

Tổng quan về vai trò của sFlt-1 và PlGF trong tiên đoán tiền sản giật

Nguyễn Hữu Trung, Nguyễn Duy Tài*, Võ Minh Tuấn*.*

*Bộ môn Phụ Sản- Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Sinh bệnh học của tiền sản giật vẫn còn chưa được hiểu rõ. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của sự mất cân bằng các yếu tố tạo mạch trong sinh bệnh học của căn bệnh này. Sự thay đổi sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), PlGF (placental growth factor) và tỷ số sFlt-1/PlGF liên quan đến căn bệnh này. Chẩn đoán tiền sản giật hiện nay vẫn chủ yếu dựa vào đo huyết áp và xét nghiệm protein nước tiểu. Tuy nhiên, những phương tiện này có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp trong tiên đoán tiền sản giật. Phương pháp điều trị triệt để tiền sản giật vẫn là chấm dứt thai kỳ. Việc chẩn đoán sớm giúp giảm bệnh suất và tử suất của mẹ và thai nhi. sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF cho những thông tin giá trị về tình trạng và tiến triển của bệnh và sẽ là phương tiện trong tiên đoán tiền sản giật trong tương lai. Trong bài tổng quan này, chúng tôi muốn cung cấp một cái nhìn tổng quát về giá trị của sFlt-1, PlGF và tỷ số sFlt-1/PlGF trong tiên đoán tiền sản giật.

sFlt-1 and PlGF in prediction of preeclampsia

The pathogenesis of preeclampsia is still not completely known. Recently, there have been research efforts leading to impressive results highlighting the role of a disturbed angiogenic balance as one of the key features of the disease. A shift in sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), PlGF (placental growth factor) and the sFlt-1/PlGF ratio is associated with the disease. The only tools to diagnose preeclampsia are blood pressure measurement and urine protein sampling. However, these tools have a low sensitivity and specificity in prediction of preeclampsia. The only cure for the disease is delivery, although a timely diagnosis helps in decreasing maternal and fetal morbidity and mortality. The sFlt-1, PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio is able to give additional valuable information on the status and progression of the disease and will be implemented in the predictive algorithm of preeclampsia in future. In the present review, we want to provide an overview of the vast literature sFlt-1, PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio in prediction of preeclampsia.

Đặt vấn đề

Tiền sản giật là một trong những hội chứng gây ra do tình trạng tăng huyết áp và protein niệu có thể có kèm theo phù hoặc không, xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ.¹ Tiền sản giật có khả năng dẫn đến hội chứng sản giật, gây nguy hiểm đến thai cũng như đe dọa tính mạng thai phụ. Yếu tố có liên quan đến tạo mạch và kháng tạo mạch được sử dụng nhiều trên thế giới, và cũng chứng minh hiệu quả

của nó trong tiên đoán và chẩn đoán sớm hội chứng tiền sản giật qua nhiều nghiên cứu là sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase 1) và PlGF (Placental Growth Factor).^{2,3} Các yếu tố này vẫn chưa được đưa vào sử dụng để tiên đoán tiền sản giật tại Việt Nam. Để đưa ra một tiêu chuẩn tiên đoán tiền sản giật dựa vào nồng độ sFlt-1 và PlGF, vấn đề đặt ra là cần xác định các giá trị bình thường, giá trị bất thường, khuynh hướng thay đổi của nồng độ các yếu tố này trong thai kỳ, đặc biệt là

giai đoạn ba tháng đầu và ba tháng giữa thai kỳ, cũng như ngưỡng giá trị dự báo nguy cơ tiền sản giật.

Tổng quan tài liệu

sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) hay còn gọi là sVEGFR-1 (Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) là một protein kháng tạo mạch máu trong huyết thanh. sFlt-1 là một biến thể gắn kết của thụ thể VEGF1 (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu), được sản xuất bởi nhiều loại mô khác nhau⁴ như tế bào nuôi, tế bào nội mô mạch máu, tế bào đơn nhân và tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi.

