



(OSID 码)

· 论著 ·

可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值与重度子痫前期孕产妇分娩后血压及降压药需求的相关性研究

郭丽, 雷娟, 李玲

【摘要】 背景 胎盘分泌的可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1) 和胎盘生长因子 (PLGF) 等循环血管生成因子失衡可能导致内皮功能障碍, 并可能在子痫前期 (PE) 的发生、发展中起关键作用。临床中观察到 sFlt-1 与 PLGF 比值 (sFlt-1/PLGF) 失衡的 PE 孕产妇临床症状及体征较重且可以作为重度子痫前期 (sPE) 的预测指标。研究证实 sFlt-1 能升高血压, 而 PLGF 能降低血压。**目的** 探讨 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与分娩后 0~3 d 血压相关性, 及其预测降压药需求的价值。**方法** 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月在六安市第二人民医院分娩的 sPE 孕产妇 156 例为 sPE 组, 同时纳入正常分娩的健康孕产妇 254 例为对照组。根据年龄、妊娠前体质指数 (BMI)、受教育程度、是否为初产妇、分娩前 BMI 进行倾向评分匹配, 按照 1 : 1 最近邻匹配法确定匹配关系, 最终 sPE 组与对照组各纳入 69 例孕产妇。分娩前 24~48 h 测定 sFlt-1、PLGF, 计算 sFlt-1/PLGF, 分别在分娩后当天 (T0)、分娩后 1 d (T1)、分娩后 2 d (T2)、分娩后 3 d (T3) 测量两组孕产妇血压。将降压药需求分为无、缓效降压药 1~2 次和缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次。**结果** sPE 组 sFlt-1/PLGF 高于对照组 ($P < 0.05$)。干预方法与时间在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上存在交互作用 ($P < 0.05$)。干预方法在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上主效应显著 ($P < 0.05$)。时间在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上主效应显著 ($P < 0.05$)。sPE 组孕产妇 T2 及 T3 分娩后最低 SBP 高于 T1, T3 分娩后最低 SBP 高于 T0 ($P < 0.05$)。sPE 组孕产妇 T2 及 T3 分娩后最低 DBP 高于 T0 及 T1 ($P < 0.05$)。sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与各时间点分娩后最高 SBP、DBP 呈正相关 ($P < 0.05$)。sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与各时间点分娩后最低 SBP、DBP 呈正相关 ($P < 0.05$)。sPE 组 T0、T1、T2、T3 缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次所占比例分别为 27.5%、33.3%、24.6%、21.7%。在 T0、T1、T2、T3, 全组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇, 缓效降压药 1~2 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无孕产妇 ($P < 0.05$)。在 T0、T1、T2、T3, sPE 组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇, 缓效降压药 1~2 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无孕产妇 ($P < 0.05$)。在全组中, T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.863、0.899、0.863、0.854, 最佳截断值分别为 90.23、93.65、81.39、70.85。在 sPE 组中, T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的 AUC 分别为 0.924、0.954、0.940、0.947, 最佳截断值分别为 254.44、265.84、242.51、237.93。**结论** sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 明显升高, 且与分娩后血压呈正相关; 分娩前 sFlt-1/PLGF 可预测 sPE 孕产妇分娩后降压药需求, 并获得了其预测 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 降压药需求的最佳截断值, 有助于 sPE 孕产妇分娩后血压的临床管理。

【关键词】 子痫; 重度子痫前期; 高血压, 妊娠性; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 -1; 胎盘生长因子; 血压; 降压药

【中图分类号】 R 714.245 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.009

郭丽, 雷娟, 李玲. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值与重度子痫前期孕产妇分娩后血压及降压药需求的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10): 48-55. [www.syxf.net]

GUO L, LEI J, LI L. Correlation of antepartum sFlt-1/PLGF with postpartum blood pressure pattern and antihypertensive drugs use in severe preeclampsia pregnant women [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (10): 48-55.

Correlation of Antepartum sFlt-1/PLGF with Postpartum Blood Pressure Pattern and Antihypertensive Drugs Use in Severe Preeclampsia Pregnant Women GUO Li, LEI Juan, LI Ling

