

孕中期甲胎蛋白和游离 β 人绒毛促性腺激素及脐动脉血流变化与不良妊娠结局的关系

侯红瑛¹, 王林琳¹, 吴玲玲¹, 张新玲², 黄冬梅², 范建辉^{1*}
(中山大学附属第三医院 1. 产科; 2. 超声科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨孕中期母血清标志物及脐动脉血流用于预测不良妊娠结局的临床价值。【方法】采用时间分辨荧光分析技术,对 876 例孕 14 ~ 21 周的孕妇进行孕中期甲胎蛋白(AFP)、游离 β 人绒毛促性腺激素(free- β -hCG)检测;对其中 536 例孕妇在孕 14 ~ 28 周使用超声多普勒检测其脐动脉血流,并追踪其妊娠结局。用卡方检验比较孕妇血清标志物升高者(342 例)、脐动脉血流异常者(82 例)、血清标志物升高且脐动脉异常者(40 例)之间不良妊娠结局的发生率的差别。【结果】与母血清标志物升高有关的不良结局有子痫前期、新生儿窒息、胎儿生长受限、胎儿丢失及胎盘异常。这些相关的不良妊娠结局的发生率在血清标志物升高组为 12.65%,在脐动脉血流异常组为 8.5%,在血清学标志物与脐动脉血流两者同时异常组为 30.95%,与前两组相比有统计学差异。【结论】孕中期母血清标志物升高合并脐动脉血流异常者,发生不良妊娠结局的风险升高。

关键词: 孕中期; 甲胎蛋白; 游离 β 人绒毛膜促性腺激素; 脐动脉血流; 多普勒; 不良妊娠结局

中图分类号: R71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)05-0661-05

Adverse Pregnancy Outcome Associated with Second Trimester Alpha Fetoprotein, Free β Human Chorionic Gonadotropin, and Umbilical Artery Doppler

HOU Hong-ying, WANG Lin-lin, WU Ling-ling, ZHANG Xin-ling, HUANG Dong-mei, FAN Jian-hui*
(Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital,
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinical value of second trimester maternal serum screening and umbilical artery Doppler for prediction of adverse pregnancy outcome. 【Method】 A total of 876 women were taken blood sample during 14 to 21 weeks for the measurement of alpha fetoprotein and free β human chorionic gonadotropin with time-resolved fluorescence assay. Among them, 536 cases were measured the umbilical artery index with color ultrasound Doppler during 14 to 28 weeks. In the end, the pregnancy outcome was record and analyzed. We compared the difference of incidence of adverse outcome between the group of high levels of maternal serum markers (342 cases), the group of abnormal umbilical artery index (82 cases), and the group of both maternal serum markers and umbilical artery index were abnormal (40 cases). 【Result】 The high levels of maternal serum markers was significantly associated with preeclampsia, neonatal asphyxia, fetal growth restriction, fetal demise, and abnormal placenta. The incidence of associated adverse outcome was 12.65% in the group of high levels of maternal serum markers, 8.5% in the group of abnormal umbilical artery index, and 30.95% in the group that both maternal serum markers and umbilical artery index were abnormal. The adverse outcome incidence of the last group was significant higher than the former two. 【Conclusion】 High levels of maternal serum markers combine with abnormal umbilical index are associated with higher adverse outcome incidence.

Key words: second trimester; alpha fetoprotein; free β human chorionic gonadotropin; umbilical artery; Doppler; adverse pregnancy outcome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(5): 661-665]

收稿日期: 2010-04-15

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B030301123); 珠海市科技计划项目(200912048)

作者简介: 侯红瑛, 副教授, E-mail: gdgzhy@163.com; * 通信作者: 范建辉, 研究方向: 围产医学, E-mail: huiouyang190@yahoo.com.cn

