长速度受损和不良妊娠结局的可测量标志物, 在排除常规检测方法认定为 AGA 胎儿中仍然具有预测价值[40]。异常的 CPR 值增加了围产期并发症的风险, 对于临床上更好地识别与管理 PE 并发 FGR 的意义尤为显著[41]。

3.5. 三维、四维能量多普勒超声

有研究证据表明, 三维多普勒超声比子宫动脉波动指数在早期胎盘功能、胎儿异常上具有更高的灵敏度[32] [42] [43], 因此, 早期预测 PE 以及 FGR 具有相关性。而四维多普勒是将四维超声技术与能量多普勒成像之间相结合, 具有定量分析病变的功能, 在早期预测 FGE 的准确性较高[44], 但现今临床上三维多普勒利用率较高, 四维多普勒的利用相对较少, 有待进一步研究展示。

4. 总结与展望

关于子痫前期并发胎儿生长受限的预测以及检测方法已经开发的相对成熟, 对于多普勒超声检测, 现在的技术已经日趋完善, 其价格及无创的检测手段都是在大家可接受范围内, 如何在现有的多普勒超声技术上增强预测以及检测妊娠并发症指标的灵敏度以及准确性, 是大家需要进一步研究的方向。

对于血清学指标的检测, 检测的试剂以及设备都是需要大量的金钱以及技术进行维持的, 相对来说对于血清学指标的研究更加地耗费精力与物力, 而其中由于无创 DNA 的筛查的高价格, 使其在孕妇中接受度不高, 选择行无创 DNA 筛查的孕妇占比不高, 且无创 DNA 筛查的技术有待进一步研究完善, 但是作为一个相对新的技术, 未来的发展以及普及都是可以期待的。研究表明对于单个指标对于 PE 并发 FGR 的预测价值都是有限的, 那么选取现有的临床指标进行预测模型的建立, 提高临床上对于该疾病的早期诊断、临床干预及围产期管理都具有及其重要的意义。提升技术、提高指标预测的准确性, 早期进行临床干预, 以减少妊娠不良结局的发生, 减轻围产期早产以及死产发生率, 达到患儿长期预后的改善。

参考文献

- [1] 段涛, 杨慧霞, 胡娅莉, 漆洪波, 孙路明, 郑明明. 胎儿生长受限专家共识(2019 版) [J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 78-98.
- [2] Kehl, S., Dotsch, J., Hecher, K., Schlembach, D., Schmitz, D., Stepan, H., *et al.* (2017) Intrauterine Growth Restriction. Guide-Line of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **77**, 1157-1173. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118908>
- [3] Ray, J.G., Vermeulen, M.J., Schull, M.J. and Redelmeier, D.A. (2005) Cardiovascular Health after Maternal Placental Syndromes (CHAMPS): Population-Based Retrospective Cohort Study. *Lancet*, **366**, 1797-1803. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67726-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67726-4)
- [4] Barker, D.J. (2006) Adult Consequences of Fetal Growth Restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **49**, 270-283.
- [5] Jain, V. (2015) Letter to the Editor: Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*, **37**, 774-775.

