

子痫前期预防、预测的现状与关注焦点

吴志伟, 林雪燕, 张雪芹, 杨梅琳[△]

【摘要】 子痫前期是导致孕产妇和围产儿死亡的重要原因之一, 也影响母婴远期健康问题, 是严重威胁母婴生命健康的重大公共卫生问题之一。梳理和分析阿司匹林在预防子痫前期方面的局限性及存在的争议, 同时探讨其他药物在子痫前期防治中的作用; 总结子痫前期在单胎和双胎妊娠中的预测方案, 并着重强调三级医疗管理在子痫前期防治中的重要性。旨在进一步推动子痫前期高质量防治, 提升妇幼健康水平。

【关键词】 先兆子痫; 化学预防; 预测; 阿司匹林; 治疗

The Prevention and Prediction of Pre-Eclampsia: Recent Advances and the Way Forward WU Zhi-wei, LIN Xue-yan, ZHANG Xue-qin, YANG Mei-lin. Xiamen Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Major Obstetric Diseases, Xiamen Perinatal Medicine Clinical Research Center, Department of Obstetrics, Women and Children's Hospital, Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Corresponding author: YANG Mei-lin, E-mail: melin126@126.com

【Abstract】 Pre-eclampsia is a leading cause of maternal and newborn mortality worldwide, impacting long-term health outcomes for both mother and child. We describe and analyze the limitations and controversies related to using aspirin for pre-eclampsia prevention, and explore the involvement of other medications in preventative strategies. Furthermore, this article examines the pre-eclampsia prediction scheme for both singleton and twin pregnancies, emphasizing the importance of tertiary referral systems in the prevention and treatment of pre-eclampsia, aiming to further promoting high-quality pre-eclampsia prevention and treatment and improve maternal and child health in China.

【Keywords】 Pre-eclampsia; Chemoprevention; Forecasting; Aspirin; Therapy

(J Int Obstet Gynecol, 2024, 51:312-316)

全球范围内, 子痫前期(pre-eclampsia)的发病率约为 2%~8%^[1], 我国子痫前期的发病率约为 4.5%, 西北和西南地区发病率更高^[2]。据估计, 全球每年有 400 万妇女被诊断为子痫前期, 导致超过 7 万名妇女和 50 万名婴儿死亡, 严重威胁母婴健康^[3]。然而, 子痫前期对母婴的危害远不止于妊娠阶段, 全世界超过 3 亿妇女和儿童由于之前暴露于子痫前期而面临慢性健康问题^[4], 包括产妇心血管疾病、猝死、肾脏疾病、糖尿病、抑郁症及新生儿肿瘤、自闭症、注意力缺陷和脑瘫等^[5]。我国已将慢性疾病管理上升到国家战略, 提出到 2030 年实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理的目标。因此, 作为产科医师, 不仅需要重视妊娠阶段子痫前期的治疗以降低母婴死亡率, 同时应该关注其预防、预测, 以减少子痫前期发病。

基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199075)

作者单位: 361000 厦门市妇幼保健院 厦门大学附属妇女儿童医院产科 厦门市产科重大疾病基础与临床研究重点实验室 厦门市围产医学临床研究中心

通信作者: 杨梅琳, E-mail: melin126@126.com

[△]审校者

1 阿司匹林预防子痫前期的局限性

阿司匹林预防子痫前期可以追溯到 20 世纪 70 年代。《柳叶刀》杂志在 1978 年发表的病例报道中, 患者既往两次妊娠经历了严重子痫前期和胎儿生长受限, 该次妊娠从妊娠 22 周开始每天服用阿司匹林至 32 周(600 mg, 3 次/d), 最终于 34 周分娩 1 例 1 410 g 的健康男婴。历经几十年的临床研究, 现在全球各地区都逐渐认可阿司匹林对子痫前期的预防作用, 并将其写进指南, 包括 2020 年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)、2019 年英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、2021 年国际妊娠期高血压研究学会(International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP)、2019 年国际妇产科联盟和 2020 年中华医学会。但是各项指南中, 对阿司匹林受众人群、剂量、起始终止时间未达成共识。

