

[围产医学研究]

胎盘功能障碍与胎儿生长受限：基础研究与临床创新的桥梁

刘钰欣¹, 朱亚男², 张欣¹, 鄢晨菲¹, 杨学舟²

(1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院生殖医学中心, 湖北 襄阳 441021)

[摘要] 胎儿生长受限(FGR)是影响新生儿预后的重要临床疾病,在医疗资源不足地区尤为高发。本病不仅显著增加围产期死亡风险,还与远期神经发育障碍及心血管代谢疾病密切相关。从发病机制看,胎盘功能障碍是FGR的核心环节,涉及血管生成失衡、代谢紊乱、炎症反应等多重病理过程。就临床诊疗而言,目前主要依靠一系列超声监测,结合脐动脉血流频谱、子宫动脉搏动指数等血流动力学指标进行综合评估。治疗上仍面临挑战,缺乏特效药物,主要采取营养支持和个体化产科管理方案。目前精准医疗为胎盘源性FGR诊治带来新机遇。因此,通过文献系统综述,可深化对胎盘源性FGR的发病机制和临床管理的认识。这一认识一方面有助于建立规范化的产前监测体系,推动精准诊断;另一方面有助于促进多学科协作诊疗模式的建立,为个体化治疗提供依据。

[关键词] 胎儿生长受限;发病机制;精准医疗;胎盘功能障碍;产前监测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.04.008

[中图分类号] R174**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1673-5293(2026)04-0054-08

Placental dysfunction and fetal growth restriction: a bridge between basic research and clinical innovation

LIU Yuxin¹, ZHU Yanan², ZHANG Xin¹, YAN Chenfei¹, YANG Xuezhou²

(1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430000, China;

2. Department of Reproductive Medicine Center, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Hubei Xiangyang 441021, China)

[Abstract] Fetal growth restriction (FGR) is a significant clinical condition affecting neonatal prognosis, especially prevalent in regions with limited medical resources. This condition not only significantly increases the risk of perinatal mortality but is also closely associated with long-term neurodevelopmental disorders and cardiovascular metabolic diseases. From a pathogenic perspective, placental dysfunction is the core link of FGR, involving multiple pathological processes such as vascular dysregulation, metabolic disorders, and inflammatory responses. In terms of clinical diagnosis and treatment, current approaches mainly rely on a series of ultrasound monitoring, combined with hemodynamic indicators such as umbilical artery blood flow spectrum and uterine artery pulsatility index for comprehensive assessment. Treatment remains challenging, with a lack of specific drugs, and mainly involves nutritional support and individualized obstetric management plans. Currently, precision medicine offers new opportunities for the diagnosis and treatment of placenta-originated FGR. Therefore, through a systematic literature review, a deeper understanding of the pathogenesis and clinical management of placenta-originated FGR can be achieved. This understanding, on one hand, helps establish a standardized prenatal monitoring system and promotes precise diagnosis; on the other hand, it facilitates the establishment of a multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment model, providing a basis for individualized treatment.

[Key words] fetal growth restriction; pathogenesis; precision medicine; placental dysfunction; prenatal monitoring

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)在全球范围内影响着相当比例的妊娠,对围产儿的健康构成重大威胁^[1]。在发达国家,通常有较为完善的产前筛查和监测体系,能够早期发现和干预

FGR;但在发展中国家,由于医疗资源有限、产前保健覆盖不足等原因,难以早期准确诊断FGR。在中低收入国家,FGR的发生率较高,还有部分原因是这些地区的孕妇更容易受到营养不良和卫生条件差的

[收稿日期] 2025-11-24**[基金项目]** 国家自然科学基金(82401976);国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心(WKZX2024DN0113);湖北省自然科学基金(2023AFB238)**[作者简介]** 刘钰欣(1999—),女,在读硕士研究生,主要从事胎盘胎儿生长发育研究。**[通讯作者]** 杨学舟,主任医师。

