Modern Practical Medicine, January 2024, Vol. 36, No. 1

·综　述·

子痫前期发病机制及预测指标的研究进展

周佳清，丁慧青

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.039

【中图分类号】 R714.25　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2024)01-0130-04

子痫前期（preeclampsia，PE）是妊娠期特有的一种并发症，与母儿妊娠结局密切相关。PE 发病率具有广泛的地区差异性，全球发病率约为 4.6%[1]。PE 通常在妊娠 20 周后出现，主要临床表现为新发高血压和蛋白尿，也有患者表现为蛋白尿阴性，但出现血小板减少、肝肾功能异常、神经系统症状及肺水肿等多器官功能受累[1-2]。

目前较多研究表明，PE 可能是女性发生心血管病的危险因素[3]。了解 PE 发病机制、提高预测 PE 能力以及运用药物早期干预刻不容缓。然而，PE 的发病机制尚不明确，但越来越多的证据显示，PE 与妊娠早期胎盘功能异常及释放的可溶性物质有关[1,2,4]。本文对近期 PE 发病机制及预测指标方面取得的进展进行综述。

1　发病机制

34 周及以前发生的 PE 通常认为是早发型 PE，34 周后为晚发型 PE，本文主要阐述早发型 PE 的发病机制。通常认为早发型 PE 与胎盘形成异常有关。PE 的发生往往有两个阶段，第一阶段为妊娠早期胎盘发育不良及功能异常，第二阶段为母体出现 PE 的表现[5]。由于免疫因素、遗传因素以及其他母体因素的影响，妊娠滋养细胞侵入异常，使得子宫螺旋动脉重构不足，造成母体血管狭窄，从而出现胎盘灌注不足。相关研究表明合体滋养细胞侵入不足可能与蜕膜细胞有关[4]。胎盘在缺血状态下氧化应激释放出一系列可溶性物质进入母体血液，破坏母体血管内皮功能，造成母体全身炎症反应，出现高血压、蛋白尿、血小板减少、肝功能损害、肾功能不全、神经系统症状、肺水肿、凝血功能异常等多器官功能受累表现，增加胎儿宫内生长受限、早产、甚至胎死宫内的发生率。

1.1　滋养细胞侵入异常　相关研究表明，母体 uNK 细胞表达的 KIR 基因与绒毛外滋养细胞（extravillous trophoblasts，EVT）表达的人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）-C 结合，相互作用，影响 EVT 侵入。由于滋养细胞侵入不足导致子宫螺旋动脉重铸异常。在 PE 中，螺旋动脉结构变化局限于蜕膜；而在正常妊娠中，螺旋动脉滋养层转化通常延伸到子宫肌层内三分之一[6]。

1.2　缺血缺氧与氧化应激　目前认为子宫动脉重铸缺陷导致的胎盘灌注不足是 PE 主要的应激源。由于螺旋动脉灌注不足、动脉狭窄、湍流形成造成胎盘缺血缺氧产生氧化应激。胎盘氧化应激释放一系列物质，如促炎细胞因子、抗血管生成因子等。这些胎盘源性因子作用于母体血管内皮，使血管生成因子与抗血管生成因子失衡，造成内皮功能障碍，出现一系列临床症状。

1.3　内皮功能障碍

1.3.1　可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1（soluble fms-like tyrosine kinase 1，sFlt-1）　sFlt-1 是一种可溶性抗血管生成蛋白。低氧环境下胎盘释放过量 sFlt-1，目前 PE 中 sFlt-1 表达上调机制仍不明确。正常妊娠时，Flt-1 与 PLGF 和 VEGF 结合诱导内皮细胞增殖，促进新生血管形成。但在 PE 中，胎盘氧化应激，释放过量 sFlt-1，与 Flt-1 竞争性结合 VEGF 和 PLGF，抑制了 PLGF 信号传导。VEGF 对维持内皮功能有很重要的作用，特别是对肾小球的有孔内皮细胞[4]。当 sFlt-1 抑制足细胞特异性 VEGF 时，会干扰肾小球滤过屏障，导致蛋白尿的形成[7]。

1.3.2　可溶性内皮因子（sEng）　sEng 作为一种胎

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1053）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（周佳清）；宁波大学附属第一医院（丁慧青）

通信作者：丁慧青，Email：1209256240@qq.com

盘源性因子与 sFlt-1 有协同作用[8]。相关研究表明，sEng 结合转化生长因子-β（TGF-β），阻断 TGF-β与内皮因子的结合，影响内皮因子发挥血管重塑、调节血管舒张等作用。内皮因子通过一氧化氮合酶途径发挥作用，而 sEng 表达上调减弱了内皮型一氧化氮合酶（eNOS）活性，抑制一氧化氮（NO）作用，导致胎盘、肾脏及其他器官血管床收缩[9]。