PlGF (Placental growth factor – Yếu tố tăng trưởng nhau thai) là một protein người được mã hóa bởi gen qui định yếu tố tăng trưởng nhau thai.⁵ Yếu tố tăng trưởng nhau thai (PlGF hay còn gọi là PGF) là một yếu tố trong nhóm các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF, là một phần tử quan trọng trong sự hình thành mạch máu, đặc biệt trong suốt quá trình tạo phôi. Nguồn chính của PGF trong thai kỳ là nguyên bào nuôi nhau thai (placental trophoblast). PGF cũng hiện diện trong nhiều mô khác, bao gồm lá nuôi phôi có lông nhung (được gọi là villous trophoblast trong các y văn).⁴

sFlt-1 liên kết và làm giảm nồng độ lưu thông của các VEGF tự do và PlGF (placental growth factor - yếu tố tăng trưởng nhau thai). Do đó, sFlt-1 làm giảm các tác động có lợi của các yếu tố hỗ trợ tạo mạch ở nội mô mạch máu của thai phụ.⁶ dẫn đến hậu quả tăng huyết áp và protein niệu trong thai kỳ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu tổng quan hệ thống qua các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, tổng quan hệ thống và phân tích gộp. Đối tượng trong các nghiên cứu sẽ được đưa vào là thai phụ trong 3 tháng

đầu thai kỳ, 3 tháng giữa thai kỳ. Loại đầu ra trong các nghiên cứu được đưa vào là giá trị sFlt-1, PlGF trong 3 tháng đầu, 3 tháng giữa thai kỳ; xu hướng thay đổi nồng độ sFlt-1, PlGF trong các giai đoạn của thai kỳ ở thai phụ bình thường và thai phụ có hội chứng tiền sản giật và mối liên quan giữa sFlt-1, PlGF trong tiên đoán tiền sản giật.

Phân tích dữ liệu: các tài liệu và các nghiên cứu sau khi đã được chọn vào sẽ được tìm kiếm, lọc trích xuất các thông tin về giá trị của các chỉ số sFlt-1 và PlGF trong giai đoạn 3 tháng đầu, và 3 tháng giữa thai kỳ và vai trò của sFlt-1, PlGF trong tiên đoán tiền sản giật.

Kết quả nghiên cứu

Giá trị của các chỉ số sFlt-1 và PlGF trong thai kỳ

Chỉ số sFlt-1 huyết tương qua các nghiên cứu được hồi cứu cho thấy có các giá trị rất khác nhau với khoảng dao động tương đối lớn (bảng 1). Trung bình và độ lệch chuẩn của chỉ số này ở thai phụ bình thường được khảo sát thấy dao động trong khoảng thấp nhất là 973 ± 490 pg/ml (trong nghiên cứu của tác giả R. Thadhani cùng cộng sự⁷) đến cao nhất là 6150 ± 3400 pg/ml (trong nghiên cứu của tác giả P. K. Aggarwal cùng cộng sự⁸), và ở các thai phụ có hội chứng tiền sản giật được khảo sát thấy dao động trong khoảng thấp nhất là 5640 ± 3191 pg/mL (trong nghiên cứu của tác giả Y. Li cùng cộng sự⁹) đến cao nhất là 41500 ± 15700 pg/ml (trong nghiên cứu của tác giả P. K. Aggarwal cùng cộng sự⁸), ngoại trừ các giá trị ngoại lai (từ nghiên cứu của tác giả M. Wolf cùng cộng sự¹⁰) và chỉ số trung vị, khoảng tứ phân vị (từ nghiên cứu của tác giả K. A. Wathen cùng cộng sự¹¹). Phân tích gộp các nghiên cứu nêu trên, hiệu chỉnh bằng trọng số là tần số thai phụ, không xét giá trị ngoại lai và trung vị nhằm hạn chế tối đa sai lệch số liệu có thể, kết quả cho thấy chỉ số sFlt-1 huyết tương trung bình của thai phụ bình thường là $3509,927 \pm 1724,295$ pg/ml,