影响。这些因素加剧了胎盘功能不全的风险,进而增加了 FGR 的发生率^[2]。此外,FGR 与围产期死亡率和发病率也密切相关,尤其在早产儿中更为明显^[3]。研究表明,FGR 不仅影响新生儿的短期健康,还可能导致长期的神经发育障碍和心血管疾病风险增加^[4]。综上所述,FGR 在全球范围内,尤其是在中低收入国家,仍然是一个重大的公共卫生问题。因此,深入探究其病理机制并发展新的诊断与治疗策略至关重要,本文对胎盘源性 FGR 的分子机制及预测手段进行综述,旨在识别高风险人群,为早期干预和预防提供依据,显著改善新生儿的生存质量和长期健康^[5]。

1 胎盘源性 FGR 的基础理论及流行病学特征

胎盘源性 FGR 影响约 10%~15% 的妊娠,是导致围产期不良结局的重要因素^[6]。从全球范围看,不同地区的发病率存在差异,在发展中国家,其发生率可高达 30%,而在发达国家约为 4%~8%^[7]。

流行病学研究表明,胎盘源性 FGR 与多种慢性疾病的发生密切相关^[8]。例如,有研究指出,胎盘的病理性损伤与胎儿先天性心脏病的发生密切相关,这些病理性损伤包括母体血管灌注不良、胎盘绒毛发育不良等^[9]。这些病理性改变可能导致胎儿在出生时头围减小,进一步影响其神经发育。此外,胎盘功能障碍还与妊娠期高血压、糖尿病等慢性疾病的发生有关,这些疾病不仅影响妊娠结局,还可能增加母体未来心血管疾病的风险^[10-11]。其次,胎盘源性 FGR 与成年后慢性疾病的关联也得到了广泛关注。研究表明,FGR 可能是成年后心血管疾病、代谢综合征、糖尿病、呼吸系统疾病和慢性肾病等多种慢性疾病的危险因素^[12]。

2 胎盘功能障碍的病理机制

胎盘功能障碍是导致胎儿生长受限的关键因素,其涉及多种复杂的病理过程。在分子调控层面,miRNA 发挥关键作用,研究显示子痫前期患者胎盘组织中 miR-517a/b 在足月与早产病例中均表达上调,miR-517c 仅在早产病例中升高,体外实验证实这些 miRNA 过表达会抑制人滋养层细胞侵袭并上调抗血管生成蛋白(soluble fms-like tyrosine kinase 1,

sFLT-1),参与胎盘功能障碍进展^[13];血管生成失衡是关键环节,正常妊娠中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、胎盘生长因子(placental growth factor,PIGF)等促血管生成因子与 sFLT-1 维持平衡以保障胎盘血管发育,胎盘功能异常时 sFLT-1 升高并结合 VEGF、PIGF 降低其生物利用度,导致胎盘血管生成受阻、灌注不足^[14-15];同时,鞘脂代谢紊乱也与该病理过程相关,针对 FGR 胎盘的串联质谱分析显示,与对照组相比,FGR 组胎盘鞘氨醇水平升高、神经酰胺水平降低,进一步研究证实此变化源于 TGF β 信号通路通过 ALK5/SMAD2 途径促进酸性神经酰胺酶(acid ceramidase 1,ASAH1)表达活性增加以加速神经酰胺分解,同时通过 ALK1/SMAD1 途径抑制鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinase 1,SPHK1)表达活性导致鞘氨醇积累^[16-17]。

此外,氧化应激、炎症反应与胎盘过早老化共同加剧胎盘功能障碍:正常妊娠的氧化-抗氧化平衡在胎盘功能异常时被打破,活性氧(reactive oxygen species,ROS)过量生成引发脂质过氧化、蛋白质变性及 DNA 损伤,胎盘组织中氧化应激标志物 MDA 升高、抗氧化酶 SOD 活性降低^[18];同时胎盘局部炎症反应激活,炎症细胞浸润并释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)等炎症因子,破坏细胞微环境稳态^[19];胎盘过早老化也参与其中,对胎盘组织的免疫组化分析发现,子痫前期、胎盘源性 FGR 等病理妊娠的胎盘组织中,8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine,8-OH-2'-dG)、p53、p21 等细胞衰老与 DNA 损伤相关标志物表达改变,提示胎盘存在加速老化现象^[20]。上述机制共同干扰胎盘物质交换与内分泌功能,推动胎盘功能障碍发展,最终诱发胎盘源性 FGR。

