

孕早期产前筛查血清 PAPP-A、 β -HCG 联合血清胎盘生长因子对妊娠期高血压患者妊娠结局的预测价值分析

包向敏, 张译心

海安市人民医院, 江苏 南通 226600

摘要: **目的** 探究孕早期妊娠期高血压患者血清妊娠相关蛋白(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β human chorionic gonadotropin, β -HCG)、血清胎盘生长因子(plasma placental growth factor, PLGF)对妊娠结局的预测价值。**方法** 2020 年 1 月—2022 年 1 月海安市人民医院收治的妊娠期高血压患者 104 例, 根据妊娠结局分为预后不佳组和预后良好组。收集并比较 2 组患者的一般资料和孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平。采用多因素 logistic 回归模型分析孕早期妊娠期高血压不良妊娠结局的影响因素, 以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)评估血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平对孕早期妊娠期高血压患者不良妊娠结局的预测价值。**结果** 104 例妊娠期高血压患者中不良妊娠结局 23 例, 发生率 22.12%。预后良好组孕前 BMI、孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG 水平低于预后不佳组, 孕早期血清 PLGF 水平高于预后不佳组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 孕早期血清 PAPP-A 水平升高、 β -HCG 水平升高、PLGF 水平降低均为妊娠期高血压不良妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。ROC 分析结果显示, 孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平单一及联合预测妊娠期高血压不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.719(95%CI: 0.626~0.852)、0.760(95%CI: 0.682~0.898)、0.747(95%CI: 0.663~0.871)、0.858(95%CI: 0.789~0.968), 且联合预测效能高于三者单一预测效能($P < 0.05$)。**结论** 孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平与妊娠期高血压患者的妊娠结局密切相关, 且在妊娠结局预测中表现出良好的预测效能。

关键词: 妊娠期高血压; 孕早期; 妊娠结局; 妊娠相关蛋白; β -人绒毛膜促性腺激素; 血清胎盘生长因子

中图分类号: R714.24⁺6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2023)10-1263-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.10.027

妊娠期高血压是以全身小动脉痉挛和水钠潴留为主要病理生理改变, 并伴有血压升高的妊娠期并发症,

作者简介: 包向敏(1995-), 女, 江苏海安人, 本科, 住院医师, 研究方向: 妊娠期高血压。

严重影响孕产妇和胎儿的生命安全, 是导致不良妊娠结局的常见疾病之一^[1-2]。相关研究表明伴随妊娠期高血压患者的病情迁延进展, 子痫发生率明显提高, 进一步增加了围产期胎儿和孕产妇死亡的风险^[3]。因此,

- [5] 赵宗权, 吴贻红, 汤振源, 等. 老年骨质疏松症流行病学调查及预防措施研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7): 994-997
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [7] Anthony L, Jeffery D, Ryan M, et al. Teriparatide treatment increases hounsfield units in the thoracic spine, lumbar spine, sacrum, and ilium out of proportion to the cervical spine[J]. Clin Spine Surg, 2021, 34(7): E370-E376.
- [8] 彭卫东, 刘刚, 葛宇峰, 等. 北京地区老年髌部脆性骨折患者术后抗骨质疏松症药物治疗现状及影响因素分析[J]. 中华解剖与临床杂志, 2023, 28(1): 1-6.
- [9] McArthur C, Jenna C, Maureen C, et al. The association between trunk muscle endurance, balance and falls self-efficacy in women with osteoporotic vertebral fractures: an exploratory analysis from a pilot randomized controlled trial[J]. Disabil Rehabil, 2021, 43(16): 2268-2274.
- [10] 陈林, 程军, 李波, 等. 渝东北地区老年人骨质疏松流行病学调查[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1050-1052.
- [11] 张洪瑞, 陈天健, 黄小俊. 老年骨质疏松髌关节骨折患者术后不良反应现状及疗效的影响因素分析[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(8): 743-745.
- [12] 颜丽娜, 饶高峰, 史朝红. 老年女性骨质疏松发病影响因素及综合干预效果[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1527-1530.
- [13] 苟静, 岳建彪, 易松, 等. 成都市 60 岁及以上老年人骨质疏松影响因素及相关知识知晓程度调查[J]. 实用预防医学, 2022, 29(7): 782-786.
- [14] 李春花, 柴瑞宇, 王英双, 等. 长春市中老年人骨质疏松症的患病现状及影响因素分析[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(3): 172-175.
- [15] 邢正, 郭兰兰, 张靓. 骨血管与运动改善骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 897-903.
- [16] 郭书军, 苗万坡, 苗瀛方, 等. 洛阳市中老年人骨质疏松健康教育需求和自我管理行为调查[J]. 实用预防医学, 2021, 28(5): 625-628.
- [17] 宗欣, 石秀娟, 徐艳艳, 等. 青岛市城阳区老年体检者骨质疏松症流行情况及相关因素调查[J]. 应用预防医学, 2020, 26(3): 227-229, 231.

