

血管生成标记物水平对孕早期先兆流产患者妊娠结局的评估价值

姜芹^a, 王君^a, 袁明圆^b, 高承香^b

山东省青岛市胶州中心医院 a. 检验科, b. 妇产科, 山东 青岛 266300

【摘要】 目的 探讨血清血管生成标记物可溶性内皮因子(sEng)、神经轴突导向因子-1(Netrin-1)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)/胎盘生长因子(PlGF)比值对孕早期先兆流产患者妊娠结局的评估价值。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月我院收治的 128 例先兆流产患者(先兆流产组)和 128 例正常妊娠孕妇(正常妊娠组)。先兆流产组接受保胎治疗,根据保胎治疗后的妊娠结局将其分为妊娠成功组(87 例)和妊娠失败组(41 例)。检测并对比两组血清 sEng、Netrin-1 水平及 sFlt-1/PlGF 比值;采用多因素 Logistic 回归分析先兆流产患者保胎治疗后妊娠失败的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独及联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局的预测价值。**结果** 相较于正常妊娠组,先兆流产组血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值更高,Netrin-1 水平更低($P<0.05$)。妊娠失败组血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值高于妊娠成功组,血清 Netrin-1 水平低于妊娠成功组($P<0.05$)。血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值升高是孕早期先兆流产患者妊娠结局失败的危险因素,而血清 Netrin-1、雌二醇(E2)水平升高为保护因素($P<0.05$)。血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独检测预测孕早期先兆流产患者妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.801、0.748、0.786,联合检测预测的 AUC 为 0.909,高于各指标单独预测($Z=2.427, 3.337, 2.536, P<0.05$)。**结论** 孕早期先兆流产患者血清血管生成标记物 sEng 水平和 sFlt-1/PlGF 比值升高,血清 Netrin-1 水平降低,与患者保胎治疗后妊娠失败密切相关,三指标联合检测在预测先兆流产患者保胎治疗后妊娠结局方面具有较高的价值。

【关键词】 孕早期;先兆流产;可溶性内皮因子;神经轴突导向因子-1;可溶性血管内皮生长因子受体 1/胎盘生长因子比值;妊娠结局;评估价值

【中图分类号】 R714.21

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0164-05

The value of angiogenesis marker levels in evaluating pregnancy outcomes in patients with threatened abortion in early pregnancy JIANG Qin^a, WANG Jun^a, YUANG Ming-yuan^b, GAO Cheng-xiang^b a. Department of Clinical Laboratory, b. Department of Obstetrics and Gynecology, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, China

【Corresponding author】 GAO Cheng-xiang

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum angiogenesis markers such as soluble endothelial factor (sEng), nerve axon guidance factor-1 (Netrin-1), soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1)/placental growth factor (PlGF) ratio in evaluating the pregnancy outcome of patients with threatened abortion in early pregnancy. **Methods** One hundred and twenty-eight threatened abortion patients (threatened abortion group) admitted to our hospital from March 2020 to March 2023 were selected. Another 128 normal pregnant women (normal pregnancy group) at the same period were also selected. The threatened abortion group was treated with tocolytic therapy. Patients in the threatened abortion group were divided into a successful pregnancy group ($n=87$) and a failed pregnancy group ($n=41$) according to the pregnancy outcome after tocolytic therapy. The levels of serum sEng and Netrin-1 and sFlt-1/PlGF ratio were detected and compared between the two groups. The influencing factors of pregnancy failure after tocolytic therapy in the threatened abortion patients were analyzed by using multivariate logistic regression analysis. The predictive value of serum sEng, Netrin-1, sFlt-1/PlGF ratio alone and combined detection on pregnancy outcome in threatened abortion patients in early pregnancy were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Compared with the normal pregnancy group, the serum sEng level and sFlt-1/PlGF ratio in the threatened abortion group were higher, and the Netrin-1 level was lower ($P<0.05$). The serum sEng level and sFlt-1/PlGF ratio in the failed pregnancy group were higher than those in the successful pregnancy group, and the serum Netrin-1 level was lower than that in the successful pregnancy group ($P<0.05$). Increased serum sEng level and sFlt-1/PlGF ratio were risk factors for pregnancy outcome failure in threatened abortion patients in early pregnancy, and increased serum Netrin-1 and Estradiol (E2) level was protective factor ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum sEng, Netrin-1 and sFlt-1/PlGF ratio in predicting the pregnancy outcome of threatened abortion patients in early pregnancy was 0.801, 0.748 and 0.786, respectively. The AUC predicted by combined detection was 0.909, which was higher than each index alone ($Z=2.427, 3.337, 2.536, P<0.05$). **Conclusions** Serum angiogenesis marker sEng level and sFlt-1/PlGF ratio are increased in threatened abortion patients in early pregnancy while serum Netrin-1 level is decreased. These indicators are closely related to the failure of pregnancy after tocolytic therapy. The combined detection of three indexes has high value in predicting the pregnancy outcome of threatened abortion patients after tocolytic therapy.