3 胎盘源性 FGR 的分子生物学基础

胎盘源性 FGR 在分子生物学层面涉及众多复杂机制。基因组印记在其中扮演着重要角色,研究表明,印记基因对哺乳动物胎儿生长发育至关重要^[21]。例如,父系表达的胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factor 2,IGF2)及其受体 IGF2R,在妊娠早期绒毛膜绒毛样本(chorionic villus sampling,

CVS)组织中的表达与胎儿顶臀长和出生体重显著正相关^[22],而母系表达的 plekstrin 同源样结构域家族 A 成员 2(plekstrin homology like domain family A member 2, PHLDA2)在足月胎盘中与出生体重呈高度显著负相关^[23]。这表明印记基因的表达变化可能通过影响胎儿生长相关因子的调控,进而导致胎儿生长受限。

此外,一些病毒感染也可能通过干扰胎盘细胞的正常发育和功能,引发胎儿生长受限。如人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染,研究发现 HCMV 可在人胎盘的滋养层祖细胞(trophoblast progenitor cells, TPCs)中复制,改变细胞周期进展、多能性和早期分化所需蛋白质的表达和亚细胞定位^[24]。在临床先天性感染病例中,TPCs 中存在病毒蛋白,这会干扰绒毛的早期生长,导致病毒传播并损害胎盘的代偿性发育,最终限制胎儿生长。同时,研究还发现,在胎儿生长受限的胎盘中,一些与血管生成相关的基因表达发生改变。例如,在伴有脐动脉多普勒无舒张末期血流的胎儿生长受限妊娠中,胎盘神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)表达显著下调,而 NRP-1 已知可促进血管发芽,其下调可能导致胎盘血管分支不足,进一步影响胎儿的营养供应和生长^[25]。

4 胎盘源性 FGR 的临床诊治

4.1 胎盘源性 FGR 的影像学诊断技术

胎盘源性 FGR 的影像学诊断技术在现代产科中扮演着重要角色。通过影像学技术,尤其是超声和磁共振成像,可以更准确地评估胎儿的生长状况和潜在的并发症风险。脐动脉搏动指数(umbilical artery pulsatility index, UA-PI)是评估胎儿生长受限的重要指标之一。然而,研究表明现有的 UA-PI 参考标准在预测小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)、不良新生儿结局和产科并发症方面的准确性较差(AUC 为 0.55~0.60),因此需要更大规模的试验来验证其有效性^[26]。此外,胎盘的微血管血流和微结构的定量评估也为胎盘源性 FGR 的诊断提供了新的视角。通过体内不相干运动磁共振成像(intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging, IVIM MRI)技术,可以观察到胎盘源性 FGR 患者的胎盘微血管流量显著低于正常对照组,

这提示胎盘血流的减少可能是胎盘源性 FGR 的一个重要特征^[27]。在双胎妊娠中,选择性胎儿生长受限(sFGR)是一个常见且复杂的问题。研究表明,sFGR 可能导致严重的脑损伤和不良的神经发育结局,尤其是在单绒毛膜双胎中,由于胎盘血管吻合导致的血流不均可能加剧这种情况。通过对双胎生长差异模式的纵向评估,可以识别出与不良围产期结局相关的高风险模式,这为临床管理提供了重要的预测信息^[28]。因此,通过结合多种影像学指标和技术,可以更全面地评估胎儿的生长状况和潜在风险,从而为临床决策提供有力支持,提高胎盘源性 FGR 的诊断准确性和管理效果。

胎盘源性 FGR 的早期精准诊断是改善母婴结局的关键,但当前诊断体系存在显著不足。现有影像学技术(如 UAD、UA-PI、IVIM MRI)、生物标志物检测(如 sFLT-1/PlGF 比值、8-OHdG)及产前筛查手段(如 CVS)尚未形成高效协同体系,各指标适用孕周与效能存在差异,且医疗机构间诊断标准不统一,亟需建立标准化流程。基因组学[如拷贝数变异(copy number variation, CNV)检测]与 AI 技术虽为精准预测提供新方向,但面临特异性标志物筛选难、AI 模型泛化与临床适配性差等问题,需多学科协同明确技术转化路径。