寻找妊娠期高血压相关的高敏性生物学因子,提高妊娠期高血压患者预后的预测效能,对改善妊娠结局具有积极的研究意义。早期研究报道^[4-6],妊娠期高血压患者的血清妊娠相关蛋白(pregnancy-associated plasma protein-A,PAPP-A)、 β -人绒毛促性腺激素(β human chorionic gonadotropin, β -HCG)、血清胎盘生长因子(plasma placental growth factor,PLGF)表达异常均与子痫的发生密切相关。但血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 与妊娠期高血压的关联性尚待证实,能否准确预测妊娠期高血压患者的妊娠结局仍未可知。本研究选取 104 例妊娠期高血压患者进行回顾性分析,探究孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 对妊娠期高血压患者妊娠结局的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月海安市人民医院收治的妊娠期高血压患者 104 例,年龄 20~39 岁,平均(27.89±2.58)岁。纳入标准:①均符合《妊娠期高血压疾病:国际妊娠期高血压研究学会分类、诊断和管理指南》^[7]中妊娠期高血压的临床诊断;②年龄>18 岁;③均为单胎妊娠;④临床资料完整且该研究经院内医学伦理委员会批准。排除标准:①合并妊娠期糖尿病等其他妊娠期并发症;②孕前确诊冠心病、高血压等慢性心脑血管疾病者;③合并精神病或精神状态异常、意识障碍等;④合并妇科恶性肿瘤;⑤合并生殖系统急性感染或生殖器官畸形;⑥遵医行为较差,无法积极配合检查者、自行脱离者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 收集患者的一般临床资料,包括年龄、孕前 BMI、分娩孕周、孕次、妊娠期高血压家族史、孕早期收缩压、孕早期舒张压等。资料收集员需反复核实纳入患者病历信息,保证信息完整、真实,剔除病历信息不完整者。

1.2.2 血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平 收集并整理患者病历,记录所有受试者孕 11~13 周的血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平。检测方法:取患者静息状态下外周静脉血 4 ml,加入离心机 3 500 r/min 离心 10 min,取上清,采用双抗体酶联免疫吸附试验法检测患者血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平。试剂盒厂家:艾迪抗生物公司科技公司。所有试剂检测均严格按照试剂盒说明书中的操作步骤进行。

1.2.3 妊娠结局评估 参考《妇产科学》^[8]中不良妊娠结局的相关标准评估妊娠结局:妊娠期胎儿窘迫、胎盘早剥、胎死宫内、胎儿早产、母体分娩过程中肝肾损伤等均纳入不良妊娠结局,记为预后不佳组;正常妊娠及分娩记为预后良好组。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,以($\bar{x}\pm s$)表示正态分布的计量资料,采用 t 检验。以“ $n/\%$ ”表示计数资料,采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归模型分析孕早期妊娠期高血压不良妊娠结局的影响因素。以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)下面积(area under curve,AUC)评估孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 对不良妊娠结局预测价值,AUC 比较行非参数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局 104 例妊娠期高血压患者中不良妊娠结局 23 例,发生率 22.12%,其中胎儿窘迫 7 例、胎儿生长受限 6 例、早产儿 10 例;预后良好 81 例(77.88%)。

