

• 论 著 •

实验室检测指标和孕妇信息对重度子痫前期的预测*

李 维¹, 张 伟¹, 郑伟琳², 刘梦莹¹, 李文雅¹, 张 静^{1△}

(深圳市南山区妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 产科, 广东深圳 518052)

摘要:目的 用实验室检测指标、孕妇信息预测重度子痫前期。方法 收集重度子痫前期 80 例, 对照 444 例。将疾病组和对照组的实验室检测指标、孕妇信息进行比较。用 logistic 回归和 ROC 曲线分析各指标对重度子痫前期的预测价值。结果 早期体质指数(BMI)、平均动脉压(MAP)、红细胞压积(HCT)、血小板(PLT)、中期 BMI、MAP 与重度子痫前期呈正相关, 早期人绒毛膜促性腺激素(HCG)和妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)呈重度子痫前期负相关。对重度子痫前期预测价值大的单个指标包括早期 PAPP-A、早期和中期 MAP。预测价值最大的联合指标是早中期 MAP 联合。结论 早期 PAPP-A、早中期 MAP 均能预测随后发生的重度子痫前期。

关键词:子痫前期; 实验室检查; 孕检; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.05.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)05-0591-03

Laboratory detection indicators and pregnant information for predicting severe preeclampsia in pregnant women*

Li Wei¹, Zhang Wei¹, Zheng Weilin², Liu Mengying¹, Li Wenyu¹, Zhang Jing^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Obstetrics, Nanshan District Maternity and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract: **Objective** To use the laboratory detection indicators and pregnant information to predict severe preeclampsia in pregnant women. **Methods** 80 pregnant women with severe preeclampsia were collected as the disease group, and 444 cases were selected as the control group. Their laboratory detection indicators and pregnant information were compared, between the two groups. The Logistic regression and the ROC curve were used to analyze the predictive value of each indicator for predicting severe preeclampsia. **Results** BMI, MAP, HCT, PLT in the first trimester of pregnancy and BMI, MAP in the second trimester of pregnancy were positively correlated with severe preeclampsia. HCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy were negatively correlated with severe preeclampsia. The single indicators with large predicting value for severe preeclampsia included PAPP-A in the first trimester and MAP in the first and second trimesters of pregnancy. The combining MAP in the first and second trimester of pregnancy had the largest predictive value. **Conclusion** PAPP-A in the first trimester and MAP in the first and second trimester of pregnancy can predict subsequent severe preeclampsia.

Key words: preeclampsia; laboratory tests; pregnant check; predictive value

子痫前期(PE)在我国的发病率为 2%~6%, 是发病率和病死率较高的产科并发症^[1]。重度子痫前期(sPE)的母亲并发症高、胎儿早产率高、新生儿病死率高, 严重威胁母婴健康^[2]。sPE 的发病机制尚不清楚且缺乏有效安全的治疗措施, 因此可靠的早期诊断及预测指标有利于早期发现及时干预改善母婴预后。用于预测 sPE 效果较好的指标大多为多普勒超声检查结果联合血清学指标^[3]。多普勒超声检查包括子宫动脉搏动指数(UtA-PI), 子宫动脉切迹特征性波形等, 血清学指标包括 HCG, 胎盘生长因子(PLGF), 可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1), 抑制素 A, 血管内皮生长因子(VEGF), 妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)等。上述指标中多普勒超声检查不易标准化, 且在基层医院不易普及, 血清学指标中 PLGF、sFlt-1、抑制素 A、VEGF 等目前不属于常规孕检项目, 其试剂在中国大陆尚无注册证。本研究旨在探索使用孕检常规开展的实验室检测指标和孕妇临床基本信息预测 sPE, 以利于早期干预, 减少 sPE 对母胎的危害。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用回顾性巢式病例对照分析法, 回顾 2010

年 10 月至 2013 年 5 月在本院产科行孕早期(9~13⁺6 周)和中期(15~20 周)唐氏综合征筛查后常规追踪至分娩的 sPE 患者资料 80 例。每 1 例病例对应 5~6 例相同孕周, 同 1 天采血的孕妇资料作为对照。对照组样本为 444 例。疾病组排除自然流产、死胎、妊娠期糖尿病、胎儿先天畸形、双胎、试管婴儿。对照组样本为孕期胎儿结构正常、未发生妊娠并发症及出生后新生儿正常的孕妇。