唐氏综合征(Down's Syndrome, DS)是活产新生儿最常见的染色体疾病,其血清学产前筛查正在普及。目前我国大部分地区采用孕中期母体血清标志物甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、游离 β 人绒毛促性腺激素(free β human chorionic gonadotropin, free- β -hCG,以下简称hCG)二联生化指标筛查,以评估胎儿可能患唐氏综合征、18-三体综合征、神经管缺陷等疾病的风险率。近年来国内外研究表明,当不存在染色体异常及胎儿畸形时,母体血清标志物水平的异常升高与不良妊娠结局有着密切的关系^[1-3],于是孕早、中期母血清标志物对于不良妊娠结局的预测意义逐渐成为研究的热点。但由于仅仅使用血清标志物进行不良妊娠结局的预测存在特异度、阳性预测值不高的缺陷,对临床的指导意义有限。现阶段研究的重点逐渐转移至开发新的标志物,即与血清标志物联合使用时,能提高预测的效果,提高临床应用的价值。脐动脉血流与胎儿、胎盘血液循环密切相关,它反应了胎儿血液灌注情况。国内外大量文献报道脐动脉血流频谱异常的围产儿其胎儿窘迫发生率、新生儿窒息率、胎儿宫内发育迟缓率及围产儿死亡率均明显高于血流正常者^[4-6]。母亲方面如子痫前期^[7]、糖尿病等导致胎盘缺血、缺氧的疾病可以导致脐动脉血流频谱比值增高^[8]。因此,通过对脐血流图分析,从而了解胎儿、胎盘循环阻力情况,对高危妊娠的监测及胎儿结局预后有重要的临床价值。脐动脉血流是否能作为与血清标志物联合用于评估母儿结局的指标,尚待进一步研究。而目前将血清标志物联合脐动脉血流用于监测胎儿结局的研究尚处于空白阶段。本文旨在探讨孕中期血清标志物(AFP、hCG)及脐动脉血流与不良妊娠结局的关系,评价二者联合用于预测不良妊娠结局的可能性及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2006年1月至2009年4月期间在中山大学附属第三医院进行如下检查的孕妇:妊娠14~21周血清学筛查(共876例);其中在妊娠14~28周彩超下行脐动脉血流监测(共536例),并有分娩结局者。纳入标准:分娩的胎儿无染色体或结构异常者;单胎妊娠;汉族;排除行产前筛查时已患有

本次研究中的产科并发症或病理妊娠的孕妇;排除IVF的孕妇;排除与AFP升高有关的疾病,如部分卵巢肿瘤、肝癌等。

1.2 诊断标准

主要观察的妊娠结局(及妊娠并发症)包括:子痫前期;胎儿生长受限;低出生体重儿;新生儿窒息;胎儿丢失;胎盘异常:包括前置胎盘、胎盘早剥、胎盘植入;早产;羊水过少;产后出血;妊娠合并贫血;妊娠期糖尿病;胎膜早破;脐带绕颈;内科合并症:包括肝功能异常、自身免疫疾病、妊娠合并性传播疾病等。以上妊娠结局(及妊娠并发症)的诊断参照乐杰主编的《妇产科学》第6版的标准。

1.3 方法及试剂

1.3.1 试剂及仪器 接受筛查者在孕14~21周期间,抽取静脉血2 mL。待自然凝固后分离血清,标本保存于-20℃冰箱,于1周内收集并由专人检测。筛查的血清标志物为AFP和Free- β -hCG。血清学分析测定使用广州市丰华生物工程有限公司生产的AFP和Free- β -hCG试剂盒,检测仪器采用泰莱II型时间分辨荧光免疫分析系统,测定按操作程序严格进行质控,测定批内变异系数,不同批次试剂不混用,异常结果重复实验2次。运用风险评估软件计算上述两种标志物的中位数倍数(MoM)值,凡AFP \geq 2.0 MoM和/或hCG \geq 2.0 MoM的孕妇为血清学标志物升高者。采用珠海艾博罗生物技术有限公司提供的产前筛查软件系统。