Bảng 1. Chỉ số sFlt-1 huyết tương ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật

Tác giả	Năm	Thai phụ bình thường		Thai phụ tiền sản giật	
		n	sFlt-1 huyết tương	n	sFlt-1 huyết tương
P. K. Aggarwal & cs	2012	108	6150 ± 3400 pg/ml	110	41500 ± 15700 pg/ml
R. Thadhani & cs	2004	80	973 ± 490 pg/ml	40	
M. Wolf & cs	2004	32	30,4 ± 10,2 pg/mL	29	41,6 ± 6,7 pg/mL
Y. H. Ye & cs	2006	45		30	30200 ± 13700 pg/mL
Y. H. Ye & cs	2006	156	4500 ± 2100 pg/mL	16	11400 ± 6200 pg/mL
M. U. Baumann & cs	2008	92	1537 ± 812 pg/mL		
K. A. Wathen & cs	2006	59	296 (184; 508) pg/mL*		
Y. Li & cs	2005	35	2194 ± 635 pg/mL	35	5640 ± 3191 pg/mL
Y. Li & cs**	2005	20	3057 ± 785 pg/mL	20	7673 ± 2296 pg/mL

*: Trung vị và khoảng tứ phân vị

** : Mẫu tĩnh mạch tử cung

Bảng 2. Chỉ số PIGF huyết tương

Tác giả	Năm	Đối tượng	Chỉ số PIGF huyết tương
R. Thadhani & cs	2004	Thai phụ bình thường (3 tháng đầu)	63 ± 145 pg/ml
		Thai phụ tiền sản giật (3 tháng đầu)	23 ± 24 pg/ml
		Thai phụ tăng huyết áp thai kỳ	27 ± 19 pg/ml
		Thai phụ sinh non	21 ± 16 pg/ml
C. Hirashima & cs	2005	Thai phụ bình thường (3 tháng đầu)*	36 pg/ml (14-89 pg/ml)
		(3 tháng giữa)*	206 pg/ml (83-515 pg/ml)
		(3 tháng cuối)*	518 pg/ml (207-1,290 pg/ml)
		(tháng cuối cùng trước sinh)*	354 pg/ml (142-884 pg/ml)
P. K. Aggarwal & cs	2012	Thai phụ bình thường	497,6 ± 328,2 pg/ml
		Thai phụ tiền sản giật	96,3 ± 47,2 pg/ml

*: Trung bình (khoảng tin cậy 90%)

thai phụ tiền sản giật là 28456,21 ± 11349,79 pg/ml.

Chỉ số PIGF huyết tương của các thai phụ được đề cập đến chủ yếu từ 3 nghiên cứu trong số các nghiên cứu được hồi cứu, là nghiên cứu của R. Thadhani,⁷ nghiên cứu của P. K. Aggarwal,⁸ và nghiên cứu của C. Hirashima¹² (bảng 2). Chỉ số PIGF huyết tương trong 3 nghiên cứu nêu trên có sự khác biệt rất lớn. Trong khi nồng độ PIGF huyết tương ở thai phụ bình thường theo nghiên cứu của P. K. Aggarwal cùng cộng sự lên đến 497,6 ± 328,2 pg/ml, thì chỉ số này theo nghiên cứu của R. Thadhani cùng cộng sự ở thai phụ bình thường lại chỉ vào khoảng 63 ± 145 pg/ml trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chỉ số PIGF ở thai phụ tiền sản giật theo nghiên cứu của P. K. Aggarwal cùng cộng sự cũng cao hơn chỉ số này ở ba tháng đầu thai kỳ của thai phụ tiền sản giật theo nghiên cứu của R.

