

子痫前期发病机制及预测指标研究进展综述

赵毅伟¹, 瓮占平^{2*}

¹大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

²青岛市市立医院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月7日; 录用日期: 2023年5月31日; 发布日期: 2023年6月9日

摘要

子痫前期(Preeclampsia, PE)是人类特有妊娠期并发症, 指在妊娠20周后出现血压升高、蛋白尿或母体重要器官系统功能障碍。PE临床表现多样化, 亚临床阶段很长, 进展速度很难预测, 严重影响母儿近远期健康。本文就生化指标预测PE的相关研究进展进行综述。

关键词

子痫前期, 生化指标, 预测

A Review of Research Advances in the Pathogenesis and Predictors of Preeclampsia

Yiwei Zhao¹, Zhanping Weng^{2*}

¹Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Department of Obstetrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 7th, 2023; accepted: May 31st, 2023; published: Jun. 9th, 2023

Abstract

Preeclampsia is a human-specific complication of pregnancy, which refers to the development of elevated blood pressure, proteinuria, or dysfunction of maternal vital organ systems after 20 weeks of gestation. PE has diverse clinical manifestations, a long subclinical phase, and an unpredictable rate of progression, which seriously affects the near- and long-term health of the mother and child. This article reviews the progress of research related to biochemical indicators for pre-

*通讯作者。

dicting PE.

Keywords

Preeclampsia, Biochemical Indicators, Prediction

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. 引言

子痫前期(Preeclampsia, PE)是人类特有的妊娠期并发症,是导致全世界产妇和胎儿死亡的主要原因[1]。在全球范围内,子痫前期的发病率为2%~8%[2]。其临床症状在妊娠20周后出现,包括新发生的高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg)、蛋白尿或母体重要器官系统的功能障碍[3]。其中,肝脏和肾脏功能障碍、血小板减少、肺水肿和神经功能障碍是PE引起的内脏损害的常见表现。同时,PE对围产儿的影响包括胎儿宫内生长发育迟缓、胎儿宫内窘迫、低出生体重儿、早产、死胎等[3]。而且PE的临床表现多样化,亚临床阶段很长,进展速度很难预测,严重影响母儿的近远期健康。虽然国内外学者做了大量相关研究,但PE的发病机制尚未完全阐明,目前主要认为PE的发生与胎盘缺血缺氧、氧化应激、血管内皮功能障碍等因素相关[4]。其中血管内皮损伤是PE的基本病理变化,它能使扩血管物质合成增加,使缩血管物质合成减少,并还能加重PE的高凝状态。此外氧化应激等炎症反应会影响子宫螺旋小动脉重铸,造成胎盘浅着床,并且使子宫螺旋动脉血管阻力增大,导致胎盘灌注减少,进一步引发PE的一系列症状。针对这些发病机制,目前临床的治疗方法仅仅限于降压、解痉、镇静等期待治疗方法及适时终止妊娠等,并且在孕妇安全的状态下,尽量延长胎儿孕周,提高围产儿的存活率,因此适时终止妊娠是治愈子痫前期最彻底的办法。因此学者们高度重视子痫前期的预测,并进行了大量研究便于早期筛查。近十年来,随着对PE发病机制研究的不断深入,新的血清标志物陆续被发现[5][6][7]。目前最常使用的筛查指标包括孕妇高危风险因素、子宫动脉多普勒超声血流检测及生物学指标等。

2. 产前检查风险评估

孕妇罹患子痫前期的高危风险为多因素,这在目前研究最为广泛、并已经达成共识,在筛查过程中应从其家族史、既往史及现病史中的阳性检查这三个方面阐述。孕妇有妊娠期高血压或子痫前期的家族史,既往妊娠有子痫前期病史、自身免疫性结缔组织病(抗磷脂抗体阳性等)、未被控制的甲状腺疾病、肥胖、慢性肾病、胰岛素依赖型糖尿病、慢性高血压、妊娠间隔时间较长、年龄(小于18岁或大于35岁)的初产妇、多胎妊娠以及辅助生殖技术等均是PE[8]的危险因素。此外,孕妇的教育、社会经济地位、饮食中的脂肪、蛋白质、钙和维生素以及环境因素(如气候变化和空气污染物)也会影响PE的发生[9][10][11][12],其中暴露于高环境噪声污染水平的妇女,子痫前期的发病率较高[13]。因此在围产保健时,详细收集孕妇病史,评估筛选出孕妇高危因素,此方法简单易行,不额外增加孕妇经济负担,可大力提高孕期保健效率,但是此法缺乏特异性和敏感性。