【Key words】 Early pregnancy; Threatened abortion; Pregnancy outcome; sEng; Netrin-1; sFlt-1/PlGF ratio; Evaluation value

先兆流产是自然流产发展的一个早期阶段,主要发生在妊娠早期。通过休息和保胎治疗,部分患

者的临床症状可以得到缓解,继续维持正常妊娠。然而,也有部分患者在治疗后症状加重,最终导致自然流产^[1,2]。因此,研究与先兆流产保胎治疗效果相关的预测指标对于指导临床治疗、提高保胎成功率具有重要意义。血管内皮功能指标已被证实能够预测子痫前期孕妇的流产风险,在妊娠过程中,胎盘血管发育异常可能导致胎盘血管重塑障碍,进而影响母胎界面的氧气和营养物质交换,限制胎儿的生长发育,增加流产风险^[3,4]。可溶性内皮因子(sEng)、神经轴突导向因子-1(Netrin-1)和可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)/胎盘生长因子(PlGF)比值均与血管生成和内皮功能密切相关。sEng 是一种由活化内皮细胞分泌的蛋白多糖,其过表达可能导致血管内皮细胞损伤^[5]。研究表明,复发性流产患者血清中 sEng 水平较高,且 sEng 水平可用于预测妊娠结局^[6]。Netrin-1 是一种具有促血管生成、抗凋亡和抗炎特性的轴突引导分子,其在早期妊娠稽留流产患者中降低,与流产发生密切相关^[7,8]。sFlt-1/PlGF 比值反映了抗血管生成和促血管生成之间的平衡状态,被认为是子痫前期患者不良妊娠结局的潜在指标,并且可以预测早期流产风

险^[9]。已有研究证实,早期稽留流产孕妇外周血 sFlt-1/PlGF 比值高于正常妊娠孕妇,sFlt-1/PlGF 比值可预测早期流产风险^[10]。本研究拟分析血清血管生成标记物 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值对孕早期先兆流产患者妊娠结局的评估价值,以期对孕早期先兆流产患者妊娠结局的评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月我院收治的 128 例先兆流产患者(先兆流产组)。纳入标准:①符合先兆流产相关诊断标准^[11];②孕周 ≤ 12 周;③单胎妊娠;④临床资料完整,年龄 20~40 周岁。排除标准:①入院前已确诊为难免流产或稽留流产者;②合并异位妊娠、宫颈出血性疾病;③合并妊娠期早期并发症,如妊娠剧吐;④合并生殖器官畸形、卵巢肿瘤等器质性病变患者;⑤由遗传、免疫、感染等其他原因引起的流产。另选取同期于我院产检健康的 128 例正常妊娠孕妇(正常妊娠组),两组年龄、孕周、孕前体质量指数(BMI)、既往流产史比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究已获得我院伦理委员会批准。

表 1 先兆流产组和正常妊娠组基线资料比较

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕前 BMI(kg/m ²)	既往流产史[n(%)]
先兆流产组	128	29.88 $\pm$ 2.69	7.20 $\pm$ 1.19	22.21 $\pm$ 1.73	19(14.84)
正常妊娠组	128	29.71 $\pm$ 2.49	7.32 $\pm$ 1.26	22.29 $\pm$ 1.85	13(10.16)
统计量		$t=0.525$	$t=-0.783$	$t=-0.357$	$\chi^2=1.286$
P		0.600	0.434	0.721	0.257