1.3.3 NO NO 是小动脉的血管舒张剂。精氨酸在 eNOS 作用下转化为 NO，通过 cGMP 通路起到舒张血管，减少血小板聚集的作用[10]。当 EVT 侵入螺旋动脉时，会产生 NO。PE 中 NO 生物利用率降低，相关证据显示这一结果可能与 PE 中精氨酸酶的活性高有关，精氨酸酶与 eNOS 竞争性结合精氨酸，当 PE 中精氨酸酶活性高时，eNOS 可结合的底物减少，NO 相应减少[11]。

2 预测指标

2.1 高危因素及血压监测 流行病学显示 PE 的高危因素包括初次妊娠、多胎妊娠、既往 PE 病史、肥胖及内科合并症等。对于有 PE 高危因素的患者，发生 PE 的风险高，需要在孕早期进行重点监测，定期测量血压。有研究表明，为适应胎盘组织的缺氧状态，母体血管在 PE 发病早期已发生病理性改变，在妊娠早中期 PE 患者的平均动脉压（MAP）较正常妊娠孕妇明显升高，且其病变程度与 PE 严重程度呈正相关[12]。

2.2 非编码 RNA

2.2.1 miRNA miRNA 是含有约 22 个核苷酸序列的非编码小 RNA，对基因转录后水平的调控具有重要意义。其寿命长，在血清及尿液中具有高度稳定性[13]。miRNA 在细胞增殖、血管生成等方面起到重要作用。在 PE 患者中，miRNA 受到氧化应激出现表达失调，从而影响滋养层功能及血管生成。如 miRNA-155 上调进一步降低 eNOS 表达，抑制了滋养细胞侵袭并破坏了血管内皮稳态[14]；miRNA-210 表达上调，与缺氧诱导 HIF、NF-κB 等物质增加有关，miRNA-210 过表达影响血管形成[15]；miRNA-126 下调显著降低了 VEGF 的表达，破坏了血管完整性及内皮细胞功能[16]。研究表明 PE 患者血浆中的 miRNA-210 含量明显高于正常妊娠孕妇，且 PE 孕妇尿液中 miRNA-155、210 表达水平与 24 h 尿蛋白呈正相关[15-16]。

2.2.2 circRNA circRNA 作为 miRNA 海绵，含有大量 miRNA 特异结合位点，能够吸附 miRNA 影响其生物学功能，具有稳定性、保守性及组织特异性等特点[17]。有研究显示，PE 患者胎盘及血清中 circRNA 表达谱与正常妊娠孕妇明显不同。Deng 等[18]发现重度 PE 孕妇与正常妊娠孕妇相比有 180 个 circRNA 差异表达，并且发现 hsa_circ_0011460 表达明显上调，其通过调节前列腺素转运蛋白（PGT）参与 PE 的发生发展。目前 circRNA-miRNA-mRNA 调控机制广受关注，ceRNA 学说认为 circRNA 通过竞争性结合 miRNA 削弱功能性 miRNA 表达。Li 等[19]发现 circ_0111277 下调可以部分通过 miR-424-5p/NAFT5 起到促进滋养细胞的活力、侵袭和血管形成的作用。然而在 PE 中，circ_0111277 表达上调明显。Liu 等[20]发现 circ_0085296 可以作为 miR-942-5p 的海绵调节 THBS2 表达抑制 HTR-8/Svneo 细胞的迁移侵袭作用，在 PE 患者中 circ_0085296 表达上调。circRNA 对于预测 PE 具有一定意义，同时也为 PE 治疗靶点提供了相关证据。

2.2.3 lncRNA lncRNA 为非编码 RNA，含有超过 200 个核苷酸。lncRNA 具有一定吸附结合 miRNA 的能力，通过竞争性结合 miRNA 从而削弱 miRNA 对 mRNA 的抑制作用。在妊娠过程中 lncRNA 发挥调控滋养细胞侵袭、增殖、凋亡等作用。Zhang 等[21]研究发现，lncRNA DANCER 通过抑制 miRNA-214-5p 对细胞侵袭增殖的负性作用，从而促进滋养细胞增殖、迁徙及侵袭。然而在 PE 患者中 lncRNA 表达明显下调。除此之外，PE 中有大量 lncRNA 表达失调，最新研究，Dai 等[22]以妊娠 20 周前的孕妇为研究对象，发现妊娠期高血压疾病孕妇血清中的 NR_002187、ENST00000415029、ENST00000398554 等 8 个 lncRNA 表达明显上调，而在 PE 患者中除 ENST00000415029 外的 7 个 lncRNA 水平更高，表明这 7 个 lncRNA 不仅对预测妊娠期高血压疾病有一定价值，同时对其严重程度的分层具有重要意义。