3. 孕母平均动脉压

孕妇的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)是衡量妊娠期间孕母健康的一个重要指标[14],它可

以用来监测子痫前期的发展[15], 作为子痫前期的独立筛查指标。研究人员发现, 在妊娠的前三个月里, 平均动脉压超过 90 毫米汞柱的妇女患子痫前期的风险明显增加[16]。但仅仅将 MAP 用作单一指标筛查子痫前期, 其准确率较低, 因此有学者推荐, 将平均动脉压、子宫动脉搏动指数和胎盘因子联合起来作为子痫前期的筛查方案。

4. 子宫动脉搏动指数

子宫动脉搏动指数(Uterine artery pulsatility index, UtA-PI)是衡量子宫动脉血流阻力的一个指标, 主要在妊娠早期进行[17]。子宫动脉多普勒测速应在双侧进行, 测量两条子宫动脉的收缩期峰值速度(PSV)和舒张末期速度(EDV)。子宫动脉早期异常表现主要表现在子宫动脉收缩期最大血流速度与舒张末期血流速度比值(systolic to diastolic velocity ratio, S/D)和搏动指数(pulsatility index, PI)来预测子痫前期[18]。在子痫前期的病人中, PI 通常高于正常值, 主要因为子痫前期导致子宫动脉的血管阻力增加, 从而导致脉动指数增加。子痫前期患者的 PI 增加与胎盘功能不足和胎儿生长受限的风险增加有关[19] [20]。

5. 胎盘生长因子

胎盘生长因子(Placental growth factor, PlGF)是一种糖蛋白, 在妊娠期由胎盘产生来供给胎儿生长发育[21] [22]。它是血管内皮生长因子(VEGF)家族的一个成员, 由合胞膜细胞产生, 合胞膜细胞是构成胎盘外表面的一层细胞[23] [24]。PlGF 参与了几个过程, 包括血管生成、细胞增殖和分化。它在新血管的形成中也起着重要作用, 而新血管是胎儿生长和发育所必需的。PlGF 还参与调节母体的免疫系统, 以保护胎儿免受潜在的伤害。此外, PlGF 被认为在调节炎症方面起作用, 并可能参与子痫前期的发展。但 PlGF 参与先兆子痫的确切机制仍不完全清楚, 据认为, 胎盘中 PlGF 水平的下降可能导致胎盘发育不全和胎盘血管生成异常, 这会导致胎盘功能受损, 导致胎儿的氧气和营养物质供应不足。此外, 人们认为 PlGF 也可以参与血压的调节[25], 参与了肾素 - 血管紧张素系统和血管张力的调节。这也可能是导致子痫前期发生的另一因素。总之, PlGF 是预测子痫前期的一个重要生物标志物[26] [27], 并可能是预防和治疗子痫前期的一个潜在目标。需要进一步的研究来评估补充 PlGF 的安全性和有效性, 以达到这些目的。

6. 激活素 A 和抑制素 A

激活素 A 和抑制素 A (activin A and inhibin A)产生于人类和其他哺乳动物的性腺(睾丸和卵巢)以及垂体、胎盘和肾上腺皮质。它是转化生长因子- β (TGF- β)超家族的成员, 是人类生殖的重要调节器。一些学者已经对激活素 A 和抑制素 A 在子痫前期的作用进行了研究。2019 年的一项研究考察了激活素 A 和抑制素 A 在子痫前期的发病机制中的作用[28]。作者得出结论, 子痫前期的激活素 A 和抑制素 A 的不平衡可能是参与该疾病发展的一个潜在机制。2020 年的一项研究调查了子痫前期妇女的胎盘中激活素 A 和抑制素 A 的表达[29]。作者发现, 与对照组相比, 患有子痫前期的妇女的胎盘中激活素 A 的表达明显较高, 而抑制素 A 的表达则明显较低。因此作者总结说, 子痫前期妇女的胎盘中激活素 A 和抑制素 A 的不平衡可能参与了该病的发展。总的来说, 这些研究结果表明, 激活素 A 和抑制素 A 可能在子痫前期的发病机制中起作用。需要进一步研究以更好地了解这些激素在子痫前期的发展中的作用。