The Second People's Hospital of Liuan City, Liuan 237006, China

Corresponding author: LI Ling, E-mail: 327614070@qq.com

237006 安徽省六安市第二人民医院

通信作者: 李玲, E-mail: 327614070@qq.com

【Abstract】 Background Imbalance of circulating angiogenic factors such as soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PLGF) secreted by the placenta may lead to endothelial dysfunction and may play a key role in the occurrence and development of preeclampsia (PE). The imbalance of sFlt-1/PLGF has been clinically observed in pregnant women with severe symptoms and signs of PE, which may be used as a predictor for severe PE (sPE). New research confirms that sFlt-1 raises blood pressure while PLGF lowers it. **Objective** To explore the correlation between antepartum sFlt-1/PLGF and postpartum blood pressure (within three days after delivery) in sPE pregnant women, and its clinical value in predicting postpartum use of antihypertensive drugs. **Methods** Of the 156 sPE women and 254 normal women undergoing delivery in the Second People's Hospital of Liuan City from January 2017 to January 2020, 69 sPE women (sPE group) and 69 normal women (control group) were enrolled finally at a ratio of 1 : 1 with age, maternal BMI, education level, primiparas percentage, and maternal pre-delivery BMI matched using the K-NN algorithm. sFlt-1 and PLGF were measured at 24-48 hours before delivery, and sFlt-1/PLGF was calculated. Blood pressure was measured on the day of delivery (T0), 1 day after delivery (T1), 2 days after delivery (T2), and 3 days after delivery (T3), respectively. Postpartum use of antihypertensive drugs was classified into 3 categories: 0, using extended-release antihypertensive drugs for 1 or 2 times, and using extended-release antihypertensive drugs at least 3 times or using immediate release antihypertensive drugs at least once. **Results** The sFlt-1/PLGF in the sPE group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The prevalence of sPE and measurement time had an interaction on the highest and lowest postpartum SBP and DBP ($P < 0.05$). The prevalence of sPE produced significant main effects on the highest and lowest postpartum SBP and DBP ($P < 0.05$), and so did the measurement time ($P < 0.05$). In the sPE group, the lowest postpartum SBP at T2 and T3 was higher than that at T1, and it at T3 was higher than at T0 ($P < 0.05$); the lowest postpartum DBP at T2 and T3 was higher than that at T0 and T1 ($P < 0.05$). The antepartum sFlt-1/PLGF was positively correlated with the highest postpartum SBP and DBP at each measurement time ($P < 0.05$). And it was also positively correlated with the lowest postpartum SBP and DBP at each measurement time ($P < 0.05$). The percentage of using extended-release antihypertensive drugs at least 3 times or using immediate release antihypertensive drugs at least once at T0, T1, T2 and T3 was 27.5%, 33.3%, 24.6%, and 21.7%, respectively. At T0, T1, T2 and T3, the sFlt-1/PLGF increased with the using frequency of extended-release or immediate release antihypertensive drugs in all participants, that is, it was lowest in those using no antihypertensive drugs, and became higher in those using extended-release antihypertensive drugs for 1-2 times, and even more higher in those using extended-release antihypertensive drugs for ≥ 3 times or immediate release antihypertensive drugs ≥ 1 time ($P < 0.05$), as it did in the sPE group ($P < 0.05$). For the prediction of using extended-release antihypertensive drugs at least 3 times or using immediate release antihypertensive drugs at least once at T0, T1, T2 and T3 in all the participants, the AUC of sFlt-1/PLGF was 0.863, 0.899, 0.863 and 0.854, respectively, when the optimal cutoff value was determined as 90.23, 93.65, 81.39, 70.85, respectively. And for predicting that in the sPE group, the AUC of sFlt-1/PLGF was 0.924, 0.954, 0.940 and 0.947, respectively, when the optimal cutoff value was determined as 254.44, 265.84, 242.51, 237.93, respectively. **Conclusion** Our study suggests that antepartum sFlt-1/PLGF was significantly increased in sPE pregnant women, and was positively correlated with postpartum blood pressure. Moreover, it may be used as a predictor of the postpartum use of antihypertensive drugs with the optimal cutoff value within three days after delivery were determined, which may help the clinical management of sPE pregnant women after delivery.

【Key words】 Eclampsia; Severe preeclampsia; Hypertension, pregnancy; Soluble fms-like tyrosine kinase-1; Placental growth factor; Blood pressure; Blood pressure medication

子痫前期 (pre-eclampsia, PE) 是多系统疾病, 影响约 3% 的孕产妇, 是围生期死亡、早产和宫内生长受限的主要原因, 其发病机制复杂, 可能与母体、胎儿、胎盘等因素有关^[1-2]。研究表明, 妊娠期胎盘血管发育异常可导致胎盘相对灌注不足、缺氧、缺血, 进而导致血管生成因子不平衡, 改变母体全身内皮功能, 引发高血压等疾病^[2]。

胎盘分泌的可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 等循环血管生成因子

的失衡可能导致内皮功能障碍, 并可能在 PE 的发生、发展中起关键作用^[2-4]。因而, 临床中观察到 sFlt-1 与 PLGF 比值 (sFlt-1/PLGF) 失衡的 PE 孕产妇临床症状及体征较重^[5], 且可以作为重度子痫前期 (severe pre-eclampsia, sPE) 的预测指标^[6-7]。此外, 研究结果显示, sFlt-1/PLGF 失衡可以提高超声检测 PE 孕产妇晚期胎儿生长受限的灵敏度^[8]。重要的是, 在两项非人类灵长类 PE 动物模型中观察到 sFlt-1 能升高血压^[9], 而 PLGF 能降低血压^[10]。因此, sFlt-1/PLGF 可能是一个预测 sPE 孕产妇分娩后血压的强有力指标; 此外, 目

