

血管生成因子(PIGF和sFlt-1)在子痫前期诊断中的作用

王 黎¹, 程秋蓉^{1*}, 谢富玉²

¹湘西土家族苗族自治州人民医院产科, 湖南 吉首

²吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月5日

摘 要

目的: 本研究旨在评估血管生成因子胎盘生长因子(PIGF)和可溶性fms样酪氨酸激酶1 (sFlt-1)在子痫前期早期诊断中的临床应用价值。方法: 本前瞻性队列研究纳入了140名孕10~38周的单胎孕妇, 其中29名随后诊断为子痫前期, 111名保持正常妊娠。采集孕妇血清样本, 使用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测PIGF和sFlt-1水平。计算sFlt-1/PIGF比值, 并进行统计分析以评估这些标志物的诊断性能。结果: 子痫前期组PIGF水平显著低于对照组($P < 0.05$), 而sFlt-1水平和sFlt-1/PIGF比值显著高于对照组($P < 0.05$)。sFlt-1/PIGF比值在预测子痫前期方面表现最佳, 敏感性为89.66%、特异性为91.89%, AUC为0.94 (95% CI: 0.74~0.97)。结论: 血清PIGF和sFlt-1水平, 特别是sFlt-1/PIGF比值, 是子痫前期早期诊断的有效生物标志物。这些指标可以帮助临床医生及早识别高风险孕妇, 从而改善孕产妇和胎儿的预后。

关键词

子痫前期, 胎盘生长因子(PIGF), 可溶性fms样酪氨酸激酶1 (sFlt-1), 生物标志物

The Role of Angiogenic Factors (PIGF and sFlt-1) in the Diagnosis of Preeclampsia

Li Wang¹, Qiurong Cheng^{1*}, Fuyu Xie²

¹Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

²School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

Received: November 4, 2025; accepted: November 29, 2025; published: December 5, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the clinical utility of angiogenic factors, placental growth

*通讯作者。

文章引用: 王黎, 程秋蓉, 谢富玉. 血管生成因子(PIGF 和 sFlt-1)在子痫前期诊断中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 944-950. DOI: 10.12677/acm.2025.15123489

factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), in the early diagnosis of preeclampsia. **Methods:** This prospective cohort study enrolled 140 singleton pregnant women at 10–38 weeks of gestation, including 29 subsequently diagnosed with preeclampsia and 111 with normal pregnancies. Maternal serum samples were collected, and PIGF and sFlt-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The sFlt-1/PIGF ratio was calculated, and statistical analyses were performed to assess the diagnostic performance of these biomarkers. **Results:** The preeclampsia group exhibited significantly lower PIGF levels ($P < 0.05$) and significantly higher sFlt-1 levels and sFlt-1/PIGF ratios ($P < 0.05$) compared to the control group. The sFlt-1/PIGF ratio demonstrated the best predictive performance for preeclampsia, with a sensitivity of 89.66%, specificity of 91.89%, and an area under the curve (AUC) of 0.94 (95% CI: 0.74~0.97). **Conclusion:** Serum PIGF and sFlt-1 levels, particularly the sFlt-1/PIGF ratio, serve as effective biomarkers for the early diagnosis of preeclampsia. These indicators may assist clinicians in the timely identification of high-risk pregnancies, thereby improving maternal and fetal outcomes.

