

预测子痫前期不良母儿结局的研究进展

郑越月¹ 任春丽^{2*}

1.承德医学院 河北承德 067000; 2.承德医学院附属医院产科 河北承德 067000

【摘要】子痫前期影响母儿健康,是发生不良母儿结局的因素之一。目前国内外有一些研究着眼于子痫前期孕妇不良母儿结局的预测,但多集中于单一因素,而综合多因素建立的预测模型较少,且受样本量影响,其预测效果需校准。本文旨在对预测子痫前期不良母儿结局的研究进展进行综述。

【关键词】子痫前期;不良母儿结局;预测

Progress in predicting adverse maternal and child outcomes in preeclampsia

Yueyue Zheng Chunli Ren*

1.Chengde Medical College Chengde Hebei 067000;

2.Obstetrics department of the Affiliated Hospital of Chengde Medical College Chengde Hebei province 067000

Abstract: Preeclampsia affects maternal and infant health and is one of the factors for adverse maternal and infant outcomes. At present, some domestic and foreign studies focus on the prediction of adverse maternal and infant outcomes of preeclampsia, but most of them focus on a single factor, while there are few prediction models established by integrating multiple factors, and their prediction effects need to be calibrated due to the influence of sample size. This article aims to review the research progress in predicting adverse maternal and maternal outcomes of preeclampsia.

Key words: preeclampsia; adverse maternal and child outcome; prediction

子痫前期是一种多系统疾病,一旦发生后会致母儿不良结局,特别是当疾病发生在早期。此外,与发达国家相比,发展中国家的妇女患PE的风险更高^[1]。国际公认的PE定义:妊娠20周后出现新发性高血压并伴有蛋白尿和/或母亲急性肾损伤、肝功能不全、神经功能异常、溶血或胎儿生长受限或血小板减少^[2]。目前研究发现母体部分危险因素及血液指标可预测PE不良母儿结局发生。基于此,本文对预测PE不良母儿结局的研究情况进行综述,旨在对临床治疗及研究有所帮助。

一、危险因素

1.年龄

随着社会发展及经济水平的提升,高龄产妇占比益增加。温宇文^[3]等人的研究共累计子痫前期患者19957例,其中高龄组计3205例,非高龄组计16752例,得出结论支持高龄组不良母儿结局的风险高于非高龄组,且高龄组病情更重。而Li^[4]等人证实:早发性子痫前期女性,年龄≥

35岁是28周前早产的高危因素。高龄是PE的危险因素被广泛接受,但其与PE母儿结局的研究少,需大量本、多中心、前瞻性研究加以证实。

2.孕前体重指数

Wu^[5]等人研究结果:子痫前期BMI正常组发生不良母儿结局风险低于BMI≥25 kg/m²组,BMI<18.5 kg/m²组风险则低于BMI正常组。另有研究表明,子痫前期患者34周内早产率和SGA率随孕前BMI降低而升高^[6]。目前针对孕前BMI与子痫前期不良母儿结局的研究少,且结论尚不一致。

二、血液指标

1.可溶性fms样酪氨酸激酶1和胎盘生长因子

血管生成失衡是PE的驱动因素^[7]。在血管生成相关因子中,可溶性fms样酪氨酸激酶1(sFlt-1)和胎盘生长因子(PlGF)的失衡最显著。在诊断为PE患者外周血中sFlt较正常明显升高,PlGF则显著下降,致PE患者血管生成障碍,引起母胎血流灌注不足,产生不良母儿结局。有研

究表明^[7-8],在妊娠 34 周前,将 sFlt-1/PlGF 值临界值为 38 和 85 的危险分层作为预测子痫前期孕妇发生不良母儿结局及剩余妊娠时间是可行的。而对 34 周之后的临界值尚无统一的说法。sFlt-1/PlGF 与母儿不良结局的发生呈正相关^[9]。