应用PHILIPS公司彩色多普勒超声诊断仪常规检查胎儿,探头频率3.5 MHz。选择脐动脉近胎盘处进行多普勒检测,取样容积2.4~3.6 mm,角度 $< 60^\circ$,连续出现3个以上相同波形时,测量S/D、RI、PI数值并记录(图1、2)。脐动脉血流的S/D、RI、PI正常值范围参照参考文献^[9]。

1.3.2 研究方法 筛选不良妊娠结局:血清学标志物升高者包括单项血清hCG \geq 2.0 MoM、单项血清AFP \geq 2.0 MoM及两项血清标志物水平均升高,分析它们与血清学标志物正常者(hCG及AFP均 < 2.0 MoM)的上述妊娠结局(妊娠并发症)的发生率的差异,差异具有统计学意义的妊娠结局为与血清标志物升高有关的不良妊娠结局。比较血清标志物升高者、脐动脉血流异常者及两者同时异常者之间相关不良妊娠结局发生率的差异。

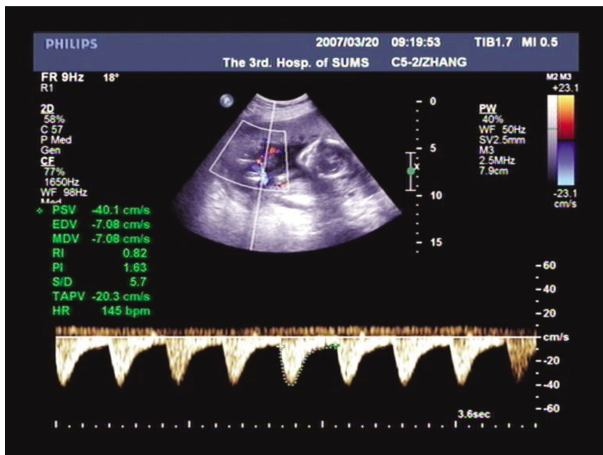


图1 异常脐动脉血流图

Fig.1 Image of abnormal blood flow across the umbilical artery

S/D: 5.7, PI: 1.63, RI: 0.82

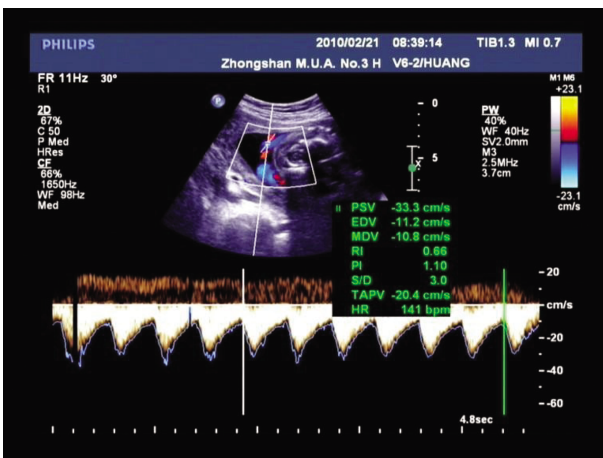


图2 正常脐动脉血流图

Fig.2 Image of normal blood flow across the umbilical artery

S/D: 3.0, PI: 1.10, RI: 0.66

1.4 统计学方法

所有数据均输入 EXCEL 表格,采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。各组数据所得结果中,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率(%)表示。计量资料采用 t 检验,计数资料采用四格表 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验及 Fisher's 精确概率法进行统计。 $P < 0.05$ 时认为有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的一般状况分析

总例数 876 例,其中血清学标志物升高者(以下简称升高组) 382 例,血清学标志物正常者(以

下简称正常组) 494 例。升高组平均年龄(29.56 ± 3.72)岁,正常组(29.53 ± 3.50)岁,两者比较 $P = 0.880 > 0.05$,无统计学差异;升高组平均体重(54.39 ± 9.22) kg,正常组(54.73 ± 6.97) kg,两者比较 $P = 0.537 > 0.05$,无统计学差异;升高组平均筛查孕周(17.82 ± 1.83)岁,正常组(17.90 ± 1.85)岁,两者比较 $P = 0.502 > 0.05$,无统计学差异。升高组中 hCG ≥ 2.0 MoM 者 285 例,AFP ≥ 2.0 MoM 者 76 例,hCG 及 AFP 均 ≥ 2.0 MoM 者 21 例。