1.2 方法 于先兆流产患者保胎治疗前(正常妊娠孕妇产检时)采集静脉血 3 ml,注入干燥试管,室温静置 2 h 左右,待出现血清与血细胞沉淀分层后,取上层透明液体离心 5 min 后(离心速率 3000 rpm,离心半径 10 cm)获得血清样本,应用酶联免疫吸附试验法检测血清 sEng(检测试剂盒购自加拿大 Biomatik 公司)、Netrin-1(检测试剂盒购自加拿大 Biomatik 公司)、sFlt-1(检测试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司)、PlGF(检测试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司)水平,并计算 sFlt-1/PlGF 比值,检测仪器为 Varioskan LUX 酶标仪(美国赛默飞世尔科技有限公司)。

1.3 保胎治疗及分组 先兆流产患者接受保胎治疗,包括一般治疗(适当休息,减少活动量,补充营养物质)和药物治疗,药物服用方法:地屈孕酮片

(Abbott Biologicals BV,国药准字 HJ20170221)口服,20 mg/次,2 次/天,维生素 E 胶囊(海南制药有限公司,国药准字 H46020390)口服,100 mg/次,2 次/天。治疗期间密切监测患者性激素水平等指标的变化情况以及胎儿的状况。若保胎失败,则立即停药;若保胎成功,在症状消退后,逐步减少药物剂量。疗效评估标准^[12]:①保胎失败:患者经治疗后腹痛加剧,阴道出血量增加,妊娠反应消失,B 超显示胎心异常、胚胎停止发育。②保胎成功:经治疗后腰酸、腹痛等症状缓解或消失,阴道出血停止,胎心搏动正常,并维持至妊娠 12 周。根据妊娠结局将先兆流产患者分为妊娠成功组和妊娠失败组。

1.4 观察指标 ①收集患者临床资料,包括年龄、孕周、孕前 BMI、既往流产史、贫血、白细胞计数、血红蛋白、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)、雌二醇(E2)、孕酮(P)等。②比较先兆流产组和正常妊娠组、妊娠成功组和妊娠失败组血清 sEng、Netrin-1 水平及 sFlt-1/PlGF 比值。③比较妊娠成功组和妊娠

【基金项目】山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:20204110308)

【通讯作者】高承香

失败组临床资料,分析孕早期先兆流产患者保胎治疗后妊娠结局失败的影响因素。④分析血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独及联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局的预测价值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 28.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析先兆流产患者保胎治疗后妊娠失败的影响因素;受

试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独及联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 先兆流产组和正常妊娠组血清 sEng、Netrin-1 水平及 sFlt-1/PlGF 比值比较 相较于正常妊娠组,先兆流产组血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值更高,Netrin-1 水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 先兆流产组和正常妊娠组血清 sEng、Netrin-1 水平及 sFlt-1/PlGF 比较

组别	例数	sEng(ng/ml)	Netrin-1(pg/ml)	sFlt-1/PlGF
先兆流产组	128	5.30±1.26	80.34±15.43	15.43±4.15
正常妊娠组	128	2.30±0.45	150.32±34.09	12.03±2.69
<i>t</i>		25.368	-21.158	7.778
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 正常妊娠组、妊娠成功组和妊娠失败组血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值比较 128 例先兆流产患者经保胎治疗后,妊娠失败 41 例,将其纳入妊娠失败组($n=41$);妊娠成功 87 例,将其纳入妊娠

成功组($n=87$)。妊娠失败组血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值高于妊娠成功组,血清 Netrin-1 水平低于妊娠成功组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 正常妊娠组、妊娠成功组和妊娠失败组血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比较

组别	例数	sEng(ng/ml)	Netrin-1(pg/ml)	sFlt-1/PlGF 比值
正常妊娠组	128	2.30±0.45	150.32±34.09	12.03±2.69
妊娠失败组	41	5.93±1.41*	76.35±10.19*	16.98±4.01*
妊娠成功组	87	5.00±1.26**	82.22±14.95**	14.70±3.93**
<i>F</i>		313.558	232.618	38.725
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

* 与正常妊娠组比较, $P<0.05$;#与妊娠失败组比较, $P<0.05$

2.3 妊娠成功组和妊娠失败组临床资料比较 妊娠失败组血清 β -hCG、E2、P 水平低于妊娠成功组

($P<0.05$)。两组其它临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 妊娠成功组和妊娠失败组临床资料比较 [$n(\%)$]