前尚无公认的 sPE 孕产妇分娩后降压药需求预测参考标准。鉴于此,本研究目的是确定 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与分娩后 0~3 d 血压的关系,并进一步明确其是否可以预测降压药需求。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月在六安市第二人民医院分娩的 sPE 孕产妇 156 例为 sPE 组。sPE 诊断标准参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[11],在 PE 基础上出现以下任一表现即可确诊为 sPE:(1) 血压 $\geq 160/110$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);(2) 伴有持续性头痛、视觉障碍或其他中枢神经系统异常表现;(3) 上腹部疼痛及肝包膜下血肿或肝破裂表现;(4) 肝酶异常;(5) 肾功能受损;(6) 低蛋白血症伴腹腔积液、胸腔积液或心包积液;(7) 血液系统异常;(8) 心力衰竭;(9) 肺水肿;(10) 胎儿生长受限或羊水过少、胎死宫内、胎盘早剥等。纳入标准:(1) 年龄 >18 岁;(2) 符合 sPE 的诊断标准;(3) 单胎妊娠且分娩顺利;(4) 自愿参加本研究且签署知情同意书。排除标准:(1) 多胎妊娠;(2) 子痫、PE、妊娠期高血压和慢性高血压;(3) 合并糖尿病、哮喘、慢性肾衰竭等慢性疾病;(4) 合并肥厚型心肌病、心肌炎、慢性炎症性心肌病等可导致心力衰竭的疾病。选取同期本院正常分娩的健康孕产妇 254 例为对照组。根据年龄、妊娠前体质指数 (body mass index, BMI)、受教育程度、是否为初产妇、分娩前 BMI 进行倾向评分匹配,按照 1:1 最近邻匹配法确定匹配关系,最终 sPE 组和对照组各纳入 69 例孕产妇。本研究经六安市第二人民医院伦理委员会审核且获得批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集两组孕产妇的年龄、妊娠前 BMI、受教育程度、是否为初产妇、分娩前 (24~48 h) BMI、分娩方式 (阴道分娩、剖宫产) 及新生儿体质量。

1.2.2 sFlt-1/PLGF 收集两组孕产妇分娩前 24~48 h 内血液,空腹状态下收集外周静脉血 20 ml 并立即以 3 500 r/min 离心 10 min (离心半径 3 cm) 将血液样本储存在 -20 °C 冰箱中待检测。sFlt-1 和 PIGF 采用全自动电化学发光免疫分析平台上的 Elecsys 测定法检测并计算 sFlt-1/PLGF。sFlt-1、PIGF 的最低检测水平分别为 15、10 ng/L。sFlt-1 变异系数为 2.0%~5.4%,PIGF 变异系数为 2.4%~4.7%。

1.2.3 血压测量 使用飞利浦监护仪 VM8 (上海涵飞医疗器械有限公司),分别在分娩后当天 (T0)、分娩后 1 d (T1)、分娩后 2 d (T2)、分娩后 3 d (T3) 测量两组孕产妇血压。分别于每天 0:00、4:00、8:00、12:00、14:00、18:00 采集当天血压并同时测量两次,取平均值。6 个时间点的血压〔收缩压 (systolic blood

pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)〕按大小顺序进行排列,整理分娩后最高血压及最低血压。

1.2.4 降压管理 降压药使用、逐渐减量和最终停药根据孕产妇分娩后的血压情况而定。降压管理标准参考我国制定的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[11]、《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[12] 及《2018 欧洲心脏病学会妊娠期心血管疾病管理指南》^[13]。针对妊娠合并轻度高血压者进行非药物治疗,并积极监测血压、定期复查尿常规等相关检查。分娩后血压 $\geq 150/100$ mm Hg 者即开始启动降压药治疗。对于靶器官损伤或血小板减少症孕产妇,当血压 $>140/90$ mm Hg 或 SBP $\geq 150/95$ mm Hg 时则开始启动降压药治疗。妊娠期重度高血压 (血压 $\geq 160/110$ mm Hg) 是一种急症,需要快速控制高血压以达到 150/100 mm Hg 以下的目标。

重度高血压、靶器官损伤或血小板减少症孕产妇首选速效降压药为静脉拉贝洛尔或速效硝苯地平,并依次加入其他缓效降压药,以维持血压稳定。对于非重度分娩后 sPE 孕产妇,常用的缓效降压药为钙离子通道阻滞剂 (氨氯地平或硝苯地平缓释片),其他缓效降压药有单氢丙嗪、哌唑嗪、依那普利、氢氯噻嗪等。根据降压药使用情况定义降压需求:无、缓效降压药 1~2 次、缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次。其中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次者根据重度高血压、靶器官损伤或血小板减少症孕产妇降压原则给药。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量数据比较采用双因素重复测量方差分析,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;sFlt-1/PLGF 与血压关系采用 Spearman 相关分析;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 sFlt-1/PLGF 对 sPE 孕产妇分娩后缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的预测价值,获得最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕产妇一般资料比较 两组孕产妇年龄、妊娠前 BMI、受教育程度、初产妇所占比例、分娩前 BMI、新生儿体质量比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);sPE 组孕产妇剖宫产比例高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组孕产妇 sFlt-1/PLGF 比较 sPE 组孕产妇 sFlt-1/PLGF 高于对照组,差异有统计学意义 [36.57

(15.26, 154.90) 与 1.50 (1.01, 2.03), $Z=-9.877$, $P<0.001$ 〕。

2.3 两组孕产妇不同时间点分娩后血压比较 干预方法与时间在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上存在交互作用 ($P<0.05$)，干预方法在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上主效应显著 ($P<0.05$)，时间在孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 上主效应显著 ($P<0.05$)；对应时间点，sPE 组孕产妇分娩后最高 SBP、DBP 及分娩后最低 SBP、DBP 均高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。sPE 组孕产妇 T2 及 T3 分娩后最低 SBP 高于 T1，T3 分娩后最低 SBP 高于 T0，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；sPE 组孕产妇 T2 及 T3 分娩后最低 DBP 高于 T0 及 T1，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 2)。

