

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.009

病理妊娠专题

sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及早诊价值

韩燕媚, 符免艾, 王文芳, 付彬彬

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(821MS0847)

作者单位: 570203 海口市妇幼保健院医学遗传科(韩燕媚、王文芳、付彬彬), 生殖医学中心(符免艾)

通信作者: 韩燕媚, E-mail: hanyanmei669@163.com

【摘要】目的 分析可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1)、胎盘生长因子 (PLGF)、sFlt-1/PLGF 在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及其对早期稽留流产的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月海口市妇幼保健院就诊或体检异常的早期孕妇 200 例作为研究组,另选取同期医院产检的健康孕妇 200 例作为对照组,研究组孕妇持续跟踪监测至孕 12 周,根据其早期稽留流产发生情况分为未流产亚组 171 例和流产亚组 29 例。比较孕妇血清 β -HCG、孕酮、sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 变化,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 单独及三者联合对早期稽留流产的诊断价值。**结果** 研究组血清 β -HCG、孕酮、PLGF 水平低于对照组, sFlt-1、sFlt-1/PLGF 值高于对照组 ($t/P = 31.993 / < 0.001, 2.906 / 0.004, 21.297 / < 0.001, 11.444 / < 0.001, 22.599 / < 0.001$)。研究组 200 例孕妇中早期稽留流产 29 例(14.50%);流产亚组入院、确诊时血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 高于未流产亚组入院及孕 12 周时(sFlt-1: $t/P = 1.980 / 0.049, 4.487 / < 0.001$; sFlt-1/PLGF: $t/P = 2.876 / 0.004, 6.756 / < 0.001$), 流产亚组入院、确诊时 PLGF 低于未流产亚组入院及孕 12 周时($t/P = 2.012 / 0.046, 7.691 / < 0.001$);流产亚组孕妇入院时、确诊时、清宫前血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 呈上升趋势,清宫 3 d 后显著下降($F/P = 21.503 / < 0.001, 16.400 / < 0.001$), 而血清 PLGF 呈下降趋势($F/P = 42.184 / < 0.001$)。ROC 曲线结果显示,血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 及三者联合诊断早期稽留流产的 AUC 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873,三者联合诊断价值更高,但差异无统计学意义($Z/P = 1.593 / 0.111, 0.241 / 0.810, 0.121 / 0.904$)。**结论** 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化,可用于早期稽留流产的早期诊断。

【关键词】 稽留流产;可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1;胎盘生长因子;诊断**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A

Changes of sFlt-1, PLGF and their ratios in peripheral blood of pregnant women with early missed abortion and their early diagnostic value Han Yanmei*, Fu Mianai, Wang Wenfang, Fu Binbin. * Department of Medical Genetics, Haikou Hospital of Maternal and Child Health, Hainan Province, Haikou 570203, China

Corresponding author: Han Yanmei, E-mail: hanyanmei669@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hainan Province(821MS0847)

Funding program: Natural Science Foundation of Hainan Province(821MS0847)

【Abstract】 Objective To analyze the changes of soluble fms like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PLGF) and their ratios in the peripheral blood of pregnant women with early missed abortion and their diagnostic value for early missed abortion. **Methods** From June 2021 to June 2022, 200 early pregnant women with abnormal medical genetics or physical examination in Haikou Maternal and Child Health Care Institute were selected as the study group, and 200 healthy pregnant women with prenatal examination in the same hospital were selected as the control group. The pregnant women in the study group were continuously monitored until 12 weeks of pregnancy, and were divided into 171 non abortion subgroups and 29 abortion subgroups according to the occurrence of early missed abortion. Compare the changes of maternal serum β -HCG, progesterone, sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF. The diagnostic value of serum sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF alone or in combination for early missed abortion was analyzed by the subject's work characteristic curve (ROC). **Results** The levels of study group serum β -HCG, progesterone and PLGF were lower than those in the control group, and the values of sFlt-1 and sFlt-1/PLGF were higher than those in the control group ($t/P = 31.993 / < 0.001, 2.906 / 0.004, 21.297 / < 0.001, 11.444 / < 0.001, 22.599 / < 0.001$). 29 (14.50%) of the 200 pregnant women in the study group had early missed abortion. Serum sFlt-1 and