4.2 胎盘源性 FGR 的治疗策略

胎盘源性 FGR 的治疗与管理是当前产科领域的重要研究方向,涵盖药物治疗、营养干预及产科管理策略三大维度,且各领域均有相应研究进展与实践考量。在药物治疗方面,西地那非曾是重点研究对象,加拿大一项纳入 21 名孕妇的随机对照试验(针对早发型、预后不良的胎儿生长受限)虽获机构审查委员会和数据安全监测委员会支持,但受荷兰 STRIDER 试验潜在危害结果影响,最终因无效提前终止,结果显示西地那非组与安慰剂组的分娩孕周(分别为 26^{+6} 周和 29^{+2} 周, $P=0.200$)、基线特征、胎盘生长因子水平、母婴结局及不良事件均无显著差异^[29],同时其他可能通过调节胎盘血管生成、改善胎盘血流发挥作用的药物多处于临床前动物模型研究阶段,尚未在人体试验中充分验证,目前尚无特效药物能有效改善已诊断胎儿生长受限的胎儿生长状况,未来仍需深入研究以寻找安全有效的药物^[30-31]。

在营养干预领域,其对胎盘源性 FGR 治疗具有潜在重要意义,多种营养物质与胎儿生长密切相关,如兔子研究中^[32-33],对手术诱导的 FGR 胎儿进行羊膜腔内营养补充,可使 FGR 胎儿存活率从 44% 提升至 63% ($P=0.02$),虽出生体重和胎儿心脏功能在 FGR 组间无明显差异,但提示羊膜腔内注射改良肠外营养溶液或为降低 FGR 胎儿死亡率的潜在方法,此外,人类胎盘研究发现维生素 D 结合蛋白在特发性 FGR 相关胎盘功能障碍中表达降低且与 FGR 密切相关^[34],提示维生素 D 的调节作用;大鼠研究也表明,母体蛋白质限制导致的后代生长及器官重量降低,可通过补充含亮氨酸的支链氨基酸激活 mTOR 信号通路逆转,使后代肝脏和肌肉蛋白质及 RNA 浓度恢复至对照组水平,这些研究为营养干预提供了理论与实践方向。在产科管理策略上,其对改善胎盘源性 FGR 结局至关重要,临床需为孕妇制定个体化方案,首先需产前严密监测,通过定期超声检查监测胎儿生长、羊水量及脐动脉、大脑中动脉等血流动力学变化,及时发现胎儿缺氧等异常(如脐动脉舒张末期血流缺失或反向提示严重生长受限与缺氧风险),其次在分娩时机选择上需权衡胎儿早产风险与继续妊娠危害,早发型病例若孕周较早时出现胎儿窘迫需提前终止妊娠,晚发型病例若胎儿情况稳定可适当延长孕周以促进成熟,同时分娩方式选择需谨慎,剖宫产在胎儿严重缺氧、胎位异常或孕妇有其他剖宫产指征时必要,但需考虑其出血、感染等风险,最终需结合孕妇与胎儿具体情况综合评估以保障母婴安全^[35]。

开发安全有效的治疗手段是临床迫切需求,但现有方案存在明显局限。药物治疗缺乏针对性候选药物,营养干预细则(如干预时机、剂量配比)待优化,严重病例多以终止妊娠为主。纳米技术(靶向胎盘药物递送)、基因治疗(调控 miRNA 表达、修复印记基因甲基化)等新兴技术展现应用潜力,但安全性与有效性需进一步验证,治疗研发中需将母婴安全贯穿全程,建立多学科风险评估体系。

5 胎盘源性 FGR 的精准预测

5.1 胎盘源性 FGR 的风险评估模型

建立准确的风险评估模型对于胎盘源性 FGR 的早期预测和干预至关重要。目前,多种因素被纳

入风险评估模型中,以提高预测的准确性。在一项针对厄瓜多尔高风险人群的研究中,通过对 346 名单胎孕妇的研究,分析了血管生成因子、孕妇风险因素和子宫动脉多普勒(uterine artery doppler, UAD)等指标在预测子痫前期(preeclampsia, PE)和 FGR 中的作用^[36]。研究发现,在孕中期,胎盘源性 FGR 或 PE 的孕妇平均 UA-PI 和 sFLT-1/PlGF 比值显著高于对照组,PlGF 值显著低于对照组;在孕晚期,所有不良结局组的 PlGF 水平显著降低, sFLT-1/PlGF 比值升高。通过多变量逐步逻辑回归构建预测模型,结果显示,将 UAD 和 sFLT-1/PlGF 比值结合使用,比单独使用各参数对 PE 和胎盘源性 FGR 的预测能力更强,而将孕妇的产科和病史等因素纳入后,预测性能进一步提高,在孕中期和孕晚期,预测 PE 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积分别达到 0.85 和 0.89,预测胎盘源性 FGR 的曲线下面积分别为 0.79 和 0.77。

