

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 05. 020

孕妇孕晚期血流动力学指标与胎盘功能的关系

廖文珺, 林巧玲, 郑秀珠

广东省惠州市惠东县人民医院妇产科, 广东惠州 516300

摘 要:目的 探讨孕妇孕晚期血流动力学指标与胎盘功能的关系。方法 前瞻性选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月于该院规律产检的 188 例孕晚期孕妇, 其中 95 例孕晚期胎盘功能正常[胎盘生长因子(PLGF) ≥ 100 pg/mL]的孕妇作为正常组, 93 例孕晚期胎盘功能不全(PLGF < 100 pg/mL)的孕妇作为异常组, 均行超声心动图检查测定孕妇的血流动力学指标, 并采集孕妇血液测定血清 PLGF 及可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)水平, 采用 Logistic 回归方程分析孕妇孕晚期血流动力学指标与胎盘功能的关系。结果 正常组的 PLGF、心率(HR)、心输出量(CO)高于异常组, sFlt-1、平均动脉压(MAP)、外周血管阻力(PVR)、子宫动脉搏动指数(UtA-PI)低于异常组($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示, sFlt-1($OR = 13.901, 95\%CI: 4.199 \sim 46.024$)、CO($OR = 0.449, 95\%CI: 0.266 \sim 0.759$)、PVR($OR = 1.008, 95\%CI: 1.005 \sim 1.011$)、UtA-PI($OR = 4.629, 95\%CI: 1.060 \sim 20.204$)是胎盘功能障碍的影响因素($P < 0.05$)。结论 血清 sFlt-1 及血流动力学指标 CO、PVR、UtA-PI 与胎盘功能有关, 在孕妇孕晚期胎盘功能检测中可增加 CO、PVR、UtA-PI 的检测。

关键词:孕晚期; 血流动力学; 胎盘功能; 血清胎盘生长因子; 外周血管阻力

中图分类号: R714.12

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)05-0653-04

The relationship between hemodynamic parameters and placental function in pregnant women during the third trimester

LIAO Wenjun, LIN Qiaoling, ZHENG Xiuzhu

Department of Obstetrics and Gynecology, Huidong County People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516300, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between hemodynamic parameters and placental function in pregnant women during the third trimester. **Methods** A prospective study was conducted on 188 pregnant women in third trimester who received regular antenatal examination in the hospital from January 2017 to January 2021, including 95 pregnant women with normal placental function [placental growth factor (PLGF) ≥ 100 pg/mL] as the normal group, 93 pregnant women with placental insufficiency (PLGF < 100 pg/mL) as abnormal group. Echocardiography was performed to measure hemodynamics in pregnant women, serum PLGF and soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) levels were measured in pregnant women. Logistic regression analysis was used to analyse the relationship between hemodynamic parameters and placental function in pregnant women during the third trimester. **Results** PLGF, heart rate (HR) and cardiac output (CO) in normal group were higher than those in abnormal group, sFlt-1, mean arterial pressure (MAP), peripheral vascular resistance (PVR) and mean uterine artery index (UtA-PI) were lower than those in abnormal group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that sFlt-1($OR = 13.901, 95\%CI: 4.199 \sim 46.024$), CO($OR = 0.449, 95\%CI: 0.266 \sim 0.759$), PVR($OR = 1.008, 95\%CI: 1.005 \sim 1.011$), UtA-PI($OR = 4.629, 95\%CI: 1.060 \sim 20.204$) were the influencing factors of placental dysfunction ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum sFlt-1 and hemodynamic parameters CO, PVR, UtA-PI are related to placental function, and the detection of CO, PVR, UtA-PI can be added to the detection of placental function in the third trimester.

Key words: third trimester; hemodynamics; placental function; serum placental growth factor; peripheral vascular resistance

健康孕妇的血管血容量与心输出量(CO)随着孕 周的增加而增加, 子宫动脉的阻力会逐渐降低, 形成

作者简介: 廖文珺, 女, 副主任医师, 主要从事妇产科相关研究。

本文引用格式: 廖文珺, 林巧玲, 郑秀珠. 孕妇孕晚期血流动力学指标与胎盘功能的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 653-656.