7. 中性粒细胞明胶酶相关脂联素

中性粒细胞明胶酶相关脂联素(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种由中性粒细胞产生的蛋白质[30]。它参与了人体的免疫反应, 并帮助保护人体免受细菌和真菌的感染, 此外 NGAL 还在炎症和组织修复中起作用。它存在于尿液中, 并被用作肾脏损伤的生物标志物[31]。研究发现, 与未罹患子痫前期的孕妇相比, 子痫前期孕妇的 NGAL 水平明显更高[32]。此外, 已有研究已经发现 NGAL 水

平随着子痫前期的严重程度增加而增加[26]。因此, NGAL 已被提议作为早期检测和监测子痫前期的潜在生物标志物。

8. 妊娠期蛋白质错误折叠

妊娠期蛋白质错误折叠是一个过程, 主要是蛋白质没有正确地折叠成正确的三维结构, 导致它们在体内积聚。这种错误折叠的蛋白质的积累可导致聚合体的形成, 干扰正常的细胞功能并引起炎症, 并在氧化应激的作用下, 引起内皮功能紊乱并导致高血压的发生。在过去的十年中, 有研究表明, 蛋白质的错误折叠和聚集与 PE 有关[33]。此外, 蛋白质错误折叠可能导致错误折叠的蛋白质在胎盘中积累, 破坏胎盘功能并导致子痫前期的发生[34]。总的来说, 有证据表明, 蛋白质错误折叠可能在子痫前期的发病机制中起作用。需要进一步的研究来更好地了解蛋白质错误折叠促成子痫前期发展的确切机制, 并开发潜在的治疗策略来预防或治疗这种疾病。

综上所述, 子痫前期的预期目标是控制母体病情、改善母婴不良妊娠结局, 然而分娩仍是最有效的对症处理方法, 但可能会对胎儿来说并不是最好的选择。对于孕产妇来说, 子痫前期越早发生, 母婴罹患并发症的风险也就越高, 因此, 在临床工作中, 我们要根据以上指标尽快发现子痫前期, 改善母婴不良妊娠结局。

参考文献

- [1] Duley, L. (2009) The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, **33**, 130-137. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
- [2] Ghulmiyyah, L. and Sibai, B. (2012) Maternal Mortality from Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, **36**, 56-59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>
- [3] 邬瑞霞. 子痫前期对围产期结局的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2007, 18(3): 188-189.
- [4] Ives, C.W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A.T.N. and Oparil, S. (2020) Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 1690-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
- [5] Palomaki, G.E., Haddow, J.E., Haddow, H.R., et al. (2015) Modeling Risk for Severe Adverse Outcomes Using Angiogenic Factor Measurements in Women with Suspected Preterm Preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*, **35**, 386-393. <https://doi.org/10.1002/pd.4554>
- [6] Baltajian, K., Bajracharya, S., Salahuddin, S., et al. (2016) Sequential Plasma Angiogenic Factors Levels in Women with Suspected Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 89.E1-89.E10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.168>
- [7] Ren, Y. (2018) Effect of SHH Signaling Pathway on Apoptosis and Invasion of Trophoblast Cells in Preeclampsia Patients and Its Mechanism. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, **44**, 510-515.
- [8] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2010) Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy. RCOG Press, London.
- [9] Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A.L., Chou, D. and Say, L. (2013) Global and Regional Estimates of Preeclampsia and Eclampsia: A Systematic Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **170**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
- [10] Shah, D.A. and Khalil, R.A. (2015) Bioactive Factors in Uteroplacental and Systemic Circulation Link Placental Ischemia to Generalized Vascular Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Biochemical Pharmacology*, **95**, 211-226. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.04.012>
- [11] Yu, W., Gao, W., Rong, D., Wu, Z.X. and Khalil, R.A. (2019) Molecular Determinants of Microvascular Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Microcirculation*, **26**, e12508. <https://doi.org/10.1111/micc.12508>
- [12] English, F.A., Kenny, L.C. and McCarthy, F.P. (2015) Risk Factors and Effective Management of Preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*, **8**, 7-12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>
- [13] Auger, N., Duplaix, M., Bilodeau-Bertrand, M., Lo, E. and Smargiassi, A. (2018) Environmental Noise Pollution and Risk of Preeclampsia. *Environmental Pollution*, **239**, 599-606. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.060>
- [14] Cnossen, J.S., Vollebregt, K.C., De Vrieze, N., et al. (2008) Accuracy of Mean Arterial Pressure and Blood Pressure

