

血清血管生成素样蛋白水平与子痫前期孕妇产螺旋动脉超声参数及胎盘微血管密度的关系研究

于运萍^{1a}, 赵媛媛^{1a}, 刘贵梅^{1a}, 张强^{1b}, 鲍兴²

1. 河北省邯郸市中心医院 a. 产一科, b. 超声医学科, 河北 邯郸 056000; 2. 河北省石家庄市妇幼保健院产前诊断分中心, 河北 石家庄 050000

【摘要】目的 探讨血清血管生成素样蛋白(ANGPTL)2、ANGPTL3 及 ANGPTL4 水平与子痫前期(PE)孕妇产螺旋动脉超声参数及胎盘微血管密度(MVD)的关系。**方法** 选取 2021 年 11 月至 2024 年 11 月我院收治的 156 例 PE 患者(观察组)和 156 例正常妊娠孕妇(健康孕妇组)。检测并比较两组血清 ANGPTL2、ANGPTL3 及 ANGPTL4 水平、子宫螺旋动脉超声参数[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期与舒张期流速比(S/D)]及蜕膜/绒毛 MVD。根据病情程度将 PE 患者分为非重度 PE 组(94 例)和重度 PE 组(62 例),比较非重度和重度 PE 组血清 ANGPTL2、ANGPTL3 及 ANGPTL4 水平、PI、RI、S/D 及 MVD。采用 Pearson 检验分析血清 ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4 水平与子宫螺旋动脉超声参数及胎盘 MVD 的相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 水平单独或联合检测对重度 PE 的预测效能。**结果** 观察组的血清 ANGPTL2、ANGPTL3 水平高于健康孕妇组,ANGPTL4 表达水平低于健康孕妇组($P < 0.05$)。相比健康孕妇组,观察组 PI、RI、S/D 显著升高,蜕膜和绒毛 MVD 显著降低($P < 0.05$)。相比非重度 PE 组,重度 PE 组血清 ANGPTL2、ANGPTL3 显著升高,血清 ANGPTL4 显著降低($P < 0.05$);PI、RI 和 S/D 显著升高,蜕膜和绒毛 MVD 显著降低($P < 0.05$)。Pearson 检验显示,PE 患者血清 ANGPTL2、ANGPTL3 与 PI、RI、S/D 呈正相关($P < 0.05$),与蜕膜和绒毛 MVD 呈负相关($P < 0.05$);血清 ANGPTL4 与 PI、RI、S/D 呈负相关($P < 0.05$),与蜕膜和绒毛 MVD 呈正相关($P < 0.05$)。ROC 分析显示,血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 三项联合预测重度 PE 的曲线下面积(AUC)为 0.887,灵敏度为 82.68%,特异度为 87.86%。**结论** PE 患者血清 ANGPTL2 和 ANGPTL3 高表达、ANGPTL4 低表达与 PE 病情加重、子宫螺旋动脉超声参数异常及胎盘 MVD 降低有关。

【关键词】 血管生成素样蛋白;子痫前期;子宫螺旋动脉;超声;微血管密度

【中图分类号】 R714.24 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)03-0149-06

Study on the relationship between the serum angiopoietin-like protein levels and the uterine spiral artery ultrasound parameters and placental microvascular density in pregnant women with preeclampsia YU Yun-ping^{1a}, ZHAO Yuan-yuan^{1a}, LIU Gui-mei^{1a}, ZHANG Qiang^{1b}, BAO Xing² 1a. The First Department of Obstetrics, 1b. Department of Ultrasound Medicine, Handan Central Hospital, Handan 056006, China; 2. Prenatal Diagnosis Sub-center, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, China

【Corresponding author】 ZHANG Qiang

【Abstract】Objective To explore the relationship between the serum levels of angiopoietin-like protein (ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4) and the uterine spiral artery ultrasound parameters and placental microvessel density (MVD) in pregnant women with preeclampsia (PE). **Methods** One hundred and fifty-six PE patients admitted to our hospital from November 2021 to November 2024 were selected as an observation group. Another 156 normal pregnant women were selected as a healthy pregnant women group during the

- [13] Hee JW, Jung HL, HyeWon O, et al. Perineural dexamethasone reduces rebound pain after ropivacaine single injection interscalene block for arthroscopic shoulder surgery: a randomized controlled trial[J]. Regional Anesth Pain Med, 2021, 46(11):965-970.
- [14] Devrajan G, Chhabra HP, Guria S, et al. Comparison of intravenous with perineural dexamethasone for ultrasound-guided erector spinae plane block in patients undergoing modified radical mastectomy-A randomized control trial[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2025, 41(2):357-362.
- [15] Keiichiro M, Mika S, Hiroshi B, et al. neuronal nitric oxide synthase suppression confers the prolonged analgesic effect of sciatic nerve block with perineural dexamethasone in postoperative pain model mice[J]. J Pain, 2022, 23(10):1765-1778.
- [16] 曹雪, 聂永祯. 罗哌卡因复合不同佐剂行竖脊肌平面阻滞的研

究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(3):304-307.