项目	妊娠失败组($n=41$)	妊娠成功组($n=87$)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	29.83±2.18	29.91±2.43	<i>t</i> =0.179	0.858
孕周(周)	7.21±2.03	7.19±2.15	<i>t</i> =0.050	0.960
孕前 BMI(kg/m ²)	22.35±1.65	22.14±1.51	<i>t</i> =0.713	0.477
既往流产史[$n(\%)$]	7(17.07)	12(13.79)	$\chi^2=0.237$	0.626
贫血[$n(\%)$]	5(12.20)	8(9.20)	$\chi^2=0.275$	0.600
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.35±2.13	8.13±2.09	<i>t</i> =0.552	0.582
血红蛋白(g/L)	115.35±18.46	118.35±20.11	<i>t</i> =0.808	0.421
β -hCG(U/L)	1732.05±306.79	3042.54±543.85	<i>t</i> =-14.370	<0.001
E2(pg/ml)	625.26±110.45	998.65±239.77	<i>t</i> =-9.493	<0.001
P(ng/ml)	31.42±6.58	47.38±12.51	<i>t</i> =-7.673	<0.001

2.4 孕早期先兆流产患者妊娠结局失败的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 sEng 水平、sFlt-1/PlGF 比值升高是孕早期先兆流产患者妊娠结局失败的危险因素,而血清

Netrin-1、E2 水平升高则为保护因素($P<0.05$)。见表 5。

2.5 血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独及联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局的预测

价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值单独检测预测孕早期先兆流产患者妊娠结局的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.801、

0.748、0.786,联合检测预测的 AUC 为 0.909,高于各指标单独预测 ($Z = 2.427$ 、 3.337 、 2.536 , $P < 0.05$)。见表 6 和图 1。

表 5 孕早期先兆流产患者妊娠结局失败的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数项	7.352	3.462	4.509	0.001	-	
sEng 升高	0.721	0.311	5.374	<0.001	2.056	1.118 ~ 3.783
Netrin-1 升高	-0.509	0.277	4.387	0.002	0.601	0.373 ~ 0.868
sFlt-1/PlGF 比值升高	0.412	0.136	9.177	<0.001	1.509	1.157 ~ 1.971
E2 升高	-0.792	0.328	5.830	<0.001	0.452	0.238 ~ 0.861

表 6 血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 单独及联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局的预测价值

指标	AUC	95% CI	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
sEng	0.801	0.697 ~ 0.847	5.41 ng/ml	78.05	81.61	0.597
Netrin-1	0.748	0.663 ~ 0.820	79.15 pg/ml	68.29	85.06	0.534
sFlt-1/PlGF	0.786	0.704 ~ 0.853	15.84	73.17	83.91	0.571
联合	0.909	0.845 ~ 0.953	-	97.56	80.46	0.780

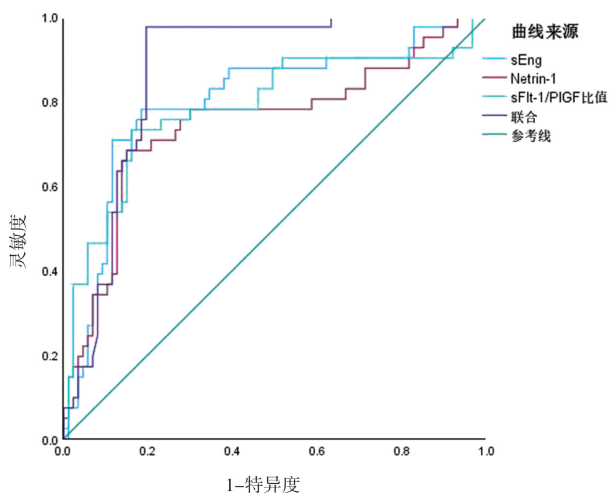


图 1 血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PlGF 比值预测孕早期先兆流产患者妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

早期先兆流产作为妊娠期常见的并发症,尽管多数患者在进行积极的保胎治疗后症状得到缓解,但仍有部分患者在治疗后症状加重,甚至引发流产^[13]。研究表明^[3],血管生成减少和内皮细胞功能障碍是影响妊娠结局的关键因素。

sEng 是一种跨膜糖蛋白,在内皮细胞中的高表达水平可抑制血管内皮细胞的迁移、增殖和血管生成,与血管损伤和内皮功能障碍紧密相关^[14]。母体血液中 sEng 水平的升高可能对血管功能造成损害,增加不良妊娠结局的风险^[15]。本研究结果显示,先兆流产组血清 sEng 水平高于正常妊娠组,妊娠失败组血清 sEng 水平高于妊娠成功组,高水平 sEng 是孕早期先兆流产患者保胎治疗后妊娠失败的危险因素,提示 sEng 水平升高可能与孕早期先兆流产患者的妊娠失败风险增加有关。进一步分析其机制,sEng 的过表达可能激活核转录因子- κ B 信号通路,