此外,一些研究还关注到其他因素在风险评估中的作用。例如,孕妇的年龄、体重、种族、吸烟、糖尿病等母体特征,以及前次妊娠的相关情况,均对胎儿生长受限的发生风险有影响。通过综合考虑这些因素,能够更全面地评估胎儿生长受限的风险,为早期干预提供依据。同时,胎儿的一些生物学指标如头围、腹围、股骨长度等的生长轨迹,以及胎盘的形态、大小和血流情况等,也可作为风险评估的重要依据。通过建立多因素综合的风险评估模型,有望实现对胎盘源性 FGR 的更精准预测。

5.2 基于基因组学的胎盘源性 FGR 预测

基因组学研究为胎盘源性 FGR 的发病机制提供了新的见解。通过对 FGR 胎盘组织的基因表达谱分析,发现多个基因的表达发生改变。研究发现,胎盘的基因组失衡与 FGR 密切相关。在一项对 101 例小于胎龄儿(SGA)和 173 例正常对照胎盘的研究中,通过分子细胞遗传学方法检测发现,SGA 相关胎盘中非整倍体的发生率比对照组高十倍以上(11.9% vs. 1.1%; $P=0.0002$, 优势比 $OR=11.4$, 95% $CI: 2.5 \sim 107.4$),且非整倍体通常局限于胎盘,主要涉及常染色体,而对照组仅观察到性染色体异常^[37]。此外,对部分胎盘进行高分辨率微阵列分析

发现,虽然在 SGA 和对照组之间,拷贝数变异(copy number variation,CNV)的负荷或 CNV 区域中胎盘表达的基因或印记基因的数量没有显著差异,但在 5.7%的 SGA 病例中鉴定出了罕见且可能具有临床相关性的种系 CNV,涉及 INHBB、HSD11B2、CTCF 和 CSMD3 等候选基因^[38]。

同时,研究还发现,在胎盘相关的健康和疾病中,微生物组可能通过影响胎盘发育和功能,进而与 FGR 相关。通过基因组技术如宏基因组学、宏转录组学和宏蛋白质组学等,可以深入了解微生物组在胎盘发育和疾病中的作用机制,为 FGR 的预测提供潜在的生物标志物 and 新的靶点^[39]。此外,DNA 甲基化等表观遗传修饰在胎盘源性 FGR 中也起着重要作用。研究发现,在 FGR 胎盘组织中,一些基因的启动子区域甲基化水平发生改变,影响基因的表达。如在镉诱导的 FGR 小鼠模型中,胎盘葡萄糖转运蛋白 3(glucose transporter 3, GLUT3)基因的启动子区域发生高甲基化,导致 GLUT3 表达下调,影响胎盘葡萄糖转运,进而导致 FGR^[40]。这些基因组学研究为胎盘源性 FGR 的诊断和治疗提供了潜在的生物标志物和治疗靶点。

5.3 人工智能在胎盘源性 FGR 预测中的应用

人工智能在胎盘源性 FGR 的预测中展现出了巨大的潜力。通过对大量临床数据的分析和学习,人工智能算法能够识别出与 FGR 相关的模式和特征,从而提高预测的准确性。在一项研究中,通过建立逻辑回归预测模型,纳入孕妇的孕产次、孕周、糖尿病、大脑中动脉多普勒、脑-胎盘倒置、分娩发动等六个特征,对 1 220 名怀疑有严重 FGR 且在 34 周后分娩的孕妇进行分析,以预测新生儿不良即刻适应(immediate neonatal adaptation, INA)的发生风险^[41]。该模型可生成个体发生 INA 风险的预测概率及其置信区间。通过 ROC 曲线分析,当取最佳截断阈值为 32%时,其灵敏度为 66%,特异度为 83%,阳性和阴性预测值分别为 60%和 87%,受试者 ROC 曲线下面积为 78%,显示出较好的预测性能。