1.1 阿司匹林对足月、慢性高血压的子痫前期预防效果不佳 近十年内关于阿司匹林预防子痫前期且样本量大于 500 以上的临床研究主要有 2017 年的

ASPRE 研究^[6]和 2020 年以早产为主要结局的ASPIRIN 研究^[7]。ASPRE 研究采用的是胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)的多变量模型筛选出子痫前期高危患者,再将高危患者随机分组,阿司匹林组从 11~14 周开始每日口服阿司匹林 150 mg 至妊娠 36 周,可使妊娠 37 周以下子痫前期发生概率降低 62%^[6]。但其对慢性高血压合并妊娠女性、足月子痫前期的预防效果不佳^[8]。ASPIRIN 研究的次要结局中,阿司匹林同样可以降低妊娠 34 周以下妊娠期高血压疾病的发病率,但整体发生率差异无统计学意义^[7]。目前,阿司匹林用于预防早发型子痫前期已基本获得临床认可,虽然对足月后子痫前期预防效果差,但早发型子痫前期母婴临床表现更严重,母儿病死率更高,仍然可以肯定其临床应用价值。阿司匹林的作用并非完全阻止子痫前期的发生,而是将子痫前期的发生推迟^[9]。

然而,2022 年我国的一项大型多中心随机对照试验(APPEC 研究)^[10]得出了截然不同的结论,该研究子痫前期高风险的定义包括:①至少 1 个高危因素,即子痫前期、糖尿病(1 型或 2 型)或慢性高血压史;或②至少 2 个以下中间危险因素,包括肥胖(孕前体质质量指数 ≥ 28 kg/m²)、高龄产妇(≥ 35 岁)、子痫前期家族史(母亲或/和姐妹)或初产妇。阿司匹林组从妊娠 12~20 周开始每天服用阿司匹林 100 mg 至妊娠 34 周。结果显示,不论针对早产还是足月的子痫前期,阿司匹林均不能降低高风险女性的子痫前期发生。该研究进一步分析受试者特征,发现接近半数的受试者为慢性高血压患者。故并不能急于否定阿司匹林预防早发型子痫前期的作用,更为重要的是该项研究提示了不同受众人人群能否获益可能存在差异。此外,该研究也侧面提示了阿司匹林对慢性高血压患者预防效果欠佳,同样的结论也在其他研究中证实^[11]。由此可见,并非所有人群都可以从阿司匹林中获益,未来应该更针对子痫前期不同亚型分类进行预防研究,在降低医疗成本的同时实现临床最大获益。

1.2 阿司匹林预防子痫前期剂量、起始时间存在较大争议 国内外指南推荐的预防子痫前期的阿司匹林剂量范围为 50~162 mg/d,然而最佳预防剂量却无定论。在每天低于 150 mg 剂量时,预防效果与剂量间存在正相关性,81 mg 及以下虽然可达到预防子痫前期作用,但大于 81 mg 的预防效果更优^[12],甚至有研究认为当每日剂量达到 100 mg 才能发挥其预防作用^[13]。相反,在一项对比 80 mg 和 160 mg 阿司匹林

预防子痫前期的随机对照临床试验中,两种剂量对改变妊娠中期子宫动脉血流作用无差异($P=0.90$),对降低早发型子痫前期的发生率也无差异($P=0.52$)^[14]。

关于治疗起始时间,根据胎盘形成的病理生理学表明,胎盘血管内增生性侵犯在妊娠 8~10 周开始,主要在 16~18 周进行,因此妊娠 8~18 周是胎盘发生(placentation)的关键时期。多项研究表明阿司匹林预防子痫前期应在妊娠 16 周前开始^[15-16]。关于是否应在妊娠早期阶段启动阿司匹林预防,一项荟萃分析显示,在小于妊娠 11 周开始服用低剂量阿司匹林并不能降低子痫前期、妊娠期高血压疾病和胎儿生长受限的发生风险。关于停止治疗时间,目前研究结论差异较大,最常用的停药时间为妊娠 36 周、子痫前期发病时和分娩发动时^[17]。但是也有研究推荐妊娠 28 周、34 周、37 周等^[18-19]。如前所述,阿司匹林的预防作用侧重于妊娠小于 37 周甚至小于 34 周的子痫前期,故此范围内停药都是合理的,但没有研究证实最短持续服用阿司匹林多久,即可下降子痫前期发病率。

此外,不能忽略子痫前期的发病率存在着种族和民族的差异性,以及地区海拔、饮食对子痫前期的影响。我国幅员辽阔,跨经纬度较广,各地区妊娠期高血压疾病发病率不同,针对我国人群的研究也应充分考虑上述可变因素。