- [17] Zhigang R, Elena B, Benjamin G, et al. Glucocorticoids regulate lipid mediator networks by reciprocal modulation of 15-lipoxygenase isoforms affecting inflammation resolution[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(35):e2302070120-e2302070120.
- [18] Aidan M, RuRong J. the similar and distinct roles of satellite glial cells and spinal astrocytes in neuropathic pain[J]. Cells, 2023, 12(6):965-965.
- [19] Bary GS, Bailey JG, Sardinha J, et al. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery[J]. British Journal of Anaesthesia, 2021, 126(4):862-871.

(收稿日期:2025-11-05;修回日期:2026-02-20)

(本文编辑:侯晓林)

same period. Serum levels of ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4, uterine spiral artery ultrasound parameters such as pulsatility index (PI), resistance index (RI) and systolic and diastolic velocity ratio (S/D) and decidual/villous MVD were measured and compared between the two groups. The PE patients were divided into a non-severe PE group ($n=94$) and a severe PE group ($n=62$) according to the severity of the disease. Serum levels of ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4, PI, RI, S/D and MVD were compared between the two PE groups. The correlation between the serum levels of ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4 and the uterine spiral artery ultrasound parameters and placental MVD were analyzed by Pearson test. ROC curve was used to analyze the predictive effect of serum levels of ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4 alone or combined on the severity of PE. **Results** Serum levels of ANGPTL2 and ANGPTL3 in the observation group were higher than those in the healthy pregnant women group, and ANGPTL4 levels was lower than that in the healthy pregnant women group ($P<0.05$). Compared with healthy pregnant women group, the PI, RI and S/D in the observation group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the healthy pregnant women group, decidual and villous MVD in the observation group was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the non-severe PE group, the serum ANGPTL2 and ANGPTL3 in the severe PE group were significantly increased ($P<0.05$), and the serum ANGPTL4 was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the non-severe PE group, PI, RI and S/D in the severe PE group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the non-severe PE group, decidual and villous MVD of the severe PE group was significantly decreased ($P<0.05$). Pearson test showed that serum ANGPTL2 and ANGPTL3 in the PE patients were positively correlated with PI, RI and S/D ($P<0.05$), and negatively correlated with decidual and villous MVD ($P<0.05$). Serum ANGPTL4 was negatively correlated with PI, RI and S/D ($P<0.05$), and positively correlated with decidual and villous MVD ($P<0.05$). ROC analysis showed that the area under curve (AUC) of serum ANGPTL2, ANGPTL3 and ANGPTL4 combined to predict the severity of PE was 0.887. The sensitivity was 82.68%. The specificity was 87.86%. **Conclusions**

The high expression of serum ANGPTL2 and ANGPTL3 and the low expression of ANGPTL4 in PE patients are relate to the aggravation of PE, the abnormality of uterine spiral artery ultrasound parameters and the decrease of placental MVD.

【Key words】 ANGPTL; Preeclampsia; Uterine spiral artery ultrasound parameters; Ultrasound; Microvessel density