此外,人工智能还可与其他技术相结合,如超声成像技术。通过对超声图像的自动分析,人工智能可以更准确地测量胎儿的生物参数,识别胎盘的异常结构和血流模式,从而提高对 FGR 的预测能力。

同时,人工智能在处理多模态数据方面具有优势,能够整合临床信息、影像学数据和生物标志物等多种数据来源,构建更全面、准确的预测模型。然而,目前人工智能在该领域的应用仍面临一些挑战,如算法的可解释性、数据的质量和标准化等问题,需要进一步的研究和改进,以实现其在临床实践中的广泛应用。

6 总结与展望

胎盘源性 FGR 是严重危害母婴健康的产科疾病,其发病机制复杂,涉及胎盘功能障碍、血管生成失衡、代谢紊乱及表观遗传调控异常等多重病理过程。尽管近年来在发病机制、诊断技术和治疗策略上取得了一定进展,但在全球范围内,尤其在中低收入国家,它依然是一个严峻的公共卫生挑战。

本文围绕胎盘源性 FGR 展开系统阐述,全面梳理了其流行病学分布特征、核心病理生理机制、临床诊疗现状及精准预测领域的前沿研究成果。研究证实,胎盘功能障碍是 FGR 发生发展的核心致病环节,而基因组印记异常、拷贝数变异等分子事件则是驱动胎盘功能异常的重要内在因素。在临床实践中,基于超声影像学 with 血流动力学指标的综合监测仍是现阶段诊断的主要手段,而多模态影像学技术、基因组学检测与人工智能算法的融合应用,正为实现疾病的早期精准预测开辟新路径。然而目前临床仍缺乏针对本病的特效治疗药物,个体化产科管理与营养支持仍是改善母婴结局的主要干预方式。

展望未来,胎盘源性 FGR 未来的研究方向将围绕机制深化与技术创新展开,同时新兴技术也为该领域的诊断和治疗带来新突破。在未来研究方向上,发病机制的分子层面调控将是重点探索领域,例如已知 MYO1A 基因下调可能通过与 SMURF2 相互作用抑制 Hedgehog 信号通路,进而影响滋养层细胞增殖与迁移,最终导致 FGR^[42],未来需进一步明确此类基因与信号通路间的复杂网络关系,为针对性治疗方法的开发奠定理论基础;同时,胎盘代谢重编程研究也将成为核心方向,研究显示 FGR 状态下,胎盘与胎儿会发生代谢重编程以适应不良环境^[43],后续需深入解析该过程的具体机制,探索通过调节代谢途径改善胎儿生长的可能性;此外,胎儿神经发育的关注程度也将提升,鉴于 FGR 可能引发神

经发育异常,且可通过检测胎儿神经元外泌体中的相关蛋白评估神经发育状况,未来需进一步研究早期干预手段,以减少神经发育异常发生,提升患儿远期生活质量^[44]。在新兴技术应用方面,纳米技术展现出广阔前景,如通过设计主动靶向纳米药物递送系统,可将治疗药物精准输送至胎盘组织,在提高治疗效果的同时降低对胎儿的不良影响,该技术能优化药物在胎盘的分布与摄取,为胎盘源性疾病治疗提供更有效途径^[45];超声微血管造影技术为胎盘微循环评估提供了新方法,在大鼠研究中,该技术可实现胎盘微血管结构的实时动态成像,并定量分析微血管密度,且已发现 FGR 胎盘中微血管密度显著降低,这有助于早期识别胎盘血管病变,为临床干预提供依据^[46];此外,液体活检与单细胞技术也逐步应用于该领域,液体活检可通过检测孕妇血液中的游离 DNA、RNA 及细胞外囊泡等,实现对胎盘功能与胎儿生长状况的非侵入性监测,单细胞技术则能深入分析胎盘细胞的异质性与功能,为理解胎盘发育及疾病机制提供更详尽的信息^[47]。

综上,胎盘源性 FGR 管理面临诊断体系不完善、治疗手段有限、技术转化不畅等挑战,亦伴随诸多机遇。未来需以多学科深度协作为核心,聚焦三大方向推动发展:一是优化诊断技术整合与新兴技术转化,建立标准化流程;二是完善现有治疗方案,加速纳米、基因治疗等新型技术的基础研究与临床转化;三是强化跨领域协作机制,构建诊断-治疗-随访一体化管理模式,为改善母婴健康结局提供保障。