2.3 血清标志物 PE 患者由于胎盘氧化应激释放一系列炎性因子进入母体血液循环并影响体内原有细胞因子的表达，使血清中部分物质及含量产生变化，而这些血清标志物对于预测 PE 的发生有很大帮助。

目前，被接受的标志物为 sFlt-1、PLGF 及 sEng 等。单独检测 sFlt-1、PLGF 对 PE 具有一定的临床意义。研究表明测得血清中 sFlt-1/PLGF 升高比单

独检测 sFlt-1 或 PLGF 会更精确。妊娠晚期血清 PLGF ＞ 100 pg/mol 时预测未来 2 周内分娩的阴性预测值高达 98%[23]，当结合 sFlt-1/PLGF 预测未来 1 周内发生 PE 的阴性预测值高达 99.3%。另有研究表示 sEng 在 PE 患者出现症状前明显升高，并且其升高程度与 PE 严重程度相关。

有研究证实在PE患者中硝酸盐的含量下降，可能与 NO 生物利用度减少有关 [24]。另有研究认为 HIF-1a 渐进性增高可能预测 PE 的发生，因为在正常妊娠中 HIF-1a 在 9 周后出现下降趋势。HIF-1a 的表达常认为与缺氧相关，这种变化可能是由于胎盘缺血缺氧产生氧化应激引起的。

2.4 影像学指标 PE 患者滋养细胞侵入异常导致螺旋动脉重铸不足，动脉直径变小，血流形成湍流。加之血管内皮细胞损伤，血小板聚集，导致血流阻力增大，出现低排高阻的超声特征，收缩期与舒张期流速比值、搏动指数、指力指数升高。PE 女性舒张血流明显较正常妊娠受损，其波形中有一个典型的切迹，预示了 PE 的临床体征和症状。子宫动脉舒张切迹出现持续到妊娠 20 ～ 24 周[25-26]。Adjima 等[27]研究发现，超声下妊娠早期 PE 胎盘体积较小，但目前并不是早发型 PE 的有效筛查工具。

3 结语

PE 是中低收入国家孕产妇死亡的主要原因，一旦发生 PE，唯一有效的治疗方法就是娩出胎儿及胎盘。对 PE 孕妇进行早期诊断、早期监测及早期干预，能有效减少严重并发症及改善母儿预后。近年来非编码 RNA 在 PE 中的作用受到广泛研究，其对于预测 PE 发生以及提供治疗靶点具有重要意义。同时也有越来越多证据证明胎盘源性因子造成的内皮功能障碍是 PE 发病的一大原因。但目前掌握的知识仍然比较局限，PE 的发病机制仍未明确，对预测 PE 有高特异性及敏感性的生物标志物仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BURTON G J, REDMAN C W, ROBERTS J M, et al. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications[J]. BMJ, 2019, 366: l2381.

[2] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(5): 275-289.

[3] CHOURDAKIS E, OIKONOMOU N, FOUZAS S, et al. Preeclampsia Emerging as a Risk Factor of Cardiovascular Disease in Women[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2021, 28(2): 103-114.

[4] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094-1112.

[5] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update[J]. J Reprod Immunol, 2019, 134-135: 1-10.

[6] ERNST L M. Maternal vascular malperfusion of the placental bed[J]. APMIS, 2018, 126(7): 551-560.

[7] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702.

[8] WALLACE K, MORRIS R, KYLE P B, et al. Hypertension, inflammtion and T lymphocytes are increased in a rat model of HELLP syndrome[J]. Hypertens Pregnancy, 2014, 33(1): 41-54.

[9] EL-SAYED A A F. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(5): 593-598.

[10] SUTTON E F, GEMMEL M, POWERS R W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia[J]. Nitric Oxide, 2020, 95: 55-62.

[11] PINTO-SOUZA C C, COELI-LACCHINI F, LUIZON M R, et al. Effects of arginase genetic polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in preeclampsia[J]. Nitric oxide, 2021, 109-110: 20-25.

[12] 郑琪珍,邓玉清,钟世林,等.中孕早期子痫前期联合预测指标的价值[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(3):196-199.

[13] LV Y, LU C, JI X, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1052-1061.

[14] HEISS C, RODRIGUEZ-MATEOS A, KELM M. Central Role of eNOS in the Maintenance of Endothelial Homeostasis[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(14): 1230-1242.

[15] BIRO O, ALASZTICS B, MOLVAREC A, et al. Various levels of circulating exosomal total-miRNA and miR-210 hypoxamiR in different forms of pregnancy hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 10: 207-212.