子宫胎盘低阻力循环,母体表现为血压与外周血管阻力(PVR)降低^[1],以保证胎盘与胎儿的血供。孕妇在孕晚期,胎儿对营养物质的需求逐渐增大,胎盘所需的血流灌注增加,母体的身体负荷逐渐加重。相关研究认为,血流动力学异常改变会导致胎盘功能障碍^[2]。有学者通过重复测定平均动脉压(MAP)和血清胎盘生长因子(PLGF)以预测先兆子痫^[3-4],而子痫是妊娠期高血压的并发症之一,其发生也与胎盘功能异常有关;母体的子宫动脉搏动指数(UtA-PI)上升及 PLGF 降低、可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)水平上升与胎盘功能障碍有关^[5],上述研究表明血流动力学的改变会影响胎盘功能,但暂不清楚母体的哪些血流动力学指标变化会影响胎盘功能。为探讨孕妇孕晚期的血流动力学指标与胎盘功能的关系,本研究纳入了接受规律产检的 188 例孕晚期孕妇作为研究对象,以探讨母体血流动力学改变对胎盘功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过本院伦理委员会批准后,选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月于本院规律产检的 188 例孕晚期孕妇作为研究对象,其中 95 例孕晚期胎盘功能正常(PLGF $\geq$ 100 pg/mL)的孕妇作为正常组,93 例孕晚期胎盘功能不全(PLGF $<$ 100 pg/mL)的孕妇作为异常组。纳入标准:(1)均为单胎妊娠;(2)孕周 35~37 周;(3)无妊娠期合并症(如糖尿病、高血压、甲状腺功能亢进或减退);(4)无红斑狼疮;(5)无肾脏疾病;(6)检查依从性良好;(7)签署知情同意书。排除标准:(1)慢性高血压;(2)先兆子痫;(3)合并哮喘;(4)合并心脑血管疾病;(5)胎儿生长受限;(6)合并慢性感染;(7)胎儿染色体异常。孕妇的一般资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 调查并记录孕妇的年龄、孕周、是否吸烟、体质量、受孕方法(包括自然受孕或应用促排卵药物)、是否为经产妇、胎次。

1.2.2 血流动力学 由有经验的超声心动图专家应用荷兰 Canon Aplio I900 扫描仪测定两组孕妇的血流动力学指标,在胸部后方放置 4 个双表面电极,让孕妇休息 15 min 后保持直立坐姿,以消除主动脉下腔静脉压迫对母体 CO 的影响,获得标准胸骨旁与心尖视图,每分钟记录 5 次,用 5 个周期的平均值评估心脏各参数,记录 CO,CO=每搏量(SV) $\times$ 心率(HR),并测量 UtA-PI、HR、MAP、PVR,PVR=80 $\times$ MAP/CO。

1.2.3 胎盘功能 (1)标本采集与处理:采集孕妇的空腹静脉血液 2 mL,用离心机以 3 000 r/min 的速度常温离心 20 min,分离血清,保存于一 80 $^{\circ}$ C。(2)PL-

GF 测定:取血清标本使用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,应用 Alere Triage 的仪器和配套试剂检测血清中的 PLGF,检测操作严格按照试剂盒说明书进行。步骤如下:①校准。使用仪器配套的校准卡片校准仪器,当检测停止提示 Pass 即为校准合格;校准手动单道移液器,同时设定里程为 250 μ L;②加样。使用移液器取 250 μ L 待检测血清加入 PLGF 测试卡;③测定。输入待检测序号,将 PLGF 测试板置于仪器中,即开始进行 PLGF 水平检测,15~20 min 可获知定量结果。(3)sFlt-1 测定:血清标本采用 ELISA 进行检测,使用上海瑞番生物科技有限公司提供的试剂盒及 Thermo 热电 FC 酶标仪进行检测,操作严格按照试剂盒说明书进行。操作步骤包括加样、加酶及温育、洗涤、显色、终止。用酶标仪测定在 450 nm 波长各孔的吸光度(A)值,绘制标准曲线,计算待测标本的水平。所有标本检测均由同 1 人进行。

1.3 观察指标 (1)临床资料:包括一般资料、胎盘功能(PLGF、sFlt-1)、母体血流动力学参数(HR、MAP、CO、PVR、UtA-PI);(2)分析孕妇胎盘功能障碍的危险因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归进行危险因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较 正常组 PLGF、HR、CO 水平高于异常组,sFlt-1、MAP、PVR、UtA-PI 水平低于异常组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床资料对比 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

临床资料	正常组 ($n=95$)	异常组 ($n=93$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	28.48 $\pm$ 5.71	29.62 $\pm$ 5.89	1.347	0.180
孕周(周)	36.31 $\pm$ 0.55	36.44 $\pm$ 0.51	1.681	0.094
吸烟人数	16(16.84)	18(19.35)	0.200	0.654
体重(kg)	68.53 $\pm$ 4.28	67.69 $\pm$ 4.42	1.323	0.187
受孕方法				
自然受孕	82(86.32)	79(84.95)	0.072	0.789
应用促排卵药物	13(13.68)	14(15.05)		
经产妇	47(49.47)	45(48.39)	0.023	0.879
胎次(次)	1.58 $\pm$ 0.42	1.53 $\pm$ 0.39	0.846	0.399
PLGF(pg/mL)	132.63 $\pm$ 12.40	89.50 $\pm$ 8.41	27.963	<0.001
sFlt-1(pg/mL)	0.95 $\pm$ 0.29	1.17 $\pm$ 0.30	5.111	<0.001