Keywords

Preeclampsia, Placental Growth Factor (PIGF), Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1), Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子痫前期是妊娠期特有的多系统疾病，是孕产妇和围产儿发病率和死亡率的主要原因之一[1]。该病通常发生在妊娠 20 周后，以高血压和蛋白尿为主要特征[2]。尽管近年来对子痫前期的认识不断深入，但其确切病因和发病机制仍未完全阐明。目前普遍认为，子痫前期的发生与胎盘形成不良、血管内皮功能障碍和全身性炎症反应密切相关[3]-[5]。早期诊断和及时干预对于改善子痫前期患者的预后至关重要[6]。然而，传统的诊断方法，如血压监测和尿蛋白检查，往往在疾病晚期才能发现异常[7]。因此，寻找可靠的早期生物标志物成为当前研究的热点。一项前瞻性孕早期多中心研究，在妊娠 11~13 周时评估母体因素和生物标志物的组合，可为早产子痫前期(PE)提供有效的孕早期筛查[8] [9]。近年来，血管生成因子在子痫前期发病机制中的作用引起了广泛关注。一项多中心前瞻性研究显示，在妊娠 16~19 周时，sFlt-1 和 PIGF 的组合最能预测严重的与胎盘异常相关的不良妊娠结局[10]。胎盘生长因子(PIGF)是血管内皮生长因子(VEGF)家族的一员，在胎盘血管形成和维持中起重要作用[11]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1) 是 VEGFR-1 的可溶性形式，可与 PIGF 和 VEGF 结合，抑制其生物活性[12]。多项研究表明，子痫前期患者血清中 PIGF 水平降低，而 sFlt-1 水平升高[13] [14]。本研究旨在评估血清 PIGF 和 sFlt-1 水平，以及 sFlt-1/PIGF 比值在子痫前期早期诊断中的临床应用价值。我们假设这些血管生成因子可以作为子痫前期的早期预测指标，有助于及时识别高风险孕妇并采取相应的预防措施。

2. 方法

2.1. 研究对象

本前瞻性队列研究于 2023 年 1 月至 2024 年 5 月在湖南省湘西土家族苗族自治州人民医院开展。研究获得医院伦理委员会批准(批准号: EC-LCKY2025068)。共纳入 140 名孕妇，其中 29 名随后诊断为子

病前期, 111 名保持正常妊娠。子痫前期诊断标准参照国际妊娠期高血压疾病协会(ISSHP) 2021 年指南[9]: 妊娠 20 周后新发高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg)伴有以下一项或多项: 1. 蛋白尿(尿蛋白定量 ≥ 300 mg/24h 或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3); 2. 其他母体器官功能障碍; 3. 胎儿生长受限。

2.2. 样本采集和处理

在纳入研究时(孕 10~38 周)采集所有参与者的静脉血样本。血样经离心(3000 rpm, 15 分钟, 4℃)后分离血清, 分装后于-80℃冰箱保存待测。

2.3. 生化指标检测

使用商品化酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)检测血清 PlGF 和 sFlt-1 水平。所有检测均按照制造商说明书进行, 每个样本做双复孔, 取平均值。检测下限: PlGF 为 7 pg/mL, sFlt-1 为 31.3 pg/mL。

2.4. 统计分析

使用 SPSS 25.0 软件(IBM Corp, Armonk, NY, USA)进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差(SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用卡方检验。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析评估 PlGF、sFlt-1 和 sFlt-1/PlGF 比值的诊断性能, 计算曲线下面积(AUC)及其 95%置信区间(CI)。确定最佳截断值, 并计算相应的敏感性、特异性、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料比较

本研究共纳入 140 例孕妇, 其中正常组 111 例(79.3%), 子痫前期组 29 例(20.7%)。两组在年龄分布上存在显著差异(P = 0.001), 子痫前期组平均年龄(34.7 ± 3.9 岁)显著高于正常组(31.8 ± 4.1 岁)。年龄 ≥ 35 岁的比例在子痫前期组(55.2%)是正常组(28.8%)的 1.9 倍(P = 0.006)。BMI 分析显示, 子痫前期组中位 BMI (27.3 kg/m^2)显著高于正常组(23.9 kg/m^2), 且 BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的比例在子痫前期组(62.1%)显著高于正常组(16.7%) (P < 0.001)。在妊娠特征方面, 两组在产次(P = 0.325)、初产妇比例(P = 0.934)和 IVF 比例(P = 0.197)上无统计学差异。虽然子痫前期组双胎妊娠比例(13.8%)高于正常组(6.3%), 但差异无统计学意义(P = 0.187)。子痫前期病史在两组间差异显著(P = 0.038), 子痫前期组既往病史比例(10.3%)是正常组(1.8%)的 5.7 倍。高血压病史在子痫前期组(17.2%)虽高于正常组(7.2%), 但差异无统计学意义(P = 0.097)。妊娠间隔 ≥ 10 年的比例在子痫前期组(17.2%)是正常组(8.1%)的 2.1 倍, 但差异无统计学意义(P = 0.138)。见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of enrolled cases