Thadhani cùng cộng sự (96,3 ± 47,2 pg/ml so với 23 ± 24 pg/ml). Tuy nhiên, nhìn chung thì xu hướng nồng độ PIGF ở thai phụ tiền sản giật thấp hơn thai phụ bình thường trong cả 2 nghiên cứu này. Bên cạnh đó, cùng ở 3 tháng đầu của thai kỳ, nồng độ PIGF huyết tương ở thai phụ bình thường theo nghiên cứu của R. Thadhani cùng cộng sự vẫn cao hơn nghiên cứu của tác giả C. Hirashima cùng cộng sự (63 ± 145 pg/ml so với 36 pg/ml, 14-89 pg/ml). Ngoài ra, theo nghiên cứu của R. Thadhani cùng cộng sự cũng cho thấy nồng độ PIGF ở thai phụ tăng huyết áp thai kỳ và thai phụ sinh non cũng gần như tương đương nhau, và tương đương với 3 tháng đầu thai kỳ ở thai phụ tiền sản giật.

Vai trò của sFlt-1 trong tiên đoán tiền sản giật

Qua các nghiên cứu được hồi cứu, hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy chỉ số sFlt-1 huyết tương của thai phụ tiền sản giật (sớm

hay muộn, nặng hay nhẹ) tăng cao hơn so với thai phụ bình thường một cách có ý nghĩa thống kê.^{10, 11, 13-23} Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng cho thấy ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật xuất hiện sớm trước 32 tuần có chỉ số sFlt-1 huyết tương cao hơn những thai phụ có hội chứng tiền sản giật muộn, và chỉ số này ở các thai phụ có hội chứng tiền sản giật nặng cao hơn những thai phụ có hội chứng tiền sản giật nhẹ.^{17, 24, 25} Chỉ có nghiên cứu do tác giả L. J. Vatten cùng cộng sự báo cáo năm 2007 cho thấy chỉ số sFlt-1 huyết tương ở cả thai phụ bình thường hay tiền sản giật trong 3 tháng giữa thai kỳ cao hơn 3 tháng đầu thai kỳ. Tác giả cũng cho thấy ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật có chỉ số này thấp hơn thai phụ bình thường trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng lại cao hơn trong 3 tháng giữa thai kỳ.¹³ Ngược lại, nghiên cứu do tác giả K. A. Wathen cùng cộng sự lại kết luận chỉ số sFlt-1 huyết tương giảm trong 3 tháng giữa thai kỳ so với 3 tháng đầu thai kỳ chỉ xảy ra ở thai phụ bình thường, không xảy ra ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật.¹¹ Riêng nghiên cứu của tác giả R. Akolekar cùng cộng sự cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ sFlt-1 huyết tương trong 3 tháng đầu thai kỳ của thai phụ có hội chứng tiền sản giật với thai phụ bình thường.²⁶

Trong các nghiên cứu được hồi cứu, tác giả Y. H. Ye cùng cộng sự đã đưa ra ngưỡng giá trị chẩn đoán tiền sản giật dựa vào chỉ số sFlt-1 huyết tương trong 3 tháng giữa thai kỳ là 8.750pg/mL với độ nhạy là 87,5%, độ đặc hiệu là 97,4%, giá trị tiên lượng dương là 80,0% và giá trị tiên lượng âm là 88,5%.¹⁹
²⁰ Báo cáo của tác giả J. H. Lim cũng cho độ nhạy trong chẩn đoán tiền sản giật dựa vào chỉ số sFlt-1 huyết tương trong 3 tháng giữa thai kỳ là 85,0%, tương đương với nghiên cứu của tác giả Y. H. Ye cùng cộng sự. Ngoài ra tác giả J. H. Lim còn báo cáo tỷ lệ dương tính giả của chẩn đoán tiền sản giật dựa vào giá trị sFlt-1 huyết tương trong 3 tháng giữa

thai kỳ là 45,0%.¹⁴ Trong khi đó, tác giả M. U. Baumann cùng cộng sự báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán tiền sản giật dựa vào chỉ số sFlt-1 huyết tương trong 3 tháng đầu thai kỳ là tương đối thấp, tương ứng là 64,0% và 56,0%.²³