并上调白细胞介素-6 的表达,从而诱导血管内皮的炎症反应和损伤^[16]。这种炎症和损伤可能导致广泛的内皮功能障碍,破坏血管内稳态,减少胎盘的灌注。胎盘灌注的减少会影响胎儿的血氧供应,进而增加妊娠失败的风险^[17]。

Netrin-1 是一种分泌型层粘连蛋白样蛋白,能够促进一氧化氮的产生,推动血管内皮细胞的迁移和增殖,诱导血管再生,并抑制炎症反应与细胞凋亡^[18]。相关研究显示,妊娠早期发生稽留流产患者血清 Netrin-1 水平低于早期人工流产和正常妊娠孕妇,且是稽留流产发生的危险因素^[19]。本研究结果显示,先兆流产组血清 Netrin-1 水平低于正常妊娠组,低水平 Netrin-1 是妊娠失败的危险因素,提示 Netrin-1 表达缺失可能导致孕早期先兆流产患者保胎治疗后妊娠失败。相关研究显示,Netrin-1 通过与其受体-不协调同源基因 5B 结合,能够诱导血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,从而促进内皮细胞的增殖、迁移和存活,确保血管系统的正常发育,推动血管生成和血管网络的扩张^[20]。若胎盘绒毛组织中 Netrin-1 的表达缺失,可能会抑制 VEGF 的表达,导致绒毛血管生成障碍,进而引发流产^[21]。

sFlt-1/PlGF 比值是评估妊娠相关血管健康状况的重要指标。研究指出,sFlt-1/PlGF 比值的增高与先兆子痫产妇不良围产结果的预测相关,且在评估包括流产在内的不良妊娠结局中显示出较好的诊断价值^[22]。本研究结果显示,先兆流产组 sFlt-1/PlGF 比值高于正常妊娠组,sFlt-1/PlGF 比值增高是孕早期先兆流产患者妊娠失败的危险因素。分析其机制,sFlt-1 作为抗血管生成分子,在母体循环血液中的增加可能抑制 VEGF 和 PlGF 的表达,阻碍血管内皮的正常功能和胎盘血管网络的形成。这种

阻碍影响了子宫动脉的血流灌注,最终导致胎盘缺血缺氧,抑制胚胎的发育和生长,增加了妊娠失败的风险^[23]。PIGF 参与调节血管通透性,这对于胎盘的发育和功能至关重要,PIGF 的表达缺失阻碍胎儿和母体之间的营养和气体交换,从而导致患者妊娠失败风险增加^[24]。

ROC 曲线分析结果显示,血清 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PIGF 比值联合检测对孕早期先兆流产患者妊娠结局失败的预测效能更高,表明 sEng、Netrin-1、sFlt-1/PIGF 比值可能作为孕早期先兆流产患者妊娠结局的潜在标志物。多因素 Logistic 回归分析进一步揭示,高 E2 水平是孕早期先兆流产患者妊娠结局的保护因素。E2 水平的降低可能导致子宫内膜过薄,从而影响胚胎的着床和发育,增加患者妊娠失败风险。另有研究显示,E2 可促使黄体细胞类固醇生成,增加黄体细胞中的脂滴体积,维持黄体细胞形态和功能,有利于胚胎植入和生长^[25]。相反,E2 缺乏则会影响黄体细胞功能和胚胎发育,最终导致妊娠失败。

综上,孕早期先兆流产患者血清血管生成标记物 sEng 水平和 sFlt-1/PIGF 比值升高,血清 Netrin-1 水平降低,与患者保胎治疗后妊娠失败密切相关,三指标联合检测在预测先兆流产患者保胎治疗后妊娠结局方面具有较高的价值。