子痫前期(PE)是妊娠期特有的一种多系统进展性疾病,PE为孕妇在妊娠20周后新发高血压以及蛋白尿,可导致严重的母婴并发症^[1,2]。PE由遗传、孕妇、胎盘、胎儿等多因素共同作用引起,研究认为胎盘血流灌注减少是PE的关键性病理特征,而胎盘血流灌注主要来源于子宫螺旋动脉,子宫螺旋动脉血流异常将导致胎盘血流灌注不足,引起胎盘缺氧/缺血,炎性介质释放,血管内皮受损,血管痉挛,而影响胎盘血管网形成,不利于胎儿生长发育^[3]。血管生成素样蛋白(ANGPTL)属于分泌性糖蛋白,参与血管结构、功能维持以及新生血管形成、微血管重建等过程,近年来在PE发生发展中的作用受到广泛关注^[4]。ANGPTL2由493个氨基酸组成,其水平稳定对组织稳态和血管生成有益,ANGPTL2过度表达则会导致慢性炎症及血管内皮损伤,与多种血管病变相关^[5,6]。ANGPTL3蛋白的结构包括C末端纤维蛋白原样结构域和N末端卷曲结构域,具有脂质代谢调控、炎症调节、血管生成等功能,该蛋白还可通过与膜受体整合素 $\alpha v\beta 3$ 结合而诱导血管生成^[7,8]。ANGPTL4首次克隆于人和老鼠胚胎互补脱氧核糖核酸(cDNA)中,邓仁生等^[9]报道ANGPTL4可通过调节体内的糖脂代谢,减轻炎症,缓解血管内皮受损,阻止动脉粥样硬化诱发的全身血管病变,ANGPTL4还可促进内皮细胞在低氧环境下的增殖、

黏附、迁移及血管腔形成,减少内皮细胞的凋亡^[10]。推测ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4可能参与调控了PE孕妇的血管生成。本研究探讨血清ANGPTL2、ANGPTL3及ANGPTL4水平与PE孕妇子宫螺旋动脉超声参数及胎盘微血管密度(MVD)的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年11月至2024年11月我院收治156例PE患者(观察组),纳入标准:①PE诊断标准符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[11],均为早发型(孕周 <34 周);②自然受孕且单胎;③首次确诊,年龄18周岁及以上;④病历资料齐全且签署知情同意书。排除标准:①伴慢性高血压等心血管疾病以及糖尿病等代谢性疾病;②肝、心、肾、脑、肺等重要器官病变;③伴双向情感障碍、抑郁症等精神疾病;④合并肿瘤疾病、全身感染性疾病、凝血功能障碍;⑤复发性自然流产或胎儿畸形、生殖器官畸形;⑥近期应用过降压药;⑦不配合检查,且有PE家族遗传史。另选取同期156例正常妊娠孕妇纳入健康孕妇组,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经我院医学伦理委员会审批[伦(审)K202110-12]。

表1 两组一般资料比较

指标	健康孕妇组 ($n=156$)	观察组 ($n=156$)	t	P
年龄(岁)	29.32±5.48	28.69±5.67	0.998	0.319
孕次(次)	2.63±0.62	2.67±0.58	-0.589	0.557
产次(次)	1.42±0.35	1.40±0.29	0.550	0.583
入组时孕周	30.88±3.74	31.20±2.46	-0.893	0.373

【基金项目】河北省医学科学研究课题计划项目(编号:20240061),河北省中医药类科学研究课题计划项目(编号:2025469)

【通讯作者】张强

1.2 方法

1.2.1 血清 ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4 检测 取 PE 孕妇入院次日及健康孕妇产检时的空腹肘部静脉血 5 ml, 25 °C 环境下静置 60 min, 常规离心 (3000 r/min、15 min), 将上层血清分离, 置于 -80 °C 冰箱保存。采用 ANGPTL2 酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒 (上海烜雅生物科技有限公司)、ANGPTL3 ELISA 试剂盒 (南京赛泓瑞生物科技有限公司)、ANGPTL4 ELISA 试剂盒 (武汉百意欣生物技术有限公司) 检测上述指标。严格按照说明书进行操作。

1.2.2 子宫螺旋动脉超声参数 孕妇取仰卧位, 采用 ACUSON Antares 彩色多普勒超声诊断仪 (德国西门子公司, 探头频率 3.5 MHz), 对胎儿生长发育、胎盘、羊水情况等常规检查后再探查子宫螺旋动脉, 获得 3~5 个很清楚的多普勒频谱后帧数停止, 利用仪器自带软件计算子宫螺旋动脉超声参数: 搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、收缩期与舒张期流速比 (S/D)。所有超声测量均在入组时的同一时间窗内完成。

1.2.3 胎盘 MVD 孕妇娩出胎儿后, 在胎盘母体面中央部位剪取绒毛、蜕膜组织块 (大小约 1 cm×1 cm×1 cm), 将出血、钙化、坏死区避开, 生理盐水反复漂洗, 无菌纱布将水分吸干, 采用 10% 甲醛固定 24 h, 石蜡包埋, 制成厚 4 μm 切片, 先用 100 倍光镜选出微血管最高密度区, 再通过 400 倍光镜观察五个视野, 对各视野内微血管数进行计算, 取均值作为 MVD 值。

