

子痫前期生物标志物研究综述

黄礼芳¹ 何丽桥² 通讯作者

1 右江民族医学院 广西百色 533000 2 右江民族医学院附属医院 广西百色 533000

【摘要】子痫前期 (Preeclampsia, PE) 是常见的妊娠期疾病之一, 其发病率在全球范围内约为 2%~8%, 严重影响孕妇和胎儿的生命安全。至今 PE 的研究机制尚未完全阐明, 目前治疗 PE 的重要方法仍是终止妊娠, 但不适用于孕早期, 寻找预测及诊断 PE 的生物标记物成为产科领域的热点。故本文就 PE 相关生物标志物加以研究并进行综述, 以期为该疾病的诊断和治疗提供有价值的信息。

【关键词】子痫前期; 生物标志物; KM2; HK2; sFlt-1; PlGF; PP13; PAPP-A; NcRNA

【中图分类号】R714.25

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2024) 10-172-02

PE 是一种妊娠期综合征, 发生在妊娠 20 周以后, 该疾病表现为母亲新发高血压和蛋白尿, 可进展为多脏器功能障碍, 包括肝、肾和脑功能障碍^[1]。在我国, PE 导致的死亡占总孕产妇死亡数的 25% 之多, 故早期寻找合适预测 PE 的指标成为重中之重^[2]。首次产前检查需进行风险评估, 主张联合多项指标, 包括生化指标、子宫动脉多普勒血流检测等综合评估预测, 尤其要联合高危因素, 包括孕妇年龄 ≥ 40 岁、PE 病史、PE 家族史、多胎妊娠等^[3, 4]。但仅靠以上指标预测 PE 发生及其有限, 近年来多名研究者挖掘出越来越多用于预测 PE 的相关生物标志物, 为 PE 临床诊断和治疗提供参考。本综述对近年来部分具有临床应用潜力的生物标志物的研究进行总结。

1 PE 自噬相关生物标志物

目前为止, 大量研究表明 PE 的发生与胎盘因素、氧化应激、血管内皮细胞受损、免疫失调、炎症反应等有关^[5, 6]。研究表明, 胎盘滋养细胞自噬与 PE 的发生发展密切相关^[7, 8]。在 PE 患者中, 胎盘滋养细胞的自噬功能下降, 导致细胞内废物和受损细胞器的积累, 影响细胞功能, 这种功能障碍可能会导致胎盘发育不良, 胎儿营养供应不足。

丙酮酸激酶 M2 (PKM2)、丙酮酸激酶 (PK) 是糖酵解过程中的一种关键限速酶, 其中 PKM2 作为丙酮酸激酶的同工酶, 与胎盘代谢和细胞能量平衡有关。PKM2 不仅参与糖酵解过程, 还影响细胞的能量平衡以及代谢重编程, 这在快速增殖的肿瘤细胞中尤为明显, 这与妊娠期母体组织的快速变化有相似之处。其异常表达和活性调节与 PE 的病理机制密切相关, 而糖酵解是胎盘细胞生长、增殖和维持正常功能的重要途径, PK 的异常调节与 PE 的发生和发展密切相关^[9]。其活性影响能量代谢, 还与多种生理和病理过程密切相关。在子痫前期的研究中, 丙酮酸激酶已被提及为潜在的生物标志物。研究发现 PKM2 可以刺激 NK 细胞和中性粒细胞活化, 这是导致 PE 发病的炎症因素, 进而影响母体免疫功能^[10, 11]。

己糖激酶 2 (HK2) HK2 是一种催化葡萄糖转化为磷酸化形式的酶。研究发现, HK2 异常升高与多种肿瘤的发生发展及恶性增殖有关^[12]。Kaartokallio T^[13] 等发现 HK2 在 PE 组织中显著上调。研究表明, HK2 是蜕膜化的关键, 可能引起 PE^[14]。

