

## 子痫前期预测和预防的研究进展\*

叶云贞<sup>1,2</sup>, 周琼洁<sup>1,2</sup>, 肖喜荣<sup>1,2</sup>, 熊钰<sup>1,2</sup>, 李笑天<sup>1,2△</sup>

1. 复旦大学附属妇产科医院(上海 200011); 2. 上海市生殖内分泌研究所(上海 200011)

**【摘要】** 子痫前期是一种妊娠期特有的多系统进展性疾病,严重影响母婴健康。目前研究发现该病始于子宫-胎盘供需不匹配,继而引起胎盘应激因子释放、血管/抗血管因子失衡,最终导致母体系统性内皮损伤、全身炎症反应。目前治疗子痫前期的手段有限,因此对其的预测、预防尤为重要。本文总结了近5年来子痫前期预测、预防方面的研究进展,肯定了基于胎盘源性血管生成因子(PlGF)的多变量模型筛查和阿司匹林、补钙、运动、提前终止妊娠等四种手段在预防子痫前期方面的作用,其他新的预防手段效果及安全性尚需进一步验证。

**【关键词】** 子痫前期 预测 预防

**Latest Findings on Prediction and Prevention of Preeclampsia** YE Yun-zhen<sup>1,2</sup>, ZHOU Qiong-jie<sup>1,2</sup>, XIAO Xi-rong<sup>1,2</sup>, XIONG Yu<sup>1,2</sup>, LI Xiao-tian<sup>1,2△</sup>. 1. Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 2. Shanghai Institute of Reproductive Endocrinology, Shanghai 200011, China

△ Corresponding author, E-mail: xiaotianli555@163.com

**【Abstract】** Preeclampsia, a progressive disease involving multiple systems, afflicts pregnancy specifically. It contributes to severe maternal and perinatal morbidity and mortality. It has been reported that preeclampsia initiates from a mismatch between the utero-placental supply and demand, which subsequently triggers the release of placental syncytiotrophoblast stress-derived factors and an imbalance of proangiogenic/antiangiogenic factors, eventually causing maternal systemic endothelial lesions and systemic inflammatory response. Currently, treatments available for preeclampsia are very limited in number. Hence, prediction and prevention carry special significance. Herein, we reviewed the current understanding of preeclampsia, especially findings on the prediction and prevention of preeclampsia published within the past 5 years. We discussed the Fetal Medicine Foundation (FMF) screening model based on placental growth factor (PlGF) and the effects of aspirin, calcium, exercise, and termination of pregnancy in preventing preeclampsia. The efficacy and safety of other new preventive measures still need further validation.

**【Key words】** Preeclampsia Prediction Prevention

目前子痫前期的全球发病率是2%~4%,其严重并发症的发生率高达5%~20%<sup>[1]</sup>,容易导致母体的器官功能损害、胎儿宫内生长受限、胎儿宫内窘迫、围产儿死亡等,严重影响母儿生命、后续生活质量。子痫前期尚无有效的治疗方法,待胎盘娩出后症状才可得缓解,为此,预测和预防子痫前期尤其重要。我们回顾总结了过去5年有关子痫前期的研究进展,特别是在其预测、预防方面的成果,以期提供临床诊疗思路,思考未来子痫前期的防治管理策略。

### 1 基础研究

以往的胎盘血管化不足的二阶段学说可以解释部分

\* 国家自然科学基金面上项目(No. 81741047),国家重点研发计划(No. 2021YFC2701600, No. 2021YFC2701601),第二轮《促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划》临床研究关键支撑项目(No. SHDC2020 CR6021)和上海市生殖内分泌重点实验室(No. 2017ZZ01016)资助

△ 通信作者, E-mail: xiaotianli555@163.com

的子痫前期发病机制,如早发型,但无法解释多胎、巨大儿等合并正常胎盘化的晚发子痫前期发病原因。2022年REALE等<sup>[2]</sup>新提出了子宫-胎盘供需不匹配理论:早期妊娠胎盘螺旋动脉重塑障碍导致胎盘血供不足、中晚期绒毛间隙拥挤(足月或过期妊娠)或多胎/巨大儿/镜像综合征等表现的胎盘胎儿需求增加,都可导致子宫-胎盘供需不匹配,进一步导致滋养细胞应激、血管生成因子失衡,局部促炎细胞因子、胎盘碎片、fms样酪氨酸激酶1(sFlt-1)释放至外周,最终导致母体系统性内皮损伤、全身炎症反应,导致疾病发生。这一理论在原本二阶段学说的基础上更能全面诠释子痫前期的发生发展。