1.3 病情程度评估标准^[11,12] 重度 PE 的诊断标准: 符合 PE 的诊断, 且伴有下列任一表现: ① 血压持续升高: 收缩压 ≥ 160 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 110 mmHg (需间隔至少 4 小时的两次测量)。② 重度蛋白尿: 尿蛋白定量 ≥ 5.0 g/24 h, 或随机尿蛋白 ≥ (++++)。③ 终末器官功能严重受损 (以下任一项): a. 血液系统: 血小板减少 (血小板计数 < 100×10⁹/L); 或出现微血管病性溶血 (表现为贫血、黄疸或乳酸脱氢酶升高); b. 神经系统: 子痫, 或新发生的脑功能或视觉障碍; c. 肝脏: 严重持续性右上腹或上腹部疼痛, 且不能用其他疾病解释; 或肝酶异常 (ALT 或 AST) 显著升高 (> 正常值 5 倍); 或肝包膜下血肿或肝破裂; d. 肾脏: 肾功能进行性恶化 (血肌酐 > 1.5 mg/dl 或 > 132.6 μmol/L, 且无其他肾脏疾病); f. 肺水肿。④ 胎儿并发症: 胎盘早剥; 或出现胎儿生长受限。根据病情程度将符合 PE 诊断但未达到重度标准的患者归为非重度 PE 组, 符合重度 PE 标准的患者归为重度 PE 组。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 28.0 统计学软件包行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 组间比较采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分析, 方差齐时采用 LSD-*t* 检验, 方差不齐时则采用 Tamhane's T2 法。Pearson 检验分析血清 ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4 表达水平与子宫螺旋动脉超声参数及胎盘 MVD 的相关性。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 水平单独或联合对重度 PE 的预测效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和健康孕妇组的血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 表达水平比较 观察组的血清 ANGPTL2、ANGPTL3 水平高于健康孕妇组, ANGPTL4 表达水平低于健康孕妇组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 观察组和健康孕妇组的血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 表达水平比较 (ng/ml)

组别	ANGPTL2	ANGPTL3	ANGPTL4
健康孕妇组 (<i>n</i> = 156)	2.36±0.52	183.34±19.77	42.60±6.89
观察组 (<i>n</i> = 156)	8.68±1.89	235.50±22.36	21.41±3.92
<i>t</i>	-40.269	-21.828	33.387
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组和健康孕妇组的子宫动脉超声参数比较 相比于健康孕妇组, 观察组 PI、RI、S/D 显著升高 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 观察组和健康孕妇组的子宫动脉超声参数比较

组别	PI	RI	S/D
健康孕妇组 (<i>n</i> = 156)	0.50±0.11	0.48±0.08	1.72±0.13
观察组 (<i>n</i> = 156)	0.65±0.15	0.56±0.13	1.90±0.14
<i>t</i>	-10.072	-6.546	-11.768
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 观察组和健康孕妇组的胎盘 MVD 比较 相比于健康孕妇组, 观察组蜕膜和绒毛 MVD 显著降低 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 观察组和健康孕妇组的胎盘 MVD 比较 [个/(×400)]

组别	蜕膜 MVD	绒毛 MVD
健康孕妇组 (<i>n</i> = 156)	33.60±6.69	31.18±5.72
观察组 (<i>n</i> = 156)	25.42±5.47	26.82±4.38
<i>t</i>	11.823	7.559
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.4 不同严重程度 PE 患者血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 表达水平比较 相比于非重度 PE 组, 重度 PE 组血清 ANGPTL2、ANGPTL3 显著升高, 血清 ANGPTL4 显著降低 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 不同严重程度 PE 患者血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 表达水平比较 (ng/ml)

组别	ANGPTL2	ANGPTL3	ANGPTL4
非重度 PE 组 (n=94)	7.24±1.75	219.90±18.46	23.88±4.17
重度 PE 组 (n=62)	10.87±2.53	259.14±24.59	17.67±3.62
<i>t</i>	-10.596	-11.366	9.582
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 水平单独或联合对 PE 重度的预测效能

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	约登指数	截断值
ANGPTL2	58.28	89.59	0.772	0.665~0.884	0.479	9.05 ng/ml
ANGPTL3	55.08	87.89	0.739	0.618~0.865	0.428	239.52 ng/ml
ANGPTL4	75.77	84.43	0.819	0.723~0.918	0.607	20.78 ng/ml
三项联合	82.68	87.86	0.887	0.825~0.969	0.711	-

