

生物标志物在胎儿生长受限早期诊断中的研究进展

罗艳¹, 郑文佩², 任为^{2*}

作者单位: 1. 430074 湖北 武汉, 武汉科技大学医学院; 2. 430070 湖北 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院产科

作者简介: 罗艳, 武汉科技大学硕士研究生在读, 主要研究方向为妇产科

* 通信作者, E-mail: 1393600775@qq.com

【关键词】生物标志物; 胎儿生长受限; 早期诊断

【中图分类号】R 714.43+1 【文献标志码】A

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.13

【文章编号】1674-4020(2024)11-040-03

在现代围产医学领域, 胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 一直是研究重点之一, 其发病机制复杂, 主要涉及母体健康问题、胎盘功能障碍、环境因素、遗传因素等^[1-2]。FGR 在我国发生率为 6% ~ 7%, 是围生儿死亡第二大原因, 死亡率比正常发育高 6 ~ 10 倍^[3]。因此, 早期准确诊断 FGR, 采取适时有效的干预措施, 对于改善围产期结果至关重要, 既往临床诊断 FGR 方法主要基于超声测量胎儿生物测量参数、评估胎盘与脐血流动态, 虽在临床广泛应用^[4-5], 但其诊断准确性主要依赖设备精确度、操作者经验, 且在胎儿晚期或特定情况下, 其准确性与敏感性可能受到限制^[6]。因此, 寻找能在孕早期准确预测 FGR 的新方法, 成为当前围产医学研究热点。随着分子生物学、组学技术快速发展, 生物标志物在多种疾病早期诊断与风险评估中展现出巨大潜力, 在 FGR 研究中, 国内外多项研究表明^[7-9], 生物标志物异常表达与 FGR 风险密切相关。本文旨在为临床医生提供有关 FGR 早期诊断研究进展, 为围产医学提供新的研究思路, 以期促进 FGR 管理策略优化, 改善胎儿预后。

1 蛋白质生物标志物

1.1 胎盘特异性蛋白质

胎盘生长因子 (PLGF) 与妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A) 是最常见的胎盘特异性蛋白质, 其中 PLGF 是血管内皮生长因子家族一员, 主要在胎盘、心脏、肾脏等组织中表达, 并在胎盘形成、功能维持中起着关键作用, 通过与血管内皮生长因子受体-1 (VEGFR-1) 结合, 促进胎盘血管形成与功能完善, 调节血管生成、胎儿氧合, 从而影响胎儿生长发育^[10]。Wilson 等^[11]研究指出, 胎盘功能不全是导致 FGR 主要原因之一, 而胎盘功能不全往往与胎盘血管生成不足有关, PLGF 表达受到抑制, 导致血浆中 PLGF 水平下降。故其水平降低在一定程度上反映胎盘血管生成能力减弱, 可作为预测 FGR 重要指标。

杨蕾等^[12]研究发现, FGR 新生儿体重、胎盘重量与母血 PLGF、脐血 PLGF 呈正相关 ($r = 0.890, 0.562, 0.863, 0.554, P < 0.001$), 故 PLGF 可用于 FGR 早期诊断。PAPP-A 是一种高分子量糖蛋白, 主要由胎盘滋养层细胞分泌, 其主要生物学功能是参与胎盘形成与发育, 通过调节胎盘侵袭性、血管生成, 影响胎盘与胎儿营养供应, 正常情况下, 其水平在妊娠早期快速上升, 并在整个妊娠过程中保持相对稳定的增长, 然而, 在 FGR 等妊娠并发症中, 其表达水平往往异常^[13]。Sabine 等^[14]研究表明, PAPP-A 水平升高可能与胎儿染色体异常、母体糖尿病、多胎妊娠等情况有关。Honarjoo 等^[15]相关研究发现, 孕早期孕妇血清中 PAPP-A < 0.4 MoM 显著增加 FGR 发生风险 ($OR: 3.213, P < 0.001$)。刘洋等^[16]通过分析孕早期 1 437 例单胎妊娠孕妇血清 PAPP-A 水平联合子宫动脉多普勒超声对 FGR 预测价值, 其灵敏度、特异度、AUC 分别为 82.1%、65.8%、0.814, 显著高于血清 PAPP-A 水平单独检查的 54.2%、75.1%、0.647, 故 PAPP-A 与其他指标联合用于 FGR 早期诊断价值更理想。

由此可见, 胎盘特异性蛋白质在 FGR 早期诊断中具有巨大潜力与应用价值, 其可作为一种独特生物标志物, 通过不断优化检测方法、提高检测精度, 并结合临床实践与基础研究, 有望为临床提供关于胎盘功能、胎儿健康状况的精确信息, 为母婴健康保驾护航, 推动围产医学发展进步。