### 2 临床研究

#### 2.1 预测:由早期预测扩展为全程预测

**2.1.1 关注早期预测,重视中晚期预测** 子痫前期可分早产型(分娩孕周<37周)和足月型(分娩孕周≥37周),其

中早产型占20%,足月型占80%;与足月型相比,早产型更易导致孕产妇、胎儿或新生儿严重并发症,但是在子痫前期所致的严重不良母儿结局中,早产型占1/3,足月型占2/3<sup>[3-4]</sup>,由此可见,虽然早产型病情重,并发症发生率高,但是足月型基数大,是导致子痫前期相关并发症和死亡的主要原因,因此在注重子痫前期早期预测的同时,中晚期亦要引起重视。

**2.1.2 提倡多变量的预测模型** 子痫前期的风险因素包括了生物学和社会风险因素,例如某些人口特征(属于少数种族或族裔群体等)、医学或产科疾病史(慢性高血压等)、当前妊娠的某些特征(辅助生殖技术受孕等)、生理异常(血压升高等)、实验室检查结果异常(严重贫血等)、超声检查异常(如多普勒超声测量的子宫动脉搏动指数异常等)、胎盘生成因子(placental growth factor, PIGF)。

传统子痫前期的风险筛查是针对妊娠早期临床危险因素的评估,涉及对风险因素的独立处理和汇总,其在设定假阳性率为10%的情况下,早产型子痫前期的检出率为40%,足月型子痫前期的检出率为35%<sup>[5]</sup>。该方法操作简单,但对子痫前期的预测效果较差,假阳性率高,不能提供患者特有的风险信息,易忽视高危患者或者造成过度预防。

相比较下,胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)开发的多变量模型更具有优势。FMF模型综合评估了多种变量,包括高危因素、平均动脉压、子宫动脉搏动指数、PIGF水平等,是一种基于贝叶斯理论的模型,涉及子痫前期患者的分娩胎龄的先验分布。假设妊娠孕周可以无限延长,那么每个孕妇都可能发生子痫前期,是否在特定的孕周前发病,取决于子痫前期发生在分娩前还是分娩后的竞争,其在假定假阳性率为10%的情况下,75%早产型子痫前期可在11~13孕周时筛查出<sup>[5-6]</sup>。总体来说,FMF模型比传统的风险筛查模型预测效能更高,但是鉴于子宫动脉搏动指数、PIGF不是常规检查项目,为了减少医疗消耗,可以采用二步筛查法,即用传统模型高危因素筛查阳性者,进一步综合评估子宫动脉搏动指数、PIGF,可以达到同样的预测效能。

**2.1.3 针对低危人群的动态监测模式** 妊娠期动态筛查的模型能够更有效地识别子痫前期高危人群:11~13孕周筛查阴性的低危人群占妊娠人群的90%,而这部分人群后续可导致25%~30%的早产型子痫前期和95%的足月型子痫前期,如何对该部分人群进行后续风险分层具有重要意义:首先,18~24孕周时进行二次筛查,可预测近10%的<32孕周者发生子痫前期;其次,32孕周的再次

筛查,可预测近90%的32~35孕周者发生子痫前期<sup>[6]</sup>,然而不管是18~24孕周的二次筛查还是32孕周的再次筛查均无法预测足月型子痫前期;最后,在35~36孕周,联合sflt-1检测,可预测75%~85%的足月型子痫前期(固定假阳性率10%~20%)<sup>[7-8]</sup>。因此,采用连续监测、动态评估的手段,可以了解后续4周内的疾病发生风险,有助于加强母胎管理、干预。

## 2.2 预防:由阿司匹林扩展为4种方法

**2.2.1 阿司匹林:**能降低60%高危人群早产型子痫前期风险,且呈量效反应 鉴于子痫前期与血管生成因子失衡、血管收缩、内皮活化、炎症-氧化应激等因素有关,以此推测阿司匹林对疾病的预防可能有效。一项前瞻性多中心随机双盲临床试验中<sup>[4]</sup>,联合多指标筛选及阿司匹林预防子痫前期随机试验(combined multimarker screening and randomized patient treatment with aspirin for evidence-based preeclampsia prevention, ASPRE)采用多变量模型筛选孕早期子痫前期高危人群,发现孕妇自11~13孕周起开始服用阿司匹林至36孕周,能够减少超60%的早产型子痫前期发生,但对足月型效果不显著,有效率<10%。除了子痫前期,阿司匹林对降低严重孕产妇并发症、早产、小于胎龄儿、胎儿或新生儿死亡率均有一定帮助。