表 1. 入组病例基线数据差异

特征	正常组(n = 111)	子痫前期组(n = 29)	P 值
人口学特征			
年龄(岁)	31.8 ± 4.1	34.7 ± 3.9	0.001
≥ 35 岁(%)	32(28.8)	16 (55.2)	0.006
BMI (kg/m^2)	23.9 (22.1~26.5)	27.3 (25.6~29.1)	<0.001

续表

妊娠特征			
产次(次)	1 (0~2)	1 (0~1)	0.325
初产妇(%)	45 (40.5)	12 (41.4)	0.934
双胎妊娠(%)	7 (6.3)	4 (13.8)	0.187
IVF (%)	13 (11.7)	6 (20.7)	0.197
风险因素			
高血压病史(%)	8 (7.2)	5 (17.2)	0.097
子痫前期病史(%)	2 (1.8)	3 (10.3)	0.038
妊娠间隔 ≥ 10 年(%)	9 (8.1)	5 (17.2)	0.138

3.2. 血清 PIGF 和 sFlt-1 水平比较

子痫前期组与正常妊娠组在 PIGF 和 sFlt-1 水平上存在显著差异。子痫前期组 PIGF 水平(94.83 ± 93.33 pg/ml)显著低于正常组(258.02 ± 363.08 pg/ml, $P = 0.018$), sFlt-1 水平高于正常组(3154.55 ± 1647.48 pg/ml vs 2358.96 ± 1560.29 pg/ml, $P = 0.017$)。值得注意的是, sFlt-1/PIGF 比值在子痫前期组(45.93 ± 26.86)显著高于正常组(15.17 ± 10.11 , $P < 0.001$), 图 1。ROC 分析显示, PIGF 用于子痫前期诊断的敏感性为 58.62%、特异性为 76.58%, AUC 为 0.72 (95% CI: 0.58~0.80); sFlt-1 的敏感性为 55.17%、特异性为 74.77%, AUC 为 0.64 (95% CI: 0.51~0.75); sFlt-1/PIGF 比值的敏感性达 89.66%、特异性为 91.89%, AUC 为 0.94 (95% CI: 0.74~0.97), 表现出更优的综合诊断效能(Youden 指数 = 0.82, 最佳阈值: 37.33)。上述结果提示, 单独使用 PIGF 筛查时假阳性率较高, 单独使用 sFlt-1 筛查时假阴性率较高, 而 sFlt-1/PIGF 比值则具有更好的临床应用价值。当该比值 > 37.33 时, 阳性预测值高达 91%。

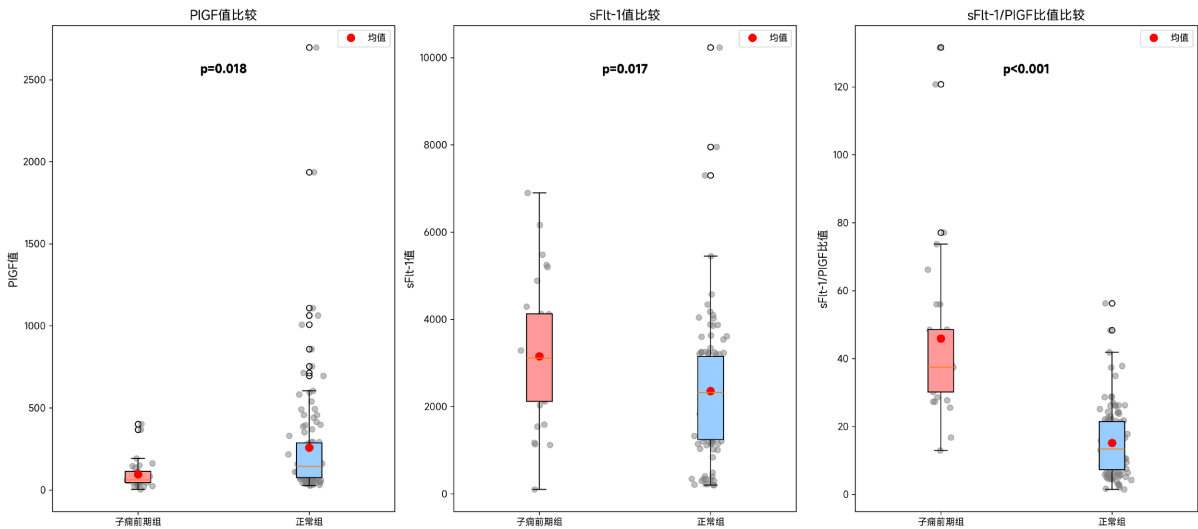


Figure 1. Comparison of serum PIGF, sFlt-1 levels and their ratio between the control and preeclampsia groups
图 1. 正常组与子痫前期组病例血清 PIGF、sFlt-1 水平及比值对比

