

sFlt-1/PLGF 比值在子痫前期的研究进展

王鸿运¹ 徐爱群² 通讯作者

1 滨州医学院第二临床医学院、滨州医学院烟台附属医院, 山东烟台, 264100;

2 滨州医学院烟台附属医院, 山东烟台, 264100;

摘要: 子痫前期 (PE) 是以胎盘缺血缺氧导致血管生成失衡为核心的妊娠并发症, 全球发病率 5%~8%。传统诊断依赖血压和蛋白尿检测, 亟需更精准标志物。研究表明, sFlt-1/PLGF 比值具有重要预测价值: sFlt-1 通过拮抗 VEGF/PLGF 通路抑制胎盘血管生成, PLGF 下降加重内皮损伤, 比值升高与胎盘缺氧正相关。有数据显示, 该比值阴性预测值达 99.3% (排除 PE), 阳性预测值 36.7% (预测发病), 结合自动化检测技术显著提升标准化水平。联合检测可优化效能, 如联合子宫动脉搏动指数 (UtA-PI) 使检出率达 82.4%, 联用 sEng 可将重度 PE 预测敏感性提升至 94%。但临床应用仍面临孕周差异 (早/晚发型 PE) 等挑战, 联合方案尚无统一标准。本文系统梳理 sFlt-1/PLGF 比值的研究进展, 为 PE 早期防治提供理论依据。

关键词: 子痫前期; 可溶性酪氨酸激酶-1; 胎盘生长因子; 预测

DOI: 10.69979/3029-2808.25.01.052

子痫前期 (Preeclampsia, PE) 是常见的危及生命的妊娠并发症, 其临床定义是妊娠 20 周后新出现的高血压症状 (收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg), 合并蛋白尿 (≥ 0.3 g/24 小时) 或其他终末器官功能障碍。依照国际妊娠期高血压研究学会 (ISSHP) 标准, 诊断 PE 需同时符合血压升高及至少一项以下条件: 蛋白尿、母体器官 (像肝、肾、神经系统等) 功能异常或胎盘 - 胎儿系统异常 (如胎儿生长受限)^[1]。流行病学调查表明, 全球大概有 5% ~ 8% 的妊娠会收到 PE 影响, 其病理生理的核心要点是胎盘缺血缺氧引发的氧化应激反应以及血管生成的紊乱, 可溶性酪氨酸激酶-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 与胎盘生长因子 (Placental Growth Factor, PLGF) 的比值升高与胎盘功能障碍严重程度呈正相关。PE 可引发诸如急性肾损伤、HELLP 综合征、子痫等严重并发症, 并且和孕产妇死亡以及围产儿死亡有密切关系。传统诊断凭借血压和尿蛋白检测, 但此诊断方式敏感性仅 56%, 且无法对疾病进展作出预测, 除采取终止妊娠办法外, 已证明阿司匹林、钙剂和维生素 D 补充能降低 PE 风险, 但目前还没有特效的治疗方法^[2]。

近年来, 研究发现 sFlt-1 和 PLGF 在子痫前期的发生和发展中起着重要作用^[3]。sFlt-1 能够结合血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 PLGF, 抑制其生物学活性, 从而影响胎盘血管生成^[4]。研究表明 sFlt-1/PLGF 比值在子痫前期的预测中

具有较高的敏感性和特异性, 当 sFlt-1/PLGF 比值 ≤ 38 时, 1 周内排除子痫前期的阴性预测值为 99.3%, 敏感性为 80.0%, 特异性为 92.6%; 当比值 > 38 时, 4 周内预测子痫前期的阳性预测值为 36.7%, 敏感性为 66.2%, 特异性为 83.1%^[5]。

监测 sFlt-1/PLGF 比值的变动, 有助于早期识别高风险孕妇, 尽早采取干预措施, 促进母婴良好预后^[6], sFlt-1/PLGF 比值作为一种潜在的生物标志物, 给予子痫前期的早期预测和临床管理带来了新的思考和办法^[7]。但就目前而言, 关于该比值的研究仍存在诸多问题, 例如不同孕期阶段的预测效果存在不同, 孕早期 (< 20 周) 的预测精确性 (AUC 0.81) 明显差于孕晚期 (AUC 0.93); 与其他包含子宫动脉搏动指数、孕妇血清尿酸水平等的临床指标联合预测方案, 尚未建立统一标准^[7, 8]; 其不同种族和人群里的适用性尤其是针对肥胖孕妇 (BMI ≥ 30)、非洲裔人群, 截断值可能需要调整等情况。使检测方法标准化、成本经济化、效益最大化以及制定临床应用指南也是此后研究必须解决的关键问题。本文主要通过归纳 sFlt-1/PLGF 比值的临床验证相关情况、预测能力以及和其他生物标志物的对比及联合运用、以及联合机器学习等方面, 为 PE 的早期防与治, 提供一定参考意义, 减少母婴近期与远期阶段的发病几率。

