

引用本文:黄杨,孟琳,吕慧,等.血清胎盘蛋白-13及甲胎蛋白对子痫前期发生胎儿宫内生长受限的预测价值[J].安徽医药,2023,27(2):354-357.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.032.

◇临床医学◇



血清胎盘蛋白-13及甲胎蛋白对子痫前期发生胎儿宫内生长受限的预测价值

黄杨,孟琳,吕慧,韩秋峪

作者单位:徐州医科大学附属医院妇产科,江苏 徐州 221002

通信作者:韩秋峪,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为产科急危重症,Email:m13685163138@163.com

摘要: **目的** 分析血清胎盘蛋白-13(PP-13)、甲胎蛋白(AFP)预测子痫前期(PE)病人发生胎儿宫内生长受限(FGR)的价值。**方法** 选择2019年1月至2020年12月徐州医科大学附属医院120例PE病人作为研究对象,测定病人孕20周时血清PP-13、AFP,随访至分娩,根据病人FGR发生情况分为FGR组、非FGR组,比较两组基线资料和孕20周时血清PP-13、AFP,经logistic回归分析血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR的关系,绘制ROC曲线分析孕20周时血清PP-13、AFP对PE病人发生FGR的预测价值。**结果** 随访至病人分娩,统计FGR发生情况显示,本研究内120例PE病人中有23例发生FGR,FGR发生率为19.17%;FGR组病人PE程度重于非FGR组,舒张压(101.87 ± 10.31)mmHg、收缩压(153.75 ± 10.92)mmHg、AFP(2.18 ± 0.37)MOM高于非FGR组(97.99 ± 7.21)mmHg、(148.55 ± 8.22)mmHg、(1.78 ± 0.35)MOM,PP-13(0.94 ± 0.15) μ g/L低于非FGR组(1.17 ± 0.24) μ g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);经logistic回归分析结果显示,孕20周血清PP-13、AFP均与PE病人发生FGR有关,AFP可能是PE病人发生FGR的影响因素($OR > 1, P < 0.05$);PP-13可能是PE病人发生FGR的保护因素($OR < 1, P < 0.05$);绘制ROC曲线图,结果显示,孕20周时血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的AUC分别为0.79、0.78,均有一定预测价值;绘制决策曲线显示,联合孕20周时血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的净受益率优于单独某一指标,最大值为0.19。**结论** 血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR有关,孕20周血清PP-13、AFP可用于预测PE病人发生FGR,且联合预测获得净受益率更高。

关键词: 胎儿生长迟缓; 子痫前期; 胎盘蛋白-13; 甲胎蛋白

Predictive value of serum PP-13 and AFP for fetal intrauterine growth restriction in patients with preeclampsia

HUANG Yang, MENG Lin, LYU Hui, HAN Qiuyu

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To analyze the value of serum placental protein-13 (PP-13) and alpha fetoprotein (AFP) in predicting fetal intrauterine growth restriction (FGR) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 120 patients with PE in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2019 to December 2020 were selected as the research subjects, serum PP-13 and AFP of patients were measured at 20 weeks of pregnancy, followed up to delivery, patients were divided into FGR group and non-FGR group according to the occurrence of FGR of patients, the baseline data and serum PP-13 and AFP at 20 weeks of pregnancy were compared between the two groups, the relationship between serum PP-13, AFP and FGR in patients with PE was analyzed by Logistic regression, the ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum PP-13 and AFP on FGR in patients with PE at 20 weeks of pregnancy. **Results** The patients were followed up to delivery, the occurrence of FGR was counted and showed that, of 120 patients with PE in this study, 23 developed FGR, the incidence of FGR was 19.17%; the degree of PE of patients in FGR group was heavier than that in non-FGR group, the diastolic blood pressure (101.87 ± 10.31) mmHg, systolic blood pressure (153.75 ± 10.92) mmHg, AFP (2.18 ± 0.37) MOM were higher than those in non-FGR group (97.99 ± 7.21) mmHg, (148.55 ± 8.22) mmHg, (1.78 ± 0.35) MOM, PP-13 (0.94 ± 0.15) μ g/L were lower than those in non-FGR group (1.17 ± 0.24) μ g/L, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); through Logistic regression analysis, the results showed that serum PP-13 and AFP at 20 weeks of pregnancy were related to FGR in patients with PE, AFP might be the influencing factor of FGR in PE patients ($OR > 1, P < 0.05$); PP-13 might be a protective factor for FGR in PE patients ($OR < 1, P < 0.05$); the ROC curve was drawn, and the results showed that AUC of serum PP-13 and AFP at 20 weeks of gestation in predicting FGR in PE patients were 0.79 and 0.78, respectively, which had certain predictive value; the decision-making curve showed that the net benefit rate of serum PP-13 and AFP in predicting FGR in PE patients at 20 weeks of pregnancy was better than that of a single index, and the maximum value was 0.19. **Conclusion** Serum PP-13 and AFP are related to FGR in patients with PE, serum PP-13 and AFP at 20 weeks of gestation can be used to predict FGR in patients with PE, and the joint prediction obtains a higher net benefit rate.