2.4 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与分娩后血压的相关性 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与各时间点分娩后最高 SBP、DBP 呈正相关 ($P<0.05$ ，见图 1)。sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与各时间点分娩后最低

SBP、DBP 呈正相关 ($P<0.05$ ，见图 2、表 3)。

表 3 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与分娩后血压相关性 (r_s 值)

Table 3 Correlation between sFlt-1/PLGF before delivery and blood pressure after delivery in sPE pregnant women

时间点	分娩后最高血压		分娩后最低血压	
	SBP	DBP	SBP	DBP
T0	0.716 ^a	0.588 ^a	0.343 ^a	0.302 ^a
T1	0.592 ^a	0.598 ^a	0.363 ^a	0.296 ^a
T2	0.472 ^a	0.377 ^a	0.384 ^a	0.268 ^a
T3	0.571 ^a	0.482 ^a	0.309 ^a	0.282 ^a

注：^a $P<0.001$

2.5 全组及 sPE 组孕产妇分娩后降压药需求情况 sPE 组 T0、T1、T2、T3 缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次所占比例分别为 27.5%、33.3%、24.6%、21.7%。在 T0、T1、T2、T3，全组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇，缓效降压药 1~2 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无

表 1 两组孕产妇一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups of pregnant women

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	妊娠前 BMI (kg/m^2)	受教育程度 [n (%)]		初产妇 [n (%)]	分娩前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	分娩方式 [n (%)]		新生儿体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
				大学以下	大学及以上			阴道分娩	剖宫产	
对照组	69	28.0 $\pm$ 9.4	25.4 $\pm$ 3.9	48 (69.6)	21 (30.4)	18 (26.1)	31.5 $\pm$ 5.7	54 (78.3)	15 (21.7)	2.74 $\pm$ 1.52
sPE 组	69	28.4 $\pm$ 9.9	26.1 $\pm$ 3.9	49 (71.0)	20 (29.0)	13 (18.8)	31.7 $\pm$ 5.4	34 (49.3)	35 (50.7)	2.70 $\pm$ 1.63
t (χ^2) 值		0.269	1.041	0.035 ^a		1.040 ^a	0.213	12.545 ^a		0.149
P 值		0.788	0.300	0.852		0.308	0.832	<0.001		0.882

注：sPE= 重度子痫前期，BMI= 体质指数；^a为 χ^2 值

表 2 两组孕产妇不同时间点分娩后血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 2 Comparison of postpartum blood pressure between the two groups at different time points

分娩后最高血压									
组别	例数	SBP				DBP			
		T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
对照组	69	126 ± 16	125 ± 15	122 ± 13	119 ± 15	75 ± 13	75 ± 12	74 ± 10	75 ± 11
sPE 组	69	153 ± 19 ^a	150 ± 18 ^a	152 ± 18 ^a	158 ± 21 ^a	97 ± 11 ^a	94 ± 11 ^a	95 ± 16 ^a	99 ± 14 ^a
<i>F</i> 值		<i>F</i> _{交互} =4.541, <i>F</i> _{组间} =434.524, <i>F</i> _{时间} =492.145				<i>F</i> _{交互} =4.985, <i>F</i> _{组间} =325.42, <i>F</i> _{时间} =415.624			
<i>P</i> 值		<i>P</i> _{交互} =0.004, <i>P</i> _{组间} <0.001, <i>P</i> _{时间} <0.001				<i>P</i> _{交互} =0.008, <i>P</i> _{组间} <0.001, <i>P</i> _{时间} <0.001			

分娩后最低血压									
组别	SBP				DBP				
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3	
对照组	103 ± 13	103 ± 12	103 ± 13	106 ± 11	61 ± 10	58 ± 10	60 ± 10	61 ± 10	
sPE 组	122 ± 17 ^a	118 ± 15 ^a	127 ± 15 ^{ac}	129 ± 13 ^{abc}	70 ± 13 ^a	69 ± 11 ^a	76 ± 11 ^{abc}	80 ± 12 ^{abc}	
<i>F</i> 值		<i>F</i> _{交互} =3.095, <i>F</i> _{组间} =299.634, <i>F</i> _{时间} =6.743				<i>F</i> _{交互} =6.045, <i>F</i> _{组间} =218.625, <i>F</i> _{时间} =10.674			
<i>P</i> 值		<i>P</i> _{交互} =0.027, <i>P</i> _{组间} <0.001, <i>P</i> _{时间} <0.001				<i>P</i> _{交互} <0.001, <i>P</i> _{组间} <0.001, <i>P</i> _{时间} <0.001			

注：SBP= 收缩压，DBP= 舒张压；与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与同组 T0 比较，^b $P<0.05$ ；与同组 T1 比较，^c $P<0.05$

孕产妇, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 在 T0、T1、T2、T3, sPE 组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇, 缓效降压药 1~2 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无孕产妇, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.6 不同时间点 sFlt-1/PLGF 预测降压药需求的 ROC 曲线分析 在全组中 ($n=138$), T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测孕产妇分娩后缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.863、0.899、0.863、0.854, 最佳截断值分别为 90.23、93.65、81.39、70.85 (见图 3、表 5)。