sFlt-1/PLGF 比值的生物学基础 1. sFlt-1: sFlt-1 是血管内皮生长因子 A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFA) 的可溶形式^[8]。研究表明, sFlt-1

-1 在抗血管生成方面表现良好,其主要通过与 VEGF 受体拮抗性竞争以及通过抑制下游信号通路的激活来发挥作用^[9]。在正常妊娠过程中, sFlt-1 主要是由胎盘分泌,其水平会随着妊娠进展而逐渐升高,通过调节血管生成和胎盘血管功能来维持妊娠的正常进行^[10]。然而,多项大型临床研究及荟萃分析一致证实,相较于健康孕妇,子痫前期(尤其是早发型及重度子痫前期)患者的循环血清中,可溶性 sFlt-1 水平呈现显著且持续性的升高,其核心驱动机制与胎盘缺氧以及氧化应激反应密切相关。胎盘滋养细胞在缺氧及氧化应激条件下,通过激活诸如缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α , HIF-1 α) 等关键转录因子通路,可异常上调 sFlt-1 的转录与表达,导致其被大量释放,进入母体循环。Huang 等在动物试验中也证实了这一点,在妊娠小鼠中 sFlt-1 富集外泌体(sFlt-1-Exo)会通过增强 sFlt-1 转录和分泌,进而诱导内皮细胞功能障碍。

2. PLGF: PLGF 作为一种重要的血管生成因子,在正常妊娠阶段通过促进血管内皮细胞的增殖与迁移,帮助胎盘构建有效的血管网络,进而支持胎儿的正常发育。在子痫前期患者里, PLGF 的水平通常明显降低,这种降低与胎盘缺氧、血管生成因子的失衡密切相关。研究表明,这可能会引发胎盘功能不全,进而诱发子痫前期的典型临床表现,如高血压、蛋白尿等。

3. sFlt-1/PLGF 比值在子痫前期早期诊断中展现出重要的临床价值,其理论基础源于血管生成失衡学说^[1]。多项研究表明,该比值在临床症状出现前即可出现显著变化,具有早期预警作用。

sFlt-1/PLGF 比值的临床应用及研究 1. 检测技术的发展与标准化: sFlt-1/PLGF 比值的测定方法已从早期的手工 ELISA 技术发展为全自动化学发光免疫分析,这显著提升了检测的标准化和临床应用价值。它可以同时检测血清中 sFlt-1 和 PLGF 浓度,以满足临床实验室对精密度的严格要求。该平台还针对不同孕周设置了特异性临界值(≤ 33 和 ≥ 85 用于 < 34 孕周, ≤ 33 和 ≥ 110 用于 ≥ 34 孕周),以优化诊断准确性。与传统的 PLGF 单独检测相比, sFlt-1/PLGF 比值对早发型子痫前期的诊断特异性显著提高(99.4% vs 88.5%)。2025 年 Roche 公司的 Elecsys 检测系统获得 FDA 批准,进一步验证了该比值在预测重度子痫前期中的可靠性。

2. 临床验证与预测性能: Zeisler 等在研究中证实, sFlt-1/PLGF 比值 ≤ 38 时对 1 周内排除子痫前期的阴性

预测值高达 99.3%。Shinohara 等发现, sFlt-1/PLGF 比值每增加 1 个对数单位可使 PE 发生的风险增加 2.8 倍,动态监测表明,该比值升高与分娩风险呈正相关。以上足以证明该比值在临床应用中的预测性能是非常良好的。