1.2 孕妇信息 孕周、年龄、孕次、身高、体质量、早期收缩压和舒张压、中期收缩压和舒张压、总孕周、新生儿 Apgar 评分、新生儿性别和体质量、分娩方式等信息通过妇幼信息系统, 门诊和住院病历获得。BMI 和 MAP 为计算值。BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。MAP=(收缩压+2×舒张压)/3。

1.3 实验室检测 回顾上述 524 例妇女孕早期 HCG 和 PAPP-A(MOM 值)。结果来自于孕早血清学唐氏筛查, 检测仪器为 Delfia Express PerkinElmer 全自动时间分辨免疫荧光分析仪。回顾孕早期血常规结果并记录其中的 HCT 和 PLT 值。血常规检测仪器为贝克曼库尔特 LH-750。检测仪器对应的试剂、质控及校准品均为仪器原装配产品。

* 基金项目: 深圳市科技局基金资助项目(201202175)。 作者简介: 李维, 女, 检验技师, 主要从事产前诊断相关研究。 △ 通讯作者, E-mail: 243699854@qq.com。

1.4 统计学处理 用 SPSS 19.0 软件进行。计量资料描述使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。疾病组与对照组比较用非参数检验 Mann Whitney U。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。将具有统计学差异的参数进行二元 Logistic 回归,用得到的预测值制作受试者特征曲线(ROC),用于描述指标(单独的或联合的)对先兆子痫的预测价值。 AUC^{ROC} 为 ROC 曲线下面积。对预测价值大的指标计算假阳性率(FPR)、敏感度(SEN)、特异度(SPE)、准确性(ACC)、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、比值比(OR)、检出率(DR)、筛查效率(OAPR)、尤登指数(YI)等评价指标。评价指标计算公式为: $SEN = a / (a + c) \times 100\%$, $SPE = d / (b + d) \times 100\%$, $ACC = (a + d) / (a + b + c + d) \times 100\%$, $PPV = a / (a + b) \times 100\%$, $NPV = d / (c + d) \times 100\%$, $PLR = [a / (a + c)] / [b / (b + d)]$, $NLR = [c / (a + c)] / [d / (b + d)]$, $OR = ad / bc$, $DR = a / (a + c)$, $OAPR = 1 : (a + b) / a$, $YI = SEN + SPE - 1$ 。其中 a(真阳性)为疾病组阳性例数, b(假阳性)为对照组的阳性例数, c(假阴性)为疾病组的阴性例数, d(真阴性)为对照组的阴性例数。

2 结 果

2.1 基本资料 疾病组及对照组的剖宫产率分别为 90.54%, 50.19%。疾病组的分娩时孕周、新生儿评分与体质量疾病组低于相应对照组,见表 1。疾病组的早期 HCG 和 PAPP-A 低于对照组,疾病组的早期 BMI、MAP、HCT、PLT、中期 BMI、MAP 高于对照组,见表 2。其中 HCG 和 PAPP-A 为 MOM 值。

表 1 疾病组与对照组基本信息比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	疾病组	对照组	P
年龄(岁)	29.0(27.0,32.0)	28.0(26.0,30.0)	0.071
分娩时孕周(周)	37.1(35.4,39.1)	39.2(38.4,40.2)	<0.001
新生儿评分(分)	10(10,10)	10(10,10)	0.006
新生儿体质量(g)	2 810 (2 038,3 293)	3 300 (3 055,3 560)	<0.001
孕次(n)	1(1,3)	1(1,2)	0.634

表 2 疾病组与对照组参数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目		疾病组	对照组	P
孕早期	孕周(周)	11.3 (10.3,12.4)	11.5(10.5,12.2)	0.654
	BMI(kg/m ²)	22.3(20.2,25.0)	20.8(18.9,22.6)	0.001
	MAP(mm Hg)	85.5(80.6,95.2)	82.7(76.7,95.8)	0.004
	HCT(%)	39.0(37.2,40.6)	38.0(36.1,40.0)	0.044
	PLT($\times 10^9/L$)	235.8(212.2,282.0)	221.0(187.3,255.3)	0.029
	HCG(MOM)	0.8(0.7,0.7)	1.0(1.0,1.0)	0.005
	PAPP-A(MOM)	0.8(0.6,0.8)	1.0(1.0,1.0)	0.001
孕中期	孕周(周)	17(16.2,17.4)	16.6(16.2,17.3)	0.822
	BMI(kg/m ²)	23.0(20.5,25.6)	21.4(19.8,23.4)	0.001
	MAP(mm Hg)	91.5(84.1,96.3)	81.3(75.0,86.3)	<0.001