Vai trò của PIGF trong tiên đoán tiền sản giật

Các nghiên cứu cho thấy chỉ số PIGF huyết tương ở các thai phụ có hội chứng tiền sản giật (dù sớm hay muộn, dù nặng hay nhẹ) thấp hơn ở thai phụ bình thường một cách có ý nghĩa thống kê.^{8, 13-15, 17, 18, 22, 25, 26} Bên cạnh đó, các nghiên cứu còn cho thấy chỉ số PIGF huyết tương ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật nặng thấp hơn thai phụ có hội chứng tiền sản giật nhẹ, và thai phụ có hội chứng tiền sản giật sớm có chỉ số này thấp hơn thai phụ có hội chứng tiền sản giật muộn.^{17, 25} Tuy nhiên, nghiên cứu của L. J. Vatten cùng cộng sự cho thấy nồng độ PIGF trong 3 tháng giữa cao hơn 3 tháng đầu thai kỳ.¹³ Ngoài ra, tác giả R. Thadhani cùng cộng sự cũng cho thấy nguy cơ tiền sản giật tăng gần 4 lần khi tăng 1 đơn vị log cơ số 10 của nồng độ PIGF huyết tương trong 3 tháng đầu thai kỳ, cũng như thai phụ có nồng độ PIGF huyết tương trong 3 tháng đầu thai kỳ dưới ngưỡng 12 pg/mL có nguy cơ tiền sản giật gấp gần 30 lần thai phụ có nồng độ PIGF huyết tương trong 3 tháng đầu thai kỳ trên ngưỡng 39 pg/mL.⁷

Nồng độ PIGF huyết tương được các nghiên cứu cho thấy có ý nghĩa trong tiên đoán tiền sản giật.^{24, 25, 27} Theo nghiên cứu của tác giả A. Ohkuchi cùng cộng sự, log cơ số 10 của nồng độ PIGF có mối liên quan thuận với tuổi thai khi có triệu chứng tiền sản giật với $r = 0,574$,²⁴ và chính vì vậy, chỉ số này có giá trị trong tiên đoán tiền sản giật sớm. Ngoài ra, trong nghiên cứu của tác giả P. G. Teixeira cùng cộng sự và nghiên cứu của tác giả P. M. Villa cùng cộng sự, AUC của ROC trong phương pháp tiên đoán tiền sản giật dựa vào chỉ số PIGF huyết tương là rất cao, hơn 0,9.²⁵ Đặc biệt đối với phương pháp tiên đoán tiền

sản giật dựa vào nồng độ PIGF huyết tương ở tuần thai thứ 18-20 (3 tháng giữa thai kỳ), AUC của ROC là 0,998 thể hiện độ tin cậy và giá trị tiên đoán của chỉ số này rất cao.²⁵

Vai trò của tỷ số sFlt-1/PIGF trong tiên đoán tiền sản giật

Tỷ số sFlt-1/PIGF được các nghiên cứu cho thấy có giá trị rất cao trong tiên đoán tiền sản giật. Tỷ số này ở các thai phụ có hội chứng tiền sản giật cao hơn rất nhiều so với thai phụ bình thường.^{8, 14, 15, 18, 25} Nghiên cứu của tác giả J. H. Lim cùng cộng sự cho kết quả tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật gấp gần 7 lần nhóm thai phụ bình thường.¹⁴ Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả S. Y. Kim cùng cộng sự cũng cho thấy log cơ số 10 của tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật gấp 17 lần thai phụ bình thường.¹⁵ Các nghiên cứu cũng cho thấy ở thai phụ có hội chứng tiền sản giật nặng có tỷ số sFlt-1/PIGF cao hơn rất nhiều so với thai phụ có hội chứng tiền sản giật nhẹ.¹⁴