续表 1 两组患者的临床资料对比 $[\bar{x} \pm s/n(\%)]$

临床资料	正常组 (n=95)	异常组 (n=93)	χ^2/t	P
HR(bpm)	85.49±6.91	83.17±8.77	2.012	0.046
MAP(mm Hg)	90.25±11.17	94.66±9.21	2.956	0.004
CO(L/min)	5.23±0.74	4.79±0.82	3.860	<0.001
PVR(dynes/s)	1 401.09±122.88	1 560.38±154.35	7.818	<0.001
UtA-PI	0.88±0.24	0.98±0.29	2.573	0.011

2.2 影响胎盘功能的 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析显示, sFlt-1($OR=13.901, 95\%CI: 4.199 \sim 46.024$)、CO($OR=0.449, 95\%CI: 0.266 \sim 0.759$)、PVR($OR=1.008, 95\%CI: 1.005 \sim 1.011$)、UtA-PI($OR=4.629, 95\%CI: 1.060 \sim 20.204$)是胎盘功能障碍的影响因素($P<0.05$), 见表 2。

表 2 影响胎盘功能的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
sFlt-1	2.632	0.611	18.567	<0.001	13.901	4.199~46.024
HR	-0.049	0.025	2.759	0.053	0.952	0.906~1.001
MAP	0.032	0.020	2.545	0.111	1.033	0.993~1.075
CO	-0.800	0.268	8.929	0.003	0.449	0.266~0.759
PVR	0.008	0.002	29.741	<0.001	1.008	1.005~1.011
UtA-PI	1.532	0.752	4.153	0.042	4.629	1.060~20.204

3 讨 论

已有研究证实, 孕妇血流动力学改变会引起胎盘功能受损, 并导致相关并发症, 如妊娠期高血压, 因母体的血压升高, 子宫动脉对胎盘的血液供应减少, 胎盘的血管发育不良, 阻断了胎盘血管的重铸过程, 进而引起子痫、死胎等情况^[6-7]。ANDRIETTI 等^[8]、HERRAIZ 等^[9]通过检测孕妇的 MAP、PLGF 和 sFlt-1/PLGF 以预测先兆子痫, 而子痫是胎盘功能受损相关并发症; VALINO 等^[10]在胎盘素受损、胎儿低氧血症导致死产的妊娠案例中观察到 UtA-PI、sFlt-1 水平升高、血清 PIGF 水平降低, 均提示孕妇血流动力学与胎盘功能密切相关, 但对于其中具体的相关性尚不明确。

本研究结果显示, 血清 sFlt-1、CO、PVR 及 UtA-PI 与胎盘功能有关。考虑原因为胎儿在子宫中的发育需依靠胎盘从母体获取营养, 且胎盘还会产生多种激素以维持妊娠, 孕晚期孕妇在胎盘激素的作用下, 胎盘滋养细胞侵入子宫肌层内螺旋动脉逐渐增多, 使得子宫血管管径扩张且无弹性, 子宫动脉的阻力会逐渐降低, 形成子宫胎盘低阻力循环, 维持足够的胎盘血流灌注, 母体表现为 CO 增加、MAP 与 PVR 降低^[11-12]。孕晚期孕妇的身体负荷加重, 心血管功能发

生了潜在的异常改变, 容易发生血管痉挛, 血流量减少。而母体的 CO 下降, 则需通过母体 PVR 的增加来缓冲, 以维持母体动脉血压, 使得 MAP、UtA-PI 升高, 导致子宫动脉对胎盘血流灌注减少, 胎儿脐动脉阻力升高, 子宫动脉向胎盘输送氧气的减少与胎盘血管阻力的增加相匹配, 胎盘血流供应和氧合减少, 阻断了血管的重铸过程^[13-15], 引起胎盘功能异常, 滋养层细胞生成减少, 血清 PLGF 水平降低, sFlt-1 水平升高。UMAPATHY 等^[16]认为 MAP 升高、胎盘缺氧引起的血管内皮损伤为 sFlt-1 大量升高的主要诱因之一, 且整个妊娠期血压升高的人群有着较高水平的 sFlt-1 及 sFlt-1/PLGF。

