

• 临床检验研究论著 •

联合检测血清 PAPP-A 及抑制素 A 对先兆流产结局的预测价值

王 飞, 位冒冒[△], 孟保福, 张延林, 宋红林, 徐耀瑜, 李素彦

(安阳市人民医院临床检验中心, 河南安阳 455000)

摘 要:目的 探讨联合检测早期孕妇血清中妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)和抑制素 A 对先兆流产结局的预测价值。方法 选择孕 6~11 周孕妇 462 人, 随访至胎儿出生, 其中由先兆流产发展为难免流产者 43 人(A 组), 由先兆流产经过治疗继续妊娠者 52 人(B 组), 正常妊娠者 367 人(C 组)。分别采用时间分辨荧光免疫分析法和酶联免疫化学发光分析法检测各组血清 PAPP-A 和抑制素 A 水平。结果 A 组血清 PAPP-A 及抑制素 A 水平明显低于 B 组和 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组血清 PAPP-A 及抑制素 A 的浓度低于 C 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。以 98.12 mU/L 作为临界值, PAPP-A 预测难免流产的敏感性、特异性和准确性分别为 85.6%、82.3%和 82.6%。以 231.47 pg/mL 作为临界值, 抑制素 A 预测难免流产的敏感性、特异性和准确性分别为 85.2%、83.5%和 86.3%。二者联合检测时, 预测难免流产的敏感性、特异性和准确性分别为 84.6%、86.6%和 89.1%。结论 PAPP-A 及抑制素 A 对先兆流产的结局具有一定的预测价值, 二者联合检测可以提高诊断特异性和准确性。

关键词:妊娠相关蛋白 A; 抑制素 A; 先兆流产; 难免流产

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)21-2881-02

The value of joint detection of PAPP-A and inhibin-A for the prediction of the threatened abortion outcomes

Wang Fei, Wei Maomao[△], Meng Baofu, Zhang Yanlin, Song Honglin, Xu Yaoyu, Li Suyan

(Department of Clinical Laboratory, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan 455000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of joint detection of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and inhibin-A for the prediction of threatened abortion outcomes. **Methods** 462 pregnant women with 6–11 gestational weeks were selected and followed up to birth. Among them, there were 43 pregnant women with inevitable abortion developed from threatened abortion (group A), 52 continuous pregnant women after treatment of threatened abortion (group B), and 367 normal pregnant women (group C). The levels of PAPP-A and inhibin-A in all the groups were detected by time-resolved fluoroimmuno assay and automatic enzyme-linked immunoabsorbent chemiluminescence assay, respectively. **Results** The PAPP-A and inhibin-A concentrations of group A were significantly lower than group B and C ($P < 0.05$). And the PAPP-A and inhibin-A concentrations of group B were lower than those of group C with no significant difference ($P > 0.05$). With 98.12 mU/L as the cut-off value, the sensibility, specificity and veracity of PAPP-A for the prognosis of inevitable abortion were 85.6%, 82.3%, and 82.6%, respectively. With 231.47 pg/mL as the cut-off value, the sensibility, specificity and veracity of inhibin-A for the prognosis of inevitable abortion were 85.2%, 83.5%, and 86.3%, respectively. The sensibility, specificity and veracity of joint detection of PAPP-A and inhibin-A were 84.6%, 86.6%, and 89.1%, respectively. **Conclusion** PAPP-A and inhibin-A have a clinical value in the prognosis of threatened abortion, and the joint detection can improve the specificity and accuracy.

Key words: pregnancy-associated plasma protein-A; inhibin-A; threatened abortion; inevitable abortion

先兆流产是指妊娠 28 周前发生的阴道出血^[1]。能否在先兆流产早期对患者预后的发展作出正确诊断, 从而进行早期预防治疗, 是避免先兆流产发展为难免流产的关键。近年来相关研究表明妊娠早期孕妇血清中妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)及抑制素 A 对先兆流产的预后具有一定的诊断价值^[2-3], 但联合检测血清中 PAPP-A 和抑制素 A 对先兆流产结局预测的诊断价值却鲜有报道, 故本研究在前期试验的基础上, 探讨了联合检测 PAPP-A 和抑制素 A 对先兆流产结局的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 10 月至 2012 年 1 月门诊及妇产科孕周在 6~11 周的孕妇 462 人, 包括有先兆流产症状者 95 人, 诊断标准参照文献^[4], 其中发展为难免流产者 43 人(A 组), 经适当治疗继续妊娠者 52 人(B 组); 其余为无先兆流

产症状的正常妊娠者 367 人(C 组)。3 组孕妇均为自然受孕、单胎妊娠、月经周期正常, 既往无高血压、心脏病、肾病或糖尿病等并发症, 无遗传性疾病, 妊娠期间无特殊用药史, 无抽烟、饮酒史。3 组对象年龄、孕周、孕次、产次和体质量分别以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取各组研究对象清晨空腹静脉血 5 mL 于无抗凝剂的采血管内, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清于 Ependorff 管内, 置于 -70 °C 冰箱保存, 所有标本于研究结束后统一测定。

1.2.2 指标检测 PAPP-A 采用 PE wallac1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪检测, 试剂盒由 PE 公司提供, 严格按照试剂盒操作说明书操作, 试剂批内和批间变异系数(CV)均小于 5%。抑制素 A 采用美国贝克曼 UniCel DxI 800 全自动酶

联免疫化学发光仪进行检测,试剂盒、定标液和质控品均购自贝克曼公司,试剂批内、批间 CV 分别小于 5%和 7%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组检测对象血清中 PAPP-A 及抑制素 A 检测结果见表 2。

