

• 论 著 •

11~13⁺⁶孕周唐氏综合征与正常妊娠孕妇血清胎盘生长因子水平对比分析*

许遵鹏¹, 孙 茜¹, 韩 瑾¹, 李 蓓², 李东至¹, 廖 灿¹

(广东省广州市妇女儿童医疗中心: 1. 产前诊断中心; 2. 新生儿筛查中心 510180)

摘要:目的 探讨孕妇血清胎盘生长因子(PLGF)在孕早期唐氏综合征筛查的潜在价值。方法 选择 2011 年 1 月至 2013 年 11 月于 11~13⁺⁶孕周在该院接受孕早期唐氏筛查的 600 例孕妇作为研究对象, 孕育唐氏综合征胎儿孕妇 42 例纳入病例组, 健康孕妇 558 例纳入对照组。所有孕妇接受孕妇血清妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)、血清游离 β-人绒毛膜促性腺激素(free β-hCG)、PLGF 检测及 B 超测定胎儿头臀径(CRL)。结果 病例组孕妇 PAPP-A 和 PLGF 水平的中位数比对照组低, free β-hCG 水平的中位数比对照组高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。健康孕妇血清 PLGF、PAPP-A 水平与孕周呈正相关, 血清 free β-hCG 水平与孕周呈负相关。血清 PLGF 水平与 PAPP-A 水平呈正相关, 与 free β-hCG 水平无相关性。结论 PLGF 也可作为孕早期唐氏综合征筛查一项潜在生化标志物, 用以筛查该疾病的高风险妊娠。

关键词: 胎盘生长因子; 孕早期; 唐氏综合征; 产前筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.002

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)12-1595-03

Comparative analysis of maternal serum placental growth factor concentration at 11-13⁺⁶ weeks between normal and Down syndrome pregnancy*

XU Zunpeng¹, SUN Qian¹, HAN Jin¹, LI Bei², LI Dongzhi¹, LIAO Can¹

(1. Prenatal Diagnosis Center; 2. Neonatal Screening Center, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510180, China)

Abstract: **Objective** To investigate the potential value of serum placental growth factor(PLGF) in a first trimester screening test for Down syndrome. **Methods** A total of 600 pregnancies performed first trimester screening for Down syndrome at 11-13⁺⁶ weeks in Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2011 to November 2013, 42 Down's syndrome cases were in study group, and 558 normal controls were in control group. All the pregnancies were detected serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), free β-human chorionic gonadotropin(free β-hCG) and PLGF. Crown-rump length were measured by B ultrasound. **Results** The median of PAPP-A concentration and PLGF concentration were lower and the median of free β-hCG concentration was higher in Down syndrome pregnancies than those of the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The concentration of maternal serum PLGF, PAPP-A were positively correlated and the concentration of free β-hCG was negatively correlated with gestational age in the control group. The concentration level of maternal serum PLGF was positively correlated with PAPP-A, but wasn't correlated with free β-hCG in the control group. **Conclusion** PLGF at 11-13⁺⁶ pregnancy is a potential marker for the detection of fetus with Down's syndrome.

Key words: placental growth factor; first trimester; Down's syndrome; prenatal screening

国外诸多研究致力于探讨孕妇血清胎盘生长因子(PLGF)在唐氏综合征筛查中的应用价值^[1-3], 孕早期孕育唐氏综合征胎儿孕妇血清 PLGF 水平的研究结论尚未达成一致。本文旨在分析广州地区 11~13⁺⁶孕周唐氏综合征妊娠与健康孕妇 PLGF 水平的差异, 探讨孕妇 PLGF 在孕早期唐氏综合征产前筛查中是否具有潜在应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2013 年 11 月在广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心接受孕早期唐氏筛查的单胎妊娠孕妇 600 例, 均为 11~13⁺⁶孕周。所有孕妇均对本研究知情同意, 自愿接受产前筛查。病例组为 42 例孕育唐氏综合征胎儿的孕妇, 对照组为 558 例孕育健康胎儿的健康孕妇; 产龄大于或等于 35 岁为高龄组, 共 102 例, 占 17.0%(102/600); <35 岁为低龄组共 498 例, 占 83.0%(498/600)。研究对象入选标