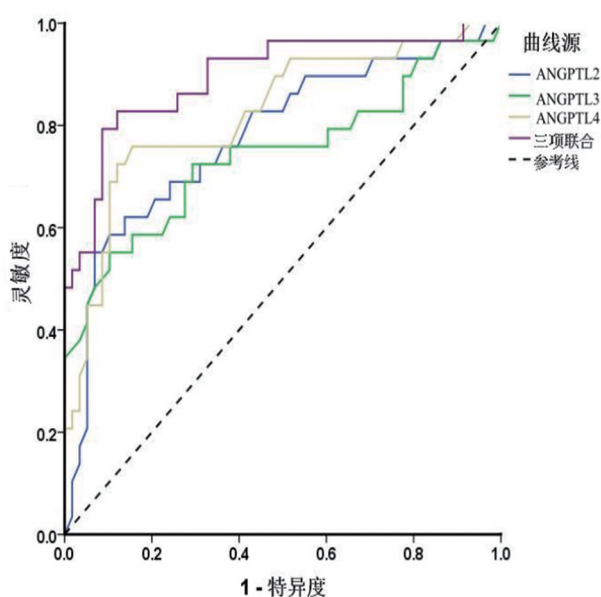


图 1 血清 ANGPTL2、ANGPTL3 和 ANGPTL4 水平对重度 PE 的预测效能 ROC 图

2.6 不同严重程度 PE 患者子宫动脉超声参数比较 相比于非重度 PE 组,重度 PE 组 PI、RI 和 S/D 显著升高 ($P<0.05$)。见表 7。

表 7 不同严重程度 PE 患者子宫动脉超声参数比较

组别	PI	RI	S/D
非重度 PE 组 (n=94)	0.61±0.14	0.54±0.12	1.86±0.17
重度 PE 组 (n=62)	0.72±0.17	0.63±0.15	1.97±0.12
<i>t</i>	-4.406	-4.146	-4.418
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.7 不同严重程度 PE 患者胎盘 MVD 比较 相比于非重度 PE 组,重度 PE 组蜕膜和绒毛 MVD 显著降低 ($P<0.05$)。见表 8。

表 8 不同严重程度 PE 患者胎盘 MVD 比较 [个/(×400)]

组别	蜕膜 MVD	绒毛 MVD
非重度 PE 组 (n=94)	27.54±4.17	28.60±4.64
重度 PE 组 (n=62)	22.21±5.70	24.11±3.93
<i>t</i>	6.739	6.276
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.8 血清 ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4 表达水平与子宫螺旋动脉超声参数及胎盘 MVD 的相关性分析 Pearson 检验显示,PE 患者血清 ANGPTL2、ANGPTL3 与 PI、RI、S/D 呈正相关 ($P<0.05$),与蜕膜和绒毛 MVD 呈负相关 ($P<0.05$);血清 ANGPTL4 与 PI、RI、S/D 呈负相关 ($P<0.05$),与蜕膜和绒毛 MVD 呈正相关 ($P<0.05$)。见表 9。

表 9 血清 ANGPTL2、ANGPTL3、ANGPTL4 水平与子宫螺旋动脉超声参数及胎盘 MVD 的相关性分析

指标	PI		RI		S/D		蜕膜 MVD		绒毛 MVD	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ANGPTL2	0.398	<0.001	0.408	<0.001	0.506	<0.001	-0.529	<0.001	-0.385	<0.001
ANGPTL3	0.416	<0.001	0.489	<0.001	0.450	<0.001	-0.463	<0.001	-0.520	<0.001
ANGPTL4	-0.464	<0.001	-0.562	<0.001	-0.523	<0.001	0.481	<0.001	0.427	<0.001

3 讨论

子宫螺旋动脉血流正常以及胎盘床微血管发育的顺利完成有利于胎儿的正常发育与获得良好的妊娠结局,是正常妊娠的必要保障^[13]。正常妊娠 8~10 周时绒毛外滋养细胞将开始重铸螺旋动脉,而 PE 患者因绒毛外滋养细胞异常凋亡使其侵袭力不足,导致胎盘螺旋动脉仍保持原来的管腔较窄、

管壁较厚的结构,导致胎盘早剥、胎儿生长受限、胎死宫内、早期流产等不良妊娠结局^[14]。

本次研究显示,PE 患者存在程度不同的子宫螺旋动脉血流异常、胎盘床微血管发育受阻的现象,且随着 PE 疾病发展,低流高阻的血流状态以及胎盘新生血管减少越明显,这与王琛琛等^[15]、恽丹玉等^[16]的结论相似。ANGPTL 家族成员 ANGPTL2、