Key words: Fetal growth retardation; Preeclampsia; Placental protein-13; Alpha fetoprotein

子痫前期(preeclampsia, PE)、胎儿宫内生长受限(fetal intrauterine growth restriction, FGR)均为产科常见并发症,是围产儿不良结局的主要原因^[1]。PE引起胎盘功能障碍,增加胎盘阻力和加重胎儿受累,FGR发生风险相对更高^[2]。PE病人若发生FGR,会造成新生儿窒息、胎儿缺氧等,增加不良妊娠结局发生风险。但是,FGR往往在分娩后得到确诊,孕期诊断FGR较为困难^[3]。因此,应分析与PE病人发生FGR相关的指标,及早预测FGR发生,从而采取有效干预措施。胎盘蛋白-13(Placental protein-13, PP-13)是一种血凝素,能聚集红细胞,发挥凝血功能,同时,PP-13主要表达于胎盘组织,参与胎盘生长^[4]。研究表明,PP-13在正常妊娠时浓度缓慢增加,PP-13水平异常降低与胎盘着床异常具有密切的联系,可能与FGR的发生有关^[5]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是一种血清蛋白,人体正常情况下呈低表达,可以由胚胎组织分泌,通过胎盘的绒毛膜进入血液^[6]。FGR发生前可能出现胎盘绒毛膜功能异常,增加通透性,造成血液中AFP浓度升高,可见,AFP或可预测FGR的发生^[7]。基于此,本研究分析血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的价值,为后续FGR的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年12月徐州医科大学附属医院120例PE病人作为研究对象,病人与其近亲属均知情且自愿签署同意书。年龄范围为21~34岁,年龄(28.87 ± 3.23)岁;分娩孕周范围为28~38周,分娩孕周(33.50 ± 3.66)周;PE程度:重度PE病人32例,轻度PE病人88例;舒张压范围为92~117 mmHg,舒张压(98.74 ± 7.99) mmHg;收缩压范围为140~169 mmHg,收缩压(149.54 ± 8.98) mmHg。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:①符合《妇产科学》^[8]中PE诊断标准;②初发PE;③妊娠20周尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h,血压 $\geq 140/90$ mmHg;④自然受孕;⑤产检时孕20周;⑥B超检查证实单胎妊娠;⑦选择在本院分娩。(2)排除标准:①妊娠期糖尿病、异位妊娠等其他妊娠期并发症;②胎儿染色体或结构异常;③高龄产妇;④心、肝、肾、肺方面疾病;⑤原发性高血压病史、高脂血症病史;⑥合并生殖细胞肿瘤;⑦孕前及孕期不良嗜好,如吸烟;⑧感染性疾病;⑨既往FGR史;⑩失访。

1.3 方法

1.3.1 血清指标检测方法 孕20周时,采集空腹肘静脉血2 mL,3 000 r/min离心10 min,分装于两支试

管中,①使用上海江莱生物科技提供的试剂盒,以酶联免疫法测定血清PP-13水平。②使用全自动化学发光分析仪(美国西门子Immulin2000型),以荧光免疫分析法测定血清AFP浓度。

1.3.2 资料调查方法 入院时,收集病人基线资料,包括年龄、分娩孕周、孕前体质量指数、产史(是否为初产妇)、剖宫产史、PE程度(重度/轻度)、宫高(孕20周时)、胎儿腹围(孕20周时)、胎儿体质量(孕20周时)、胎心率(孕20周时)、舒张压(孕20周时)、收缩压(孕20周时)、尿蛋白(孕20周时)。