准: (1)孕周为 11~13⁺⁶周时采集的血液标本。使用头臀径(CRL)计算孕周。(2)孕妇年龄为 18~45 岁。(3)单胎妊娠。病例组标本与对照组标本的匹配要求: (1)标本贮存时间相近, 相差时间不超过 1~6 个月; (2)孕周相差不得超过 3 d(由超声检查确定); (3)标本提供者的种族相同; (4)标本提供者的吸烟情况相同。所有孕妇均记录出生日期、预产期时的年龄、体质量、孕周等指标, 以及是否有吸烟史、糖尿病史及异常妊娠史等资料。

1.2 筛查方法 孕早期选择孕妇血清游离 β-人绒毛膜促性腺激素(free β-hCG)、妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)、PLGF 作为血清学筛查指标, 在 11~13⁺⁶孕周抽取孕妇静脉血 3 mL, 24 h 内分离血清, 血清标本放 -20 °C 贮存, 测定方法采用时间分辨荧光免疫法, 检测仪器为 Wallac AutoDELFLIA 1235 型全自动时间分辨免疫荧光检测仪(芬兰 Perkin Elmer 公司产品)。

* 基金项目: 广东省医学科研基金项目(A2014564)。

作者简介: 许遵鹏, 男, 主任技师, 主要从事唐氏综合征等产前筛查研究。

PAPP-A、单标记 free β -hCG 和 PLGF 试剂盒由芬兰 Perkin Elmer 公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,各指标中位数组间差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;指标间相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇一般特征比较 病例组预产年龄大于对照组,差异有统计学意义($P = 0.000$)。两组间孕周和体质量无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组孕妇一般特征比较[中位数(范围)]

| 组别 | <i>n</i> | 预产年龄(岁) | 孕周(d) | 体质量(kg) |
|----------|----------|-----------------|------------|-----------------|
| 病例组 | 42 | 33.4(25.0~44.0) | 88(80~97) | 54.0(42.0~74.5) |
| 对照组 | 558 | 30.0(21.5~43.3) | 88(78~97) | 53.0(40.0~84.0) |
| <i>U</i> | | 6 831.500 | 11 056.000 | 10 733.000 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.541 | 0.363 |

2.2 2 组孕妇血清学指标比较 病例组孕妇血清中 PAPP-A 和 PLGF 水平的中位数比对照组低 54.2% 和 51.4%, free β -hCG 水平的中位数比对照组高 103.4%, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组孕妇血清学指标比较[中位数(范围)]

| 组别 | <i>n</i> | PAPP-A (mU/L) | free β -hCG (ng/mL) | PLGF (pg/mL) |
|----------|----------|----------------------------|------------------------------|----------------------|
| 对照组 | 558 | 4216.3 (972.5~17 461.8) | 49.7 (12.8~287.4) | 44.7 (10.7~243.6) |
| 病例组 | 42 | 1 929.1 (371.2~9 532.2) | 101.1 (24.6~293.3) | 28.0 (13.3~115.6) |
| <i>U</i> | | 3 226.00 | 4 177.50 | 4 767.00 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.3 健康孕妇血清学各指标间及其与孕周的相关分析 健康孕妇血清 PLGF、PAPP-A 水平与孕周呈正相关,差异均有统计学意义($r = 0.389, P = 0.000; r = 0.491, P = 0.000$);血清 free β -hCG 水平与孕周呈显著负相关($r = -0.228, P = 0.000$)。血清 PLGF 水平与 PAPP-A 水平呈显著正相关($r = 0.436, P = 0.000$),与 free β -hCG 水平无显著相关($r = -0.076, P = 0.072$)。血清 PAPP-A 水平与 free β -hCG 水平无显著相关($r = 0.055, P = 0.198$)。不同孕周孕妇血清各指标水平及范围见表 3。