表 3 重度子痫预测指标效果评价

参数	FPR(%)	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	PPV(%)	NPV(%)	PLR	NLR	OR	DR(%)	OAPR	YI
早期 PAPP-A	5	27.78	94.90	84.48	50.00	87.74	5.44	0.76	7.15	27.78	1:4	0.23
	10	38.89	89.80	81.90	41.18	88.89	3.81	0.68	5.60	38.89	1:5	0.29
中期 MAP	5	31.67	94.52	85.65	48.72	89.38	5.78	0.72	7.99	31.67	1:3	0.26
	10	53.33	89.04	84.00	44.44	92.07	4.87	0.52	9.29	53.33	1:4	0.42
	15	60.00	84.93	81.41	39.56	92.81	3.98	0.47	8.45	60.00	1:5	0.45
早中期 MAP 联合	5	29.79	94.85	85.27	50.00	88.66	5.79	0.74	7.82	29.79	1:3	0.25
	10	57.45	89.71	84.95	49.09	92.42	5.58	0.47	11.76	57.45	1:3	0.47
	16	65.96	83.82	81.19	41.33	93.44	4.08	0.41	10.04	65.96	1:5	0.50

2.2 单独和(或)联合参数对先兆子痫的预测价值 将疾病组与对照组有差异的参数进行二元回归和预测值计算。预测价值大的单个指标依次是中期 MAP($AUC^{ROC} = 75.4\%$)、早期 PAPP-A($AUC^{ROC} = 64.1\%$)和早期 MAP($AUC^{ROC} = 61.9\%$)。其余指标(早期 BMI、HCT、PLT、HCG、中期 BMI)预测价值不大。早期 PAPP-A 分别联合早期 BMI、MAP、HCT、PLT、HCG、中期 BMI, AUC^{ROC} 分别为 69.5%、65.4%、65.4%、64.0%、64.7%、65.1%。实验室检测指标联合孕妇信息(早期

PAPP-A + HCG + HCT + PLT + BMI + MAP + 中期 BMI、MAP) AUC^{ROC} 为 76.1%。预测价值最大的联合指标是早中期 MAP 联合,其 AUC^{ROC} 为 79.2%。

2.3 评价指标 预测效果评价结果见表 3(早期 PAPP-A 预测 sPE YI 最大为 0.29, FPR = 10.0%。患病率固定为 5% 计算指标)。PAPP-A, 中期 MAP, 早中期 MAP 联合三种预测模式检出率最大时 FPR 不同, 分别为 10.0%、15%、16%, 早期 PAPP-A: FPR = 10.0% 时, DR = 38.89%, 中期 MAP: FPR =

15%时, DR = 60.00%。早中期 MAP 联合: FPR = 16%时, DR = 65.96%。ROC 曲线见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨论

PAPP-A 主要由胎盘组织产生, 是一种与胰岛素样生长因子(IGF)相关的高分子量锌结合金属蛋白酶, 妊娠第 5 周开始在孕妇血清中即可检出, 其水平随孕周增加而逐渐升高, 直至孕末期达高峰, 产后开始下降, 半衰期约 3~4 d, 至产后 6 周血清中即测不到, 可作为早孕期 PE 的诊断性指标, 也可作为胎儿生长良好的参数之一。目前国外已有将 PAPP-A 在临床上作为早孕期 PE 预测的指标之一, 许多研究提示 PAPP-A 在临床上可作为反应胎盘功能的一项参数指标, PAPP-A 水平降低使 IGF 处于被结合状态, 导致 IGF 结合受体不足而引起胎盘发育不良和滋养细胞浸润不足, 而胎盘发育不良和滋养细胞浸润不足是子痫前期发病的重要机制之一^[4]。本研究中疾病组早期 PAPP-A 低于对照组, 这与其他研究结论一致^[5-6]。本研究中早期 PAPP-A 预测 sPE, AUC^{ROC} = 64.1%, DR = 38.89% (FPR = 10%)。有研究指出 PAPP-A 联合抑制素 A 预测 PE: DR = 50% (FPR = 10%)^[7], PAPP-A 联合晚期 sFlt-1/PLGF 预测 PE: DR = 62.5% (FPR = 10%)^[7], PAPP-A 联合母亲病史, MAP, UtA-PI 预测早发型 PE: DR = 41.7% (FPR = 5%)^[8], PAPP-A 联合母亲临床资料, 子宫动脉多普勒检查结果, 血压, 预测早发型 PE: DR = 69.2% (FPR = 5%), 预测迟发型 PE: DR = 29.4% (FPR = 5%)^[9]。本研究中, 早期 PAPP-A 分别联合早期 BMI、MAP、HCT、PLT、HCG、中期 BMI 预测 sPE, AUC^{ROC} 分别为 69.5%、65.4%、65.4%、64.0%、64.7%、65.1%。与单独 PAPP-A 相比, 联合其他指标后预测效果并无提高。PAPP-A 联合其他血清学指标(抑制素 A、sFlt-1、PLGF 等)或子宫动脉多普勒后, 预测效果能否显著提高有待进一步研究。

