·临床研究·

血清 sFlt-1/PLGF 联合 CXCL12 检测对 EOSP 孕妇并发 FGR 的预测价值

杨正雪，苏斯静，高洁，梁辉标，许群

【摘要】目的　探讨血清可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值（sFlt-1/PLGF）联合 CXC 类趋化因子配体 12（CXCL12）检测对早发型子痫前期（EOSP）孕妇并发胎儿生长受限（FGR）风险的预测价值。**方法**　收集 2022 年 3 月至 2024 年 12 月温州市中西医结合医院收治的 EOSP 患者 91 例，根据新生儿出生体质量分为 EOSP 合并 FGR 组（合并 FGR 组，n=33）和 EOSP 不合并 FGR 组（EOSP 组，n=58）。比较两组基线资料、临床指标与实验室指标，采用 Logistic 回归分析探究影响因素，并建立联合检测模型，采用受试者工作特征（ROC）曲线评估模型预测价值。**结果**　发病孕周（X_1）、血清 sFlt-1/PLGF（X_2）、CXCL12（X_3）和 D 二聚体（DD）水平（X_4）均为 EOSP 并发 FGR 影响因素，其中发病孕周及 CXCL12 为保护因素，血清 sFlt-1/PLGF 和 DD 水平为危险因素；联合检测预测模型为 $Y=-0.529X_1+0.128X_2-0.002X_3+0.838X_4-4.239$。ROC 曲线分析结果显示，血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 和联合检测预测模型对 FGR 风险预评估曲线下面积分别为 0.838、0.723 和 0.865，诊断临界值分别为 44.5、2 294 pg/ml 及－15.25。**结论**　EOSP 孕妇血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 作为分子生物学标志物，对 FGR 具有良好的预测评估价值，联合检测的预测评估价值更高。

【关键词】　早发型子痫前期；胎儿生长受限；可溶性血管内皮生长因子受体-1；胎盘生长因子
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.004
【中图分类号】　R714.25+5　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2025)11-1113-04

早发型子痫前期（early onset severe preeclampsia，EOSP）与母体和子代诸多不良结局相关[1-2]，胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）与多种围产期不良预后密切相关[3]，EOSP 与 FGR 具有显著的临床关联性，其共同的病理生理学基础主要体现在胎盘功能不全和血管生成调节失衡两大核心机制[4]。国际妇产科学联盟（international federationof gynecology and obstetrics，FIGO）指南（2019）指出，可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值（sFlt-1/PLGF）与胎盘血管生成失衡密切相关，是子痫前期及 FGR 的强预测指标[5]，但其对胎盘免疫微环境异常的提示作用有限[6]。CXC 类趋化因子配体 12（CXC chemokine ligand 12，CXCL12）是一种重要的趋化因子，可能通过调控滋养细胞侵袭和血管生成双途径参与 FGR 发生，在胎盘发育、血管生成和免疫调节中发挥关键作用[7]。本研究拟探讨血清 sFlt-1/PLGF 联合 CXCL12 检测对 EOSP 患者 FGR 发生风险的预测价值，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2022 年 3 月至 2024 年 12 月温州市中西医结合医院收治的 EOSP 患者 91 例，纳入标准：（1）符合《妊娠期高血压疾病诊治指南（2020）》[8]中 EOSP 诊断标准；（2）年龄 20 ～ 45 岁；（3）自然受孕，单胎妊娠；（4）孕 20 ～ 34 周；（5）患者临床资料齐全。排除标准：（1）合并创伤、感染性疾病、过敏性疾病及自身免疫性疾病者；（2）存在重要器官系统疾病或障碍者。本研究获得温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准［批号：伦研批第（2025-L064）号］，免除/豁免知情同意。

1.2　方法　（1）基线资料收集，包括患者年龄、孕前体质量指数（BMI）、剖宫产史、不良孕产史、妊娠期高血压疾病史及发病孕周。（2）临床指标，包括入院时舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、羊水指数（amniotic fluid index，AFI）及脐动脉收缩期最高血流速度（S）与舒张期最低血流速度（D）比值（S/D 值）。AFI 是将子宫分为 4 个象限，测量每个象限的最大羊水池

基金项目：温州市科研项目（Y20240617）
作者单位：325000 浙江省温州，温州市中西医结合医院
通信作者：杨正雪，Email：zhengxue0507@163.com

深度，然后将 4 个值相加得到的总和。(3)实验室检测指标，包括 24 h 尿蛋白定量、血清 sFlt-1、PLGF、CXCL12、尿酸、D-二聚体(DD)及纤维蛋白原(fibrinogen，FIB)。