表 1 研究对象基本情况($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)	体质量(kg)
A 组	43	27.12±1.23	8.12±2.07	2.14±1.12	1.91±0.23	59.12±2.72
B 组	52	26.98±1.05	7.95±1.94	2.09±1.01	1.89±0.47	58.85±2.63
C 组	367	26.86±1.16	8.17±1.86	1.98±1.05	1.86±0.35	59.27±2.51

表 2 各组血清 PAPP-A 及抑制素 A 水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	PAPP-A(mU/L)	抑制素 A(pg/mL)
A 组	90.55±46.60 Δ^*	258.73±25.73 Δ^*
B 组	189.67±135.21	605.32±98.24
C 组	208.87±158.44	640.74±102.15

Δ : $P < 0.05$,与 B 组比较;*: $P < 0.05$,与 C 组比较。

2.2 确立 PAPP-A 及抑制素 A 诊断难免流产的界值 根据各组血清 PAPP-A 及抑制素 A 定量检测结果制作受试者工作特征(ROC)曲线,血清 PAPP-A 和抑制素 A 诊断难免流产的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.893 和 0.825。分别选取 PAPP-A 和抑制素 A 诊断难免流产 95%可信区间的临界值为 98.12 mU/L 和 231.47 pg/mL。当 PAPP-A $\leq$ 98.12 mU/L、抑制素 A $\leq$ 231.47 pg/mL 时,分别计算 PAPP-A、抑制素 A 以及二者联合检测对诊断难免流产的敏感性、特异性和准确性,见表 3。

表 3 PAPP-A、抑制素 A 及二者联合检测对诊断难免流产的方法学评价(%)			
指标	敏感性	特异性	准确性
PAPP-A	85.6	82.3	82.6
抑制素 A	85.2	83.5	86.3
PAPP-A+抑制素 A	84.6	86.6	89.1

3 讨 论

目前,临床上大多用人绒毛膜促性腺激素(HCG)和孕酮联合检测来诊断先兆流产,但由于 HCG 水平对孕周的依赖性较强,在妊娠早期,其浓度随孕周的增加变化较大,所以如果孕周计算不准确将对先兆流产预后的正确诊断造成一定影响。同时,由于 HCG 及孕酮本身是保胎治疗使用的药物,这也会对结果会造成较大影响。

目前,PAPP-A 在妊娠中的作用尚不完全清楚,但 Ugurlu 等^[5]研究指出,在先兆流产早期,孕妇外周血中 PAPP-A 水平明显低于同孕周正常妊娠者,这可能与 PAPP-A 在妊娠早期对配子发育、孕卵着床、妊娠维持及胎盘的发育起到一定

的调控作用有关。胎盘滋养层功能下降导致 PAPP-A 合成减少,从而使孕妇发生先兆流产的风险增加。此外,胎儿核型异常也会使其 PAPP-A 水平降低,而胎儿染色体异常又是导致孕妇先兆流产的主要原因之一。因此,将 PAPP-A 作为妊娠早期预测先兆流产的指标具有较大的临床意义。

抑制素 A 是一种蛋白激素,在非孕期由卵巢颗粒层细胞分泌产生,抑制素 A 可选择性抑制垂体促卵泡生成素(FSH)的分泌,亦可在性腺发挥局部旁分泌作用,调节卵泡的生成;在妊娠期主要由胎盘分泌,以旁分泌和自分泌方式参与胎盘局部调节轴中促性腺激素释放激素(GnRH)、HCG 和孕激素等各种激素的分泌,从而影响妊娠的发展及胎儿的生长发育^[6-7]。Florio 等^[3]研究指出,在妊娠期间发生难免流产的孕妇,其外周血中抑制素 A 的浓度明显低于同孕周正常妊娠者,这与本研究结果一致。当孕妇发生难免流产时,其胎盘有可能发育异常,导致其功能低下,内分泌不足,从而使外周血中抑制素 A 浓度明显降低。因此,抑制素 A 作为孕妇发生难免流产的一项预测指标具有一定的临床价值。

由于 PAPP-A 水平在妊娠早期随着孕周的增加而稳定上升,在妊娠 8 周后,PAPP-A 水平的对数才会以倍数上升,因此在妊娠早期(妊娠 8 周前)PAPP-A 水平对孕周的依赖性要小于 HCG。抑制素 A 预测难免流产的一大优势是其浓度与孕周的相关性较小,受到孕周不准确影响小。因此,PAPP-A 及抑制素 A 单独作为预测早期先兆流产的走向指标,既能减少对孕周的依赖程度,同时也不受因保胎治疗而使用 HCG 和孕酮所带来的影响,具有较好的临床诊断效果。二者联合检测可提高难免流产的诊断特异性和准确性。

参考文献

[1] Speroff L,Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility[M]. 7th ed. Philadelphia,PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins,2004;1069-1093.

[2] Ong CYT,Liao AW,Spencer K,et al. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications [J]. BJOG,2000,107(10):1265-1270.

[3] Florio P,Luisi S,D'Antona D,et al. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion[J]. Fertil Steril,2004,81(2):468-470.

[4] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:269-272.

[5] Ugurlu EN,Ozaksit G,Karaer A,et al. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies,normal intrauterine pregnancies,and spontaneous miscarriages[J]. Fertil Steril,2009,91(5):1657-1661.

[6] Kondi-Pafiti A,Grigoriadis C,Samiotaki D,et al. Immunohistochemical study of inhibin A and B expression in placentas from normal and pathological gestations[J]. Clin Exp Obstet Gynecol,2012,40(1):109-112.

[7] Phupong V,Hanprasertpong T. Combined maternal serum inhibin a and embryonic/fetal heart rate for the prediction of pregnancy outcome in a first-trimester threatened abortion[J]. J Med Assoc Thai,2011,94(5):529-534.

(收稿日期:2014-10-12)