3.3. 子痫前期相关因素分析

Logistic 回归模型显示, 年龄 ≥ 35 岁(OR = 3.02)、BMI ≥ 28 (OR = 5.94)、子痫前期病史(OR = 10.32)

和 sFlt-1/PlGF > 37.33 (OR = 22.47)是子痫前期的独立危险因素，表 2。模型预测性能良好(AUC = 0.903)，敏感性 83.6%，特异性 87.4%。特别是 sFlt-1/PlGF 比值显示出最强的预测价值，其阳性似然比达 6.53。

Table 2. Logistic regression analysis of factors associated with preeclampsia

表 2. 子痫前期相关因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	OR (95%CI)	Wald χ^2	P 值
年龄 ≥ 35 岁	1.105	3.02 (1.25~7.28)	6.214	0.013
BMI ≥ 28	1.782	5.94 (2.31~15.28)	12.876	<0.001
子痫前期病史	2.334	10.32 (1.98~53.76)	7.652	0.006
sFlt-1/PlGF > 37.33	3.112	22.47 (6.89~73.25)	21.543	<0.001
常数项	-5.891	0.003	25.672	<0.001

4. 讨论

近年来，子痫前期(PE)的发病机制备受关注，但其确切病因仍未明了，现被认为是多因素、多通路、多机制共同作用的多系统进展性疾病。临床诊断主要依据妊娠 20 周后出现的高血压与(或)蛋白尿等特征性表现，但当出现典型症状时常已进入中晚期，易导致不良妊娠结局[15]-[17]。因此，如何在症状出现前实现早期识别与干预，降低发病率与不良结局，是临床亟待解决的问题。

大量研究提示，胎盘血管生成异常与 PE 密切相关，血管新生受多种血管活性因子动态平衡调控。其中，胎盘生长因子(PlGF)与可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1)受到广泛关注，并已在部分指南/共识中用于辅助评估与管理[18] [19]。PlGF 主要由胎盘产生，为促血管生成因子，参与血管形成与内皮功能维持；sFlt-1 为 VEGFR-1 的可溶性受体，可与 PlGF/VEGF 结合并中和其活性，从而抑制血管生成[20]。在 PE 中，PlGF 降低、sFlt-1 升高，血管生成失衡常在临床发作前数周可被检测，具备早期预警价值；sFlt-1/PlGF 比值在诊断与风险分层中的实用性已获验证[21] [22]。

本研究评估 PlGF、sFlt-1 及其比值在 PE 早期诊断中的应用价值。结果显示：PE 患者血清 PlGF 显著降低、sFlt-1 显著升高，致使 sFlt-1/PlGF 比值明显增高，提示较高的诊断效能，且与既往国内外研究一致，进一步支持血管生成失衡在 PE 发病中的关键作用[12]。依据 ISSHP 及相关专家共识，产妇 PlGF 降低或 sFlt-1/PlGF 比值升高可作为新发 PE 的重要证据；PE 胎盘存在螺旋动脉重塑不足与缺血缺氧，缺氧胎盘释放高水平抗血管生成因子(如 sFlt-1)，诱发外周血管收缩与血压升高，并伴促血管生成因子(如 PlGF)进一步下降[19]。

需要指出，特发性宫内生长受限(IUGR)与 PE 可共享类似的胎盘灌注障碍与重塑缺陷，但 IUGR 不一定发展为母体综合征[23] [24]。近年有证据支持，血管生成生物标志物可作为胎盘功能替代指标，同样有助于评估 IUGR 与宫内胎儿死亡等胎盘相关疾病[16]-[19]。此外，FIGO 推荐的孕早期综合预测模型(母体危险因素 + 平均动脉压、PlGF、子宫动脉搏指指数)在 11~13 周对早发型与早产型 PE 的检出率分别约为 90%与 75%，假阳性率约 10%，为早筛与预防提供循证依据[25]。