2.2 两组一般资料比较 两组年龄、分娩孕周、孕次、妊娠期高血压家族史、孕早期收缩压、孕早期舒张压比较差异均无统计学意义($P>0.05$);预后良好组孕前 BMI 低于预后不佳组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	孕前 BMI ($\bar{x}\pm s$)	分娩孕周 (周, $\bar{x}\pm s$)	孕次 (次, $\bar{x}\pm s$)	妊娠期高血压家族史 (例,%)	孕早期收缩压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	孕早期舒张压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)
预后良好组	81	27.72±2.71	22.15±1.06	38.17±1.56	1.96±0.31	4(4.94)	151.63±4.49	97.45±2.16
预后不佳组	23	28.49±2.69	24.01±0.92	37.75±1.49	1.84±0.38	2(2.47)	152.48±3.71	97.88±2.45
χ^2/t 值		1.204	7.633	1.151	1.556	0.465	0.830	0.817
P 值		0.231	0.001	0.253	0.123	0.495	0.108	0.415

2.3 两组孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平比较 预后良好组血清 PAPP-A、 β -HCG 水平低于预后不佳组,血清 PLGF 水平均高于预后不佳组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PAPP-A(mU/L)	β -HCG(IU/ml)	PLGF(pg/ml)
预后良好组	81	8.96±1.27	45.03±3.89	37.64±2.15
预后不佳组	23	12.04±1.91	52.04±4.37	30.49±1.98
t 值		9.101	7.420	14.312
P 值		0.001	0.001	0.001

2.4 妊娠期高血压不良妊娠结局的影响因素分析

以妊娠期高血压患者发生不良妊娠结局为因变量(是=1,否=0),两组不良妊娠结局患者组间比较存在差异性的孕前 BMI、孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平为自变量。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 PAPP-A 水平升高、 β -HCG 水平升高、PLGF 水平降低均为孕早期妊娠期高血压不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 孕早期妊娠期高血压不良妊娠结局的影响因素分析

因素	B	SB	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
孕前 BMI 偏高	0.985	0.592	2.768	0.052	2.678	0.839~8.545
孕早期血清 PAPP-A 水平升高	1.519	0.667	5.186	0.017	4.568	1.236~16.883
孕早期血清 β -HCG 水平升高	1.429	0.601	5.653	0.017	4.175	1.285~13.558
孕早期血清 PLGF 水平降低	1.324	0.653	4.111	0.026	3.758	1.047~13.489

2.5 孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平对妊娠期高血压不良妊娠结局的预测价值分析

ROC 分析结果显示,孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平单一及联合预测妊娠期高血压不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.719 (95% CI: 0.626 ~ 0.852)、0.760 (95% CI: 0.682 ~ 0.898)、0.747 (95% CI: 0.663 ~ 0.871)、0.858(95%CI:0.789~0.968),且联合预测效能高于三者单一预测效能($P<0.05$),见表 4。

表 4 孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平对妊娠期高血压不良妊娠结局的预测价值

指标	最佳截断点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
血清 PAPP-A 水平	10.41(mU/L)	63.04	80.24	0.719	0.626~0.852
血清 β -HCG 水平	48.51(IU/ml)	67.39	82.72	0.760	0.682~0.898
血清 PLGF 水平	33.71(pg/ml)	73.91	79.01	0.747	0.663~0.871
三者联合	-	78.26	90.12	0.858	0.789~0.968

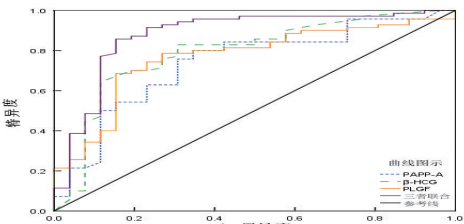


图 1 血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平对孕早期妊娠期高血压不良妊娠结局的 ROC 预测