1.2 生长因子类蛋白

胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3) 属于临床较为常见生长因子类蛋白, IGF-1 是一种多功能生长因子, 主要由肝脏产生, 并在全身多个组织中发挥作用, 尤其在胎儿生长发育中扮演关键角色, IGF-1 通过与其受体 IGF-1R 结合, 激活多种信号通路, 促进细胞增殖、分化、抑制凋亡, 从而促进组织生长与发育^[17]。Harris 等^[18]首次将 IGF-1 胎盘表

达与同源盒基因表达变化联系起来,研究显示,敲低 IGF-1 转录可提高胎盘组织中 caspase-6、caspase-8 表达与活性,降低 BeWo 增殖,增加 BeWo 分化,同源盒基因控制细胞信号通路,负责增加滋养层细胞凋亡,是 FGR 一个特征。IGFBP3 是 IGF-1 主要结合蛋白,在调节 IGF-1 生物活性方面起重要作用,不仅能稳定 IGF-1,延长其半衰期,还能调节 IGF-1 与其受体结合,从而影响 IGF-1 生物效应。殷欣欣等^[19]研究发现,IGF-1 低表达、IGFBP3 高表达能显著增加 FGR 发生风险($OR = 5.670/3.510, P < 0.001$),说明 IGF-1、IGFBP3 可用于 FGR 早期诊断。

综上所述,生长因子类蛋白作为 FGR 早期诊断生物标志物具有广阔应用前景,但为确保评估准确性,临床需长期关注其特异性、敏感性、影响因素、动态变化等多个方面,通过深入研究与实践经验积累,有望不断提高生长因子类蛋白在 FGR 诊断的准确性与可靠性,为母婴健康保驾护航。

2 核酸生物标志物

胎盘源性细胞游离 DNA (cffDNA) 是一种在孕妇血浆中发现的游离 DNA 片段,来源于胎儿细胞,尤其是胎盘滋养层细胞,自 cffDNA 在孕妇血液中被发现以来,因其在无创产前检测中应用而引起广泛关注,除在遗传疾病筛查、性别鉴定方面应用,还在 FGR 早期诊断研究中展现出潜力^[20]。吴芳芳等^[21]研究发现,FGR 中 cffDNA 水平呈异常高表达,故 cffDNA 可用于 FGR 早期诊断。胎盘特异性 microRNA (miRNA) 是一类非编码小分子 RNA,长度约为 22 个核苷酸,通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合,导致靶 mRNA 降解或翻译抑制,从而调控蛋白质合成,近年来,miRNA 在 FGR 早期诊断研究中引起广泛关注,因其表达模式与 FGR 等多种妊娠并发症有显著关联^[22]。在 FGR 病理过程中,多种 miRNA 表达水平发生变化,能反映胎盘血管形成障碍、营养物质传输不足、胎儿发育延迟等问题。Wu 等^[23]证实 miR-155-5p 能降低 HTR8/SVneo 细胞增殖、迁移、侵袭能力,并在动物实验中发现,Smad2 直接与 miR-155-5p 结合能影响滋养细胞功能,导致 FGR 发生,说明 miR-155-5p 可作为预测 FGR 潜能指标。

由此可见,核酸生物标志物在 FGR 早期诊断中展现出巨大潜力,mRNA、miRNA 等核酸生物标志物能直接反映胎盘与胎儿生长发育状态,为临床提供更深入、准确的诊断依据,其不仅可用于早期预测 FGR 风险,还能在疾病发展过程中监测胎儿生长状况、评估治疗效果。但为确保评估准确性,临床工作者需长期关注其稳定性与可靠性,并与其他生物标志物联合运用,通过不断优化检测方法、提高诊断准确性,有望为 FGR 早期诊断与治疗提供更加全面与精准支持,确保母婴健康。

3 激素生物标志物

人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 是一种由胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白激素,在维持妊娠初期正常进行、促进胎盘发育与功能、调节母体免疫反应中发挥至关重要的作用,hCG 由 α 和 β 两个亚单位组成^[24]。在正常妊娠过程中,hCG 水平在妊娠早期迅速升高,达到峰值后