- [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30145-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30145-6)
- [6] Nuriyeva, G., Kose, S., Tuna, G., Kant, M., Akis, M., Altunyurt, S., *et al.* (2017) A Prospective Study on First Trimester Prediction of Ischemic Placental Diseases. *Prenatal Diagnosis*, **37**, 341-349. <https://doi.org/10.1002/pd.5017>
- [7] Zhong, Y., Zhu, F. and Ding, Y. (2015) Serum Screening in First Trimester to Predict Pre-Eclampsia, Small for Gestational Age and Preterm Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, **15**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0608-y>
- [8] Conde-Agudelo, A., Papageorghiou, A., Kennedy, S. and Villar, J. (2013) Novel Biomarkers for Predicting Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*, **120**, 681-694. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12172>
- [9] Espinoza, J., Romero, R., Nien, J.K., Gomez, R., Kusanovic, J.P., Goncalves, L.F., *et al.* (2007) Identification of Patients at Risk for Early Onset and/or Severe Preeclampsia with the Use of Uterine Artery Doppler Velocimetry and Placental Growth Factor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **196**, e321-e326. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.11.002>
- [10] Benton, S.J., Mccowan, L.M., Heazell, A.E., Grynspan, D., Hutcheon, J.A., Senger, C., *et al.* (2016) Placental Growth Factor as a Marker of Fetal Growth Restriction Caused by Placental Dysfunction. *Placenta*, **42**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.010>
- [11] Villa, P.M., Hämäläinen, E., Mäki, A., Räikkönen, K., Pesonen, A.K., Taipale, P., *et al.* (2013) Vasoactive Agents for the Prediction of Early- and Late-Onset Preeclampsia in a High-Risk Cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*, **13**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-110>
- [12] Visan, V., Scripcariu, I.S., Socolov, D., Costescu, A., Rusu, D., Socolov, R., *et al.* (2019) Better Prediction for FGR (Fetal Growth Restriction) with the sFlt-1/PlGF Ratio: A Case-Control Study. *Medicine*, **98**, e16069.
- [13] Lawrence, J.B., Oxvig, C., Overgaard, M.T., *et al.* (1999) The Insulin-Like Growthfactor (IGF)-Dependent IGF Binding Protein-4 Protease Secreted Byhuman Fibroblasts Is Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 3149-3153. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>
- [14] Tong, S., Kaitu'u-Lino, T.J., Walker, S.P. and MacDonald, T.M. (2019) Blood-Based Biomarkers in the Maternal Circulation Associated with Fetal Growth Restriction. *Prenatal Diagnosis*, **39**, 947-949. <https://doi.org/10.1002/pd.5525>
- [15] Duan, H., Zhao, G., Xu, B., Hu, S. and Li, J. (2017) Maternal Serum PLGF, PAPP, Beta-hCG and AFP Levels in Early Second Trimester as Predictors of Preeclampsia. *Clinical Laboratory*, **63**, 921-925. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.161103>
- [16] 彭继文, 李佩佩, 徐怡然, 诸珍珍, 叶玲丽. 孕早期 PAPP-A、 β -HCG、Hcy 等多参数综合评估胎儿生长受限的价值[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(11): 1477-1482.
- [17] Karagiannis, G., Akolekar, R., Sarquis, R., Wright, D. and Nicolaides, K.H. (2011) Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11-13 Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **29**, 148-154. <https://doi.org/10.1159/000321694>
- [18] Dugoff, L., Hobbins, J.C., Malone, F.D., Porter, T.F., Luthy, D., Comstock, C.H., *et al.* (2004) First-Trimester Maternal Serum PAPP-A and Free-Beta Subunit Human Chorionic Gonadotropin Concentrations and Nuchal Translucency Are Associated with Obstetric Complications: A Population-Based Screening Study (The FASTER Trial). *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **191**, 1446-1451. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>
- [19] Taher, S.I., and Alalaf, S.K. (2019) Association between Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin and Preeclampsia and Its Effects on Perinatal and Maternal Outcomes: A Case Control Study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **299**, 713-718. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05041-y>
- [20] Sharony, R., Sharon-Weiner, M., Kidron, D., Sukenik-Halevy, R., Biron-Shental, T., Manor, M., *et al.* (2018) The Association between Maternal Serum First Trimester Free Beta-hCG, Second Trimester Intact hCG Levels and Foetal Growth Restriction and Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **38**, 363-366. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1340441>
- [21] 苗治晶, 乌兰. 血小板功能在胎儿生长受限患者的变化及诊断效能研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(34): 6-8.
- [22] Briana, D.D. and Malamitsi-Puchner, A. (2021) Intrauterine Growth Restriction: The Controversial Role of Perinatal Adipocytokines in the Prediction of Metabolic Adult Disease. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 2577-2582. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1669556>
- [23] Kaitu'u-Lino, T.J., Tong, S., Walker, S.P., MacDonald, T.M., Cannon, P., Nguyen, T.V., *et al.* (2021) Maternal Circulating SPINT1 Is Reduced in Small-for-Gestational Age Pregnancies at 26 Weeks: Growing up in Singapore towards Health Outcomes (GUSTO) Cohort Study. *Placenta*, **110**, 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.007>
- [24] 黄玉莲, 罗晓华, 谷存华, 郭晓珮. PS、PC 和 AT-III 在胎儿生长受限中的诊疗价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2):