3 讨论

妊娠期高血压是妊娠期常见的并发症,流行病学调查显示我国妊娠期女性发生妊娠期高血压的占比约为 9.4%~10.4%,且以初产妇占比较高^[9-10]。现阶段研究认为^[11-12],该病的发生可能与免疫、遗传、血管内皮损伤、氧化应激、营养缺乏、情绪波动等多种因素有

关,进而导致孕妇体内参与调节血压及维持内环境稳定性的因子水平紊乱,增加孕产妇和围产儿的不良预后发生风险。目前,临床中针对妊娠期高血压的治疗主要包括指导患者休息、镇静、解痉、降压等,同时密切监测母胎状态。但由于妊娠期高血压对母体血管内皮功能、凝血功能等多种生理机制均存在负面影响,随着病情迁延波动,妊娠期子痫的发生风险随之升高,不良妊娠结局也随之升高^[13-14]。因此,提高妊娠期高血压患者早期妊娠相关生物因子的筛查,及时调整临床治疗、预防方案以便改善妊娠结局,是近些年临床医学者不断探索的重点。

本研究结果显示,预后不佳组患者孕早期血清 PLGF 水平低于预后良好组,孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG 均高于预后良好组,提示孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平表达可能与患者预后相关。研究分析 PAPP-A 是一种由胎盘合成体滋养层和蜕膜产生的大分子糖蛋白,协助胎儿及胎盘的正常发育,妊娠期间经蜕膜大量产生并释放到母血循环中参与母体间的物质输送及胎儿、胎盘发育^[15-17]。马姣荣等^[18]研究提出,妊娠期高血压患者相对于正常妊娠女性的血清 PAPP-A 表达水平异常升高,且研究分析可能与妊娠期高血压发生后小动脉痉挛有关。小动脉痉挛后引起胎盘血供不足或波动,刺激滋养层细胞,导致 PAPP-A 大量分泌。因此孕早期血清 PAPP-A 可能是预测妊娠期高血压患者妊娠结局的潜在生物学标志物。 β -HCG 是一类主要由胎盘的滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,极少量经胎儿肾脏合成,积极参与调节滋养层细胞分化、孕酮生成、免疫调节等多个过程。20 世纪 50 年代已有学者报道妊娠期高血压疾病患者的血 β -HCG 较正常孕妇显著升高,现阶段研究多支持子宫-胎盘缺氧学说,由于妊娠期母血和子血相通,妊娠期高血压患者因胎盘缺血缺氧可引起合成滋养层细胞的局部变性,激活滋养层细胞的自体修复功能,在 72 h 内出现滋养层细胞的迅速增殖和分裂,引起 β -HCG 升高^[19-21]。周娟等^[22]研究报道, β -HCG 可通过增加子宫细胞间的间质纤维阻碍滋养层细胞侵入,与血管生长内皮因子表达呈负相关,与不良妊娠结局率呈正相关。PLGF 由合成滋养层细胞产生,属于血管内皮生长因子的一种,通过与其他血管内皮生长因子结合成异源二聚体,调节胚胎发育过程中血管的生成,对滋养层细胞和血管生长分别具有自分泌和旁分泌作用,相关研究表明 PLGF 可促进血管生成,诱导一氧化氮和前列腺素生成发挥扩张血管的作用,可导致血压下降^[23-25]。本研究多因素分析显示,孕早期血清

PAPP-A、 β -HCG 表达水平升高和 PLGF 表达水平降低均是妊娠期高血压患者预后不佳的危险因素,表明妊娠期高血压患者的孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 表达与妊娠结局存在关联性。本研究 ROC 分析结果得出,孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 单一及联合预测妊娠期高血压患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.719(95%CI:0.626~0.852)、0.760(95%CI:0.682~0.898)、0.747(95%CI:0.663~0.871)、0.858(95%CI:0.789~0.968),进一步证实了孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 可用于预测妊娠期高血压患者的不良妊娠结局,且预测效能良好。因此后续实践中针对妊娠期高血压患者的母胎状况监测中可检测患者孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平,辅助评估患者预后,及时调整治疗方案改善患者妊娠结局。