sFlt-1/PLGF at admission and diagnosis of abortion subgroup were higher than those of non-abortion subgroup at admission and 12 weeks of pregnancy (sFlt-1: $t/P = 1.980/0.049, 4.487 / < 0.001$; sFlt-1/PLGF: $t/P = 2.876/0.004, 6.756 / < 0.001$), and PLGF at admission and diagnosis of abortion subgroup was lower than those of non-abortion subgroup at admission and 12 weeks of pregnancy ($t/P = 2.012/0.046, 7.691 / < 0.001$). In the abortion subgroup, the serum sFlt-1 and sFlt-1/PLGF showed an upward trend at the time of admission, diagnosis and before uterine clearance, and decreased significantly 3 days after uterine clearance ($F/P = 21.503 / < 0.001, 16.400 / < 0.001$), while the serum PLGF showed a downward trend ($F/P = 42.184 / < 0.001$). ROC curve results showed that the AUC of serum sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF and their combination in diagnosing early missed abortion were 0.755, 0.858, 0.866 and 0.873, respectively. The combined diagnostic value of the three was higher, but the difference was not statistically significant ($Z/P = 1.593/0.111, 0.241/0.810, 0.121/0.904$). **Conclusion** Serum sFlt-1, PLGF and their ratios showed dynamic changes before and after the diagnosis of early missed abortion and the curettage, which can be used for the early diagnosis of early missed abortion.

【Key words】 Missed abortion; Soluble fms like tyrosine kinase-1; Placental growth factor; Diagnosis

稽留流产孕妇胎儿确切的死亡时间往往难以确定,若胎儿稽留时间过长,可能会导致母体出现凝血功能障碍,造成严重出血,威胁母体生命安全^[1]。目前,临床上尚无明确的检查手段可反映稽留流产发生前或发生初期的实际情况,很难达到早发现与早治疗的目的^[2]。而有研究指出,胎盘发育完全与否在维持正常妊娠过程中具有重要作用,胎盘缺陷可能导致母胎物质及能量交换出现异常,引发妊娠终止,导致稽留流产的发生^[3]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase, sFlt-1) 可抑制内皮细胞的增殖及血管生成效应,导致胎盘绒毛血管发育不良,影响胎盘正常功能^[4]。胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 可调节滋养层细胞及内皮细胞功能,促进新生血管形成^[5]。因此,现分析血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及早期诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月海口市妇幼保健院就诊或体检异常的早期孕妇 200 例作为研究组,其中出现早期稽留流产 29 例 (14.50%) 作为流产亚组,未出现者 171 例作为未流产亚组。另选取同期于医院进行产检的健康孕妇 200 例作为对照组。研究组孕妇年龄 23 ~ 34 [26 (24, 28)] 岁;孕周 6 ~ 10 [8 (8, 9)] 周;孕前月经情况:正常 178 例,异常 22 例;孕次 1 ~ 4 [2 (2, 3)] 次;产次 0 ~ 2 [1 (0, 1)] 次;家族遗传史:糖尿病 42 例,高血压 51 例,高脂血症 57 例。对照组孕妇年龄 22 ~ 34 [26 (24, 28)] 岁;孕周 6 ~ 11 [8 (8, 8)] 周;孕前月经情况:正常 184 例,异常 16 例;孕次 1 ~ 4 [2 (2, 3)] 次;产次 0 ~ 2 [1 (0, 1)] 次;家族遗传史:糖尿病 39 例,高血压 45 例,高脂血症 52 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 [2020

(015) 号], 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 < 35 岁;②自然受孕,超声检查显示孕囊、胎芽或胎心与孕期相符;③有轻微阴道出血或腹部疼痛现象;④配合后续的追踪访问。(2) 排除标准:①就诊时孕周 ≥ 12 周;②患有恶性肿瘤;③存在染色体、生殖器官异常;④妊娠期间服用过保胎药;⑤孕前存在高血压、糖尿病病史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 sFlt-1、PLGF 检测:对照组于产检时,未流产亚组于初次入组及孕 12 周时,流产亚组孕妇于入院时、确诊为稽留流产时及清宫前、清宫后 3 d 时,分别采集肘静脉血 5 ml,离心留取血清待测。以酶联免疫法检测血清 sFlt-1、PLGF 水平,试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司,并计算 sFlt-1/PLGF 值。