ANGPTL3、ANGPTL4 与胎盘炎症、胎盘血管生成、动脉粥样硬化、滋养细胞侵袭等病理变化相关。ANGPTL2 是 ANGPTLs 家族中的重要一员,具有调控血管内皮功能、促炎、诱导血管生成等作用^[17,18]。ANGPTL2 能招募白细胞黏附于血管壁,使血管通透性增大并诱发炎症反应,引发血管内皮损伤;ANGPTL2 也可通过激活 NF- κ B 途径诱导炎症因子生成以及诱导单核/巨噬细胞释放趋化性细胞因子,诱发炎症级联反应^[19]。相关研究报道^[20,21],动脉粥样硬化患者血清中 ANGPTL2 表达水平明显上调,并与心肌梗死者冠状动脉狭窄程度有关。另有研究认为^[22],血管内皮细胞能以自分泌/旁分泌形式分泌 ANGPTL2,诱导血管巨噬细胞聚集以及炎症性损害,促使颈动脉斑块加速形成。本次研究结果显示,ANGPTL2 高表达与 PE 患者病情加重、子宫螺旋动脉血流异常及胎盘 MVD 降低有关。分析认为,ANGPTL2 作为促血管生成因子,在 PE 患者存在胎盘血流灌注不足、胎盘血管生成受阻时会代偿性升高,同时,ANGPTL2 也是一种促炎因子,当 ANGPTL2 过度表达时会加剧胎盘炎症、血管内皮损伤、动脉粥样硬化样改变,使胎盘血流灌注减少,胎盘微循环功能异常,血管生成减少,加重 PE 病情^[23,24]。ANGPTL3 是一种含有 460 个氨基酸残基的分泌性糖蛋白,能诱导血管内皮细胞黏附、迁移及增殖,促使新的血管和血管网形成^[25]。研究发现^[26],血清 ANGPTL3 水平升高与动脉粥样硬化患者脂代谢紊乱程度、炎症激活程度显著相关。相关研究显示^[27],ANGPTL3 在功能正常的肾脏中几乎不表达,而在某些肾脏疾病(以蛋白尿为主要表现)中表达上调,沉默 ANGPTL3 基因能达到减少病理性蛋白尿及保护足细胞的效果。夏翠萍等^[28]认为,ANGPTL3 是预测 2 型糖尿病并发大血管病变的灵敏指标。本研究结果显示,血清 ANGPTL3 与 PE 发病和病情程度有关。Pearson 检验结果表明,PE 患者血清 ANGPTL3 浓度与蜕膜/绒毛 MVD 呈负相关,与 PI、RI、S/D 呈正相关。分析原因为首先血清 ANGPTL3 升高可能是针对 PE 孕妇胎盘血管生成能力减弱的一种调节性反应;其次 ANGPTL3 作为一种脂质代谢相关基因,它异常高表达时会抑制脂蛋白脂肪酶的生物学功能,影响调节甘油三酯的血管内清除,导致脂质代谢紊乱,诱发胎盘血管内皮损伤与功能障碍,导致血管舒张/收缩因子失衡,子宫螺旋动脉重铸不足,螺旋动脉管腔狭窄,螺旋动脉阻力增高,流入胎盘的血液减少,引发 PE 的一系列症状^[29-31]。ANGPTL4 除广泛表达于内脏脂肪组织及血管系统外,在肝脏、胚胎中也有表达,它可以