2.妊娠相关血浆蛋白-A

PAPP-A 在肝、脑、肾等组织中被发现,但胎盘的产生超过其他任何组织。PAPP-A 可提高 IGF 的生物利用度,调节营养物质在胎盘中的运输,在正常胎儿发育和妊娠中发挥至关重要的作用^[10, 12]。在 PE 的预测中,PAPP-A 也可发挥一定的价值,且 PE 发生不良母儿结局患者的 PAPP-A 更低^[11]。研究证实,妊娠早期 PAPP-A $\leq$ 0.4 MoM 的 PE 患者未来发生妊娠不良母儿结局的风险明显升高,同时新生儿更有可能出现较低的 Apgar 评分和较高的 NICU 入院可能性^[12]。

3 妊娠相关血浆蛋白 A2 及抑制素 A

PAPP-A2 在胎盘生长、发育、成熟中发挥作用,其在母体外周血浓度在显性 PE 中高于无并发症妊娠^[13]。对 PE 有无母体并发症具有良好的预测能力。抑制素 A 参与妊娠女性内分泌调节中,影响正常妊娠,其水平超过正常值,常与胎儿生长受限、子痫前期及胎儿畸形相关。抑制素 A 在 PE 孕妇外周血中显著高表达,其水平与 PE 患者不良母儿结局相关^[14]。

4.可溶性血管内皮因子

sEng 可与 TGF- β 结合并降低其水平,从而发挥抗血管生成作用。有研究表明:PE 患者的血清 sEng 水平显著高于正常妊娠者,且血清 sEng 水平与 PE 病情的严重性及有无并发症相关,sEng 水平与 PE 不良母儿结局的发生正相关^[15]。另有研究证实,sEng 在造成胎盘功能障碍方面与 sFlt-1 / PlGF 相似^[16]。

5.炎症细胞因子

PE 患者胎盘处释放出炎症细胞因子进入母体外周血,激活母体炎症反应,继而加重对胎盘的损伤,导致 PE 的进展并出现相应的症状。目前,关于炎症细胞因子的比值引起了较广泛的关注,其中包括血小板/中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞,可以有效地反应患者外周血炎症细胞的变化。有研究认为中性粒细胞/淋巴细胞对子痫前期的预测价值较高^[17]。但炎症细胞因子比值与 PE 不良母儿结局的研究较少。有

研究证明:在 PE 病例组中,C-反应蛋白、NLR、PLR 及 PNR 值均与不良母儿结局存在相关性,其中 PNR 值与早产、Apgar5 分钟评分及新生儿出生体重的相关性最显著^[18]。目前仅少数研究探讨其与子痫前期不良母儿结局相关性,且结论尚不能得到有效的验证。

三、预测模型的建立

目前针对子痫前期不良母儿结局的预测模型相对稀有,其中廖媛^[19]等人构建了 PE 不良母儿结局的预测模型,包含 12 个相关因子,AUC 达 0.80。另有一项在对 fullPIERS 进行外部验证的研究中发现,fullPIERS 分数能够较好的预测孕产妇和围产儿的复合不良结果^[20]。同时有研究表明完整的 PIERS 模型对于预测 PE 入院后 48 小时内发生的不良母体结局是有效的^[21]。郑江元^[22]等人构建了预测子痫前期不良母儿结局的模型,仅包括了孕周、凝血酶时间和 24h 尿蛋白 3 个相关指标,其 AUC 可达到 0.777。而 Dröge^[7]仅仅通过利用 sFlt-1/PlGF 对不良母儿结局进行预测,其 AUC 可达 0.857。上述预测子痫前期不良母儿结局的模型中,大都缺乏有效的内、外部验证,使其有效性及外推性难以保证,从而影响临床应用。且其中多数仅基于单一的母体危险因素或血液指标,极少有提出结合各指标以达到更好的预测效能的研究,故目前需要前瞻性的、多中心的、得到有效内外部验证的大样本高质量研究,从而获取高价值的预测模型。

四、结语

子痫前期可致孕产妇发生全身病理生理的变化,导致不良母儿结局,且其唯一有效的治疗是终止妊娠。随着我国经济水平的提升,高龄产妇占比日益增加,致子痫前期发病率也不断提升。如何有效的评估 PE 患者发生不良母儿结局的风险,进行早期的干预或转诊以期改善不良母儿结局是迫切需要的。目前临床实践中多采用高危因素、症状、体征、血液指标结果单独预测 PE 的妊娠结局,将上述指标相结合可显著提高对 PE 患者并发母儿不良结局的预测价值,尽早采取干预措施,使子痫前期患者母儿最大程度的获益。

参考文献:

[1]Poon L C, Shennan A, Hyett J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J].Int J Gynaecol Obstet,

2019, 146 (3) : 390-391.