在 sPE 组中 ($n=69$), T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测 sPE 孕产妇分娩后缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的 AUC 分别为 0.924、0.954、0.940、0.947, 最佳截断值分别为 254.44、265.84、242.51、237.93 (见图 4、表 5)。

3 讨论

sPE 是一种常见的严重疾病。与健康孕产妇相比, sPE 孕产妇整个围生期的管理更为复杂, 常需要更多的临床治疗及更高的护理质量, 尤其针对 sPE 孕产妇血压管理, 其可能每天需要缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次来控制血压。本研究结果显示, sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 需要缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次来控制血压者所占比例在 21.7%~33.3%。基于 sFlt-1/PLGF 在 sPE 中的几项研究结果, 分娩前血管生成因子失衡可能一定程度上可预测 sPE 孕产妇分娩后血压及降压药需求^[2-10]。正如预测结果, 本研究结果显示, sFlt-1/PLGF 与 sPE 孕产妇分娩后血压呈正相关; 进一步研究结果表明, sFlt-1/PLGF 在 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 具有较强预测降压药需求作用。因此, sFlt-1/PLGF 可以作为一个临床分流指标来对 sPE 孕产妇分娩后血压进行临床管理。

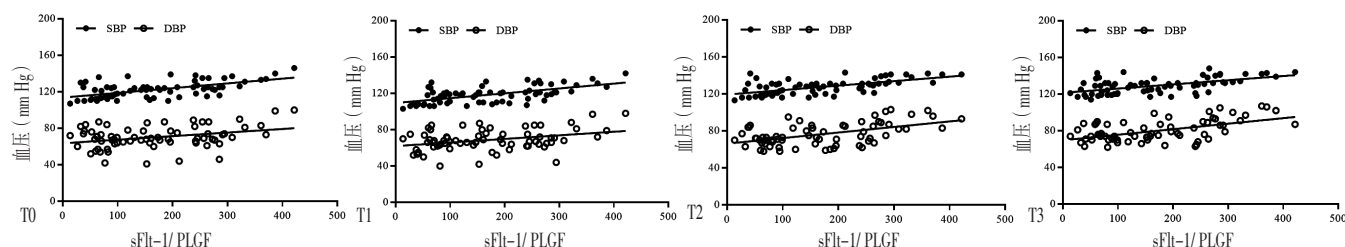
在正常妊娠期间, 孕产妇血清 PIGF 水平升高, 妊娠 29~32 周达到高峰, 随后稳步下降, 直至分娩; sFlt-1 水平在孕产妇妊娠 29~32 周前维持稳定, 此后持续升高, 达到峰值^[14]。血清 sFlt-1 是血管内皮生长因

表 4 全组及 sPE 组孕产妇分娩后降压药需求情况及对应 sFlt-1/PLGF
Table 4 Postpartum use of antihypertensive drugs and antepartum sFlt-1/PLGF ratio in the total and sPE group of pregnant women

降压药需求	全组 ($n=138$)		sPE 组 ($n=69$)	
	例数 (n (%))	sFlt-1/PLGF (M (P_{25}, P_{75}))	例数 (n (%))	sFlt-1/PLGF (M (P_{25}, P_{75}))
T0				
无	65 (47.1)	15.85 (10.30, 32.80)	1 (1.5)	13.50
缓效降压药 1~2 次	53 (38.4)	82.81 (42.50, 104.41) ^a	49 (71.0)	120.60 (69.23, 193.30) ^a
缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次	20 (14.5)	108.55 (56.70, 131.52) ^{ab}	19 (27.5)	285.20 (256.70, 331.51) ^{ab}
H 值		89.52		55.25
P 值		<0.001		<0.001
T1				
无	79 (57.2)	13.91 (9.65, 33.51)	12 (17.4)	63.21 (42.21, 94.35)
缓效降压药 1~2 次	36 (26.1)	91.55 (46.58, 155.64) ^a	34 (49.3)	156.72 (92.75, 219.28) ^a
缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次	23 (16.7)	186.86 (108.62, 258.52) ^{ab}	23 (33.3)	276.90 (118.51, 322.12) ^{ab}
H 值		25.65		15.621
P 值		<0.001		<0.001
T2				
无	84 (60.9)	32.84 (18.54, 49.51)	16 (23.2)	62.95 (38.57, 86.50)
缓效降压药 1~2 次	37 (26.8)	129.17 (81.25, 187.21) ^a	36 (52.2)	152.80 (91.90, 202.55) ^a
缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次	17 (12.3)	210.25 (174.25, 283.95) ^{ab}	17 (24.6)	283.95 (258.15, 329.15) ^{ab}
H 值		66.62		20.22
P 值		<0.001		<0.001
T3				
无	107 (70.3)	45.22 (22.65, 85.11)	29 (42.0)	90.20 (51.70, 156.11)
缓效降压药 1~2 次	26 (18.6)	128.54 (89.54, 168.51) ^a	25 (36.2)	156.40 (86.40, 241.00) ^a
缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次	15 (10.9)	238.57 (198.36, 271.32) ^{ab}	15 (21.7)	288.25 (258.63, 351.35) ^{ab}
H 值		63.52		21.235
P 值		<0.001		<0.001