逐渐下降,在 FGR 等妊娠并发症中,其水平异常变化与胎盘功能障碍、FGR 有关。张茂春等^[25]指出,孕早期单胎孕妇血清 β -hCG 水平 $> 1.758 \text{ mU/mL}$ 显著增加 FGR 发生风险($OR = 1.364, P = 0.017$)。说明 hCG 可作为预测 FGR 重要指标。孕酮(P)是一种重要的性激素,在维持正常妊娠、调控胎盘功能、保障胎儿生长发育中发挥着不可替代的作用,其主要由卵巢与胎盘产生,在妊娠早期,能促进子宫内膜增生,为胚胎植入提供良好微环境,随妊娠进展,胎盘逐渐成为 P 主要来源,此时 P 通过维持子宫宁静状态、促进乳腺发育、增强母体对胎儿免疫耐受等多重作用,保障胎儿健康生长。研究表明,FGR 孕妇 P 水平往往低于正常妊娠,这一现象可能与胎盘合成、分泌 P 能力下降有关,故 P 可用于 FGR 早期诊断^[26]。

综上所述,hCG、P 等激素在 FGR 早期诊断中发挥重要作用,能反映孕妇体内激素水平变化,从而间接反映胎儿生长状况,通过定期监测激素生物标志物水平,能帮助临床医师及时发现 FGR 迹象,为早期干预与治疗提供重要依据,然而,为确保评估准确性,临床需建立标准化检测方法、严格质量控制体系,以减少误差与干扰因素影响,并需深入研究激素生物标志物的生物学特性与作用机制,以更准确地解读其检测结果。

4 结语与展望

随分子生物学、生物信息学技术飞速发展,PAPP-A、PLGF、IGF-1 等一系列生物标志物已被陆续发现并被证实与 FGR 发生发展有着密切联系,这些生物标志物在胎盘形成、胎儿营养供应、母体内分泌调节等方面发挥作用,其表达水平异常变化为 FGR 早期诊断提供可能。尽管如此,生物标志物在临床应用中仍面临敏感性、特异性、个体差异、生物标志物之间交互作用、检测技术准确性与可靠性等诸多挑战,因此,未来研究不仅需增加生物标志物种类与数量,更要提高生物标志物检测准确性与可靠性,为临床诊断提供坚实科学依据。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] 李娟,张颖,翟莉丽,等. 四维能量多普勒超声对胎儿生长受限的早孕期预测价值 [J]. 中国医药导报,2021,18(16):137-141.
- [2] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019 版) [J]. 中华围产医学杂志,2019,22(6):361-380.
- [3] Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia [J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2018,18(12):1053-1061.
- [4] 郭倩,金丽仙,樊增科. 应用彩色多普勒超声测量胎儿肾动脉血流指数预测胎儿生长受限 [J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(10):1493-1495.
- [5] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 选择性胎儿宫内生长受限诊治及保健指南(2020) [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(7):618-625.
- [6] 凌思思,徐琦,汪海,等. 应用凝血酶生成试验在筛查特发性胎儿生长受限中的价值 [J]. 中国妇幼保健,2021,36(8):1769-1775.
- [7] Parry S, Carper BA, Grobman WA, et al. Placental protein levels in maternal serum are associated with adverse pregnancy outcomes in