2 其他药物及非药物方式预防子痫前期的新突破

探索其他药物预防子痫前期的原理基本都聚焦于改变疾病的病理生理,包括氧化应激、抗血管生成因子、血管紧张素、一氧化氮和促炎途径等。目前两个热门的预防药物是普伐他汀和二甲双胍。他汀类药物在预防心血管疾病方面具有重要作用,动物实验证实普伐他汀可以减少培养细胞(内皮细胞和滋养层细胞)中的可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)水平,并改善子痫前期样综合征小鼠的妊娠结局^[20]。效仿阿司匹林预防子痫前期的使用,一项荟萃分析综合了 4 项随机对照试验证实了普伐他汀妊娠期使用安全性良好,并可以降低早发型子痫前期和早产风险^[21]。但 4 项研究的总样本量只有 293 例,在获得更大样本的临床数据之前,普伐他汀预防子痫前期的效果仍然待定。虽然目前临床证据并未提示妊娠期使用普伐他汀的不良影响,但其在美国食品药品监督管理局妊娠用药安全分级仍然为 X 类,我国进行他汀类药物预防子痫前期的临床试验较为困难。

目前二甲双胍妊娠期用药的安全性已在国内外受到认可,其用于子痫前期的基础机制包括促进血管生成、保护内皮细胞、抗炎、抑制氧化应激和滋养细胞保护作用^[22]。妊娠期糖代谢异常增加妊娠期高血压疾病发病风险,而二甲双胍对这类人群的子痫前期预防有优势。一项荟萃分析结果显示,在妊娠期糖尿病和 2 型糖尿病孕妇中,与胰岛素相比,二甲双胍可显著降低产妇体质量 1.51 kg (95%CI: -1.90~-1.12 kg, $P<0.001$),同时降低了妊娠期高血压疾病发生 ($RR=0.63$, 95%CI: 0.48~0.82, $P=0.0006$)^[23]。同时,在多囊卵巢综合征和肥胖孕妇中,二甲双胍可以显著降低孕妇产前子痫前期发生率^[24-25]。

因子痫前期的“多因素-多机制-多通路”综合征性质,其不同亚型发病机制、临床表现具有异质性和复杂性,借鉴中医学的整体观念,营养摄取及运动的非药物方式也被证实可预防子痫前期,非药物干预不受限于子痫前期亚型分类的选择,具有普遍适用性,应在临床广泛推行^[26]。有研究表明,每周进行至少 140 min 的中等强度运动,运动强度要足以提高心率,达到可说话但无法唱歌的程度,可使子痫前期发生风险降低 40%,并且对胎儿无不良影响^[27]。一项网状 Meta 分析显示,不论是在妊娠期任何时间开始补钙,不论是否同时补充维生素 D,也不论采用大剂量 (≥ 1 g/d) 还是小剂量 (通常 500 mg/d),妊娠期补钙可使子痫前期发生风险降低 50%^[28]。

3 子痫前期的预测指标

子痫前期是一种异质性极强的综合征,母体及胎儿的临床症状迥异,这为子痫前期的预测带来难度。单胎妊娠子痫前期的预测方案主要有三种:一是根据临床危险因素进行评估,较多采用美国预防医学工作组 (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) 发布的子痫前期风险评估^[29]。二是测定 sFlt-1/胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 的比值^[30]。值得强调的是,不同试剂盒用于检测血管生长因子,其预测子痫前期的截断值不同^[31]。在 2022 年 NICE 推荐中,也按不同试剂盒的检测方式进行了分类叙述^[32]。三是 FMF 基于贝叶斯理论构建的妊娠早期预测子痫前期的多变量模型^[8],该模型纳入了高危因素、平均动脉压、子宫动脉搏动指数 (uterine artery pulsatility index, UtA PI)、PIGF 水平等参数,在 FMF 官方网站可免费获取。

以上几种方式各有利弊,临床高危、中危因素评估属于定性评估,虽然使用便捷,但预测效果不佳,

且用于指导预防措施仍有不足。例如慢性高血压被归为高危因素之一,而具有这一项高危因素即建议服用阿司匹林预防子痫前期,前文已述阿司匹林在这类人群中预防效果不佳。相比之下,后两种方式都加入了实验室检验,提高了预测准确性。sFlt-1/PIGF 比值的优点在于对子痫前期高风险的患者进行动态监测,可用于妊娠中期或晚期,具有较高的短期预测价值以辅助临床决策。FMF 的多变量模型可以实现妊娠早期对子痫前期的预测,以利于决定是否采取阿司匹林预防^[6],但是该模型利用的多种参数并非常规产检项目,推广至所有孕妇势必增加较多医疗资源的消耗。