[参考文献]

- [1] Zhou X, Wang W, Chen L, et al. Correction: investigation of potential protein biomarkers for the screening of placental-mediated fetal growth restriction disorders using targeted proteomics olink technology [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1632381.
- [2] Damhuis S E, Ganzevoort W, Gordijn S J. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2021, 48(2): 267-279.
- [3] Cortez Ferreira M, Mafra J, Dias A, et al. Impact of early-onset fetal growth restriction on the neurodevelopmental outcome of very preterm infants at 24 months: a retrospective cohort study[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 533.
- [4] Gardella B, Dominoni M, Caporali C, et al. Placental features of fetal vascular malperfusion and infant neurodevelopmental outcomes at 2 years of age in severe fetal growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4): e1-413. e11.
- [5] Colson A, Sonveaux P, Debiève F, et al. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(3): 531-569.
- [6] Stroganov S, Harris T, Fellus-Alyagor L, et al. The differential regulation of placenta trophoblast bisphosphoglycerate mutase in fetal growth restriction: preclinical study in mice and observational histological study of human placenta[J]. *Elife*, 2024, 13: e82631.
- [7] Wilson R L, Stephens K K, Lampe K, et al. Sexual dimorphisms in brain gene expression in the growth-restricted guinea pig can be modulated with intra-placental therapy[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1673-1680.
- [8] Fieß A, Hartmann A, Mildemberger E, et al. Preterm birth, fetal growth restriction and early postnatal body mass index normalisation predict adult anthropometry[J]. *Acta Paediatr*, 2026, 115(3): 623-633.
- [9] Leon R L, Sharma K, Mir I N, et al. Placental vascular malperfusion lesions in fetal congenital heart disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(4): e1-620. e8.
- [10] Fosheim I K, Jacobsen D P, Sugulle M, et al. Serum amyloid a1 and pregnancy zone protein in pregnancy complications and correlation with markers of placental dysfunction[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(1): 100794.
- [11] Fraser A, Catov J M. Placental syndromes and long-term risk of hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(8): 671-674.
- [12] D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(13): 2855-2863.
- [13] Chiang Y T, Seow K M, Chen K H. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: a systematic review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4532.
- [14] Shinohara S, Sunami R, Yasuda G, et al. sFlt-1/PlGF ratio predicts serious outcomes in early-onset fetal