注: 与无比较, ^a $P<0.05$; 与缓效降压药 1~2 次比较, ^b $P<0.05$;
sFlt-1/PLGF=可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值

子受体 1 选择性剪接变体的产物, 可结合并降低循环血管内皮生长因子 (VEGF) 和 PIGF 水平的抗血管生成蛋白^[15]。PIGF 是 VEGF 家族的一种蛋白, 在绒毛状细胞



注: sFlt-1/PLGF=可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值, SBP=收缩压, DBP=舒张压

图 1 sPE 孕产妇分娩前 sFlt-1/PLGF 与分娩后最高血压关系的散点图

Figure 1 Scatter plot of correlation of antepartum sFlt-1/PLGF and highest postpartum blood pressure in sPE pregnant women

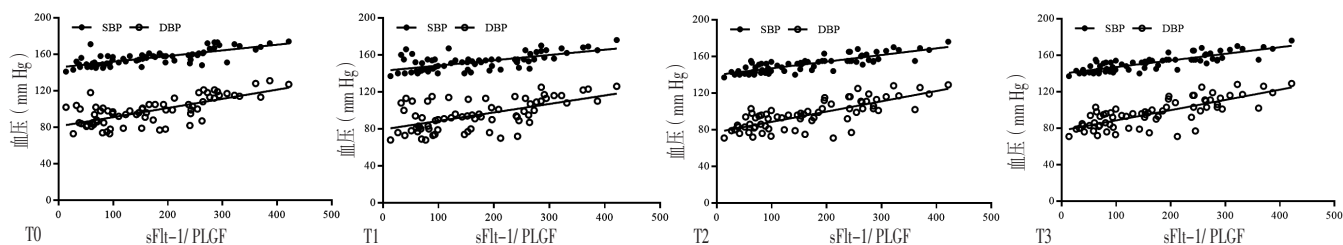


图2 sPE孕产妇分娩前sFlt-1/PLGF与分娩后最低血压关系的散点图

Figure 2 Scatter plot of correlation of antepartum sFlt-1/PLGF ratio and lowest postpartum blood pressure in sPE pregnant women

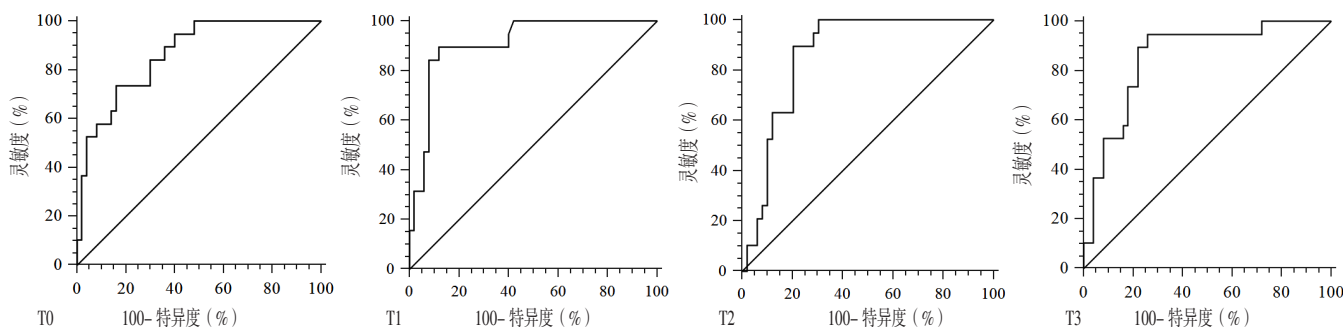


图3 全组中不同时间点sFlt-1/PLGF预测孕产妇分娩后降压药需求的ROC曲线分析

Figure 3 ROC curves of sFlt-1/PLGF in predicting postpartum use of antihypertensive drugs in all participants at different time points

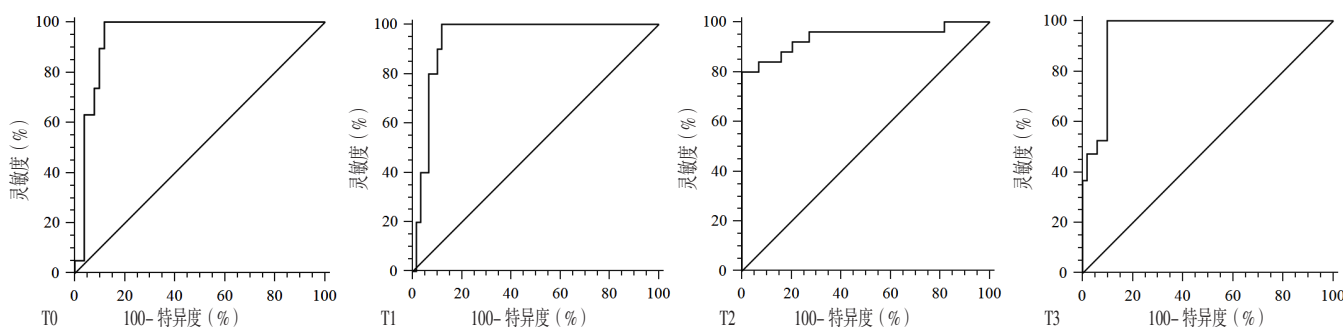


图4 sPE组中不同时间点sFlt-1/PLGF预测sPE孕产妇分娩后降压药需求的ROC曲线分析

Figure 4 ROC curves of sFlt-1/PLGF in predicting postpartum use of antihypertensive drugs in sPE group at different time points