[2]Brown M A, Magee L A, Kenny L C, et al.The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J].Pregnancy Hypertens, 2018, 13 (5) : 291-310.

[3]温宇文, 袁毓雯, 周琳, 等.高龄与非高龄孕妇子痫前期发病特征的荟萃分析[J].妇产与遗传, 2018, 8 (1) : 15-22.

[4]Li X, Zhang W, Lin J, et al.Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? [J].Pregnancy Hypertens, 2018, 13 (7) : 260-266.

[5]Wu L L, Chen Y X, Guan X N, et al.[Associations between pre-pregnancy body mass index and occurrence and clinical features of preeclampsia] [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2021, 56 (2) : 96-101.

[6]Jeong D E, Hyun S M, Cho I, et al.The association between maternal pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes of preeclampsia[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61 (3) : 441-446.

[7]Hastie R, Bergman L, Walker SP, et al.Associations Between Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental Growth Factor and Disease Severity Among Women With Preterm Eclampsia and Preeclampsia[J/OL].J Am Heart Assoc, 2022, 11(16) : e024395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35943054/>.

[8]Verlohren S, Brennecke S P, Galindo A, et al.Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2022, 27(12) : 42-50.

[9]Joon H R, Jeong D H, Lee J Y, et al.sFlt-1/PIGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47 (7) : 2318-2323.

[10]Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, et al.Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome[J/OL]. Cureus, 2019, 11 (6) : e4912.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423389/>.

[11]张颖, 段红蕾, 李洁.早孕期母血清 PAPP-A 水平与不良妊娠结局的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志, 2022, 30 (11) : 1972-1975.

[12]Kantomaa T, Väärasmäki M, Gissler M, et al.First trimester low maternal serum pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as a screening method for adverse pregnancy outcomes[J/OL]. J Perinat Med, 2022.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36131518/>.

[13]Kramer A W, Lamale-Smith L M, Winn V D.Differential expression of human placental PAPP-A2 over gestation and in preeclampsia[J].Placenta, 2016, 37 (11) : 19-25.

[14]Keikkala E, Forstén J, Ritvos O, et al.Serum Inhibin-A and PAPP-A2 in the prediction of pre-eclampsia during the first and second trimesters in high-risk women[J].Pregnancy Hypertens, 2021, 25(5) : 116-122.

[15]Leaños-Miranda A, Navarro-Romero C S, Sillas-Pardo L J, et al.Soluble Endoglin As a Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Outcomes[J].Hypertension, 2019, 74(4) : 991-997.

[16]Iannaccone A, Reisch B, Mavarani L, et al.Soluble endoglin versus sFlt-1/PIGF ratio: detection of preeclampsia, HELLP syndrome, and FGR in a high-risk cohort[J].Hypertens Pregnancy, 2022, 41 (3-4) : 159-172.

[17]Gezer C, Ekin A, Ertas I E, et al.High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia[J].Ginekologia polska, 2016, 87(6) : 431-435.

[18]汪田田.母体外周血炎症指标水平与重度子痫前期的相关性研究[D].郑州大学, 2021.

[19]廖媛, 刘兴会, 谭婧, 等.建立子痫前期不良结局风险预警模型的初步研究[J].四川大学学报(医学版), 2018, 49 (05) : 797-802.

[20]Guida J P, Cralcev C, Costa Santos J, et al.Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center[J].Pregnancy Hypertens, 2021, 23 (11) : 112-115.

[21]Ukah U V, Payne B, Karjalainen H, et al.Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia[J].Pregnancy Hypertens, 2019, 15 (1) : 42-50.

[22]郑江元.子痫前期及其不良妊娠结局的预测模型构建[D].重庆医科大学, 2022.