近年人工智能广泛应用于医疗健康领域,机器学习算法将为子痫前期预测提供一条新思路。例如,利用医院电子病历中的妊娠期产检数据,发现收缩压、血清尿素氮和肌酐水平、血小板计数、血清钾水平、白细胞计数、血清钙水平和尿蛋白是预测模型中最具影响的变量,其中随机梯度增强模型具有最好的预测性能,准确率和假阳性率分别为 97.3% 和 0.9%,可以有效预测晚发型子痫前期^[33]。

4 子痫前期的预防、预测方案

双胎妊娠的子痫前期发病率约为单胎妊娠的 2~3 倍,由此可见,在双胎妊娠中预防、预测子痫前期的必要性。已有的临床研究提示阿司匹林预防双胎妊娠子痫前期的临床证据不足^[34-35]。关于预测,双胎妊娠中 sFlt-1/PIGF 比值明显高于单胎妊娠,已有研究建立了正常双胎妊娠在不同孕周 sFlt-1/PIGF 的参考范围^[36]。Dröge 等^[37]建议取用 53 pg/mL 作为 sFlt-1/PIGF 诊断子痫前期的界值。Shinohara 等^[38]则认为, sFlt-1/PIGF 比值 <22.2 pg/mL 可以排除 4 周内双胎妊娠发生子痫前期。此外,利用 FMF 多变量模型的原理,一项对 769 例双胎妊娠孕妇的前瞻性队列研究发现, UtA PI 并不能预测早发型或晚发型 PE,假阳性率为 10% 时,对于早发型和晚发型 PE 的阳性预测值分别为 10.2% 和 12.5%,估计检出率分别为 40.7% 和 22.0%,预测效果不理想^[39]。未来研究应更加重视双胎妊娠,并且单绒毛膜性和双绒毛膜性的子痫前期发病率不同,是否通过辅助生殖技术妊娠也将影响其发病率,应对不同双胎类型进行分类探讨^[40]。

5 各级医疗机构在子痫前期预防中的职责

近年子痫前期的预防、预测已得到临床医师广

泛的认识与应用,但重度子痫前期及其严重并发症仍在各级医院不断发生。疾病的防治离不开临床诊疗技术的提升,也离不开规范、高效的医疗管理体系。根据中国一线、二线城市产科危重症转诊中心的数据分析^[41-42],不同转诊时机对重度子痫前期孕妇妊娠结局的影响较大。对于存在子痫前期预警因素后转诊的患者,可以减少早发型子痫前期的发生,延缓重度子痫前期的发生时间,减少重度子痫前期的严重并发症。而诊断重度子痫前期后转诊,甚至出现并发症后转诊,均会使上级医疗中心的临床处置陷于被动。在子痫前期的防治体系中,基层医院应注意提高对高危风险因素和预警信息的认知和筛查,上级转诊中心应提高子痫前期的救治能力。

综上,子痫前期的防治是一项综合性的问题。全球范围内对比 1990 年,2019 年妊娠期高血压疾病的发病人数虽然增加了 10.92%,而死亡人数下降了 30.05%^[1],说明子痫前期的防治工作仍有所突破。临床技术层面上,子痫前期的防控临床实践已突破传统观念的束缚;管理层面上,进一步规范我国高效的三级转诊体系,严格产科质量控制,各级医疗机构各司其职,方能确保母婴安全。