Nghiên cứu của tác giả S. Y. Kim cho thấy log cơ số 10 của tỷ lệ sFlt-1/PIGF có giá trị ngưỡng là 1,4 trong tiên đoán tiền sản giật.¹⁵ Sử dụng tỷ số nồng độ sFlt-1/PIGF trong tiên đoán tiền sản giật cho thấy có độ nhạy, độ đặc hiệu tương đối cao. Sử dụng log cơ số 10 của tỷ lệ sFlt-1/PIGF trong tiên đoán tiền sản giật cho thấy có độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 80,4%.¹⁵ Trong nghiên cứu của tác giả J. H. Lim cùng cộng sự, phương pháp tiên đoán tiền sản giật sử dụng tỷ số nồng độ sFlt-1/PIGF cho độ nhạy là 85% và tỷ lệ dương tính giả là 33%.¹⁴ Nghiên cứu của tác giả A. Ohkuchi cùng cộng sự cho thấy tỷ số nồng độ sFlt-1/PIGF trong 3 tháng giữa thai kỳ được sử dụng tiên đoán tiền sản giật với độ nhạy, độ đặc hiệu, và giá trị tiên lượng dương là tuyệt đối 100%.²⁸ Độ nhạy của phương pháp tiên đoán tiền sản giật sớm trước 36 tuần thai dựa trên chỉ số tỷ số sFlt-1/PIGF trong tuần thai 26-31 tương đối thấp, chỉ 36%.²¹ Đối với chỉ số tỷ số sFlt-1/PIGF trong 3 tháng cuối

thai kỳ, độ nhạy, độ đặc hiệu, và giá trị tiên lượng dương cũng tương đối cao, tương ứng là 83%, 99,4%, và 50%.²⁸ AUC của ROC trong phương pháp tiên đoán tiền sản giật dựa vào tỷ số sFlt-1/PIGF qua các nghiên cứu cũng rất cao, trên 0,8 đến 1.^{15, 27, 29}

Bàn luận

Ở thai phụ khỏe mạnh bình thường, yếu tố hỗ trợ tạo mạch PIGF tăng trong suốt ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ, và càng giảm khi càng đến gần thời điểm sinh. Ngược lại, yếu tố kháng tạo mạch sFlt-1 vẫn giữ ổn định trong suốt ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ, và tăng đều cho đến khi sinh. Với những thai phụ có hội chứng tiền sản giật, nồng độ sFlt-1 đo được cao hơn và nồng độ PIGF thấp hơn thai phụ bình thường.^{6, 30-32}

sFlt-1 ở thai phụ được khảo sát thấy cao hơn rõ rệt một cách có ý nghĩa trong những trường hợp thai phụ có hội chứng tiền sản giật ở mức độ nghiêm trọng so với những trường hợp thai phụ có hội chứng tiền sản giật ở mức độ nhẹ cũng như những thai phụ không có hội chứng tiền sản giật. Cả hai quá trình cân bằng yếu tố tạo mạch và điều tiết huyết áp trong quá trình mang thai đều là một qui trình liên tục, và khi có yếu tố nào đó đột biến thì đó là dấu hiệu tiên đoán tiền sản giật. Nhiều nghiên cứu cho thấy các yếu tố và đặc tính xuất hiện trong các trường hợp thai phụ có hội chứng tiền sản giật không phải là yếu tố duy nhất chỉ có trong các trường hợp có tiền sản giật, mà chúng còn tồn tại trong các trường hợp thai phụ khỏe mạnh bình thường, nhưng ở mức độ thấp hơn.³³

Qua nhiều nghiên cứu, tỷ số sFlt-1/PIGF được cho thấy là yếu tố tiên lượng tiền sản giật tốt hơn là chỉ căn cứ trên mỗi chỉ số đơn lẻ.³⁴ Nồng độ PIGF và sFlt-1 được đo lường qua xét nghiệm miễn dịch mẫu máu của thai phụ đã nâng cao khả năng chẩn đoán tiền sản giật,^{3, 7, 12} hứa hẹn là một công cụ trong tầm soát cũng như chẩn đoán tiền sản giật.