1.3.2 血清雌激素检测:上述血清以胶体金法检测 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG) 水平,试剂盒购自英科新创 (厦门) 科技股份有限公司;以化学发光法检测孕酮水平,试剂盒购自深圳市卓润生物科技有限公司。

1.4 早期稽留流产诊断方法^[6] 对研究组孕妇持续跟踪监测至孕 12 周,观察其稽留流产发生情况。稽留流产诊断标准为:阴道不规则出血,宫颈口未开,子宫较停经周数小,质地不软;B 型超声确认无胎心音,胎心音监测超过 24 h 确认。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,组内多时点比较采用 F 检验,两两比较采用 q 检验;偏态分布计量资料采用 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 sFlt-1、PLGF 及雌激素指标比较 入院时研究组血清 β -HCG、孕酮、PLGF 水平低于对照组, 血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 不同亚组血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 流产亚组入院、确诊时血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平分别高于未流产亚组入院及孕 12 周时, PLGF 低于未流产亚组入院及孕 12 周时, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

表 2 流产亚组与未流产亚组血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of sFlt-1, PLGF and their ratios between a-abortion subgroup and non abortion subgroup

组别	时间	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1/PLGF
未流产亚组	入院时	12.81 \pm 1.81	17.57 \pm 2.70	0.75 \pm 0.15
	($n = 171$) 孕 12 周时	11.94 \pm 1.73	18.64 \pm 2.06	0.65 \pm 0.13
流产亚组	入院时	13.55 \pm 2.16	16.50 \pm 2.27	0.83 \pm 0.15
	($n = 29$) 确诊时	14.18 \pm 2.61	15.34 \pm 2.55	0.95 \pm 0.23
t/P	未流产亚组内值	4.858/ <0.001	4.126/ <0.001	6.727/ <0.001
t/P	流产亚组内值	0.866/ 0.394	1.712/ 0.098	2.009/ 0.054
t/P	入院时组间值	1.980/ 0.049	2.012/ 0.046	2.876/ 0.004
t/P	住院期组间值	4.487/ <0.001	7.691/ <0.001	6.756/ <0.001

2.3 流产亚组不同时点血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 流产亚组孕妇入院时、确诊时、清宫前血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 呈上升趋势, 清宫 3 d 后下降, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 而血清 PLGF 呈下降趋势, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产的诊断价值 将研究组孕妇早期稽留流产情况作为状态变量(1 = 流产, 0 = 未流产), 确诊或孕 12 周时的血清 sFlt-1、PLGF 及其比值作为检验变量, 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值诊断早期稽留

流产的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873, 三者联合诊断较各指标单独检测价值更高, 但差异无统计学意义 ($Z/P = 1.593/0.111, 0.241/0.810, 0.121/0.904$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 sFlt-1、PLGF 对早期稽留流产的诊断价值

Tab. 4 Diagnostic value of serum sFlt-1 and PLGF in early missed abortion

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
sFlt-1	12.845 $\mu\text{g/L}$	0.755	0.935 ~ 0.874	0.690	0.743	0.433
PLGF	17.075 $\mu\text{g/L}$	0.858	0.767 ~ 0.948	0.862	0.655	0.517
sFlt-1/PLGF	0.710	0.866	0.788 ~ 0.944	0.862	0.702	0.564
三者联合	—	0.873	0.790 ~ 0.956	0.828	0.830	0.658

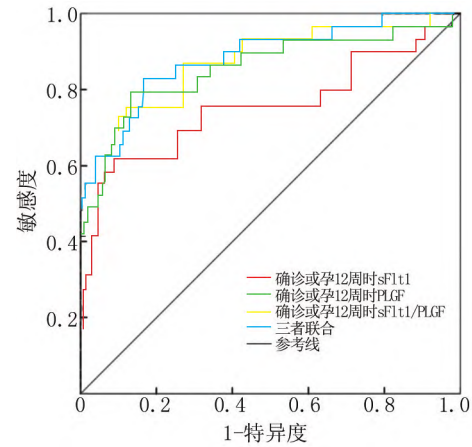


图 1 血清 sFlt-1、PLGF 对早期稽留流产诊断的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum sFlt-1 and PLGF in diagnosis of early missed abortion