此外, 也有研究表示, PLGF、sFlt-1 也可影响孕妇的血流动力学。sFlt-1 由滋养细胞分泌, 主要表达于胎盘合体滋养细胞和绒毛毛细血管内皮细胞的细胞膜或胞质中, 其可拮抗血管生成; PLGF 的功能是调节滋养层细胞与内皮功能, 促进新生血管生成, 其血清水平可用于判断胎盘合体滋养层细胞存在的供氧压力^[17-18]。胎盘的供血和氧合减少时, 滋养层细胞生成减少, 血清 PLGF 水平降低, sFlt-1 水平升高。PLGF 也是一种强效的动脉血管舒张剂, 可参与妊娠期血管张力的调节, 血管紧张素(Ang)Ⅱ可使得微动脉、静脉收缩, 血压增高, 而 PLGF 通过减弱血管对 Ang Ⅱ的反应以降低血压^[19-20]。sFlt-1 与血管内皮生长因子(VEGF)结合, 拮抗 VEGF 促进血管增殖、成形的功能, 诱导内皮功能障碍, 减少血管生成, 并使得 VEGF 不能磷酸化一氧化氮合酶(NOS)中的 Ser1177, 从而抑制 NOS 激活, 阻碍 NOS 依赖的血管舒张, 间接影响血管舒张^[21]。sFlt-1 可减弱 PLGF 的作用, 导致血管张力失调, 引起孕妇血压升高, CO 下降^[22], 提示胎盘功能与孕妇的血流动力学可互相影响。

综上所述, 血清 sFlt-1 及血流动力学指标 CO、PVR、UtA-PI 与胎盘功能有关, 在孕妇孕晚期胎盘功能检测中可增加 CO、PVR、UtA-PI 的检测。本研究不足之处在于: 因胎盘成熟度是直接评价胎盘功能的指标, 而本研究未观察孕妇的血流动力学变化是否会影响胎盘的成熟度, 另外, 未观察血流动力学与胎儿体重和妊娠结局的关系。在更深入的研究中, 可探讨血流动力学与胎儿体重和妊娠结局的关系。

参考文献

- [1] LING H Z, JARA P G, BISQUERA A, et al. Effect of race on longitudinal central hemodynamics in pregnancy [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(1): 37-43.
- [2] SPRADLEY F T. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy

- and preeclampsia[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(3):476-487.
- [3] TAN M Y, SYNGELAKI A, POON L C, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2):186-195.
- [4] CHAEMSAITHONG P, POOH R K, ZHENG M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(6):650-650.
- [5] STEPAN H, HUND M, ANDRACZEK T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia; the angiogenic-placental syndrome[J]. *Hypertension*, 2020, 75(4):918-926.
- [6] SHERRELL H, DUNN L, CLIFTON V, et al. Systematic review of maternal placental growth factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 225:26-34.
- [7] TURBEVILLE H R, SASSER J M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(6):1315-1326.
- [8] ANDRIETTI S, CARLUCCI S, WRIGHT A, et al. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(2):221-227.
- [9] HERRAIZ I, SIMÓN E, GÓMEZ-ARRIAGA P I, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: a prospective cohort study[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 13:279-285.
- [10] VALIÑO N, GIUNTA G, GALLO D M, et al. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(2):194-202.
- [11] QU H, KHALIL R A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(3):H661-H681.
- [12] PANAITESCU A, CIOBANU A, SYNGELAKI A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(4):501-506.
- [13] GARCIA-GONZALEZ C, ABDEL-AZIM S, GALEVA S, et al. Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35–37 weeks of gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6):604.
- [14] TAY J, MASINI G, MCENIERY C M, et al. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(1):96.
- [15] VANGRIEKEN P, REMELS A H V, AL-NASIRY S, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(12):1361-1374.
- [16] UMAPATHY A, CHAMLEY L W, JAMES J L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2):105-117.
- [17] SASAGAWA T, NAGAMATSU T, MORITA K, et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , mediates hypoxia-induced up-regulation of Flt-1 gene expression in placental trophoblasts[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17375.
- [18] ESPINOZA J, BETANCOURT A, BELFORT M A, et al. Placental growth factor blunts uterine artery responses to angiotensin II[J]. *BJOG*, 2019, 126(8):1058-1064.
- [19] PAN P, FU H, ZHANG L, et al. Angiotensin II upregulates the expression of placental growth factor in human vascular endothelial cells and smooth muscle cells[J]. *BMC Cell Biol*, 2010, 11(1):36.
- [20] LANKHORST S, DANSER A H, VAN DEN MEIRACKER A H. Endothelin-1 and antiangiogenesis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(3):230-234.
- [21] GUERBY P, TASTA O, SWIADER A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia[J]. *Redox Biol*, 2021, 40(5):101861.
- [22] GIBBONE E, WRIGHT A, VALLENAS CAMPOS R, et al. Maternal cardiac function at 19–23 weeks' gestation in prediction of pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 57(5):739-747.

(收稿日期:2021-06-15 修回日期:2021-11-03)