1.3.3 FGR评估方法和分娩方法 随访至病人妊娠,参考《妇产科学》^[8]评估FGR:胎儿出生体质量小于2 500 g,或低于同胎龄平均体质量的两个标准差,或低于同胎龄正常体质量的第10百分位数。将发生FGR病人纳入FGR组,未发生FGR的病人纳入非FGR组。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行数据处理,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,检验,计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用独立样本 t 检验,采用logistic回归分析检验孕20周血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR的关系,绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线),并计算曲线下面积(AUC)值,检验孕20周时血清PP-13、AFP对PE病人发生FGR的预测价值,AUC值 >0.9 表示预测性能较高,0.71~0.90表示有一定预测性能,0.5~0.7表示预测性能较低, <0.5 表示无预测性能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用R4.1.0统计软件包和“rmda”软件包,以净受益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,分析孕20周时血清PP-13、AFP及两者联合预测PE病人发生FGR的净受益率。

2 结果

2.1 FGR发生情况 随访至病人分娩,统计FGR发生情况显示,本研究内120例PE病人中有23例发生FGR,FGR发生率为19.17%(23/120)。

2.2 基线资料、血清指标比较 FGR组病人PE程度重于非FGR组,舒张压、收缩压、AFP高于非FGR组,PP-13低于非FGR组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR关系的回归分析 将PE病人FGR发生情况作为状态变量(1=发生,0=未发生),将PE程度、舒张压、收缩压、PP-13、AFP作为自变量,并对自变量进行赋值说明,经二元logistic回归分析后, P 值放宽至 <0.1 ,建立多元回归模型,结果显示,PP-13、AFP均与PE病人发生FGR有关,AFP可能是PE病人发生FGR的影响

表1 子痫前期120例基线资料、血清指标比较

资料	FGR组 (n=23)	非FGR组 (n=97)	$t(\chi^2)$ [Z]值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.61±3.53	28.69±3.15	1.23	0.222
分娩孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	34.13±3.48	33.35±3.70	0.92	0.360
孕前体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.60±0.87	22.44±0.78	0.88	0.381
初产妇/例(%)			(0.25)	0.618
是	12(52.17)	45(46.39)		
否	11(47.83)	52(53.61)		
剖宫产史/例(%)			(0.31)	0.575
是	7(30.43)	24(24.74)		
否	16(69.57)	73(75.26)		
PE程度/例(%)			[2.54]	0.011
重度PE	11(47.83)	21(21.65)		
轻度PE	12(52.17)	76(78.35)		
宫高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	17.28±2.13	17.45±2.05	0.35	0.727
胎儿腹围/(cm, $\bar{x} \pm s$)	14.24±1.68	14.62±1.68	0.98	0.331
胎儿体质量/(g, $\bar{x} \pm s$)	403.58± 43.21	414.01± 10.09	1.11	0.271
胎心率/(次/分, $\bar{x} \pm s$)	137.84± 14.37	135.95± 13.12	0.61	0.543
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	101.87± 10.31	97.99±7.21	2.12	0.036
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	153.75± 10.92	148.55± 8.22	2.55	0.012
尿蛋白/(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)	0.37±0.04	0.36±0.04	1.94	0.055
PP-13/(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.94±0.15	1.17±0.24	4.39	<0.001
AFP/(MOM, $\bar{x} \pm s$)	2.18±0.37	1.78±0.35	4.86	<0.001

注:FGR为胎儿宫内生长受限,PE为子痫前期,PP-13为胎盘蛋白-13,AFP为甲胎蛋白。

因素($OR>1, P<0.05$); PP-13可能是PE病人发生FGR的保护因素($OR<1, P<0.05$); PE程度、舒张压、收缩压与PE病人发生FGR无关($P>0.05$)。见表2。

2.4 孕20周时血清PP-13、AFP对PE病人发生FGR的预测价值 将PE病人FGR发生情况作为状态变量(1=发生, 0=未发生), 将孕20周时血清PP-

表2 血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR关系的回归分析

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
常量	-22.38	8.63	6.73	0.009		
PE程度	1.15	0.61	3.61	0.058	3.16	(0.96, 10.37)
舒张压	0.07	0.04	3.07	0.080	1.07	(0.99, 1.16)
收缩压	0.08	0.04	3.82	0.051	1.08	(1.00, 1.17)
尿蛋白	0.01	0.02	0.38	0.540	1.01	(0.98, 1.05)
PP-13	-3.60	1.38	6.82	0.009	0.03	(0.00, 0.41)
AFP	2.93	0.89	10.80	0.001	18.67	(3.26, 107.05)