表5 不同时间点sFlt-1/PLGF预测孕产妇分娩后降压药需求的ROC曲线分析结果

Table 5 ROC analysis results of sFlt-1/PLGF ratio in predicting postpartum use of antihypertensive drugs at different time points

变量	AUC	95%CI	Youden 指数	最佳截 断值	P值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
全组							
T0	0.863	(0.759, 0.934)	0.863	90.23	<0.001	73.68	84.27
T1	0.899	(0.802, 0.958)	0.865	93.65	<0.001	89.47	84.24
T2	0.863	(0.757, 0.934)	0.694	81.39	<0.001	100.00	69.39
T3	0.854	(0.748, 0.927)	0.687	70.85	<0.001	94.74	74.00
sPE组							
T0	0.924	(0.838, 0.976)	0.840	254.44	<0.001	100.00	84.12
T1	0.954	(0.874, 0.990)	0.954	265.84	<0.001	94.72	96.16
T2	0.940	(0.855, 0.983)	0.880	242.51	<0.001	100.00	88.18
T3	0.947	(0.865, 0.987)	0.900	237.93	<0.001	100.00	90.21

注: AUC=曲线下面积

滋养层组织和合体滋养层中大量表达,调节血管发育、滋养细胞生长和分化^[16]。

迄今为止,sFlt-1和PIGF在sPE中的作用及作为早期严重程度预测生物标志物在临床中受到极大关注^[6-8, 17-19]。临床研究表明,sFLT-1水平升高的孕产妇有更多的血管病理学改变、脐部血流异常和不良新生儿结局(早产、极低出生体质量、血压升高)^[20]。一项动物模型研究发现,低PIGF水平与妊娠期间心血管重构异常有关,如左心室质量过度增加和SBP升高^[21]。在PE孕产妇中,母体血清sFlt-1水平升高,PIGF水平下降并且影响血压^[22-23]。因此,分娩前sFlt-1/PLGF可反映母体血管生成因子失衡程度。本研究与既往研究结果^[6-8, 22]一致,在sPE孕产妇中观察到sFlt-1/PLGF明显升高。

sFlt-1/PLGF 研究主要集中在孕产妇分娩前,对于分娩后的临床运用尚缺乏更多数据。本研究测量 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 的血压,相关性分析结果显示, sFlt-1/PLGF 与 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 血压呈正相关。为了更明确地阐述上述关系,本研究将降压药数量和种类作为血管生成因子失衡程度与分娩后血压之间关系的合适替代指标,结果显示,在 T0、T1、T2、T3,全组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇; sPE 组中缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次孕产妇的 sFlt-1/PLGF 分别高于对应时间点中无及缓效降压药 1~2 次孕产妇。在 sPE 组中, T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的 AUC 分别为 0.924、0.954、0.940、0.947,最佳截断值分别为 90.23、93.65、81.39、70.85;在全组中, T0、T1、T2、T3 sFlt-1/PLGF 预测缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次的 AUC 分别为 0.863、0.899、0.863、0.854,最佳截断值分别为 254.44、265.84、242.51、237.93。表明 sFlt-1/PLGF 可以预测 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次需求。有研究表明,在疑似 PE 孕产妇中, sFlt-1/PLGF >85 可鉴别早发型 PE, >110 可鉴别晚发型 PE^[3]。在孕产妇分娩前 2 周的临床研究中发现, sFlt-1/PLGF ≥ 75 (AUC=0.85, 特异度为 86.4%, 灵敏度为 77.8%) 可以预测 PE 的发生及严重程度^[24]。分娩前 sFlt-1/PLGF 为 85~871 可以预测 PE 孕产妇分娩后不良结局^[25]。本研究所得 sFlt-1/PLGF 预测 sPE 孕产妇分娩后 0~3 d 降压药需求的最佳截断值均在合理范围内。分娩前 sFlt-1/PLGF 和分娩后降压药需求之间的预测将有助于 sPE 孕产妇分娩前咨询并作为一个临床分流指标来对 sPE 孕产妇分娩后的血压进行临床管理。

众所周知,一个能够帮助诊断疾病、评估疾病严重程度、预测疾病进展和/或可能出现不良结局的生物标志物对临床医生在孕产妇分娩前评估中起重要作用。这样的预测指标可能有助于减少与检测、住院和早产相关医疗保健系统的非必要开支,同时准确地确定需要适当干预的 sPE 孕产妇。为了提供最大的临床应用价值,该指标检测能迅速得出结果并具有较高的特异度、灵敏度和预测价值。鉴于本研究结果, sFlt-1/PLGF 有望作为一种有助于分娩前预测 sPE 孕产妇分娩后血压及降压药需求。根据本研究所得 sFlt-1/PLGF 的最佳截断值可对 sPE 孕产妇进行分娩前分诊,并为需要缓效降压药 ≥ 3 次或速效降压药 ≥ 1 次控制血压的 sPE 孕产妇提供保障。但本研究存在一定局限性:首先,本研究纳入病例数较少,可能对研究结果产生一定偏倚;此外, sPE 孕产妇分娩后血压可能受其他因素影响,如分娩方式、液体疗