2 血管生成生物标志物

PE 中滋养细胞侵袭受损可导致胎盘缺氧, 进而导致促血管生成因子和抗血管生成因子之间的不平衡, 特别是可溶性血管内皮生长因子受体 -1 (sFlt-1) 和血管内皮生长因子 (VEGF)、胎盘生长因子 (PlGF)^[15]。多名研究者认为: sFlt-1 浓度在妊娠晚期增加稳定, 但在发展为 PE 的孕妇中过早增加

^[10, 11]。PlGF 是一种促血管生成因子, 对胎盘血管发育至关重要, sFlt-1 是血管内皮生长因子受体 (VEGFR-1) 的可溶性形式, 通过阻断血管生成因子的作用来影响血管生成和胎盘功能^[18]。高颖^[19] 等研究者、赵雅丽^[20] 等研究者认为血清 PlGF 与 PE 病情严重程度呈负相关, 这说明 PlGF、sFlt-1 水平在 PE 诊断及预后评估中有一定应用价值。研究表明^[21], 血清 PlGF 水平降低构成 PE 的独立危险因素, 应提高 PlGF 的重视度。

另外, sFlt-1 水平升高和 PlGF 水平降低导致 sFlt-1 / PlGF 比值升高, 因此 sFlt-1 / PlGF 比值也可作为预测和诊断胎盘相关疾病的有用工具, 包括 PE、FGR、死胎和早产^[22]。较高的 sFlt-1/PlGF 比值或后者的快速增加与 PE 即将发病和短暂的分娩临床指征密切相关。Verlohren^[23] 等证明, 当 sFlt-1/PlGF 比值 (阈值 > 655) 增加时, 2/3 患者需要在 48 小时内分娩, 超过 9/10 在 7 天内分娩。

3 胎盘相关蛋白标志物

3.1 胎盘蛋白 13 (PP13)

Meiri^[20] 等研究显示, PP13 对早发型 PE (< 34 周) 的检出率为 83%, 假阳性率为 10%, 经分析可得结论为 PP13 表达程度与 PE 发生发展成反比。此外, 周祥敏^[21] 在文中表明 PP13 水平对 PE 预测的灵敏度 83.3%、特异度 76.2%, 有利证实该指标对 PE 的预测价值。另外, 有相关文献指出妊娠早期血清 PP13 值联合子宫动脉搏动系数能获得较高的 PE 预测率, 检出率为 90%, 假阳性率为 6%, 其在妊娠中期这种预测能力丢失, 这为临床工作提供一个新思路^[26]。

3.2 妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)

周庆调^[27] 等研究总结出早发型 PE 孕妇血清中 PAPP-A 显著低于晚发型 PE, 说明 PAPP-A 不仅可预测 PE 发生, 还具有鉴别早发型或晚发型 PE 的优势。陈宏霞^[28] 等研究数据显示, 在孕 12~16 周孕妇中, 以 PAPP-A<13.0 U/L 为诊断界值预测早发型子痫前期, 具有良好预测价值。

4 非编码 RNA 标志物

4.1 miRNA

miRNA 参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移等所有生命过程, 在妊娠过程中, miRNA 通过调节炎症反应、免疫耐受、血管生成、凋亡等过程, 参与调节妊娠起始及整个孕期的稳定。

4.2 lncRNA

lncRNA 是一类长度超过 200nt 的 RNA 分子, 通过与 DNA、RNA、蛋白质相互作用, 参与基因表达调控, 在机体生长发育过程中发挥重要作用。

5 结论与展望

近年来有许多关于预测 PE 生物标志物的研究, 本文如上所综述的生物标志物对 PE 诊断和改善预后均有一定的应用价值, KM2、HK2、SF1t-1、PlGF、PP13、PAPP-A 等在内的多种标志物已被证实与 PE 的发生和进展密切相关, 这些生物标志物不仅能够帮助预测 PE 的风险, 还可以为病情的严重程度评估提供依据, 为临床干预和改善母婴预后提供宝贵的工具。未来, 进一步的研究有望发现更多特异性和敏感性的标志物, 为 PE 的精准医学治疗奠定基础。