1.3 实验室指标检测方法 (1) 血清 sFlt-1、PLGF 及 CXCL12 水平检测：采集患者产前未干预时清晨空腹静脉血 5 ml(标本无溶血)，上离心机(LD5-10A，北京京立)室温下 3 500 r/min 离心 15 min，取上清液，置于−80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA)检测，检测试剂盒(型号：IB-E231)由江西艾博因生物科技有限公司提供(sFlt-1 为 IB-E231，PLGF 为 IB-P102，CXCL12 为 IB-CX12)。严格遵守 ELISA 试剂盒说明书操作，避免交叉污染。(2)尿蛋白定量及尿酸检测：早上 8∶00 嘱患者排空膀胱，记录开始留尿时间，使用特定尿液容器收集 24 h 全部尿液送检。尿液采集前患者应避免高嘌呤饮食(如红肉、海鲜)、饮酒以及某些药物(如利尿剂、阿司匹林)摄入，防止尿酸水平暂时升高对研究结果产生干扰。采用全自动生化分析仪(AU5800，Beckman)通过酶法进行尿酸定量分析。采用考马斯亮蓝法进行尿蛋白定量测定。(3)DD 及 FIB 使用全自动凝血分析仪(CS-5100)检测。

1.4 统计方法 数据采用 SPSS 23.0 软件分析，正态分布连续性资料以均数±标准差表示，采用 t 检验；非正态分布连续性变量以 M（P_{25}，P_{75}）表示，采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量资料以例数表示，采用 χ^2 检验。连续性自变量对二分类结果的预评估价值分析采用 ROC 曲线分析，多因素分析采用 Logistic 回归分析。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 根据新生儿出生体质量，将 91 例 EOSP 分为 EOSP 合并 FGR 组（合并 FGR 组，n=33)和 EOSP 不合并 FGR 组(EOSP 组，n=58)，两组基线资料中孕周差异有统计学意义（$P < 0.05$)，见表 1。

2.2 临床指标比较 两组入院时 S/D 和 AF 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 实验室指标比较 两组患者实验室指标比较，除 FIB 外，其他研究指标差异有统计学意义（$P < 0.05$)，见表 3。

2.4 EOSP 并发 FGR 危险因素分析 Logistic 回归分析结果显示，发病孕周（X_1)、血清 sFlt-1/PLGF（X_2)、CXCL12(X_3)和 DD 水平(X_4)均为 EOSP 并发 FGR 影响因素，其中发病孕周及 CXCL12 为保护因素，血清 sFlt-1/PLGF 和 DD 水平为危险因素。联合检测模型为 Y=−0.529X_1+0.128X_2−0.002X_3+0.838X_4−4.239，见表 4。

2.5 血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 水平及联合检测对 EOSP 并发 FGR 风险预测价值 ROC 曲线显示，血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 水平及联合检测对 EOSP 并发 FGR 风险预测价值 AUC 分别为 0.838、0.723 和 0.865，见表 5 及图 1。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数	年龄（岁）	孕前 BMI（kg/m²）	剖宫产史（有/无，例）	不良妊娠史（有/无，例）	妊娠高血压病史（有/无，例）	发病孕周（周）
合并 FGR 组	33	27.0(24.5,31.0)	23.23±2.77	12/21	5/28	5/28	29.0(27.0,30.0)
EOSP 组	58	26.0(24.0,29.2)	23.19±2.37	17/41	5/53	8/50	31.0(28.0,33.0)
$t(\chi^2)[Z]$值		[0.95]	0.07	(0.48)	(0.91)	(0.03)	[3.37]
P 值		＞0.05	＞0.05	＞0.05	＞0.05	＞0.05	＜0.05

注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，BMI 为体质量指数

表 2 两组患者临床指标比较

组别	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	S/D	AFI(cm)
合并 FGR 组	33	157.67±12.38	101.06±8.99	4.00(2.94,6.25)	12.62±1.28
EOSP 组	58	155.81±11.09	98.71±8.97	3.33(2.41,4.40)	13.20±1.35
$t(Z)$值		0.73	1.20	(2.42)	2.03
P 值		＞0.05	＞0.05	＜0.05	＜0.05

注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，SBP 为收缩压，DBP 为舒张压，S/D 为脐动脉收缩期最高血流速度与舒张期最低血流速度比值，AFI 为羊水指数。1 mmHg≈0.133 kPa