- nulliparous patients [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 227(3):497. e1-497. e13.
- [8] 张颖,李娟,冯小明,等. 四维彩超联合性激素水平诊断孕中期胎儿生长受限的价值研究[J]. 中国医学装备,2023,20(9):89-93.
- [9] Kiyokoba R, Uchiumi T, Yagi M, et al. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1):4056-4070.
- [10] 秦凤娟,张福娥,王小凤,等. 胎儿生长受限患者血清 Klotho 蛋白,ADMA 表达及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2022,51(4):488-491.
- [11] Wilson RL, Troja W, Sumser EK, et al. Insulin-like growth factor 1 signaling in the placenta requires endothelial nitric oxide synthase to support trophoblast function and normal fetal growth [J]. Cold Spring Harbor Laboratory, 2020, 17(5):1109-1117.
- [12] 杨蕾,李艳,刘传娜. 胎儿生长受限与母血和脐血 PLGF, IGF-1, Hcy, 瘦素水平关系[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(11):2449-2452.
- [13] 黄杨,孟琳,吕慧,等. 血清胎盘蛋白-13 及甲胎蛋白对子痫前期发生胎儿宫内生长受限的预测价值[J]. 安徽医药,2023,27(2):354-357.
- [14] Sabine H, Elena S, Shern JF, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ewing sarcoma: role in tumor growth and immune evasion [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2019, 26(9):970-982.
- [15] Honarjoo M, Kohan S, Zarean E, et al. Assessment of β -human-derived chorionic gonadotrophic hormone (β hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: a cohort study [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2021, 19(1):464-466.
- [16] 刘洋,李超,乔炳龙,等. 血清妊娠相关蛋白 A 联合子宫动脉多普勒超声在妊娠早期预测胎儿生长受限的临床价值[J]. 解放军医学院学报,2021,42(1):53-56.
- [17] 邓茜,陈雨青,王娟娟,等. 特发性矮小症患儿治疗前后血清 IGF-1, IGFBP-3, 25(OH)D, 皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18):3524-3527, 3595.
- [18] Harris LK, Pantham P, Yong HEJ, et al. The role of insulin-like growth factor 2 receptor-mediated homeobox gene expression in human placental apoptosis, and its implications in idiopathic fetal growth restriction [J]. Molecular Human Reproduction, 2019, 25(9):572-585.
- [19] 殷欣欣,崔照领,马丽静,等. IGF-2, IGFBP-3 在胎儿生长受限患者胎盘组织中的表达及其临床意义[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(3):377-383.
- [20] 马娜,贾政军,唐汪澜,等. 三例胎儿游离 DNA 检测提示 16-三体高风险孕妇的产前细胞和分子遗传学分析[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(8):608-613.
- [21] 吴芳芳,江文静. 妊娠期糖尿病孕妇外周血中 Cfp-mRNA, Cff-DNA 及 VEGF, SFlt-1 水平的变化趋势[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(5):425-428.
- [22] 许运巧,赵元华,闫珏. 生长受限胎儿母体外周血 miRNA-210 水平变化及临床价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1):79-80.
- [23] Wu JX, Shi M, Gong BM, et al. An miRNA-mRNA integrative analysis in human placentas and mice: role of the Smad2/miR-155-5p axis in the development of fetal growth restriction [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11:1159805.
- [24] 刘佩琳,马丽丽,高万里. 血清 PLGF, PAPP-A, β -HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5):1154-1158.
- [25] 张茂春,张红薇,陈娇,等. 孕早期三维超声检测胎盘体积联合血清学指标对胎儿生长受限的预测价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(8):1406-1411.
- [26] 朱念念,赵敏,夏闰. 妊娠期高血压疾病患者孕晚期血清 PLGF, VEGF 水平与胎儿生长受限的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(31):31-34.

(收稿日期:2024-01-30 编辑:牟术容)

(上接第 32 页)

- [36] Kim JW, Lee WS, Yoon TK, et al. Term delivery following tuboovarian abscess after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(5):e3-6.
- [37] Han C, Wang C, Liu XJ, et al. In vitro fertilization complicated by rupture of tubo-ovarian abscess during pregnancy [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(5):612-616.
- [38] Khawaja N, Walsh T, Gleeson R, et al. Tubal abscess in pregnancy: a case report [J]. J Obstet Gynaecol, 2005, 25(2):210.
- [39] 刘学玲,吕敬媛,李佳琳. 双胎妊娠合并盆腔脓肿 1 例[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(23):10.
- [40] 廖海霞,蔡春华,朱明辉. 辅助生殖术后妊娠合并盆腔脓肿伴系统性红斑狼疮[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(10):48-52.
- [41] Saleh M, Kim AF, Gardner A, et al. Peritoneovaginal fistula and appendicitis-related pelvic abscess in pregnancy [J]. AJP Rep, 2020, 10(2):e129-e132.
- [42] Kim YA, Chun KC, Koh JW, et al. How to approach the rupture of tubo-ovarian abscess during pregnancy: a case report and literature review [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(3):1199-1203.
- [43] 李潇萌,王德娟. 卵巢子宫内异位囊肿患者穿刺取卵和 IVF-ET 后妊娠合并盆腔脓肿一例并文献复习[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(2):115-118.
- [44] Kuo CF, Tsai SY, Liu TC, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with tubo-ovarian abscess at a tertiary care hospital in Northern Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(1):58-64.
- [45] Acquavella AP, Rubin A, D'Angelo LJ. The coincident diagnosis of pelvic inflammatory disease and pregnancy: are they compatible [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 1996, 9(3):129-132.
- [46] Marcinkowski KA, Mehta V, Mercier R, et al. Pelvic inflammatory disease in pregnancy: a systematic review focusing on perinatal outcomes [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2022, 4(4):100643.
- [47] El-Shawarby S, Margara R, Trew G, et al. A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization [J]. Hum Fertil (Camb), 2004, 7(2):127-133.
- [48] Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation [J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(4):e210-e216.
- [49] Romosan G, Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(4):705-714.
- [50] Pates JA, Twickler DM. The use of radiographic modalities to diagnose infection in pregnancy [J]. Clin Perinatol, 2005, 32(3):789-802.

(收稿日期:2023-12-28 编辑:吕永胜)