注: PP-13为胎盘蛋白-13, AFP为甲胎蛋白, PE为子痫前期, FGR为胎儿宫内生长受限。

13、AFP作为检验变量, 绘制ROC曲线图, 结果显示, 孕20周时血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的AUC分别为0.790、0.780, 均有一定预测价值。相关参数见表3。

表3 孕20周时血清PP-13、AFP对PE病人发生FGR的预测价值

因素	AUC	截断值	95%CI	P值	特异度	灵敏度	约登指数
PP-13	0.79	1.08 μg/L	(0.71, 0.87)	<0.001	0.70	0.83	0.53
AFP	0.78	1.88 MOM	(0.67, 0.89)	<0.001	0.76	0.74	0.50

注: PP-13为胎盘蛋白-13, AFP为甲胎蛋白。

以净受益率为纵坐标, 高风险阈值为横坐标, 绘制决策曲线, 结果显示, 在阈值0.2~0.8范围内, 联合孕20周时血清PP-13、AFP预测预测PE病人发生FGR的净受益率优于单独某一指标, 且在高风险阈值0.0~0.8内的净受益率始终大于0, 始终有临床意义, 净受益率最大值为0.19。

3 讨论

PE病人易并发FGR, 增加不良结局的发生, 因此应当采取有效的预防措施^[9]。但是, 目前FGR预防方案多在孕晚期进行, 胎盘病理改变较大, 治疗难度较大, FGR预防现状不佳^[10]。因此, 分析与PE病人FGR发生相关的因素, 及早进行诊断、干预, 改善干预方案的临床效果对PE病人FGR防治具有重要意义。

研究表明, PE病人发生FGR的风险较高, 达到14.3%(10/70)^[11]。本研究结果显示, 随访至病人分娩, 统计FGR发生情况显示, 本研究内120例PE病人中有23例发生FGR, FGR发生率为19.17%, 与上述研究相符。结果说明, PE病人FGR发生风险较高, 有必要分析相关指标。而且, 本研究显示, FGR组病人PE程度重于非FGR组, 说明重度PE可能更容易发生FGR, 应对重度PE病人引起高度重视。母体血清标志物的改变可能发生于胎盘发育初期, 早于FGR确诊, 或可为预测FGR发生提供参考^[12]。PP-13属于半乳糖凝集素, 仅由胎盘合成中的细胞合成, 尤其是滋养层细胞, FGR胎盘着床异常时, 滋养层细胞分化受损, 滋养细胞减少, 而且会造成绒毛发育不良, 影响滋养细胞分泌功能, 造成PP-13表达量减少^[13]。研究表明, PE病人血清PP-13水平异常, 可能与子宫动脉血流有关, 而子宫动脉血流异常会造成胎盘着床异常, 推测PP-13可能与FGR的发生有关^[14]。AFP是常见血清蛋白, 妊娠10周前合成于卵黄囊, 妊娠10周后合成于胎儿肝脏, 胎儿、胎盘、羊膜的屏障破坏会造成母体血清AFP浓度升

高^[15]。PP-13属于半乳糖凝集素,仅由胎盘合成中的细胞合成,尤其是滋养层细胞,FGR胎盘着床异常时,滋养层细胞分化受损,滋养细胞减少,而且会造成绒毛发育不良,影响滋养细胞分泌功能,造成PP-13表达量减少,AFP是常见血清蛋白,妊娠10周前合成于卵黄囊,妊娠10周后合成于胎儿肝脏,胎儿、正常情况下,妊娠期仅有少量AFP通过胎盘进入母体^[16]。若发生FGR,胎盘胎膜屏障破坏,胎儿胎盘功能减退,进入母体血液循环的AFP会相应增多^[17]。可见,血清AFP或可预测PE病人FGR发生。本研究结果显示,FGR组病人AFP高于非FGR组,PP-13低于非FGR组;进一步经logistic回归分析结果显示,孕20周血清PP-13、AFP均与PE病人发生FGR有关,AFP可能是PE病人发生FGR的影响因素,这与武丽红^[18]研究结果相一致。(此处可列举文献)另外,多元回归模型校正结果显示,PE程度、舒张压、收缩压与PE病人发生FGR无关,仅与PP-13和AFP有关,说明PP-13和AFP与FGR的发生息息相关,且不受其他因素影响,但由于本研究样本相对较少,还有待进一步研究。本研究绘制ROC曲线图,结果显示,孕20周时血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的AUC分别为0.79、0.78,均有一定预测价值。茹香玉等^[19]在其研究中也得出相同的结论。绘制决策曲线显示,联合孕20周时血清PP-13、AFP预测PE病人发生FGR的净受益率优于单独某一指标,最大值为0.19。本研究提示在后续可以在孕周增大过程中监测两者水平,以预测PE病人发生FGR风险,今后应增加研究,继续观察血清PP-13、AFP水平在孕周增大过程中的变化,分析不同时间点对FGR的预测价值。但是,本研究未排除不同治疗方案对PE病人发生FGR风险的影响,存在一定的局限,在未来应全面考虑各种因素,提升结果的可靠性。

