

預防及治療子癇前症之三部曲

新北市立土城醫院 陳冠儒醫師 / 趙安祥醫師

Pathophysiology of pre-eclampsia

子癇前症發生率影響 5-10% 的孕婦，雖然主要症狀一般於妊娠第 20 週後出現但致病機制應是與妊娠初期開始的發炎和氧化壓力密切相關，影響胎盤並引發母親的內皮功能障礙。且一旦胎盤被移除，該徵候群就會消退。就以妊娠早期或後期併發子癇前症的病理機轉，早發性子癇前症是由於胎盤發育缺陷引起的，而晚發性子癇前症可能以胎盤衰老與母親心血管和代謝疾病的遺傳性之間的相互作用而致。基於胎盤血管內皮功能障礙和發炎是動脈粥狀硬化和子癇前症的發生和進展的相同病理基礎。因此這可能是目前的治療策略旨在預防或治療，其嘗試使用各種補充劑(維他命等)和藥物對子癇前症進行 primary 和 secondary 預防都成效有限。

母體內發生的發炎反應開始受精前的子宮。子宮內膜細胞中的 Nuclear factor kappa B (NFκB) 的活化增加已在月經週期的增生期啟動。已知該轉錄因子可調節活化超過 400 個基因，包括與發炎相關的基因(腫瘤壞死因子 α) (TNF α)、Interleukin 1、6、8 (IL1、IL6、IL8) 或 cyclooxygenase 2 (COX2))、antigen presentation (如補體成分 B、C3 或 C4)、metalloproteinases (金屬蛋白酶 MMP1、MMP3 或 MMP9)、血管生成或細胞凋亡 (p53 或促凋亡 Bcl-2 同源物 (Bax))。在發炎條件下懷孕後，complement components (C1q、C4d) & receptor(C5a) 擴散到胎盤。子宮血管的不正確重塑會使胎盤細胞缺乏營養和氧氣，因此細胞開始分泌胎盤因子，例如 soluble fms-like tyrosine kinase1 (sFlt-1) 或 soluble endoglin (sEng) 進入母體循環。這些因素會減緩血管生成過程並增強全身發炎並加劇母體內皮功能障礙。

(一) 抗血小板藥物預防子癇前症

抗血小板藥物(主要是低劑量的阿斯匹靈 ASA)可以預防子癇前症於孕婦和嬰兒健康。2011 世界衛生組織建議，有中度風險的孕婦從早期第二妊娠(16 周)起至分娩前，應該每天服用 75-150 毫克的阿斯匹靈。ASA 能夠啟動內皮合酶來調節血管收縮 nitric oxide (eNOS)，並經由 acetylating p53 protein 抑制細胞凋亡，但它不能應付因子癇前症併發相關的問題。

(二) Statin 藥物預防子癇前症

Statins 抑制 Hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase; 與調節炎症有關，而炎症會惡化引發子癇前症的發展。Statins 藥物治療導致低密度脂蛋白 LDL 降低，導致減少氧化形式 (oxy-LDL)，這些 oxy-LDL 是 Toll-like receptors (TLR) 的強刺激劑; TLR 信號進而升高 IL6，TNF α ，及 NFκB 轉錄

活性，發生子癰前症。越來越多的證據表明，Statins 類藥物治療會影響生活在不利條件下的原代滋養層和胎盤細胞分泌 sFlt1 和 sENG 顆粒。在體外和體內都觀察到了這種作用。Pravastatin(Category X medication)是 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor，是 statins 類藥物親水性最強的藥物之一，由外排轉運蛋白 P-glycoprotein 和 multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)，可能會限制其經胎盤滲透至胎兒。

在臨床研究中 Statins 藥物已被證明可以逆轉與高血壓相關的各種病理生理途徑，在心血管死亡率和發病率的 primary 和 secondary 預防中有效，為其用於預防子癰前症提供了臨床上的合理性。雖曾有隨機研究報告於妊娠 12 周至 16 周的高風險婦女分組每日口服 pravastatin 10 mg 或安慰劑直至分娩，但相關研究甚少。

(三) Selective antibody compound 用於預防或治療子癰前症

Autoimmune diseases 被認為因涉及體內環境引發疾病發作、傳播疾病或影響疾病嚴重程度的因素。由於免疫系統將 antigen exposures 記錄在 B cells 的抗體中，因此一直將 disease-associated antibodies 作為識別區分其 corresponding antigen。利用 Next-generation sequencing (NGS) 分析抗體編碼基因，已可證明是疫苗接種後，B 細胞產生相對抗體，是多種疾病（包括多發性硬化症和類風濕性關節炎）的有效方法。耗竭體內不需要的抗體，在自身免疫性疾病、器官和細胞移植、輸血中是有利的，或者相對於子癰前症也是有利的。