- 71-73.
- [25] Xu, C., Guo, Z., Zhang, J., Lu, Q., Tian, Q., Liu, S., *et al.* (2021) Non-Invasive Prediction of Fetal Growth Restriction by Whole-Genome Promoter Profiling of Maternal Plasma DNA: A Nested Case-Control Study. *BJOG*, **128**, 458-466. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16292>
- [26] Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K. and Krofta, L. (2019) The Prediction of Gestational Hypertension, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction via the First Trimester Screening of Plasma Exosomal C19MC microRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2972. <https://doi.org/10.3390/ijms20122972>
- [27] Skalis, G., Katsi, V., Miliou, A., Georgiopoulos, G., Papazachou, O., Vamvakou, G., Nihoyannopoulos, P., Tousoulis, D. and Makris, T. (2019) MicroRNAs in Preeclampsia. *Microrna*, **8**, 28-35. <https://doi.org/10.2174/2211536607666180813123303>
- [28] ten Dijke, P., Goumans, M.J. and Pardali, E. (2008) Endoglin in Angiogenesis and Vascular Diseases. *Angiogenesis*, **11**, 79-89. <https://doi.org/10.1007/s10456-008-9101-9>
- [29] Oujo, B., Perez-Barriocanal, F., Bernabeu, C. and Lopez-Novoa, J.M. (2013) Membrane and Soluble forms of Endoglin in Preeclampsia. *Current Molecular Medicine*, **13**, 1345-1357. <https://doi.org/10.2174/15665240113139990058>
- [30] Nogueira Reis, Z.S., Pereira, J.B., Costa, L.A.C. and Barra, J.S. (2020) Soluble Endoglin in Urine as an Early-Pregnancy Preeclampsia Marker: Antenatal Longitudinal Feasibility Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **19**, 693-698.
- [31] 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>
- [32] Zhao, W., Qiao, J., Zhang, Q., Zhao, Y. and Chen, Q. (2010) Levels of Antiangiogenic Factors in Preeclamptic Pregnancies. *Growth Factors*, **28**, 293-298. <https://doi.org/10.3109/08977191003662651>
- [33] Singh, T., Leslie, K., Bhide, A., D'Antonio, F. and Thilaganathan, B. (2012) Role of Second-Trimester Uterine Artery Doppler in Assessing Stillbirth Risk. *Obstetrics & Gynecology*, **119**, 256-261. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318242ad81>
- [34] Lakshmy, S.R., Praveenkumar, M., Shobana, U. and Thasleem, Z. (2017) Uterine Artery Doppler: Changing Concepts in Prediction and Prevention of PE and FGR. *Journal of Fetal Medicine*, **5**, 93-105. <https://doi.org/10.1007/s40556-017-0150-2>
- [35] 张利琴. 妊娠晚期母体子宫动脉和胎儿脐动脉血流参数预测胎儿生长受限及评估胎儿预后的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2425-2428.
- [36] 李宁, 李安洋, 赵亚东, 余亮. 孕晚期胎儿脐动脉、大脑中动脉及子宫动脉血流参数对 FGR 的诊断价值[J]. 皖南医学院学报, 2021, 40(1): 72-75.
- [37] Adekanmi, A.J., Roberts, A., Akinmoladun, J.A. and Adeyinka, A.O. (2019) Uterine and Umbilical Artery Doppler in Women with Pre-Eclampsia and Their Pregnancy Outcomes. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, **26**, 106-112. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj.161_18
- [38] 钟素霞. 超声多普勒检测 UA 及 MCA 血流参数预测胎儿 FGR [J]. 吉林医学, 2014, 35(14): 3002-3003.
- [39] Ozeren, M., Dinç, H., Ekmen, U., Senekayli, C. and Aydemir, V. (1999) Umbilical and Middle Cerebral Artery Doppler Indices in Patients with Preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **82**, 11-16. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(98\)00167-5](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(98)00167-5)
- [40] Khalil, A., Morales-Rosello, J., Khan, N., Nath, M., Agarwal, P., Bhide, A., Papageorghiou, A., *et al.* (2017) Is Cerebroplacental Ratio a Marker of Impaired Fetal Growth Velocity and Adverse Pregnancy Outcome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **216**, 606.e1-606.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.005>
- [41] Novac, M.V., Moldoveanu, A., Tudorache, Ş., Oprescu, N.D., Miescu, M., Siminel, M.A., Vrabie, S., Novac, M.B. and Iliescu, D.G. (2017) Utility of Cerebroplacental Ratio in IUGR Fetuses from Pregnancy with Preeclampsia in Prediction the Risk for Perinatal Complications. *Current Health Sciences Journal*, **43**, 231-235.
- [42] 韩磊, 高燕华, 王珍芳, 彭建美, 韦爱华, 管湘平. 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.
- [43] Yakovenko, K., Tamm, T. and Yakovenko, Y. (2018) A Study of U-Terine Hemodynamics Using Three-Dimensional Power Doppler Sonography in Patients with Adenomyosis. *Georgian Med News*, **5**, 21-27.
- [44] 李娟, 张颖, 翟莉丽, 王倩, 钱同刚, 冯晓明. 四维能量多普勒超声在胎儿生长受限预测中的可行性分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24(2): 132-136.