参 考 文 献

- [1] Wang W, Xie X, Yuan T, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1):364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2.
- [2] Li F, Qin J, Zhang S, et al. Prevalence of hypertensive disorders in pregnancy in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 24:13-21. doi: 10.1016/j.preghy.2021.02.001.
- [3] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- [4] Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6.
- [5] Pittara T, Vyrides A, Lamnisos D, et al. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review [J]. *BJOG*, 2021, 128(9):1421-1430. doi: 10.1111/1471-0528.16683.
- [6] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
- [7] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10220):285-293. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3.
- [8] Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 32(3):171-178. doi: 10.1159/000338470.
- [9] Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(6):580.e1-e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
- [10] Lin L, Huai J, Li B, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2):251.e1-e12. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.004.
- [11] Banala C, Moreno S, Cruz Y, et al. Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(3):419.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.004.
- [12] Seidler AL, Askie L, Ray JG. Optimal aspirin dosing for preeclampsia prevention [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1):117-118. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.018.
- [13] Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(3):287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- [14] Tapp S, Guerby P, Girard M, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2020, 42(12):1498-1504. doi: 10.1016/j.jogc.2020.05.013.
- [15] Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Am J Prev Med*, 2021, 61(1):e31-e45. doi: 10.1016/j.amepre.2021.01.032.
- [16] Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, et al. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(3):537-544. doi: 10.1097/AOG.00000000000003413.
- [17] Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, et al. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(5):437-450. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.047.
- [18] Pradhan M, Kishore SV, Champatiray J. Effect of low dose aspirin on maternal outcome in women at risk for developing pregnancy induced hypertension [J]. *Int J Reprod Contracept Obstetr Gynecol*, 2020, 9(4):1590-1596. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20201229.
- [19] Amin O, Tasnim N, Naeem S. Prevention of pre-eclampsia with low dose aspirin in primigravida [J]. *Womens Health*, 2020, 9(1):28-32. doi: 10.15406/mojwh.2020.09.00264.
- [20] Ahmed A, Williams DJ, Cheed V, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial [J]. *BJOG*, 2020, 127(4):478-488. doi: 10.1111/1471-0528.16013.
- [21] Mészáros B, Veres DS, Nagyvistók L, et al. Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:1076372. doi: 10.3389/fmed.2022.1076372.
- [22] Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(3):282-302. doi: 10.1016/j.ajog.2017.

- 06.003.
- [23] He K, Guo Q, Ge J, et al. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(2):168–177. doi: 10.1111/jcpt.13503.
- [24] Zhu D, Chen Y, Huang J, et al. Effects of metformin on pregnancy outcome, metabolic profile, and sex hormone levels in women with polycystic ovary syndrome and their offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7):418. doi: 10.21037/atm-22-909.
- [25] Nascimento I, Sales WB, Dienstmann G, et al. Metformin for prevention of cesarean delivery and large-for-gestational-age newborns in non-diabetic obese pregnant women: a randomized clinical trial[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 64(3):290–297. doi: 10.20945/2359-3997000000251.
- [26] Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(19):1817–1832. doi: 10.1056/NEJMra2109523.
- [27] Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(21):1367–1375. doi: 10.1136/bjsports-2018-099355.
- [28] Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care [J]. *BJOG*, 2022, 129(11):1833–1843. doi: 10.1111/1471-0528.17222.
- [29] Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2021, 326(12):1186–1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781.
- [30] Zeisler H, Llorba 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. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- [31] Stepan H, Hund M, Dilba P, et al. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9):1339–1348. doi: 10.1515/cclm-2018-1228.
- [32] The National Institute for Health and Care Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. Diagnostics guidance [EB/OL]. [2022-07-27]. <http://www.nice.org.uk/guidance/dg49>.
- [33] Jhee JH, Lee S, Park Y, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8):e0221202. doi: 10.1371/journal.pone.0221202.
- [34] Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, et al. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(6):605–610. doi: 10.1055/s-0035-1570381.
- [35] Zhou Q, Zhao X, Xu J, et al. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in twin pregnancies: A real-world study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:964541. doi: 10.3389/fcvm.2022.964541.
- [36] De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S, et al. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PlGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2021, 48(4):288–296. doi: 10.1159/000514378.
- [37] Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, et al. Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(3):286–293. doi: 10.1002/uog.14760.
- [38] Shinohara S, Sunami R, Kasai M, et al. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a retrospective study[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2021, 40(4):330–335. doi: 10.1080/10641955.2021.1987455.
- [39] Chen J, Zhao D, Liu Y, et al. Screening for preeclampsia in low-risk twin pregnancies at early gestation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(10):1346–1353. doi: 10.1111/aogs.13890.
- [40] Yang M, Bai Y, Li M, et al. Predictive value of the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2024, 6(3):101290. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101290.
- [41] 林雪燕, 杨孜, 史峻梅, 等. 不同转诊时机对转诊系统内重度子痫前期孕妇妊娠结局的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(3):164–171. doi: 10.3760/ema.j.cn112141-20211211-00729.
- [42] 林雪燕, 杨孜, 张雪芹, 等. 二线城市三级孕产妇转诊中心重度子痫前期临床特点分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(6):423–429. doi: 10.3760/ema.j.cn112141-20230224-00086.

(收稿日期:2024-02-04)

[本文编辑 秦娟]