Tài liệu tham khảo

- Phượng NTN. Rối loạn cao huyết áp trong thai kỳ. Sản Phụ Khoa. Tp. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học. p. 462-82.
- NHSC - National Horizon Scanning Centre - University of Birmingham U, Research N-NiFH. Placental Growth Factor based tests for the diagnosis of pre-eclampsia. News Brief [Internet]. 2011. Available from: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/placental-growth-factor-based-tests-for-the-diagno/>.
- Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011;25(3):343-54.
- Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of Antihypertensive Therapy with Alpha Methyl dopa on Levels of Angiogenic Factors in Pregnancies with Hypertensive Disorders. PLoS ONE. 2008;3(7):e2766.
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, et al. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. Oncogene. 1993;8(4):925-31. Epub 1993/04/01.
- Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005;293(1):77-85. Epub 2005/01/06.
- Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(2):770-5.
- Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. Journal of human hypertension. 2012;26(4):236-41.
- Lydon-Rochelle MT, Holt VL, Cardenas V, Nelson JC, Easterling TR, Gardella C, et al. The reporting of pre-existing maternal medical conditions and complications of pregnancy on birth certificates and in hospital discharge data. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;193(1):125-34.
- Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(12):6239-43. Epub 2004/12/08.
- Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, et al. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(1):180-4. Epub 2005/11/03.
- Hirashima C, Ohkuchi A, Arai F, Takahashi K, Suzuki H, Watanabe T, et al. Establishing reference values for both total soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and free placental growth factor in pregnant women. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2005;28(9):727-32. Epub 2006/01/20.
- Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;196(3):239 e1-6. Epub 2007/03/10.
- Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. Obstetrics and gynecology. 2008;111(6):1403-9.
- Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Han JY, Kim JO, et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. J Korean Med Sci. 2007;22(5):873-7. Epub 2007/11/06.
- Yelumalai S, Muniandy S, Zawiah Omar S, Qvist R. Pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: levels of angiogenic factors in Malaysian women. Journal of clinical biochemistry and nutrition. 2010;47(3):191-7.
- Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, Norwitz ER, Kuczynski E, Martin R, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2006;107(5):1103-13.
- Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. J Hypertens. 2012;30(11):2173-81. Epub 2012/08/21.
- Ye YH, Liu L, Zhan Y, Peng W. [Predictive value of serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentration in preeclampsia at second trimester]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2006;41(7):433-5.
- Ye YH, Liu L, Zhan Y, Peng W. [Expression and significance of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia placenta]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2006;41(8):521-4.
- Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Takahashi K, Matsuda Y, Suzuki M. Threshold of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor

- ratio for the imminent onset of preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58(5):859-66.
22. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(6):1368-74.
 23. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(3):266 e1-6.
 24. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Arai F, et al. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30(2):151-9.
 25. Villa PM, Hamalainen E, Maki A, Raikkonen K, Pesonen AK, Taipale P, et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:110. Epub 2013/05/15.
 26. Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(3):191-7.
 27. Teixeira PG, Reis ZS, Andrade SP, Rezende CA, Lage EM, Velloso EP, et al. Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 2013;32(3):312-20.
 28. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013.
 29. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(2):161 e11. Epub 2009/10/24.
 30. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):649-58. Epub 2003/03/06.
 31. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-85. Epub 2005/10/19.
 32. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(22):10705-9. Epub 1993/11/15.
 33. Troisi R, Braekke K, Harsem NK, Hyer M, Hoover RN, Staff AC. Blood pressure augmentation and maternal circulating concentrations of angiogenic factors at delivery in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(6):653.e1-.e10.
 34. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(3):734-41. Epub 2005/03/05.