综上所述,孕早期血清 PAPP-A、 β -HCG、PLGF 水平与妊娠期高血压患者的妊娠结局密切相关,且在妊娠结局预测中表现出良好的预测效能。但鉴于本研究样本量有限,后续仍需进一步完善大样本多中心研究,证实研究结论,完善妊娠期高血压患者妊娠结局的评估方案。

参考文献

- [1] Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. Cardiol Clin, 2021, 39(1): 77-90.
- [2] Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, et al. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(9): 66-68.
- [3] Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Hypertension, 2022, 79(2): 21-41.
- [4] 刘佳, 张方芳, 杨照静. PAPP-A、NT 值及 β -HCG 检测在胎儿染色体遗传疾病中诊断效能研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(2): 199-202.
- [5] Huang T, Bedford HM, Rashid S, et al. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia[J]. BMC Pregnancy Childb, 2022, 22(1): 190192.
- [6] Stepan H, Hund M, Andrzejczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome[J]. Hypertension, 2020, 75(4): 918-926.
- [7] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1): 24-43.
- [8] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 97-105.
- [9] 王昊, 胡蓉. 妊娠期高血压疾病与子代心血管疾病关系研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(1): 72-74.
- [10] 仓决卓玛, 次巴卓玛, 郭娟, 等. 2010—2017 年西藏山南市孕产妇死亡率趋势及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(10): 1219-1223.
- [11] Suresh SC, Rana S. Real-world use of biomarkers in management of hypertension during pregnancy: adjunct to clinical care[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 472-474.
- [12] Magee LA, von Dadelszen P. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy[J]. N Engl J Med, 2022, 387(7): 664.
- [13] Johnson S, Liu B, Kalafat E, et al. Maternal and perinatal outcomes of white coat hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertension, 2020, 76(1): 157-166.
- [14] Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(18): 2323-2334.
- [15] 程华英, 胡娅萍, 郑璇, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清 ACEs、TGF- β 1、PAPP-A 及 RBP4 变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 631-634, 638.
- [16] 王静, 张曙萱. PAPP-A、sFlt-1、TTR 在妊娠期高血压疾病诊断中的价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(3): 350-354.
- [17] 刘佩琳, 马丽丽, 高万里. 血清 PLGF、PAPP-A、 β -HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1154-1158.
- [18] 马姣荣, 刘成云. 妊娠相关血浆蛋白-A、超敏 C 反应蛋白与妊娠期高血压疾病的关系[J]. 海南医学, 2019, 30(15): 1959-1961.
- [19] 李红妮, 郭亮, 席翠萍. 血清 MMP-9、 β -hCG 联合检测对胎膜早破合并宫内支原体感染的预测价值[J]. 医学临床研究, 2022, 39(6): 843-846.
- [20] 马晓梅, 杨美霞. 高龄孕妇血清 AFP、F- β -hCG 及 uE3 水平与不良妊娠结局的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(8): 1749-1752.
- [21] 曾成碧, 颜璐, 雷娇, 等. 孕妇血清游离 β -hCG 及 uE2 水平对妊娠期并发症及妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(8): 1714-1717.
- [22] 周娟, 韩克. 妊娠期高血压患者血清 sLOX-1 与 β -hCG 及妊娠结局的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(10): 961-964.
- [23] 徐慧, 柯凤梅, 吴小莉, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与妊娠期高血压疾病严重程度及妊娠不良结局的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(4): 29-32.
- [24] 郭秋云, 李静, 冯春华. 血清 LRRFIP1、sFlt-1/PLGF 诊断高龄孕妇并发妊娠期高血压疾病及预后价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(7): 1087-1090, 1094.
- [25] 陈益明, 卢莎, 顾琳媛, 等. 中孕期血清可溶性血管内皮生长因子受体 1、胎盘生长因子水平及其比值筛查妊娠期高血压疾病的效率[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(4): 434-438.

收稿日期: 2022-11-16