参与调控血管通透性、血管生成、脂代谢、血糖稳态、能量平衡、炎性信号转导、氧化还原过程等^[32]。ANGPTL4 也具有调节血管生成的功能,但其在新生血管形成中的作用比较复杂,具有抗血管生成以及促血管生成的双重作用^[33]。ANGPTL4 对肿瘤血管生成、脑梗死后血管生成等有促进作用^[34,35],另有研究指出^[36],ANGPTL4 能介导过氧化物酶体增生激活型受体 γ (PPAR γ) 激动剂诱导的滋养细胞增殖、迁移、侵袭以及胎盘血管形成。上述研究结果的差异性可能是因为组织微环境、细胞种属等的不同所造成。本研究结果发现,血清 ANGPTL4 水平检测有助于评估 PE 发生和发展情况。相关性分析显示,ANGPTL4 低表达与 PE 患者螺旋动脉阻力增高、胎盘血流灌注不足、胎盘血管生成受到阻碍有关。进一步分析该关系的潜在联系:PPAR γ 是一种能参与调控正常血管功能与滋养细胞分化的核受体,PPAR γ 激动剂(罗格列酮)能改善 PE 小鼠蛋白尿、高血压、内皮功能紊乱等;ANGPTL4 是 PPAR γ 受体的一个靶基因,二聚体 PPAR γ /RXRa 可以结合到 ANGPTL4 基因的启动子,诱导其转录激活,ANGPTL4 已被证实可以促进 PPAR γ 激动剂诱导的滋养细胞侵袭行为以及胎盘血管生成^[36,37]。因此,ANGPTL4 低表达预示着滋养细胞侵袭能力不足,滋养细胞浸润子宫肌层过浅,子宫螺旋小动脉生理重铸过程发生障碍,导致胎盘的血液供应不足,引起胎盘缺氧/缺血,胎盘功能状态变差,胎盘血管形成减少。本研究采用 ROC 曲线分析结果显示,血清 ANGPTL2 与 ANGPTL3 的高表达并伴随 ANGPTL4 的低表达这一联合模式,是提示重度 PE 的有力血清学指标,能有效区分疾病严重程度,为临床早期识别与干预决策提供了重要的参考依据。

综上,PE 患者血清 ANGPTL2 和 ANGPTL3 高表达、ANGPTL4 低表达与病情程度、子宫螺旋动脉超声参数异常及胎盘 MVD 降低相关,三者可能相互作用,与有关受体结合共同参与调节子宫血管内皮功能、血管新生、滋养细胞生物学行为等过程,从而参与 PE 发生和发展。然而,本研究属于临床观察层面,尚未能深入阐明这些蛋白之间具体的相互作用机制及其“如何联合”致病下游信号通路,未来我们将以此研究结果为依据,在细胞与动物模型层面深入探索这些分子如何发挥协同作用导致螺旋动脉重塑障碍与胎盘血管生成异常。

【参考文献】

- [1] Rosenberg EA, Seely EW. Update on preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy [J]. Endocrinol Metab Clin North Am,