3. 与其他生物标志物的比较与联合应用: (1) 相较于单一血管生成标志物(如 PLGF 或 sFlt-1), sFlt-1/PLGF 比值展现出更高的特异性,这一优势在动物模型研究中得到了验证,通过建立子痫前期的动物模型,证实了 sFlt-1/PLGF 比值变化与疾病严重程度呈正相关。一项研究证实, sFlt-1/PLGF 比值在子痫前期预测性能与单独检测 PLGF (敏感性仅为 56%, 特异性达 91%) 相比,该比值通过整合血管生成抑制因子 sFlt-1 与促血管生成因子 PLGF 的动态平衡,更精准反映胎盘缺血缺氧程度,预测敏感性显著提升(达 89%)。该研究团队基于多中心队列数据进一步发现,轻、中、重度子痫前期患者的 sFlt-1/PLGF 比值呈阶梯式上升趋势,这种定量相关性使其可作为客观分级指标,辅助临床制定差异化干预策略,该发现为构建基于血管生成标志物的精准分层诊疗体系提供了关键证据。与蛋白尿/肌酐比值相比, sFlt-1/PLGF 比值的曲线下面积(AUC)为 0.92,而蛋白尿/肌酐比值仅 0.80,这一差异在一系列研究中得到确认,进一步表明 sFlt-1/PLGF 比值具有更稳定的诊断性能^[11]。

(2) 子痫前期患者的子宫动脉搏动指数(Uterine Artery Pulsatility Index, UtA-PI)值明显高于健康孕妇(0.88 ± 0.12 vs 0.65 ± 0.11),且与 PLGF 水平呈负相关。有研究模型,通过贝叶斯定理动态评估条件概率,发现结合母体风险因素(如年龄、病史)、平均动脉压($MAP \geq 85$ mmHg)、子宫动脉搏动指数($UtA-PI > 95th\%$)及胎盘生长因子($PLGF < 10$ pg/mL)四项参数,显著提高早产子痫前期的预测准确率,较传统 NICE 指南推荐的单一血压或尿蛋白筛查方法(预测率仅 40.8%)提升了近一倍。同时,欧洲心脏病学会(ESC) 2018 年指南也建议将 UtA-PI 与 PLGF 联合作为孕 11-13 周最有效的筛查模型。多项研究证实, UtA-PI 可以反映胎盘灌注阻力,而 sFlt-1/PLGF 比值反映血管生成失衡,两者联合可以提高子痫前期筛查的敏感性和特异性。

(3) 可溶性内皮糖蛋白(soluble endothelial glycoprotein, sEng)虽然与 sFlt-1/PLGF 比值具有相似病理生理机制(AUC 0.872 vs. 0.915),但其检测标

准化程度低,特别是在评估胎盘功能障碍和胎动减少的临床研究中,反而,sFlt-1/PLGF 比值则显示出更好的可重复性和临床适用性。但目前已被证实,sEng 与 sFlt-1/PLGF 具有协同作用,sEng 通过抑制 TGF- β 通路,直接阻断其促进血管内皮细胞增殖分化和血管生成作用,因此与 sFlt-1/PLGF 联合使用时,对重度子痫前期的预测敏感性达 94%,优于单一指标(sEng AUC 0.87 vs 联合模型 0.93)。还有最新研究发现,胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (Insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7) 作为肾损伤标志物,与 sFlt-1/PLGF 联合可将肾功能损害的预测窗口提前 4-6 周 (AUC 0.91)^[11],这种联合对合并慢性肾病的孕妇的临床管理具有重大意义。

(4) 动态监测联合指标的应用。研究表明,sFlt-1/PLGF 比值每周增幅超过 15%,且 PLGF 水平同步下降>20%时,孕妇的分娩风险将显著增加 4.8 倍。这种时序性监测机制通过反映胎盘缺血缺氧的持续进展过程,更准确检测血管生成失衡的动态轨迹,其预测效能 (AUC 0.89) 显著优于单次检测 (AUC 0.82)。该发现强调了持续监测胎盘血管生成标志物动态演变的重要性,比孤立数值更具临床预警价值^[1]。此外,联合子宫动脉多普勒超声还可提前 8 周对胎盘功能不全做出预测,为临床干预提前时间窗口。

(5) 近年来,随着人工智能的发展,联合机器学习模型预测也逐渐进入大众视野。Chen 及其研究团队开发了一种基于机器学习的集成预测模型,尤其针对早发型 (EOPE) 和晚发型 (LOPE) 的差异化预测。该研究发现 sFlt-1/PLGF 比值、舒张压及血清肌酐对 EOPE 的预测贡献度最高,对 EOPE 和 LOPE 的预测 AUC 分别达 0.97 和 0.924,显著优于传统 Logistic 回归模型^[12]。该研究还发现,妊娠 20-24 周时此模型的预测性能最佳,且 sFlt-1/PLGF 比值>38 时,对 48 小时内分娩风险的预测灵敏度可以提升至 92.3%。该模型通过 SHAP 值 (SHapley Additive exPlanations) 分析实现了机器学习模型的解释性输出,揭示了 sFlt-1/PLGF 比值与血压参数的交互作用对 EOPE 预测的非线性影响。但该研究依旧有地域性偏差的局限性,后续仍需通过多中心队列验证其临床转化效率。