表 3　两组实验室指标比较

组别	例数	24 h 尿蛋白定量（例）		sFlt-1/PLGF	CXCL12	尿酸	DD	FIB
		≥2.0 g	＜2.0 g		（pg/ml）	（mmol/24 h）	（mg/L）	（g/L）
合并 FGR 组	33	18（54.55）	15（45.45）	65.68±18.00	2 311.50（21.08.25，2 771.00）	6.38（4.99，7.40）	3.97±1.31	4.57±0.98
EOSP 组	58	15（25.86）	43（74.14）	43.91±12.96	2 799.00（2 498.00，3 025.50）	5.67（4.33，6.45）	3.14±1.00	4.28±0.98
$t(\chi^2)[Z]$值		（7.48）		6.67	[3.52]	[2.30]	3.39	1.36
P 值		＜0.05		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＞0.05

注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，sFlt-1/PLGF 为可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值，CXCL12 为 CXC 类趋化因子配体 12，DD 为 D-二聚体，FIB 为纤维蛋白原

表 4　EOSP 并发 FGR 危险因素分析

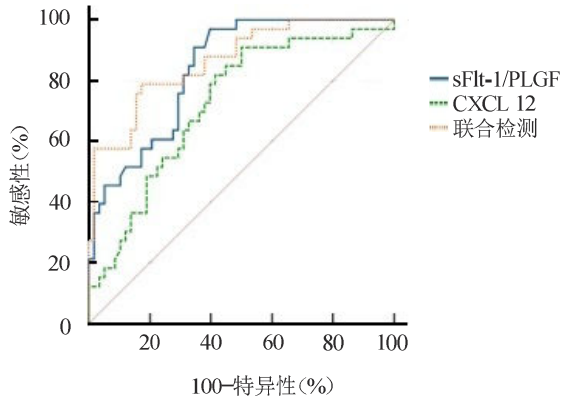
因变量	*β*值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）
发病孕周（周）	−0.529	0.208	6.49	＜0.05	0.589（0.392 ～ 0.855）
S/D	0.269	0.158	2.91	＞0.05	1.309（0.961 ～ 1.782）
AFI（cm）	−0.003	0.311	0.00	＞0.05	1.003（0.545 ～ 1.847）
24 h 尿蛋白定量（≥2.0 g）	1.238	0.849	2.12	＞0.05	3.449（0.653 ～ 18.226）
sFlt-1/PLGF	0.128	0.035	13.17	＜0.05	1.136（1.060 ～ 1.217）
CXCL12（pg/ml）	−0.002	0.001	8.78	＜0.05	0.998（0.995 ～ 1.004）
尿酸（mmol/24 h）	0.302	0.274	1.20	＞0.05	1.352（0.790 ～ 2.315）
DD（mg/L）	0.838	0.392	4.56	＜0.05	2.312（1.072 ～ 4.985）
常量	−4.239	8.382	0.25	＞0.05	—

注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，S/D 为脐动脉收缩期最高血流速度（S）与舒张期最低血流速度（D）比值，AFI 为羊水指数，sFlt-1/PLGF 为可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值，CXCL12 为 CXC 类趋化因子配体 12，DD 为 D-二聚体

表 5　血清 sFlt-1/PLGF、CXCL 12 水平及联合检测对 EOSP 并发 FGR 风险预测价值

评估指标	*AUC* 值	敏感度	特异度	Youden 指数	诊断临界值
sFlt-1/PLGF	0.838	96.97	60.34	0.573	44.5
CXCL12	0.723	90.91	50.00	0.409	2 294 pg/ml
联合检测模型	0.865	78.79	82.76	0.616	−15.25

注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，sFlt-1/PLGF 为可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值，CXCL12 为 CXC 类趋化因子配体 12



注：FGR 为胎儿生长受限，EOSP 为早发型子痫前期，sFlt-1/PLGF 为可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值，CXCL12 为 CXC 类趋化因子配体 12

图 1　血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 联合检测对 EOSP 并发 FGR 风险的预测价值

3　讨论

子痫前期是产科常见疾病，发病率为 4%～ 8%，若不及时治疗，病情可能进展为子痫，严重威胁母婴安全[9]。EOSP 发病或确诊时间通常在孕 34 周前，甚至更早，这类患者围产期不良妊娠结局和母体并发症发生率显著升高，FGR 是该病常见的严重并发症之一，可能导致早产及远期不良预后[10]。

本研究结果显示，发病孕周、血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 和 DD 水平均为 EOSP 并发 FGR 影响因素，其中发病孕周及 CXCL12 为保护因素，血清 sFlt-1/PLGF 和 DD 水平为危险因素。（1）发病孕周对 EOSP 孕妇 FGR 风险的 *OR* 值为 0.589，提示患者 EOSP 发病时限每延后 1 周，其子代发生 FGR 的风险降低为原来的 0.589，与陈嵘等[11]学者的结果一致。其发病越早，胎盘血管重塑不足和灌注不良的程度越严重，导致胎盘功能不全，血管生成障碍，母体炎症和内皮损伤加重，胎盘血流减少和免疫调节异常等，进而影响胎儿营养和氧气供应，增加 FGR 风险。（2）sFlt-1/PLGF 比值在 EOSP 合并 FGR 组中显著升高，其预测 FGR 的 *AUC* 为 0.838，优于