- growth restriction[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2025.
- [15] 李意, 蒋晓敏. 母体血清 CXCL12、CXCR4、VEGF 及 PLGF 的水平与子痫前期及其合并 FGR 的相关性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(2): 247-251.
- [16] Kanno T, Konno R, Sato M, et al. The integration of metabolic and proteomic data uncovers an augmentation of the sphingolipid biosynthesis pathway during T-cell differentiation[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 622.
- [17] Chauvin S, Yinon Y, Xu J, et al. Aberrant TGF β signalling contributes to dysregulation of sphingolipid metabolism in intrauterine growth restriction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): E986-E996.
- [18] Osredkar J. Impact of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on pregnant woman, fetus, and child[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5958.
- [19] Presicce P, Roland C, Senthamaraikannan P, et al. IL-1 and TNF mediates IL-6 signaling at the maternal-fetal interface during intrauterine inflammation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1416162.
- [20] Kajdy A, Sys D, Modzelewski J, et al. Evidence of placental aging in late SGA, fetal growth restriction and stillbirth: a systematic review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1785.
- [21] Di Michele F, Chillón I, Feil R. Imprinted long non-coding RNAs in mammalian development and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13647.
- [22] Hoffman D J, Powell T L, Barrett E S, et al. Developmental origins of metabolic diseases[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 739-795.
- [23] Janssen A B, Tunster S J, Heazell A E, et al. Placental PHLDA2 expression is increased in cases of fetal growth restriction following reduced fetal movements[J]. *BMC Med Genet*, 2016, 17: 17.
- [24] Rollman T B, Berkebile Z W, Okae H, et al. Human trophoblast stem cells restrict human cytomegalovirus replication[J]. *J Virol*, 2024, 98(4): e0193523.
- [25] Porter B, Maulik D, Babbar S, et al. Maternal plasma soluble neuropilin-1 is downregulated in fetal growth restriction complicated by abnormal umbilical artery Doppler: a pilot study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58(5): 716-721.
- [26] Duncan J R, Markel L E, Pressman K, et al. Comparison of umbilical artery pulsatility index reference ranges [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2025, 65(1): 71-77.
- [27] Walsh C J, Meyers M L, Chandnani N, et al. Quantitative evaluation of placental microvascular blood flow and microstructure in fetal growth restriction with IVIM MRI[J]. *Pediatr Radiol*, 2025, 55(3): 546-555.
- [28] Prasad S, Ayhan I, Mohammed D, et al. Longitudinal twin growth discordance patterns and adverse perinatal outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2025, 233(1): 73.e1-73.e14.
- [29] von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, et al. Halting the canadian STRIDER randomised controlled trial of sildenafil for severe, early-onset fetal growth restriction: ethical, methodological, and pragmatic considerations [J]. *BMC Res Notes*, 2022, 15(1): 244.
- [30] Pels A, Kenny L C, Alfirevic Z, et al. STRIDER (sildenafil therapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 440.
- [31] Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, et al. Maternal sildenafil vs placebo in pregnant women with severe early-onset fetal growth restriction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(6): e205323.
- [32] Gumus H G, Illa M, Pla L, et al. Nutritional intra-amniotic therapy increases survival in a rabbit model of fetal growth restriction [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193240.
- [33] Kinoshita M, Crispi F, Loreiro C, et al. Strategies for intra-amniotic administration of fetal therapy in a rabbit model of intrauterine growth restriction[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(14): 1668-1679.
- [34] 胡敏, 刘丽, 罗玉芳, 等. 妊娠晚期维生素 A、D、E 水平与子痫前期及胎儿生长发育的关联分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(8): 116-119.
- [35] Giouleka S, Tsakiridis I, Mamopoulos A, et al. Fetal growth restriction: a comprehensive review of major guidelines[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2023, 78(11): 690-708.
- [36] Kienast C, Moya W, Rodriguez O, et al. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4): 537-543.
- [37] Del Gobbo G F, Yin Y, Choufani S, et al. Genomic

- imbalances in the placenta are associated with poor fetal growth[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 3.
- [38] Wang L Q, Fernandez-Boyano I, Robinson W P. Genetic variation in placental insufficiency: what have we learned over time? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1038358.
- [39] 唐慧, 李寒梅, 李丹, 等. 胎儿生长受限的孕妇胎盘微生物群特征研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(11): 45-53.
- [40] Daida T, Shin B C, Cepeda C, et al. Neurodevelopment is dependent on maternal diet: placenta and brain glucose transporters GLUT1 and GLUT3[J]. *Nutrients*, 2024, 16(14): 2363.
- [41] Ross C, Deruelle P, Pontvianne M, et al. Prediction of adverse neonatal adaptation in fetuses with severe fetal growth restriction after 34 weeks of gestation[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2024, 296: 258-264.
- [42] Wu J, Fu J, Li X, et al. Down-regulation of MYO1A inhibits trophoblast cell proliferation and migration through SMURF2/hedgehog signaling pathway and leads to fetal growth restriction[J]. *Placenta*, 2025, 164: 73-83.
- [43] Kweon J Y, Mun H, Choi M R, et al. Maternal obesity induced metabolic disorders in offspring and myeloid reprogramming by epigenetic regulation [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2023, 14: 1256075.
- [44] Gusar V, Kan N, Leonova A, et al. Non-invasive assessment of neurogenesis dysfunction in fetuses with early-onset growth restriction using fetal neuronal exosomes isolating from maternal blood: a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1497.
- [45] Zhang B, Fan X, Nayak N R. Trophoblast-targeted liposomes for placenta-specific drug delivery[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2728: 173-180.
- [46] Jain A, Dhande R P, Parihar P H, et al. Contrast-enhanced ultrasound for fetal and placental assessment: evidence, safety, and a roadmap for clinical translation [J]. *Ultrasound J*, 2025, 17(1): 43.
- [47] Lee E, Kazemi P, Shafiei S, et al. Extracellular vesicles as prospective biological indicators for midgestational placental complications in the mouse[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1636335.

[专业责任编辑: 陈 倩]

[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 梁金露]