- Measurements in Predicting Pre-Eclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis. *The BMJ*, **336**, 1117-1120. <https://doi.org/10.1136/bmj.39540.522049.BE>
- [15] Miao, L. and Yang, L.X. (2018) Study on the Risk of Preeclampsia in Obese Pregnant Women with Serum Fibronectin. *Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine*, **20**, 157-159.
- [16] Moutquin, J., Rainville, C., Giroux, L., et al. (1985) A Prospective Study of Blood Pressure in Pregnancy: Prediction of Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **151**, 191-196. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90010-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90010-9)
- [17] 徐惠英, 郁君, 戴群. 孕 22~24 周子宫动脉搏动指数在预测子痫前期中的价值[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009(7): 1039-1041.
- [18] 蒋荣珍, 钱智敏. 子痫前期的预测, 预防研究现状及进展[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(6): 605-612.
- [19] Crispi, F., Dominguez, C., Llurba, E., et al. (2006) Placental Angiogenic Growth Factors and Uterine Artery Doppler Findings for Characterization of Different Subsets in Preeclampsia and in Isolated Intrauterine Growth Restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **195**, 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.014>
- [20] Krishna, U. and Bhlerao, S. (2011) Placental Insufficiency and Fetal Growth Restriction. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **61**, 505-511. <https://doi.org/10.1007/s13224-011-0092-x>
- [21] Vrachnis, N., Kalampokas, E., Sifakis, S., et al. (2013) Placental Growth Factor (PlGF): A Key to Optimizing Fetal Growth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **26**, 995-1002. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.766694>
- [22] Gude, N.M., Roberts, C.T., Kalionis, B. and King, R.G. (2004) Growth and Function of the Normal Human Placenta. *Thrombosis Research*, **114**, 397-407. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.038>
- [23] Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., et al. (2002) Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors That Regulate Human Cytotrophoblast Survival Are Dysregulated in Severe Preeclampsia and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome. *The American Journal of Pathology*, **160**, 1405-1423. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62567-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62567-9)
- [24] Zhou, Y., Genbacev, O. and Fisher, S.J. (2003) The Human Placenta Remodels the Uterus by Using a Combination of Molecules That Govern Vasculogenesis or Leukocyte Extravasation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **995**, 73-83. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03211.x>
- [25] 周文哲, 曲洪美. 生物活性因子在妊娠期高血压疾病发病机制中的作用[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 361-366.
- [26] Petla, L.T., Chikkala, R., Ratnakar, K., et al. (2013) Biomarkers for the Management of Pre-Eclampsia in Pregnant Women. *Indian Journal of Medical Research*, **138**, 60-67.
- [27] Tan, K.H., Tan, S.S., Ng, M.J., et al. (2017) Extracellular Vesicles Yield Predictive Pre-Eclampsia Biomarkers. *Journal of Extracellular Vesicles*, **6**, Article ID: 1408390. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1408390>
- [28] Townsend, R., Khalil, A., Premakumar, Y., et al. (2019) Prediction of Pre-Eclampsia: Review of Reviews. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **54**, 16-27. <https://doi.org/10.1002/uog.20117>
- [29] Jackson, N., Biddolph, S., Ledger, W., Groome, N.P. and Manek, S. (2000) Inhibin Expression in Normal and Pre-Eclamptic Placental Tissue. *International Journal of Gynecological Pathology*, **19**, 219-224. <https://doi.org/10.1097/00004347-200007000-00004>
- [30] Katano, M., Okamoto, K., Arito, M., et al. (2009) Implication of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Induced Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Revealed by Proteome Analysis. *Arthritis Research & Therapy*, **11**, Article No. R3. <https://doi.org/10.1186/ar2587>
- [31] Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., et al. (2003) Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6>
- [32] Kim, S.M., Park, J.S., Norwitz, E.R., et al. (2013) Circulating Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Correlate with the Presence and Severity of Preeclampsia. *Reproductive Sciences*, **20**, 1083-1089. <https://doi.org/10.1177/1933719113477480>
- [33] Gerasimova, E.M., Fedotov, S.A., Kachkin, D.V., et al. (2019) Protein Misfolding during Pregnancy: New Approaches to Preeclampsia Diagnostics. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6183. <https://doi.org/10.3390/ijms20246183>
- [34] Watson, E.D., Geary-Joo, C., Hughes, M. and Cross, J.C. (2007) The Mrj Co-Chaperone Mediates Keratin Turnover and Prevents the Formation of Toxic Inclusion Bodies in Trophoblast Cells of the Placenta. *Development*, **134**, 1809-1817. <https://doi.org/10.1242/dev.02843>