CXCL12（*AUC* 0.723）。这一结果与 FIGO 指南推荐及既往研究高度一致[5]，进一步验证了 sFlt-1/PLGF 作为胎盘血管生成失衡标志物的核心价值。（3）血清 CXCL12 对 EOSP 孕妇 FGR 风险的 *OR* 为 0.998，提示患者血清 CXCL12 水平每升高 1 pg/ml，发生 FGR 风险降低为原来的 0.998。CXCL12 能结合 CXCR4/7，对胎盘滋养层细胞起到调节作用，如血管生成、细胞分化、迁移、侵袭、增殖等，在胎盘功能中起保护作用。因此 CXCL12 下调会抑制 CXCL12/CXCR4 及 CXCL12/CXCR7 信号通路形成，影响胎盘血管新生及滋养细胞活性，引起胎盘功能异常，致使母胎物质交流减少，增加 FGR 发生危险率[12]。（4）血清 DD 对 EOSP 孕妇 FGR 风险的 *OR* 为 2.312，提示患者该指标每升高 1 mg/L，FGR 发病风险提升为原来的 2.312 倍。DD 是重要的凝血指标，是机体纤维蛋白溶解增加的最易感标志物。它通过在各血管内皮表面形成沉积物，从而影响毛细血管血运。相关研究指出[13]，FGR 的发生与血浆 DD 体值异常之间存在明显的相关性，且 DD 升高的孕产妇其围产儿的死亡率也更高。本研究结果显示，EOSP 孕妇血清 sFlt-1/PLGF、CXCL12 和联合检测模型对 FGR 发病风险均具有良好预评估价值，且联合检测模型结合了回归模型各因子的优势，对 FGR 的预测效能优于单一指标。

综上所述，EOSP 孕妇血清分子生物学标志物对 FGR 发病具有良好的预评估价值，且联合检测预评估价值将进一步提高。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨正雪：实验操作、论文撰写；苏斯静：数据整理；高洁：统计学分析；梁辉标、许群：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] CLUVER C A, BERGMAN L, BERGKVIST J, et al. Impact of fetal growth restriction on pregnancy outcome in women undergoing expectant management for preterm pre-eclampsia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 62(5): 660-667.

[2] STEPAN H, GALINDO A, HUND M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2): 168-180.

[3] 李笑天, 孙路明, 赵扬玉, 等. 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.

[4] 钱璐,顾惠凤,杨伟慧,等.子痫前期并发胎儿生长受限的影响因素及其 Nomogram 预测模型建立[J].中华内分泌外科杂志,2024,18(3):434-439.

[5] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 13-22.

[6] LIU Y, ZHAO Q, ZHENG H W, et al. The role of CXCL12 in trophoblast invasion and spiral artery remodeling in preeclampsia[J]. Journal Reprod Immunol, 2021, 148: 103432.

[7] LIU R, WANG Y, ZHAO X, et al. CXCL12 promotes trophoblast cell migration and invasion via activation of the PI3K/AKT pathway in preeclampsia and fetal growth restriction[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(12): 10016-10027.

[8] NOMOTO M, KOTANI T, MIKI R, et al. Upregulation of ENDOU in cytotrophoblasts from placenta complicated with preeclampsia and fetal growth restriction[J]. J Clin Biochem Nutr, 2021, 69(3): 280-285.

[9] 栾珊珊, 卢佳丽, 王常宏, 等. 子痫前期孕妇甲状腺功能、血清 PLGF、HCT 与胎儿生长受限关系[J].中国计划生育学杂志,2023,31(9):2171-2175,2180.

[10] ROCHA G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality[J]. Minerva Pediatr, 2023, 75(1): 87-97.

[11] 陈嵘,林小红,黎云,等 .miR-221 和 TIMP2 在早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限患者血清和胎盘中的表达 [J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(8):1707-1710.

[12] 刘雅雯,赵群,郑皓文,等.子痫前期患者血清和胎盘组织中 CXC 型趋化因子配体 12 和人类软骨糖蛋白-39 的表达及意义 [J]. 实用临床医药杂志,2022,26(9):16-19,24.

[13] YUAN X S, GAO Y F, ZHANG M, et al. Association of maternal D-dimer level in late pregnancy with birth outcomes in a Chinese cohort[J]. Clin Chim Acta, 2020, 501: 258-263.

收稿日期：2025-05-09

（本文编辑：钟美春）