2.2 相关不良妊娠结局的筛选

比较血清标志物水平升高者(382 例)与正常者(494 例)之间不良妊娠结局的发生率。将血清标志物水平升高者中进行分组,分为 hCG ≥ 2.0 MoM, hCG ≥ 3.0 MoM, AFP ≥ 2.0 MoM, hCG 和 AFP 同时 ≥ 2.0 MoM 4 个组。比较 4 个组与血清标志物正常者之间各种不良妊娠结局及并发症的发生率。当 hCG ≥ 2.0 MoM 时,子痫前期、新生儿窒息的发生率与正常者之间的差异有统计学意义;当 hCG ≥ 3.0 MoM 时,胎儿生长受限及子痫前期的发生率与正常者之间的差异有统计学意义;当 AFP ≥ 2.0 MoM 时,子痫前期的发生率与正常者之间的差异有统计学意义;当 hCG 和 AFP 同时 ≥ 2.0 MoM 时,胎儿丢失、胎盘异常的发生率与正常者之间的差异有统计学意义。而其他 9 种不良妊娠结局或妊娠并发症的发生率在血清标志物升高者与正常者之间无明显差别。因此,与血清标志物升高有关的不良妊娠结局应包括子痫前期、新生儿窒息、胎儿生长受限、胎儿丢失及胎盘异常。

2.3 血清学标志物水平与不良妊娠结局的关系

比较血清学标志物水平升高组与正常组之间的上述筛选出的不良妊娠结局(即子痫前期、新生儿窒息、胎儿生长受限、胎儿丢失及胎盘异常)发生率的差异。血清学标志物水平升高者,即 AFP ≥ 2.0 MoM 和/或 hCG ≥ 2.0 MoM 者,共 382 例,其中发生相关不良妊娠结局者有 56 例,发生率 14.67%;同期检测的血清学标志物水平正常者,即 AFP 和 hCG 均 < 2.0 MoM,共 494 例,其中发生相关不良妊娠结局者有 25 例,发生率 5.06%。两组发生率之间具有统计学差异, P 值为 0.000,OR 值 3.223,95%置信区间(1.970-5.272)。

2.4 脐动脉血流异常与不良妊娠结局的关系

在 876 例孕妇中,共进行 536 例脐动脉血流监测。脐动脉血流异常组,即 PI、RI、S/D 三项中一

表 1 血清学标志物升高组及正常组的不良妊娠结局的例数及 P 值Table 1 The number and P value of adverse outcome in the groups of high levels and the group of normal level of serum markers

Adverse outcome	Normal level ¹⁾ ($n = 494$)	High levels ²⁾ ($n = 382$)			
		hCG \geq 2.0 MoM ($n = 285$)	hCG \geq 3.0 MoM ($n = 100$)	AFP \geq 2.0 MoM ($n = 76$)	AFP & hCG \geq 2.0 MoM ($n = 21$)
Preeclampsia	6	11(0.015)	6(0.007)	5(0.007)	1(0.680)
FGR	9	11(0.083)	7(0.01)	3(0.23)	1(0.882)
Low-birth-weight infant	12	10(0.381)	4(0.585)	2(1)	1(1)
Neonatal Asphyxia	6	10(0.03)	1(1)	0(0.334)	1(0.680)
Fetal demise	1	2(0.278)	1(0.757)	2(0.061)	2(0.000)
Abnormal Placenta	5	5(0.375)	1(1)	3(0.133)	2(0.019)
Preterm birth	27	21(0.06)	7(0.547)	6(0.562)	1(1)
Oligohydramnios	27	14(0.739)	6(0.832)	5(0.901)	2(0.759)
Postpartum hemorrhage	16	9(0.951)	1(0.370)	3(1)	0(0.845)
Anemia	95	48(0.407)	15(0.321)	19(0.309)	5(0.812)
GDM	48	20(0.199)	5(0.131)	5(0.381)	1(0.705)
PROM	100	59(0.878)	19(0.777)	21(0.143)	5(0.904)
Circulor of umbilical cord	102	69(0.247)	27(0.160)	16(0.935)	2(0.334)
Medical complications	25	15(0.902)	6(0.700)	5(0.783)	2(0.690)