3 讨论

稽留流产是一种比较特殊的流产类型, 主要病因包括母体因素、胚胎因素、环境因素等, 可引发弥散性血管内凝血、激发感染等并发症, 严重者还会影响后期正常妊娠, 给孕妇的身体及心理均带来了严重的不良影响^[7]。相关研究指出, 育龄期女性稽留流产发生率为 13.4%, 且呈逐年增加趋势^[8]。本研究 200 例异常

表 1 对照组与研究组血清 sFlt-1、PLGF 及雌激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum sFlt-1, PLGF and estrogen indicators between the control group and the study group

组别	例数	β -HCG (U/L)	孕酮 (nmol/L)	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1/PLGF
对照组	200	11.75 \pm 1.12	75.36 \pm 10.16	9.30 \pm 1.51	20.36 \pm 2.47	0.46 \pm 0.10
研究组	200	8.23 \pm 1.07	72.59 \pm 8.85	12.92 \pm 1.88	17.41 \pm 2.67	0.76 \pm 0.15
t 值		31.993	2.906	21.297	11.444	22.599
P 值		<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 流产亚组不同时点血清 sFlt-1、PLGF 及其比值变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of serum sFlt-1, PLGF and their ratios at different time points in abortion subgroups

项 目	入院时	确诊时	清宫前	清宫后 3 d	F 值	P 值
sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	13.55 \pm 2.16	14.18 \pm 2.61	16.38 \pm 2.23 ^{ab}	11.46 \pm 2.17 ^{abc}	21.503	<0.001
PLGF ($\mu\text{g/L}$)	16.50 \pm 2.27	15.34 \pm 2.55	13.19 \pm 2.04 ^{ab}	10.35 \pm 1.85 ^{abc}	42.184	<0.001
sFlt-1/PLGF	0.83 \pm 0.15	0.95 \pm 0.23 ^a	1.28 \pm 0.29 ^{ab}	1.15 \pm 0.36 ^{ab}	16.400	<0.001

注:与入院时比较,^a $P < 0.05$;与确诊时比较,^b $P < 0.05$;与清宫前比较,^c $P < 0.05$

孕妇早期稽留流产发生率为 14.50%,略高于上述研究结果,分析原因可能为本研究所纳入的 200 例孕妇均存在一定轻微阴道出血或腹部疼痛等异常现象有关。由此可见,稽留流产发生率较高,临床需及早发现并治疗,对于降低母体所受到的伤害,改善孕妇预后具有重要意义。

sFlt-1 是胎盘血管生长的重要调节因子,与血管内皮生长因子具有较高的亲和力,可负向调节血管内皮生长因子诱导的胎盘新生血管的形成^[9]。PLGF 是一种分泌性二聚体糖蛋白,其与血管内皮生长因子高度同源,能促进胎盘血管生长,保证胎儿正常生长发育^[10]。由此可见,sFlt-1、PLGF 与胎盘功能密切,而胎盘功能对于胚胎正常生长发育及稽留流产的发生具有重要影响。本研究结果显示,研究组入院时血清 PLGF 水平低于对照组,sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平高于对照组,证实上述猜测,提示血清 sFlt-1、PLGF 及其比值与早期稽留流产的发生密切相关。