综上所述,血清PP-13、AFP与PE病人发生FGR有关,孕20周血清PP-13、AFP可用于预测PE病人发生FGR,且联合预测获得净受益率更高。

参考文献

- [1] 季燕雯,陈先侠,王海霞,等.早发型子痫前期不良妊娠结局的影响因素分析[J].实用医学杂志,2020,36(12):1590-1594.
- [2] 王鑫,王婷婷,魏璞,等.早发型子痫前期合并与未合并胎儿生长受限591例临床分析[J].中华围产医学杂志,2019,22(6):385-390.
- [3] PEDROSO MA, PALMER KR, HODGES RJ, et al. Uterine artery

- doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2018, 40(5): 287-293.
- [4] 王勇,李发红,韩娜,等.胎盘蛋白13促进妊娠期高血压疾病患者血管损伤修复的作用及机制研究[J].现代妇产科进展,2018,27(8):589-592.
- [5] GADDE R, CD D, SHEELA SR. Placental protein 13: an important biological protein in preeclampsia [J]. J Circ Biomark, 2018, 7: 1849454418786159. DOI: 10.1177/1849454418786159.
- [6] DINGLAS C, AFSAR N, COCHRANE E, et al. First-trimester maternal serum alpha fetoprotein is associated with ischemic placental disease [J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(5): 499.
- [7] 范丽.探讨孕中期血清甲胎蛋白、游离 β 人绒毛膜促性腺激素联合游离雌三醇(uE₃)对双胎妊娠母婴不良妊娠结局的预测[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(8):1004-1007.
- [8] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:83,135-137.
- [9] 吴海莲,黄凤精,陈力.早发型子痫前期并不并胎儿生长受限的临床分析[J].中国病案,2019,20(12):89-92.
- [10] LOUSSERT L, VIDAL F, PARANT O, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction [J]. Prenat Diagn, 2020, 40(5): 519-527.
- [11] 史伟,彭笑笑,马秀华.妊娠期糖尿病合并子痫前期的临床特点及对妊娠结局的影响[J].中国医刊,2018,53(9):1006-1008.
- [12] 黄红丽,杨恒,姜艳华,等.缺氧诱导因子与胎儿生长受限的相关性[J].安徽医药,2019,23(10):1964-1967,后插4.
- [13] EDITORSPLOS ONE. Retraction: the role of the carbohydrate recognition domain of placental protein 13 (PP13) in pregnancy evaluated with recombinant PP13 and the DelT221 PP13 variant [J/OL]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220517. DOI: 10.1371/journal.pone.0220517.
- [14] 颜露春,朱广源,李小林,等.子痫前期孕妇外周血sFlt-1、PlGF、PP-13、sEng的表达及其与子宫动脉血流的相关性研究[J].中国生育健康杂志,2019,30(3):237-240,247.
- [15] ABOUGHALIA H, BASTAWROUS S, REVZIN MV, et al. Imaging findings in association with altered maternal alpha-fetoprotein levels during pregnancy [J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(10): 3239-3257.
- [16] 杨昊,张晓,黄荣华.孕妇血清和胎盘内AFP、 β -HCG、AGEs和FFA与子痫前期关系研究[J].中南医学科学杂志,2019,47(5):531-533.
- [17] VOLOSHCHUK IN, BARINOVA IV, CHECHNEVA MA, et al. Mezenkhimal'naia displaziia platsenty [Placental mesenchymal dysplasia] [J]. Arkh Patol, 2019, 81(4): 17-25.
- [18] 武丽红,张斌斌,黄玲聪.PAPP-A、Netrin-1、PP13及雌三醇水平对胎儿生长受限的预测价值[J].中国微生态学杂志,2018,30(4):465-467.
- [19] 茹香玉,刘效影,唐胜利,等.孕中期血清学指标联合孕晚期脐血流S/D值预测胎儿生长受限的可行性分析[J].解放军医学院学报,2020,41(9):876-880.

(收稿日期:2021-09-24,修回日期:2021-11-09)