1) Normal level of hCG and AFP; 2) High levels of hCG and/or AFP; FGR: Fetal growth restriction; GDM: Gestational diabetes mellitus; PROM: Premature rupture of membranes

项或几项异常者,共 123 例,其中发生上述相关不良妊娠结局者有 20 例,发生率 16.26%;脐动脉血流正常组,即 PI、RI、S/D 三项均正常者,共 413 例,其中发生上述相关不良妊娠结局者有 18 例,发生率 4.36%。两组之间不良妊娠结局发生率具有统计学差异, P 值为 0.000,OR 值 4.261,95% 置信区间(2.175 ~ 8.350)。

2.5 两指标单项与二者同时异常与不良妊娠结局的关系

进一步比较血清学标志物或脐动脉血流单项异常,与两者同时异常之间不良妊娠结局的发生率,分别为 43/340 (12.65%)、7/82 (8.5%) 和 13/42 (30.95%),可以发现,单纯血清学标志物升高或单纯脐动脉血流异常与两者同时异常者 3 组之间不良妊娠结局发生率有统计学差异, P 值为 0.007。两两比较,单纯血清学标志物升高与单纯脐动脉血流异常的不良妊娠结局发生率的差异没有统计学意义, P 值为 0.301; 而血清学标志物升高组、脐动脉血流异常组与两者同时异常组不良妊娠结局的发生率的差别具有统计学意义, P 值为 0.002、0.001。

3 讨论

近年来,一些学者观察到 hCG 水平显著增高的孕妇发生不良妊娠结局的几率明显高于 hCG 水平正常的孕妇。Ong 等^[10]测定 5584 例妊娠 10 ~ 14 周的母血 hCG,然后随访妊娠结局,认为异常 hCG 水平与不良妊娠结局的发展有关。hCG 水平的变化作为监测妊娠中母儿危险性的指标,其可能的病理生理基础为某些病理因素导致胎盘滋养细胞低氧环境,从而使滋养细胞大量地反应性增生,hCG 产生增加,并分泌入血,使母血清中 hCG 水平升高。

血清 AFP 值可预测胎血甲胎蛋白值以及胎-母屏障的完整性和通透性。Alkazaleh 等学者^[11]对孕中期 AFP 的升高对不良妊娠结局的预测(包括 FGR、早产、子痫前期、胎盘早剥)进行研究,认为可能是胎盘缺血-血栓形成而导致胎盘屏障的破坏,使得 AFP 由胎儿向母体循环输送增多的结果。而胎盘缺血-血栓形成可导致胎盘功能不全。Gkogkos 等^[12]所做的前瞻性研究表明,中孕期母血 AFP \geq 2.0 MoM 时,联合其他胎盘功能检测项目,可

有效检出严重胎盘功能不全及相关不良妊娠结局。

当脐动脉血流出现异常,反映了胎儿、胎盘循环量不足^[13]。刘智等^[14]研究表明,当胎盘小叶被结扎60%时,脐动静脉血流均有改变,因此,脐动脉血流反映了胎盘小叶的循环情况,如出现胎盘病理状态,如胎盘水肿、缺血、梗死等,达到一定的严重程度时,脐动脉血流将会出现异常改变。

本研究发现,子痫前期、胎儿生长受限、胎儿丢失、新生儿窒息及胎盘异常的发生率在血清标志物升高组与正常组之间的发生率是存在统计学差异的,而上述不良妊娠结局与胎盘功能不全有密切关系,因此,其病理生理基础可能为胎盘功能不全引起母血中血清标志物水平升高,而胎盘功能不全最终导致了上述不良妊娠结局。