本研究对存在异常状况的研究组孕妇进行持续跟踪监测发现,早期稽留流产孕妇确诊前血清 PLGF 异常降低,sFlt-1 异常升高,且在孕妇确诊、清宫前后呈动态变化。分析原因可能为,血清 sFlt-1 作为血管内皮生长因子的特异性受体,其水平异常升高时可与大量的血管内皮生长因子进行竞争性结合,阻断其信号传导,抑制胎盘血管的形成,从而导致胎盘功能出现异常,无法进行正常的母体物质及养分交换,最终导致胚胎停止发育,引发稽留流产^[11]。另外,sFlt-1 水平过高时还能刺激一氧化氮的合成,抑制滋养细胞的分裂与分化,导致绒毛血管发育不良,胎盘绒毛浅着床,进而导致子宫—胎盘循环障碍,使胚胎得不到足够的血液供应,影响胚胎正常生长发育,增加稽留流产发生风险,且当血清 sFlt-1 水平呈明显上升趋势时孕妇稽留流产发生风险更高^[12]。而相关研究指出,sFlt-1 在稽留流产孕妇滋养细胞中呈现高表达^[13]。当清宫结束后,胚胎及胎盘组织被清除干净,胚胎外的滋养细胞有所减少,滋养细胞中的 sFlt-1 也会随之减少,因此血清 sFlt-1 水平显著下降。PLGF 可刺激脐静脉内皮细胞与微血管内皮细胞的迁移与增生,并能通过激活应激

活化蛋白激酶信号传导途径的方式抑制滋养细胞凋亡,促进胚胎正常发育^[14]。当血清 PLGF 水平异常降低时,可能会导致脐静脉与胎盘血管出现异常,并会导致滋养细胞快速凋亡,从而影响胚胎发育,增加稽留流产发生风险^[15]。随着胎盘及胚胎组织被清除,由合体滋养层细胞合成的 PLGF 也会随之减少,因此,血清 PLGF 也会逐渐降低至妊娠前的低水平状态。

Dröge 等^[16]研究指出,血清 sFlt-1、PLGF 之间可相互作用、相互协调、相互制约,二者水平及比例失调或导致病理性妊娠。本研究结果还发现,sFlt-1/PLGF 在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化。分析原因在于,sFlt-1/PLGF 值异常升高时提示 sFlt-1 所占比例增大,PLGF 所占比例减小,胎盘血管产生受抑制程度较重,血管生成数量较少,可能会影响胎盘正常功能,导致胚胎发育出现异常,进而导致稽留流产情况的发生^[17]。另外,sFlt-1 占比异常升高还会增加滋养细胞自发性凋亡率,而滋养细胞的凋亡会减少 PLGF 的分泌,进一步减少 PLGF 所占比例,影响胎盘血管生成,降低母胎血管转换,进而形成恶性循环,影响胎盘功能,增加稽留流产发生风险。

最后,本研究将血清 sFlt-1、PLGF 及其比值用于早期稽留流产的早期诊断中,ROC 曲线结果显示,血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 单独及三者联合诊断早期稽留流产的 AUC 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873,均有一定诊断价值,提示血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产具有一定诊断价值,临床可据此建立稽留流产的预警体系,可能为稽留流产的早诊早治提供有利价值,对促进母体健康具有积极意义。