最近的研究认为小剂量阿司匹林预防子痫前期存在量效关系。一项纳入了60项随机对照研究总样本量在30000以上的Meta分析<sup>[9]</sup>发现,50~162 mg/d阿司匹林能够降低高风险人群的总体子痫前期风险,且呈量效关系。

目前研究认为使用阿司匹林预防子痫前期的起始时间在11~14孕周之间<sup>[2,10]</sup>,这个时期是胎盘血管重铸开始的时间。在14孕周以后开始启用是否有效尚无足够证据。

目前认为阿司匹林预防有效的研究往往采用FMF计算公式,研究对象为PIGF和子宫动脉搏动指数改变的高危人群,阿司匹林预防对其他的高风险因素是否有效仍有待于开始进行特殊人群分析。如慢性高血压合并妊娠患者也属于子痫前期的高危人群,但目前认为阿司匹林预防无效<sup>[4]</sup>。至于其他人群,如双胎、慢病合并妊娠的疗效尚无足够证据。

由于阿司匹林的抗血小板作用,理论上使用阿司匹林可能会增加母儿出血风险,包括产前和产后出血、新生儿颅内出血;但基于子痫前期高危妊娠人群的队列数据<sup>[10]</sup>及多项临床随机对照的研究<sup>[9]</sup>分析发现小剂量阿司匹林(50~150 mg/d)预防子痫前期过程中服药所导致的出血少见,且36孕周后停药能有效降低子痫前期高危者

50%的发病风险,因此对于子痫前期高风险人群,服用阿司匹林预防作用远超其可能出现的副作用。

**2.2.2 运动:** 降低40%子痫前期风险 一项基于中-高质量的随机对照研究的Meta分析发现:与无运动者相比,单纯的运动干预能够显著降低子痫前期发生率<sup>[9]</sup>,且无明显不良结局。因此建议妊娠妇女妊娠期间每周进行累计140 min的中等强度运动,运动方式包括快走、有氧运动、阻力训练等,运动强度以心率加快、可以讲话但不能唱歌为准。

**2.2.3 补钙:** 降低50%子痫前期风险 源自对30项临床试验、20 445名孕妇数据的研究显示<sup>[11]</sup>,妊娠期补钙能够降低近子痫前期高危者50%子痫前期发生,包括早产型及足月型,且效果与开始服用孕周(20孕周前或20孕周后)、服用剂量( $\geq 1$  g/d或 $< 1$  g/d)、是否联合维生素D无关;对基础摄入量低的人群( $< 0.9$  g/d),补钙的预防效果可能更明显。

**2.2.4 择期分娩:** 减少35%子痫前期风险 多中心临床对照研究的发现<sup>[12]</sup>:与继续妊娠相比,低危初产妇于39~39<sup>+</sup>孕周终止妊娠能够降低35%子痫前期风险,且不增加新生儿不良结局,只是一定程度上可能会增加医疗成本<sup>[13]</sup>。

**2.2.5 其他:** 普伐他汀、叶酸、低分子肝素、二甲双胍 除了阿司匹林以外,近年来也在不断研发预防子痫前期的新药,原理基本都聚焦于改变疾病的病理生理。候选治疗的分子靶点包括氧化应激、抗血管生成因子、血管紧张素、一氧化氮和促炎途径等。目前有希望的预防作用靶点主要集中于胎盘、内皮或二者兼有。

他汀类在预防子痫前期方面具有一定理论基础:首先,子痫前期与心血管疾病都是以内皮损伤和炎症反应为主要特征,有较多的共有危险因素,而他汀在预防心血管疾病方面有用;此外,有研究表明他汀能够降低血浆sFlt-1浓度<sup>[14]</sup>,从而缓解动物子痫前期样症状<sup>[15]</sup>。然而实际上临床研究数据并不支持他汀类的预防效果:一项分析了1 120例足月型子痫前期高风险者的多中心、双盲、随机对照试验结果显示<sup>[16]</sup>,于35~37孕周使用20 mg/d的普伐他汀并不能降低子痫前期发生风险。

近年来关于叶酸预防子痫前期的争议不断,近期的临床随机对照试验数据表明子痫前期高危者于8~16孕周起口服高剂量叶酸(4.0 mg/d)不能降低子痫前期风险<sup>[16-17]</sup>。