表 3 不同孕周孕妇血清各指标水平及范围

| 指标 | 孕周(周) | <i>n</i> | 中位数 | 均值 | 最小值 | 最大值 | P_5 | P_{95} |
|--------------------------|-------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|
| PLGF(pg/mL) | 11 | 141 | 36.3 | 38.9 | 12.0 | 116.4 | 20.2 | 68.8 |
| | 12 | 234 | 44.0 | 46.5 | 10.9 | 117.9 | 23.0 | 76.9 |
| | 13 | 183 | 56.8 | 63.9 | 15.5 | 243.6 | 28.0 | 120.7 |
| PAPP-A(mU/L) | 11 | 141 | 3 209.0 | 3 434.5 | 972.5 | 8 455.3 | 1 455.6 | 7 046.5 |
| | 12 | 234 | 3 818.5 | 4 426.3 | 1 087.1 | 13 321.5 | 1 633.4 | 8 680.5 |
| | 13 | 183 | 6 602.5 | 6 951.0 | 1 941.1 | 17 461.8 | 2 538.3 | 13 547.0 |
| free β -hCG(ng/mL) | 11 | 141 | 58.4 | 65.0 | 12.8 | 183.8 | 22.3 | 132.9 |
| | 12 | 234 | 49.4 | 55.4 | 14.0 | 287.4 | 20.1 | 100.7 |
| | 13 | 183 | 45.8 | 48.6 | 13.0 | 194.7 | 20.3 | 80.2 |

3 讨论

唐氏综合征居出生缺陷发病率的前 5 位,是足月活产儿中最常见的染色体异常,占足月活产的 1/1 000~1/800^[4]。孕早期产前筛查模式有单纯血清学筛查法、血清学指标与胎儿颈项部透明层厚度联合筛查法两种。孕早期联合筛查法(PAPP-A、free β -hCG 和胎儿颈项部透明层厚度联合筛查法)在许多欧洲国家获得认可并将该方法作为常规筛查方法应用于临床^[5-6],但测定胎儿颈项部透明层厚度的超声医生需经过专业机构的专业培训及考核^[5]。国内因条件限制,多数医院的超声医生未能获得专业培训,无法准确获得胎儿颈项部透明层厚度的测量值,从而导致孕早期血清学指标加胎儿颈项部透明层厚度联合筛查方法仅在少数大型医院开展,无法在全国广泛开展。而孕早期血清学二联筛查法(PAPP-A+free β -hCG)的假阳性率高且检出率较低^[7]。为了进一步降低假阳性率和提高检出率,需增加新的有效血清学指标进行更多指标的联合筛查,提高血清学指标联合筛查的效率。

近年来,PLGF 在孕早期唐氏综合征异常妊娠中的水平和

产前筛查应用价值研究已成为研究的热点^[1-3,8-11]。早期,Spencer 等^[3]研究结果显示唐氏综合征妊娠孕妇血清中 PLGF 水平较正常妊娠孕妇高,但近年多个报道却得出相反的结果^[1-2,8-11],唐氏综合征妊娠孕妇血清中 PLGF 水平较正常妊娠显著降低。将 PLGF 增加到孕龄、PAPP-A、free β -hCG、胎儿颈项部透明层厚度的孕早期联合筛查中,可进一步降低假阳性率和提高检出率,提高联合筛查的产前筛查效率^[8-9,11]。而国内在此方面相关研究报道较少见。Pandya 等^[12]研究表明,在 8~13⁺孕周,与孕早期联合筛查相比,结合孕妇血清 PLGF 和孕早期联合筛查,检出率由 85.0% 提高到 88.0%,假阳性率由 2.7% 下降至 2.6%,因此认为将来有望将孕妇血清 PLGF 水平应用于孕早期联合筛查。

本研究结果显示,病例组孕妇血清中 PAPP-A 和 PLGF 水平的中位数比对照组低 54.2% 和 51.4%, free β -hCG 水平的中位数比对照组高 103.4%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$),与相关文献报道相符^[9-11]。健康孕妇血清 PLGF、PAPP-A 水平与孕周呈显著正相关($r = 0.389, P = 0.000; r =$

0.491, $P=0.000$); 血清 free β -hCG 水平与孕周呈显著负相关 ($r=-0.228, P=0.000$)。血清 PLGF 水平与 PAPP-A 水平呈显著正相关 ($r=0.436, P=0.000$), 与 free β -hCG 水平无显著相关 ($r=-0.076, P=0.072$)。血清 PAPP-A 水平与 free β -hCG 水平无显著相关 ($r=0.055, P=0.198$)。

综上所述, 孕育唐氏综合征胎儿的孕妇, 孕早期血清 PLGF 水平明显降低。因此, PLGF 也可作为孕早期唐氏综合征筛查一项潜在生化标志物, 用以发现该疾病的高风险妊娠。