子癰前症患者早在妊娠 18 周時就產生 angiotensin II type 1 receptor (AT1-AAAs) 作為血管緊張素 IgG。此外，子癰前症患者的 pro-inflammatory cytokines IL-6 和 IL-8+ circulating CD19+ CD5+ B cells, 升高，circulating and placental CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T cells 降低，皆可以促進自身抗體的產生。綜上所述，這些先前的研究支持免疫系統在子癰前症的發病機制具有重要作用。

以下為臨床研究文獻：

(A) Monoclonal antibody (Anti-Inflammatory Agents)

- Eculizumab (Soliris) (category C) 是一種 (Ig) G2/4 κ monoclonal antibody 與 C5 補體結合，抑制 C5 裂解成其活性形式，即 C5a 和 C5b，因此依據它可以抑制母體內發生的發炎反應。因此，關於使用 Soliris 治療子癰前症的先驅報告是基於與子癰前症同時患有其他疾病的病例，例如 thrombotic microangiopathy (TMA) 或 antiphospholipid syndrome。這些研究發現，Soliris monoclonal antibody 可以延長妊娠周數。
- Etanercept 在子癰前症大鼠模型中，可調節血壓，並進一步改善母體血液和胎盤樣本中的 natural killer cell 活化，亦降低 sFlt1。但動物和人類研究都顯示該藥物會經胎盤，可能影響胎兒發育。
- Sulfasalazine 是一種抗炎和抗氧化藥物，用於治療自身免疫性腸病或類風濕

性關節炎。它被認為是一種有效的抑制 NFκB nuclear translocation，影響胎盤 PlGF 的產生並減少 sFlt1 的分泌。然而，早期臨床試驗的子癩前症結果作用的測定仍在分析中。

- Hydroxychloroquine 是一種免疫調節劑，可以緩解炎症。除了其抗瘧特性外，它還經常用於治療自身免疫性疾病，包括子癩前症的危險因素，即 SLE 或 APS。Hydroxychloroquine 由抑制 phosphorylation of kappa B inhibitor 從而降低 NFκB 活性，治療炎症。因此 hydroxychloroquine 是一種很有前途的抗子癩前症藥物。最臨床研究納入子癩前症風險高的孕婦，也就是患自身免疫性疾病。補充 hydroxychloroquine 有活產率較高，妊娠發病率較低。然而，對預防無自身免疫性疾病孕婦影響則尚不清楚。

(B) Therapies Targeting sFlt1 and Its Signaling

- Selective immunoapheresis 是直接從母體 whole-blood 血液中除 sFlt1，但由於有伴隨副作用，即 secondary uncontrolled hypertension 的發生，目前仍驗證中。
- Inhibition of Synthesis of sFlt1 是另一種具潛在的療法，使用三種 small interfering RNA (siRNA) 抑制 sFlt1 的產生：sFLT1-i13，sFLT1-i13 long 和 sFLT1-e15a。這些都在 upregulate 子癩前症胎盤，減少 sFlt1 從胎盤細胞中過量釋放到母體血流。目前，modified particles of siRNA 很多用於治療子癩前症的標靶專利保護，此外，2023 年美國 FDA 批准了一項研究，於 siRNA 療法治療子癩前症的新葯 (CBP-4888)。將評估 CBP-4888 的安全性、耐受性和代謝動力學。
- Therapeutic Peptides Interfering with sFlt1 Signaling 尚未進行臨床研究。

(C) Others

COMPOUND FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

子癩前症母體具 Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) 中 peptide epitope KRPSIGCK 的升高。開發一種用 anti-Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) antibodies and/or anti human melatonin-related receptor (GPR50) antibodies。Selective binding to its antigen，用於 compound peptides 不與任何 HLA I 類或 HLA II 類分子（即待治療的個體，例如人）結合，以防止通過 T 細胞受體在體內刺激，從而誘導免疫反應。本研究尚未達到臨床實踐。

References:

1. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791–1798.

2. The Executive Guideline Steering Group (GSG) for the World Health Organization (WHO) 2019
3. Safety and Pharmacokinetics of Pravastatin Used for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(6): 720.e1–720.e17.
4. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 12100. New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations
5. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clinical Immunology* 2016 ; 168 : 64-71

周產期會訊 Article in Press