综上所述,血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化,可用于早期稽留流产的诊断中。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩燕娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;符免艾:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王文芳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;付彬彬:进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Yang Y, Wu J, Wang X, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 as a potential biomarker for missed abortion in humans [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4): 1040-1049. DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2021. 05. 098.
- [2] Suwanwongse K, Shabarek N. Missed abortion presented with worsening hyperemesis gravidarum [J]. *Cureus*, 2020, 12(4): 7499. DOI: 10.7759/cureus. 7499.
- [3] 石紫云, 张颖, 折开娥, 等. HIF-1 α /VEGF 在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其与微血管密度的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(7): 1230-1235. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2020. 07. 006.
- Shi ZY, Zhang Y, Zhe KE, et al. Expression of HIF-1 α /VEGF in villosous tissue of missed abortion patients and its relationship with microvessel density [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(7): 1230-1235. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2020. 07. 006.
- [4] Wewers TM, Schulz A, Nolte I, et al. Circulating soluble Fms-like tyrosine kinase in renal diseases other than preeclampsia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 1853-1863. DOI: 10.1681/ASN. 2020111579.
- [5] Hirashima C, Ohkuchi A, Sasaki K, et al. Low placental growth factor levels and high soluble endoglin levels at 26-31 weeks of gestation precede light placenta with and without relatively heavy infant, respectively: A retrospective cohort study [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(3): 1040-1051. DOI: 10.1111/jog. 14636.
- [6] 中华医学会计划生育学分会. 早期妊娠稽留流产围手术期检查及优生检查建议专家共识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(12): 1168-1171. DOI: 10.19538/j.fk2020120111.
- Family Planning Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative examination and eugenic examination of missed abortion in early pregnancy [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2020, 36(12): 1168-1171. DOI: 10.19538/j.fk2020120111.
- [7] Allameh Z, Goharian M, Eslamian M. Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 151(2): 214-218. DOI: 10.1002/ijgo. 13326.
- [8] 韩杰霞, 孙欣, 黄明莉, 等. 妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达与稽留流产的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(4): 654-658. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2021. 04. 011.
- Han JX, Sun X, Huang ML, et al. Correlation analysis between the expression of CD146 and HGF in pregnancy tissues and missed abortion [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2021, 21(4): 654-658. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2021. 04. 011.
- [9] Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, et al. Performance of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of ≥ 85 for ruling in preeclampsia within 4 weeks [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3): 322-323. DOI: 10.1016/j.ajog. 2020. 11. 007.
- [10] Faraji A, Akbarzadeh-Jahromi M, Bahrami S, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(5): 900-905. DOI: 10.1080/01443615. 2021. 1955337.
- [11] 谢素娟, 肖迪, 罗欣, 等. sFlt-1, IGFBP-3, PAPP-A 在稽留流产中的表达及意义 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(1): 17-21. DOI: 10.11659/jjssx. 05E019041.
- Xie SJ, Xiao D, Luo X, et al. Expression and significance of sFlt-1, IGFBP-3, PAPP-A in missed abortion [J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 2020, 29(1): 17-21. DOI: 10.11659/jjssx. 05E019041.
- [12] 胡文峰, 黄秀敏, 梁辉声. 血清 HMGB1, sCD40L, PIGF, sFlt-1 预测子痫前期价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12): 2683-2687. DOI: 10.3969/j.issn. 1004-8189. 2021. 12. 043.
- Hu WF, Huang XM, Liang HS. Value of serum HMGB1, sCD40L, PIGF, sFlt-1 in predicting preeclampsia [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2021, 29(12): 2683-2687. DOI: 10.3969/j.issn. 1004-8189. 2021. 12. 043.
- [13] 何宜静, 欧琼, 李婷, 等. 过表达 NDRG1 通过调控 VEGF/sFlt-1 轴增强缺氧条件下滋养细胞的促血管形成能力 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(5): 745-750. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2020. 05. 018.
- He YJ, Ou Q, Li T, et al. Overexpression of NDRG1 enhances the angiogenic ability of trophoblast cells under hypoxic conditions by regulating the VEGF/sFlt-1 axis [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(5): 745-750. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2020. 05. 018.
- [14] 顾红梅, 柴晓文. 胎盘生长因子对妊娠影响的研究进展 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2020, 43(2): 166-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20191110-00215.
- Gu HM, Chai XW. Research progress on the effect of placental growth factor on pregnancy [J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2020, 43(2): 166-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20191110-00215.
- [15] 刘兆敏, 蒲元林, 吴慧捷, 等. 不同孕期胎盘生长因子和血管内皮生长因子水平与胎儿生长受限发生风险的关联分析 [J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(5): 333-338. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-4194. 2020. 05. 011.
- Liu ZM, Pu YL, Wu HJ, et al. Association analysis of placental growth factor and vascular endothelial growth factor levels with the risk of fetal growth restriction during different pregnancy [J]. *Journal of Fujian Medical University*, 2020, 54(5): 333-338. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-4194. 2020. 05. 011.
- [16] Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1)/PIGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: A real-world study [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 461-471. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 120. 15146.
- [17] 赵晨隆, 刘晓巍, 刘静, 等. 血清 sFlt-1/PIGF 比值与围产儿结局的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(12): 2035-2039. DOI: 10.11748/bjmy.issn. 1006-1703. 2020. 12. 004.
- Zhao SL, Liu XW, Liu J, et al. Relationship between serum sFlt-1/PIGF ratio and perinatal outcomes [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(12): 2035-2039. DOI: 10.11748/bjmy.issn. 1006-1703. 2020. 12. 004.

(收稿日期: 2022-10-10)