- 2024, 53(3):377-389.
- [2] Allard M, Grosch S, Jouret F, et al. Prevention of preeclampsia and its complications[J]. *Rev Med Liege*, 2024, 79(5-6):448-454.
- [3] 代素娟, 徐阿梅. 硫酸镁注射液辅助治疗子痫前期对胎盘血流灌注的影响及安全性分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(3):252-255.
- [4] Yen IW, Lin SY, Lin MW, et al. The association between plasma angiotensin-like protein 4, glucose and lipid metabolism during pregnancy, placental function, and risk of delivering large-for-gestational-age neonates[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 554:117775.
- [5] 李格琳, 臧密密, 付雪莲, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清 AN-GPTL2、ADAM10 水平与病情严重程度及预后关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(2):402-406.
- [6] 李娟, 董瑞莹, 赵颖辉. 血清血管生成素样蛋白 2、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5 对动脉粥样硬化患者预后的预测价值[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2025, 11(3):306-311.
- [7] Gobeil é, Bourgault J, Mitchell PL, et al. Genetic inhibition of angiotensin-like protein-3, lipids, and cardiometabolic risk[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(9):707-721.
- [8] Ginsberg, Henry N, Ira J Goldberg. Broadening the Scope of Dyslipidemia Therapy by Targeting APOC3 (Apolipoprotein C3) and AN-GPTL3 (Angiotensin-Like Protein 3) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(3):388-398.
- [9] 邓仁生, 叶茂, 朱小琴. 糖尿病足患者血清血小板衍生生长因子、人血管生成素样蛋白 4 水平与下肢血管病变程度及预后的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2025, 42(5):414-417.
- [10] 宋庆宏, 吴楠, 史燕, 等. 血管生成素样蛋白 4 通过调节成纤维细胞和内皮细胞功能影响糖尿病足进程[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(25):5396-5402.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4):227-238.
- [12] 陆燕, 蔡奚梅, 朱丹婴. 血清维生素 A、E 水平与子痫前期发病和病情严重程度的关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48(3):364-367.
- [13] 刘进, 明露敏, 兰波, 等. 子痫前期患者血小板和凝血-纤溶指标变化及与妊娠结局的关系分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2025, 22(10):127-132.
- [14] 林焯余, 陈静波, 赵晓苗. 高雄激素血症检测指标与子痫前期的遗传因果性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(3):566-573.
- [15] 王琛琛, 陈薇, 丁其培, 等. 子痫前期孕妇胎盘中趋化因子免疫反应性及其与胎盘组织病理学变化、不良妊娠结局关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(2):419-423.
- [16] 恽丹玉, 刘钰, 姚小燕, 等. 子痫前期患者的胎盘微血管密度、血清 VEGF 和 D-二聚体水平及其在预测不良妊娠结局中的价值[J]. *广西医学*, 2022, 44(19):2212-2215, 2221.
- [17] 向慧敏, 李筱, 饶琴琴, 等. 宫颈癌患者血清双皮质素样激酶 1、黏蛋白-1、血管生成素-2 的表达及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(5):655-659.
- [18] 徐金翔, 朱滢, 唐莉, 等. 不同分子分型乳腺癌患者血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平及其与骨转移、预后的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(5):892-897.
- [19] 任小胖, 薛会灵, 王冰, 等. PCOS 患者血清中 ANGPTL2 及 MIP-1 α 表达及其与慢性低度炎症的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2025, 34(2):107-112.
- [20] 李霞, 王景梅, 李军华, 等. 血清 miR-124、CD146 及 Angptl2 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(17):2121-2126, 2131.
- [21] 梁亚鹏, 张朝普, 张浩, 等. 急性心肌梗死患者血清 AN-GPTL8、KLF2 表达与冠脉病变程度及主要心脏不良事件发生的关系[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(13):1827-1832.
- [22] 包必南, 潘小良, 陈锂. 血管生成素样蛋白 2、抵抗素及脂联素与 2 型糖尿病患者颈动脉斑块形成的关系研究[J]. *心电与循环*, 2022, 41(4):374-377.
- [23] Yang H, Liu J, Chen X, et al. Angptl2 gene knockdown is critical for abolishing angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Biochem Cell Biol*, 2022, 100(1):59-67.
- [24] 彭飞辉, 谢诚芳, 李学春, 等. 血清胎盘生长因子、血管生成素-2 联合应激诱导蛋白 2 预测重度子痫前期患者胎盘早剥的临床研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1):152-156.
- [25] Fei L, Avash D, Suneet AK, et al. ANGPTL3 inhibition, dyslipidemia, and cardiovascular diseases [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2024, 34(4):215-222.
- [26] Mohamed F, Mansfield BS, Raal FJ. ANGPTL3 as a drug target in hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(12):959-967.
- [27] Tamehri Z, Peter PT, Michael DS, et al. ANGPTL3 vital role in different kidney diseases. Current knowledge and future perspectives. [J]. *Current knowledge and future perspectives. Biomed Pharmacother*, 2025, 188:118189.
- [28] 夏翠萍, 岳菊, 乔叶红, 等. 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病大血管病变中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(14):2006-2011.
- [29] 杨俊芝, 何银芳. 妊娠期高脂血症对子痫前期的影响及干预策略的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2025, 35(3):111-118.
- [30] 崔静, 朱俊美, 张燕. 血管内皮功能指标与子痫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.
- [31] 严兆华, 郑健彬, 张娜, 等. miR-365a-3p 通过 TGF- β 信号通路影响血管内皮细胞功能参与子痫前期的发病机制[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(16):2263-2269.
- [32] Ramos P, Shi Q, Kleberg J, et al. ANGPTL4: a comprehensive review of 25 years of research [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(14):2364.
- [33] Xie J, Li Y, Zeng T, et al. ANGPTL4 plays a paradoxical role in gastric cancer through the LGALS7 and Hedgehog pathways [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):23173.
- [34] 刘砚莹, 杨宇. 血管生成素样蛋白 4 在肿瘤发生发展中的作用 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(6):348-351.
- [35] 黄颖, 胡存昆. 血清 ANGPTL4、VE-cadherin 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(5):762-764.
- [36] 程红艳, 白梅, 吴琼, 等. 妊娠期高血压患者血清 ficolin-3、Angptl4 水平变化及其临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2024, 43(1):91-96.
- [37] 吕志远, 姚灿灿, 郝嘉伟, 等. 妊娠期代谢综合征期间 PPAR γ 通过调节 ANGPTL4 表达调控胎盘脂代谢[J]. *生殖医学杂志*, 2025, 34(6):797-807.

(收稿日期:2025-12-02;修回日期:2026-01-28)

(本文编辑:彭羽)