[16] YAN T, LIU Y, CUI K, et al. MicroRNA-126 Regulates EPCs Function: Implications for a Role of miR-126 in Preeclampsia[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(9): 2148-2159.

[17] LIU K S, PAN F, MAO X D, et al. Biological functions of Circular RNAs and their roles in occurrence of reproduction and gynecological diseases[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 1-15.

[18] DENG N, LEI D, HUANG J, et al. Circular RNA expression profiling identifies hsa_circ_0011460 as a novel molecule in severe preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 17: 216-225.

[19] LI C H, LI Q. Circular RNA circ_0111277 Serves as ceRNA, Targeting the miR-424-5p/NFAT5 Axis to Regulate the Proliferation, Migration, and Invasion of Trophoblast Cells in Preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2022, 29(3): 923-935.

[20] LIU J, YANG Y, LIU W, et al. circ_0085296 inhibits the biological

functions of trophoblast cells to promote the progression of pre-eclampsia via the miR-942-5p/THBS2 network[J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 577-588.
[21] ZHANG Q, WANG Z, CHENG X, et al. lncRNA DANCR promotes the migration an invasion and of trophoblast cells through microRNA-214-5p in preeclampsia[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9424-9434.
[22] DAI C, ZHAO C, XU M, et al. Serum lncRNAs in early pregnancy as potential biomarkers for the prediction of pregnancy-induced hypertension, including preeclampsia[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24: 416-425.
[23] 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.
[24] POSSOMATO-VIEIRA J S, PALEI A C, PINTO-SOUZA C C, et al. Circulating levels of hydrogen sulphide negatively correlate to nitrite levels in gestational hypertensive and preeclamptic pregnant women[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(9): 1224-1230.
[25] ABDEL RAZIK M, MOSTAFA A, TAHA S, et al. Combined Doppler ultrasound and platelet indices for prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(24): 4128-4132.
[26] 孙思维.子痫前期多指标联合预测的研究进展[J].现代妇产科进展,2018,27(6):465-467,470.
[27] SOONGSATITANON A, PHUPONG V. First trimester 3D ultrasound placental volume for predicting preeclampsia and/or intrauterine growth restriction[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(4): 474-479.

收稿日期：2023-08-18
（本文编辑：陈志翔）

3D 打印多孔钛合金支架的研究进展

陈锡炯，胡勇，罗林威

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.040
【中图分类号】 R608 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0133-04

医用钛合金凭借良好的生物相容性，优秀的机械强度和耐腐蚀性成为骨科修复领域应用最广泛的植入材料之一[1-2]。然而传统致密钛合金植入物的弹性模量远高于人体骨组织，由此产生的应力屏蔽效应使周围骨质长期处于较低的应力水平而逐渐被吸收，最终引发植入物无菌性松动[3]。研究表明，通过 3D 打印制备多孔支架是消除这种弹性模量不匹配的有效方法[4]。多孔支架能促进骨长入和骨整合，使骨和多孔结构之间形成机械连锁来提高固定效果[3]，但促进其成骨的最佳孔隙尺寸目前尚无统一标准[5]。探讨多孔支架适宜的孔径参数从而实现生物相容性和机械强度的平衡是当前研究的热点与难点。本文就 3D 打印技术在多孔钛合金支架制备中的应用，多孔钛合金支架的优势及缺陷，均匀和梯度孔径多孔钛合金支架的研究进展等方面展开综述，并对 3D 打印多孔钛合金支架的发展趋势进行展望。

1 3D 打印技术在多孔钛合金支架制备中的应用

多孔支架结构自提出以来受到广泛关注，但其实际应用因传统制造技术难以准确控制内部微观结构而受到限制[6]。近年来，3D 打印为组织工程带来了全新的制造工艺：该技术将电子束熔化（electron beam melting，EBM）和选择性激光熔化（selective laser melting，SLM）与计算机辅助设计（computer aided design，CAD）结合，通过高能电子束或激光束将金属粉末完全熔化、冷却和凝固，然后与基体金属冶金焊接，逐层堆积后形成三维实体[1]。通过 3D 打印技术制备的多孔钛合金支架与传统技术相比，不仅具有精确的孔径、孔隙率和孔隙形状，还摆脱了模具的束缚，能够根据需求创建复杂的三维结构[7]。Ran 等[8]通过对 SLM 制备的不同孔径多孔支架进行形态特征评估，发现其孔隙分布清晰，具有内在互连性，

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1147）
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（陈锡炯、罗林威）；宁波市第六医院（胡勇）
通信作者： 胡勇，Email：huyong610@163.com