妊娠期血压的测定包括收缩压、舒张压和 MAP, 与收缩压、舒张压血压升高幅度相比, MAP 能更好地预测子痫前期。本研究中, 早期和中期 MAP 预测 sPE, AUC^{ROC} 分别为 61.9%、75.4%。中期 MAP 预测 sPE, DR = 60.00% (FPR = 15%)。早中期 MAP 联合预测 sPE, AUC^{ROC} 可达 79.2%, DR = 65.96% (FPR = 16%), 这与实验室检测指标联合孕妇信息的预测效果相近 (AUC^{ROC} = 76.1%)。最新研究指出分别使用早期 MAP、早中期 MAP 联合预测 PE, DR = 49.3%、52.5% (FPR = 15%)^[10], 这与本研究结论相近。MAP 可由孕妇常规孕血压检测计算, 无创且成本低廉, 操作简单易行, 各级医院均可开展, 是一项经济且效果好的预测指标。

正常孕妇血容量自孕 6~8 周开始增加, 由于增加的血浆量明显超过红细胞的量, 因此血液呈稀释状态, 这种血液相对稀释状态利于胎儿的生长发育。由于子痫前期患者全身小动脉痉挛, 导致全身各脏器及胎盘缺血缺氧, 这种缺氧状态可致血管内皮细胞受损, 导致血浆外渗到组织间隙内, 使得患者血容量较相应孕周正常孕妇减少, 血液相对浓缩, HCT 增高^[11]。本研究中, 疾病组妊娠早期 HCT 增高, 但单独用 HCT 诊断价值较低。正常孕妇的血液相对稀释状态刺激骨髓代偿性增生, 在一定程度上补偿了血小板的消耗。子痫前期患者高血压会导致血管痉挛收缩, 血管内皮损伤, 血小板功能被激活并被大量消耗。同时促使小血管痉挛, 可导致血小板凝集, 形成微血

栓, 从而消耗大量血小板。骨髓代偿增生的血小板不足以抵消消耗的血小板, 就会出现血小板下降^[12]。本研究中, 疾病组妊娠早期 PLT 下降, 但单独使用 PLT 诊断价值不高。

本研究提示, 早期 BMI、MAP、HCT、PLT、中期 BMI、MAP 与 sPE 呈正相关, 早期 HCG 和 PAPP-A 呈 sPE 负相关。预测 sPE 效果好的单个指标中早期为 PAPP-A、MAP; 中期为 MAP。早中期 MAP 联合的诊断价值最大, 其与实验室检测指标联合孕妇信息的预测效果相近, 可见早中期 MAP 联合是一项经济且效果好的预测模式。

参考文献

- [1] Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, et al. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(6):1233-1238.
- [2] Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(4):435-447.
- [3] Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for First-Trimester prediction of preeclampsia: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2011, 66(4):225-239.
- [4] Kalousova M, Muravska A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A) and preeclampsia[J]. *Adv Clin Chem*, 2014, 63(1):169-209.
- [5] Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, et al. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 157(1):48-52.
- [6] Nanda S, Yu CK, Giurcaneanu L, et al. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2011, 29(3):208-215.
- [7] Park HJ, Kim SH, Jung YW, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14(35):1-11.
- [8] Park FJ, Leung CH, Poon LC, et al. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2013, 53(6):532-539.
- [9] Scaccocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(203):1-10.
- [10] Gallo D, Poon LC, Fernandez M, et al. Prediction of Preeclampsia by Mean Arterial Pressure at 11-13 and 20-24 Weeks' Gestation[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 36(1):28-37.
- [11] Khoigani MG, Goli S, Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2012, 17(2 Suppl 1):S165-170.
- [12] Burke N, Flood K, Murray A, et al. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study[J]. *BJOG*, 2013, 120(13):1599-1604.