法、血管活性药物和心理压力等;最后,由于缺乏不同类型降压药剂量等数据,仅针对降压药需求进行分类,未来的研究可能需要继续细化,以便阐述 sFlt-1/PLGF 的临床价值。

作者贡献:郭丽、李玲进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,论文撰写,论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;雷娟进行数据收集;郭丽、雷娟、李玲进行数据整理,统计学处理,结果的分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MAGEE L A, VON DADELSEN P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93 (11): 1664-1677. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.033.
- [2] KOSINSKA-KACZYNSKA K, ZGLICZYNSKA M, KOZLOWSKI S, et al. Maternal serum placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and soluble endoglin in twin gestations and the risk of preeclampsia—a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (1): E183. DOI: 10.3390/jcm9010183.
- [3] STEPAN H, HERRAIZ I, SCHLEMBACH D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45 (3): 241-246. DOI: 10.1002/uog.14799.
- [4] DING G F, LIU L P, DUAN M L, et al. A study of the association between the sFlt-1/PIGF ratio and preeclampsia in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (sup 3): S281-286. DOI: 10.1080/21691401.2018.1491480.
- [5] O'BRIEN M, BACZYK D, KINGDOM J C. Endothelial dysfunction in severe preeclampsia is mediated by soluble factors, rather than extracellular vesicles [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 5887. DOI: 10.1038/s41598-017-06178-z.
- [6] LEAÑOS-MIRANDA A, MÉNDEZ-AGUILAR F, RAMÍREZ-VALENZUELA K L, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (4): e6005. DOI: 10.1097/MD.0000000000006005.
- [7] MÜLLER A, HORVAT V, VULIN M, et al. The soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PIGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia—single institution experience [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2019, 16 (1): 53-59. DOI: 10.17392/994-19.
- [8] VISAN V, SCRIPCARIU I S, SOCOLOV D, et al. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: a case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (26): e16069. DOI: 10.1097/MD.00000000000016069.
- [9] TURANOV A A, LO A, HASSLER M R, et al. RNAi modulation

- of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia [J]. *Nat Biotechnol*, 2018. DOI: 10.1038/nbt.4297.
- [10] MAKRI S A, YEUNG K R, LIM S M, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates [J]. *Hypertension*, 2016, 67(6): 1263–1272. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07286.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(3): 161–169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.10.001.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [13] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESELINK J W, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- [14] REDMAN C W, SARGENT I L, STAFF A C. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia—two placental causes of preeclampsia? [J]. *Placenta*, 2014, 35(Suppl): S20–25. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.12.008.
- [15] BENSCHOP L, SCHALEKAMP-TIMMERMAN S, BROERE-BROWN Z A, et al. Placental growth factor as an Indicator of maternal cardiovascular risk after pregnancy [J]. *Circulation*, 2019, 139(14): 1698–1709. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036632.
- [16] PARCHEM J G, KANASAKI K, KANASAKI M, et al. Loss of placental growth factor ameliorates maternal hypertension and preeclampsia in mice [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 5008–5017. DOI: 10.1172/JCI99026.
- [17] GALLO D M, WRIGHT D, CASANOVA C, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(5): 619.e1–619.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.016.
- [18] 张丽宏, 王志梅, 谢文娟, 等. 哈萨克族和汉族孕妇晚期妊娠可溶性血管内皮生长因子受体1与子痫前期的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(28): 3527–3531. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.28.015.
- ZHANG L H, WANG Z M, XIE W J, et al. sFlt-1 and preeclampsia in Chinese Kazak and Han pregnant women during the third trimester of pregnancy [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20(28): 3527–3531. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.28.015.
- [19] 蔡莉娜, 刘剑波, 吴树彪, 等. 可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子与子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的临床价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(7): 827–830. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.07.015.
- CAI L N, LIU J B, WU S B, et al. Predictive value of sFlt-1/PLGF ratio and uterine artery PI for preeclampsia [J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21(7): 827–830. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.07.015.
- [20] SPIEL M, SALAHUDDIN S, PERNICONE E, et al. Placental soluble fms-like tyrosine kinase expression in small for gestational age infants and risk for adverse outcomes [J]. *Placenta*, 2017, 52: 10–16. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.011.
- [21] AASA K L, ZAVAN B, LUNA R L, et al. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice [J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(2): 44. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124677.
- [22] KWIATKOWSKI S, DOLEGOWSKA B, KWIATKOWSKA E, et al. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction [J]. *J Perinat Med*, 2017, 45(7): 793–802. DOI: 10.1515/jpm-2016-0178.
- [23] NGENE N C, MOODLEY J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(8): 1368–1377. DOI: 10.1080/14767058.2017.1404569.
- [24] RANA S, HACKER M R, MODEST A M, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 451–458. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195065.
- [25] UKAH U V, HUTCHEON J A, PAYNE B, et al. Placental growth factor as a prognostic tool in women with hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review [J]. *Hypertension*, 2017, 70(6): 1228–1237. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10150.
- (收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-09-15)
(本文编辑: 陈素芳)