本研究为单中心、小样本研究，样本量不平衡，特别是子痫前期组样本较少孕周分布范围较广(10~38 周)，可能包含不同病理阶段缺乏连续的纵向监测数据。未来需开展多中心、大样本研究以验证结果并细化生物标志物动态阈值与随访策略，从而优化从风险识别到分娩决策间隔的临床管理路径，降低母婴并发症。

5. 结论

本研究提示，高龄(≥ 35 岁)、肥胖(BMI ≥ 28 kg/m²)、既往子痫前期病史以及 PlGF/sFlt-1 比值降低是

子痫前期的重要危险因素。其中 PIGF/sFlt-1 比值 <0.10 可作为强有力的预测指标,对临床早期识别高风险孕妇具有重要价值。建议对具有这些危险因素的孕妇加强孕期监测和干预。

基金项目

吉首大学校级科研项目资助(编号: Jdzd22013)。

参考文献

- [1] Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E. and von Dadelszen, P. (2014) Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Pregnancy Hypertension*, **4**, 105-145. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.003>
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **122**, 1122-1131.
- [3] Roberts, J.M. and Escudero, C. (2012) The Placenta in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, **2**, 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.01.001>
- [4] Redman, C.W. and Sargent, I.L. (2005) Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science*, **308**, 1592-1594. <https://doi.org/10.1126/science.1111726>
- [5] Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M. and Moffett, A. (2019) Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. *British Medical Journal*, **366**, Article 12381. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>
- [6] Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., et al. (2017) Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **377**, 613-622. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704559>
- [7] Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., Karumanchi, S.A., McCarthy, F.P., Saito, S., et al. (2018) The Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. *Pregnancy Hypertension*, **13**, 291-310. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
- [8] Wright, D., Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L.C.Y. and Nicolaides, K.H. (2012) A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **32**, 171-178. <https://doi.org/10.1159/000338470>
- [9] Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K., England, L.J., Yu, K.F., et al. (2004) Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **350**, 672-683. <https://doi.org/10.1056/nejmoa031884>
- [10] Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., et al. (1997) Placenta Growth Factor Expression Is Related to Trophoblast Differentiation and Placental Development. *Molecular Human Reproduction*, **3**, 845-852.
- [11] Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., et al. (2003) Excess Placental Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1 May Contribute to Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, **111**, 649-658.
- [12] Levine, R.J., Lam, C., Qian, C., Yu, K.F., Maynard, S.E., Sachs, B.P., et al. (2006) Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **355**, 992-1005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055352>
- [13] Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., et al. (2012) The sFlt-1/PlGF Ratio in Different Types of Hypertensive Pregnancy Disorders and Its Prognostic Potential in Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **206**, 58.e1-58.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037>
- [14] Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., et al. (2016) Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **374**, 13-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414838>
- [15] 王建六, 吴英萍, 黄薇, 等. 子痫前期的病因及发病机制研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(10): 641-646.
- [16] 中华医学会围产医学分会高血压相关疾病协作组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [17] ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and Gynaecology*, **135**, e237-e260.
- [18] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [19] 国际妊娠期高血压学会(ISSHP)中国专家解读. ISSHP 妊娠期高血压疾病诊治建议的中国解读(2021) [J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(9): 641-648.
- [20] 朱琳, 张建平. PlGF 与 sFlt-1 在子痫前期中的研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 752-756.

-
- [21] 赵莹, 韩雅玲. sFlt-1/PlGF 在妊娠期高血压疾病中的临床价值[J]. 临床妇产科杂志, 2019, 24(12): 936-941.
- [22] Verloren, S., Brennecke, S.P., Galindo, A., Karumanchi, S.A., Mirkovic, L.B., Schlembach, D., *et al.* (2022) Clinical Interpretation and Implementation of the Sflt-1/plgf Ratio in the Prediction, Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, **27**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>
- [23] Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruysse, L. and Romero, R. (2011) Disorders of Deep Placentation and the “Great Obstetrical Syndromes”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **204**, 193-201.
- [24] 王玲, 李燕. 胎盘灌注障碍与 IUGR 的关系研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(11): 2517-2521.
- [25] Benton, S.J., Hu, Y., Xie, F., *et al.* (2011) Angiogenic Factors as Diagnostic Markers of Preeclampsia. *Placenta*, **32**, S49-S54.