【参考文献】

- [1] Devall AJ, Papadopolou A, Podsek M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4):CD013792.
- [2] 陈爱兰, 曾小变, 罗婕妤. 先兆流产早期血清 Hey、TPOAb、TGAb 水平的变化及其预后分析[J]. *海南医学*, 2021, 32(7): 864-867.
- [3] 王宝菊, 黄明莉, 刘骥, 等. 血管生长异常与流产的关系研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(5):960-962, 953.
- [4] 崔静, 朱俊美, 张燕. 血管内皮功能指标与子病前期严重程度关系及对孕妇流产预测效能研究[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(5):608-612.
- [5] Haarmann A, Vollmuth C, Kollikowski AM, et al. Vasoactive Soluble Endoglin: A Novel Biomarker Indicative of Reperfusion after Cerebral Large-Vessel Occlusion[J]. *Cells*, 2023, 12(2):288.
- [6] 喻龙凤, 洪海柳, 郎冰凝. 血清可溶性内皮糖蛋白水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性[J]. *中国性科学*, 2024, 33(6):95-98.
- [7] Prieto CP, Ortiz MC, Villanueva A, et al. Netrin-1 acts as a non-canonical angiogenic factor produced by human Wharton's jelly mesenchymal stem cells (WJ-MSC)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):43.
- [8] 庄文珂, 何晓英, 王蓓颖. 血清 Netrin-1、Vitronectin 诊断早期妊娠稽留流产价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(10): 2499-2502, 2505.
- [9] Pluta K, Januszek M, Ziuzia-Januszek L, et al. sFlt-1/PIGF ratio as a predictor of preeclampsia in COVID-19 pregnant patients[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1):94.
- [10] 韩燕媚, 符免艾, 王文芳, 等. 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[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2):161-165.
- [11] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:305-315.
- [12] 贾菁. 保胎治疗在早期先兆流产治疗中的疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(27):4237-4239.
- [13] 苑春红, 于娟娟, 于洋洋. 基于 LCA 法分析不同维生素 D 水平早期先兆流产孕妇保胎结局的影响因素分布特征[J]. *中国性科学*, 2024, 33(4):61-65.
- [14] Cui D, Zhang S, Zhao Y, et al. Disturbance of gut microbiota aggravates the inflammatory response and damages the vascular endothelial function in patients with preeclampsia[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(9):4662-4670.
- [15] 魏亮, 李小花, 刘阿庆. 子宫螺旋动脉血流指数和 sEng、sFlt-1 联合预测复发性流产的研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2023, 15(1):34-36.
- [16] Varejckova M, Gallardo-Vara E, Vicen M, et al. Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF- κ B and IL-6 in cultured human endothelial cells[J]. *Life Sci*, 2017, 45, (14): 52-60.
- [17] Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14):7569.
- [18] Luo ML, Zhu JW, Gao XM. Netrin-1 promotes the vasculogenic capacity of human adipose-derived stem cells[J]. *Cell Tissue Bank*, 2023, 24(2):357-367.
- [19] 张小敏, 李冰, 王申. 孕早期稽留流产发生影响因素及血清 Netrin-1、PLGF 的预测价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(12):2812-2815, 2820.
- [20] Li N, Zhang X, Zhai J, et al. Isoflurane and Netrin-1 combination therapy enhances angiogenesis and neurological recovery by improving the expression of HIF-1 α -Netrin-1-UNC5B/VEGF cascade to attenuate cerebral ischemia injury[J]. *Exp Neurol*, 2022, 64(6):114028.
- [21] Imaging CMM. Retracted: Expression and Relationship of Netrin-1, DCC, UNC5B, and VEGF in Villous Tissues of Patients with Delayed Abortion[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2023, 18(4):9762507.
- [22] 郭晓霞, 林喧, 张春雨, 等. PIGF、sFlt-1、sFlt-1/PIGF 值对妊娠结局的预测价值分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2022, 14(2):41-46.
- [23] Lian X, Zhong Y, Zhou Y, et al. Discussion on the evaluation of the therapeutic efficacy of uterine artery blood flow parameters and serum PLGF and sFlt-1 in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1):119.
- [24] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(2):168-180.
- [25] Wang Z, Li Y, Andersen CL, et al. Exogenous estrogen partially rescues progesterone deficiency and autophagosome enlargement in Mcoln1 mouse model with lysosomal storage disorder[J]. *Reprod Dev Med*, 2024, 8(4):197-205.

(收稿日期:2024-12-23;修回日期:2025-03-13)

(本文编辑:彭羽)