参考文献

- [1]Phipps E A, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. *Nature Reviews. Nephrology*, 2019, 15(5): 275-289.
- [2] 张翼, 刘兴会. 子痫前期的主要生物标志物预测指标及其评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(11):803-807.
- [3]Rana S, Lemoine E, Granger J P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives[J]. *Circulation Research*, 2019,124(7): 1094-1112.
- [4]Bartsch E, Medcalf K E, Park A L, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2016, 353: i1753.
- [5] 芦德, 苏放明. 生物标记物预测子痫前期的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(10):793-796.
- [6]Philipone E, Yoon A J, Wang S, et al. MicroRNAs-208b-3p, 204-5p, 129-2-3p and 3065-5p as predictive markers of oral leukoplakia that progress to cancer[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2016, 6(7): 1537-1546.
- [7]Oh S-Y, Roh C-R. Autophagy in the placenta[J]. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2017, 60(3): 241-259.
- [8]Gao L, Qi H-B, Kamana K C, et al. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Journal of Hypertension*, 2015, 33(1): 106-117.
- [9] 冯晓玲, 姜天悦, 张杨. 胎盘自噬与子痫前期 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(1): 236-240.
- [10]Dhanesha N, Patel R B, Doddapattar P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: therapeutic implications for ischemic stroke[J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1234-1245.
- [11]Walls J F, Subleski J J, Palmieri E M, et al. Metabolic but not transcriptional regulation by PKM2 is important for natural killer cell responses[J]. *eLife*, 2020, 9: e59166.
- [12]Regulation of glycolytic metabolism by autophagy in liver cancer involves selective autophagic degradation of HK2 (hexokinase 2) - PubMed[EB/OL].
- [13]Kaartokallio T, Cervera A, Kyllönen A, et al. Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14107.
- [14]Lv H, Tong J, Yang J, et al. Dysregulated Pseudogene HK2P1 May Contribute to Preeclampsia as a Competing Endogenous RNA for Hexokinase 2 by Impairing Decidualization[J]. *Hypertension (Dallas,Tex.: 1979)*, 2018, 71(4): 648-658.
- [15]Maynard S E, Venkatesha S, Thadhani R, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Pediatric Research*, 2005, 57(5 Pt 2): 1R-7R.
- [16]Levine R J, Maynard S E, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(7): 672-683.
- [17]Chappell L C, Duckworth S, Seed P T, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study[J]. *Circulation*, 2013, 128(19): 2121-2131.
- [18]Agrawal S, Shinar S, Cerdeira A S, et al. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 2019, 74(5): 1124-1135.
- [19] 高颖, 杨俊娟. 子痫前期和胎儿生长受限孕妇血清可溶性酪氨酸激酶-1、胎盘生长因子及妊娠相关血浆蛋白-1 的变化及临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2):33-36.
- [20] 赵雅丽, 李森, 方淑颖. 血清 PLGF、sFlt-1 水平在高危孕产妇子痫前期诊断及预后中的应用 [J]. *河北医药*, 2024, 46(7):1010-1013.
- [21]Gannoun M B A, Mehdi M, Zitouni H, et al. Evaluation of the angiogenic factors sFlt-1, PlGF, and the sFlt-1/PlGF ratio in preeclampsia and associated features[J]. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 2023, 90(1): e13715.
- [22]Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2015, 45(3): 241-246.
- [23]Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 206(1): 58.e1-8.
- [24]Meiri H, Osol G, Cetin I, et al. Personalized Therapy Against Preeclampsia by Replenishing Placental Protein 13 (PP13) Targeted to Patients With Impaired PP13 Molecule or Function[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2017, 15: 433-446.
- [25] 周祥敏. 胎盘蛋白 13 联合胎盘生长因子早期筛查子痫前期的价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(S2):114-116.
- [26] 史娜娜, 周芳芳. PP13、PlGF、sFlt-1 联合检测诊断及预测早期子痫前期价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(5):734-738.
- [27] 周庆调, 郑小冬, 王叶平. 孕早期 PLGF、PAPP-A 联合检测对子痫前期预测的意义 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58(6):77-80.
- [28] 陈宏霞, 曹伍兰. 妊娠期高血压疾病妊娠相关蛋白 A 与胎盘病理改变的关系 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(1):63-65.