低分子肝素在预防子痫前期方面具有理论基础:子痫前期者胎盘常伴有血栓形成,抗凝治疗可能改善胎盘微循环,低分子肝素可能减少胎盘血栓形成,改善胎盘微循环,预防子痫前期;临床研究也提示其可能具有预防子痫前期的作用<sup>[18]</sup>,高危人群使用低分子肝素可能降低子

痫前期发生,但是鉴于低分子肝素出血等副作用考虑,目前尚需要更高治疗的数据证明其安全性及有效性。

二甲双胍具有抗炎作用,亦被提出可能具有预防子痫前期的价值,但是目前有关其有效性及安全性还有待进一步验证<sup>[19]</sup>。

### 3 总结和展望

近年来的子痫前期的进展,主要基于对生物标志物的使用及多变量建模的研究,为子痫前期的预测提供新的见解,改善了疾病的个体化预测和管理;疾病预防手段也不仅局限于阿司匹林,运动、补钙、提前终止妊娠也是有效预防措施,其他新药也在探索中,但是其有效性及安全性仍值得进一步考验。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1603–1658.
- [2] REALE S C, CAMANN W R. Preeclampsia. *NEJM*, 2022, 387(3): 286–287.
- [3] DULEY L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 2009, 33(3): 130–137.
- [4] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C, *et al*. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *NEJM*, 2017, 377(7): 613–622.
- [5] WRIGHT D, WRIGHT A, NICOLAIDES K H. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1): 12–23.e17.
- [6] AL-RUBAIE Z, ASKIE L M, RAY J G, *et al*. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: A systematic review. *BJOG*, 2016, 123(9): 1441–1452.
- [7] DÖBERT M, WRIGHT A, VAROUXAKI A N, *et al*. STATIN trial: Predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 59(1): 69–75.
- [8] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, *et al*. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *NEJM*, 2016, 374(1): 13–22.
- [9] DULEY L, MEHER S, HUNTER K E, *et al*. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst*

- Rev, 2019, 2019(10): CD004659.
- [10] HASTIE R, TONG S, WIKSTRÖM A K, *et al.* Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: A Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(1): 95.e91–95.e12.
- [11] KINSHELLA M W, SARR C, SANDHU A, *et al.* Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*, 2022, 129(11): 1833–1843.
- [12] GROBMAN W A, RICE M M, REDDY U M, *et al.* Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *NEJM*, 2018, 379(6): 513–523.
- [13] HERSH A R, SKEITH A E, SARGENT J A, *et al.* Induction of labor at 39 weeks of gestation versus expectant management for low-risk nulliparous women: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(6): 590.e591–590.e510.
- [14] CUDMORE M, AHMAD S, AL-ANI B, *et al.* Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation*, 2007, 115(13): 1789–1797.
- [15] BERGMANN A, AHMAD S, CUDMORE M, *et al.* Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(6b): 1857–1867.
- [16] DÖBERT M, VAROUXAKI A N, MU A C, *et al.* Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*, 2021, 144(9): 670–679.
- [17] WEN S W, WHITE R R, RYBAK N, *et al.* Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*, 2018, 362: k3478[2022-03-21]. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>.
- [18] CRUZ-LEMINE M, VÁZQUEZ J C, ULLMO J, *et al.* Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1126–S1144.e17.
- [19] TONG S, KAITU'U-LINO T J, HASTIE R, *et al.* Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: New horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1157–S1170.

(2022-06-27收稿, 2022-10-08修回)

编辑 汤洁

## 本刊征订启事

《四川大学学报(医学版)》为原《华西医科大学学报》,创办于1959年,系四川大学主办的综合性医药卫生学术刊物。以主要反映本校的科研成果,开展国内外学术交流为办刊宗旨。主要刊登基础医学、临床医学、口腔医学、预防医学、药学和法医学等领域的研究成果。本刊是中文核心期刊,被中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆中文核心期刊要目总览(北大核心/中文核心)、中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)(科技核心)、美国PubMed《医学索引》(IM/MEDLINE)、Scopus等收录。多次被评为国家和省部级优秀科技期刊。本刊以从事医药卫生事业的高、中级科研、医疗、教学、预防机构人员和高等医药院校师生为主要阅读对象。

本刊为双月刊,大16开本,每册国内定价10.00元,全年定价60.00元。

国内代号: 62-72 国外代号: BM376

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮编: 610041

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

网址: <https://ykxb.scu.edu.cn>