将血清标志物升高用于预测不良妊娠结局,当两个标志物同时升高时,其预测不良妊娠结局的OR值最高(51.895),相关的不良妊娠结局为胎儿丢失。而单个标志物升高预测不良妊娠结局的OR值则较低。因此,当有两个标志物同时升高时,我们首先应关注胎儿丢失的风险,其次为胎盘异常。

我们发现在比较不良妊娠结局的发生率时,使用单一指标血清标志物水平升高及脐动脉血流异常与两者联合相比,差异具有统计学意义,而将三者进行两两比较,两个单一指标与联合指标相比,差异均有统计学意义。说明在3种指标中,联合指标与不良妊娠结局的关系较两种单一指标更为密切。因此,将血清标志物与脐动脉血流联合用于预测上述不良妊娠结局,其效果应优于两种指标单独应用。至于其具体筛查效果如敏感度、特异度等,仍需进一步评估。

在临床工作中,如中孕期唐氏综合征筛查中血清标志物升高(≥ 2 MoM),在排除了染色体及胎儿结构异常后,应密切关注孕14至28周的孕中期脐动脉血流检测,如有一项或多项指标异常时,与子痫前期、胎儿生长受限、新生儿窒息、胎盘异常或胎儿丢失的不良妊娠结局关系密切,应视为高危妊娠处理,告知患者相关风险,适当增加产前检查次数,注意与胎盘功能有关的检查如彩色多普勒超声观察胎盘形态、复查脐动脉血流等。

参考文献:

[1] Ganapathy R, Lamont RF, Bassett P. Unexplained elevated maternal serum beta-HCG concentration and

adverse pregnancy outcome [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(11): 995-999.

- [2] Bas-Budecka E, Perenc M, Sieroszewski P. Abnormal second trimester screening for fetal chromosomal abnormalities as a predictor of adverse pregnancy outcome [J]. *Ginekol Pol*, 2007, 78(11): 877-880.
- [3] 钱晨,杨慧霞,王雁玲,等. 重度子痫前期患者孕中期血清人绒毛膜促性腺激素和甲胎蛋白的变化 [J]. *中国全科医学*, 2008, 11(17): 1531-1532, 1535.
- [4] 陈宁宁,蔡庆华,赖华. 胎儿脐动脉舒张末期血流缺失29例临床分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(7): 63, 68.
- [5] 何芸萍,周建英. 胎儿脐血流监测在产科中的临床应用 [J]. *浙江临床医学*, 2008, 10(5): 658.
- [6] Cosmi E, Ambrosin G, D'antona D, et al. Doppler, Cardiotocography, and Biophysical Profile Changes in Growth-Restricted Fetuses [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(6): 1240-1245.
- [7] 俞雪贤,程海燕,张秀丽. 彩色多普勒在不同程度妊高征胎儿脐血流检测中的应用 [J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20(19): 2460-2461.
- [8] 迟心左,孙燕妮,刘维靖. 妊高征患者脐带胎盘病变与脐血流S/D比值和眼底检查的关系 [J]. *首都医科大学学报*, 2002, 23(3): 250-252.
- [9] 赵树桂,朱金霞,孙小梅,等. 彩色多普勒超声检测脐动脉血流参数与孕周相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(25): 3544-3545.
- [10] Ong CY, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications [J]. *BJOG*, 2000, 107(10): 1265-1270.
- [11] Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, et al. Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(3): 821-827.
- [12] Gkogkos P, Androutopoulos G, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum AFP levels in predicting adverse pregnancy outcome [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2008, 35(3): 208-210.
- [13] 孟晓莉,郝秀丽,陆幼娟,等. 彩色多普勒超声检测胎儿脐血流与胎盘功能定性研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2001, 17(2): 182-183.
- [14] 刘智,常才,李笑天,等. 急性胎盘缺血时脐血流改变的实验研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2003, 19(12): 1597-1599.

(编辑 徐杰)