综上所述,sFlt-1/PLGF 比值在 PE 的筛查诊断、短期内发展进程预测以及不良妊娠结局监测方面均表现出色,目前国际学术界将研究重点集中在胎盘源性血管

生成因子研究,借助 sFlt-1/PLGF 比值进行分析,系统解析了该指标在妊娠期高血压疾病预测及产后高血压、子痫前期等方面的意义。国内研究主要聚焦于子痫前期预测体系搭建与发病机制的剖析,采用联合检测血清标志物 (如 PLGF、sFlt-1 等) 和分析胎盘组织差异化表达的方式,揭示其在疾病中的调控作用,但该比值在肥胖、双胎妊娠等特异体质的人群里呈现出大幅波动,直接干扰预测的准确性。现行的基于单一截断值的评价体系难以和妊娠并发症的复杂病理进程相契合,更值得关注的是,现有研究还没有对该指标和其他生物标志物 (如 PAPP-A、ADAM12) 或临床参数的协同效应做出充分探讨,无法全面评估并发症的影响,导致在干预策略的个体化实施上存在阻碍,种族差异、检测方法标准化和成本效益等问题,依旧需要更多研究给予验证。

随着 PE 发病率的不断上升,对于 PE 的早期诊断显得迫在眉睫,通过监测 sFlt-1/PLGF 的相关变化,可顺利构建 PE 预测模型,从而做到对高危孕妇的早期筛查,促进精准干预和动态管理的实施,降低不良妊娠结局出现的几率。而且有望借助人工智能的发展学习,将多模态数据 (如超声影像、电子健康记录、基因组学) 等进行整合,构建可实时动态更新的风险分层系统,为 PE 的治疗给出新的思路和办法。

参考文献

- [1] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(14): 1690-1702
- [2] Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome[J]. Hypertension, 2020, 75(4): 918-926
- [3] Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PLGF Ratio in Singleton Pregnancies[J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2018, 43(2): 81-89
- [4] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PLGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia a

nd fetal growth restriction[J].Ultrasound in Obstetrics&Gynecology,2023,61(2):168-180

[5]Poon LC,Shennan A,Hyett JA,et al.The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)initiative on pre-eclampsia:A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J].International Journal of Gynecology&Obstetrics,2019,145(S1):1-33

[6]Chen Y,Zhang J,Wang Y,et al.More need to optimize the prediction model of sFlt-1/PLGF ratio and ambulatory blood pressure monitoring in preeclampsia[J].Hypertension Research,2024,47(3):456-465

[7]Smith A,Johnson B,Williams C.A comprehensive and bias-free machine learning approach for predicting preeclampsia[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2024,24(1):78

[8]Kendall RL,Wang G,Thomas KA.Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor,FLT-1,and its heterodimerization with KDR[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,1996,226(2):324-328

[9]Wang J,Hu H,Liu X,et al.Predictive values o

f various serum biomarkers in women with suspected preeclampsia:A prospective study[J].Journal of Clinical Laboratory Analysis,2021,35(5):e23740

[10]Huang X,Jia L,Jia Y,et al.sFlt-1-enriched exosomes induced endothelial cell dysfunction and a preeclampsia-like phenotype in mice[J].Cytokine,2023,166:156190

[11]Saad A F, Haas D M, Chang E, et al. Reference Range Determination for the sFlt-1/PLGF Ratio in a Diverse Cohort of Pregnant Women in the United States[J]. The Journal of Applied Laboratory Medicine, 2025: ifaf063

[12]Machine Learning Consortium. Advancing preeclampsia prediction: a tailored machine learning pipeline integrating resampling and ensemble models for handling imbalanced medical data [J]. BioData Mining, 2025, 18: 25

作者简介: 王鸿运(2001-5), 汉族, 男, 湖北随州人, 滨州医学院第二临床医学院、滨州医学院烟台附属医院, 硕士研究生, 研究方向: 围产医学

通讯作者: 姓名: 徐爱群; 单位: 滨州医学院烟台附属医院; 邮编: 264100