参考文献

- [1] Cowans NJ, Stamatopoulou A, Topping N, et al. Early first-trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(5):515-519.
- [2] Koster MP, Wortelboer E J, Stoutenbeek P, et al. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(2):134-139.
- [3] Spencer K, Liao AW, Ong CY, et al. First trimester maternal serum placenta growth factor (PIGF) concentrations in pregnancies with fetal trisomy 21 or trisomy 18[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(9):718-722.
- [4] Hsu JJ, Shieh TT, Hsien FJ. Down syndrome screening in an Asian population using alpha-fetoprotein and free β -hCG: A report of the Taiwan Down Syndrome Screening Group[J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(6):943-947.
- [5] Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(6):1003-1008.
- [6] Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19):2001-2011.
- [7] 许遵鹏, 李蓓, 廖灿, 等. 广州市早孕期产前筛查胎儿染色体异常的结果分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(5):632-635.
- [8] Donalson K, Turner S, Morrison L, et al. Maternal serum placental growth factor and α -fetoprotein testing in first trimester screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(5):457-461.
- [9] Wald NJ, Bestwick JP, George LM, et al. Antenatal screening for Down syndrome using serum placental growth factor with the combined, quadruple, serum integrated and integrated tests[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46955.
- [10] Zaragoza E, Akolekar R, Poon LC, et al. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(4):382-386.
- [11] Cowans NJ, Stamatopoulou A, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(5):449-453.
- [12] Pandya P, Wright D, Syngelaki A, et al. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8-13 weeks' gestation[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 31(2):87-93.
- [13] 牛小娟, 李蓓, 廖灿, 等. 广州市早孕期产前筛查胎儿染色体异常的结果分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(5):632-635.
- [14] 许遵鹏, 李蓓, 廖灿, 等. 广州市早孕期产前筛查胎儿染色体异常的结果分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(5):632-635.
- [15] 许遵鹏, 李蓓, 廖灿, 等. 广州市早孕期产前筛查胎儿染色体异常的结果分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(5):632-635.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-03-19)

(上接第 1594 页)

- [4] Frachtman S, Lu LE, Melvin L, et al. Spontaneous bacterial peritonitis due to listeria monocytogenes a case report and a review of listeria monocytogenes peritonitis[J]. *Infect Dis Clin Pract*, 2010, 17(1):63-65.
- [5] Zhao JR, Zhang DY, Sun DZ. Correlation research on ADMA plasma levels and left ventricular function of peritoneal dialysis patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11):4455-4460.
- [6] Strippoli R, Loureiro J, Moreno V, et al. Caveolin-1 deficiency induces a MEK-ERK1/2-Snail-1-dependent epithelial-mesenchymal transition and fibrosis during peritoneal dialysis[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(1):102-123.
- [7] Lan L, Jiang J, Wang P, et al. Peritoneal dialysis catheter placement in the right lower quadrant is associated with a lower risk of catheter tip migration: a retrospective single-center study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(3):557-562.
- [8] Jaskowski P, Krzanowska K, Miarka P, et al. Patient receiving peritoneal dialysis after treatment of ovarian cancer[J]. *Przegląd Lekarski*, 2014, 71(8):456-459.
- [9] Safadi S, Mao M, Dillon JJ. Ceftriaxone-induced acute encephalopathy in a peritoneal dialysis patient[J]. *Case Rep Nephrol*, 2014, 89(6):108185.
- [10] İnal S, Erten Y, Tek N, et al. The effect of dietary salt restriction on hypertension in peritoneal dialysis patients[J]. *Turk J Med Scie*, 2014, 44(5):814-819.
- [11] Nath JP, George J, Das M, et al. Successful management of acute kidney injury in severe acute pancreatitis with intra-abdominal hypertension using peritoneal dialysis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(12):834.
- [12] Ullian ME, Luttrell LM, Lee MH, et al. Stimulation of cyclooxygenase 2 expression in rat peritoneal mesothelial cells[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 112(8):1021-1029.
- [13] Argentino G, Russo R, Maresca ID, et al. Imaging of the peritoneum evaluated by ^{99m}Tc -icodextrin scintigraphy in peritoneal dialysis patients: preliminary data[J]. *Blood Purif*, 2014, 38(3/4):219-223.
- [14] Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(2):73-77.
- [15] Ulusoy S, Ozkan G, Tosun I, et al. Peritonitis due to *Aspergillus nidulans* and its effective treatment with voriconazole: the first case report[J]. *Perit Dial Int*, 2011, 31(2):212-213.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-16)