

• 论 著 •

## 彩色多普勒超声联合血清学标志物对胎盘植入的诊断价值\*

周冰峰, 侯 敬, 付久园, 阚长利<sup>△</sup>

(承德医学院附属医院南院产科, 河北承德 067000)

**摘 要:**目的 探讨彩色多普勒超声联合血清学标志物甲胎蛋白(AFP)、肌酸激酶(CK)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)对胎盘植入的诊断价值。方法 将在该院治疗的 90 例胎盘植入者根据病理学结果分为胎盘植入组 36 例和非胎盘植入组 54 例。另选择 31 例查体健康的孕妇作为对照组。所有孕妇产前均接受彩色多普勒超声检查,并采用速率法测定血清 CK,采用酶联免疫吸附法检测血清 AFP、VEGF、sFlt-1 水平。分析彩色多普勒超声、AFP、CK、VEGF、sFlt-1 及 4 项指标联合对胎盘植入的产前诊断价值。结果 胎盘植入组血清 AFP、CK、VEGF 显著高于非胎盘植入组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),sFlt-1 低于非胎盘植入组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。非胎盘植入组和对照组血清 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );彩色多普勒超声诊断胎盘植入的一致性较病理学差( $P > 0.05$ );彩色多普勒超声、AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 诊断胎盘植入的灵敏度分别为 30.56%、80.03%、85.93%、86.72%、84.38%,特异度分别为 96.30%、87.42%、89.37%、91.05%、88.02%。而彩色多普勒超声联合 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 诊断胎盘植入的灵敏度可提高到 94.31%,特异度为 84.07%。结论 血清 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 联合彩色多普勒超声能有效提高对胎盘植入的诊断,具有临床指导意义。

**关键词:** 胎盘植入; 彩色多普勒超声; 血清学标志物; 甲胎蛋白; 肌酸激酶; 血管内皮生长因子; 可溶性血管内皮生长因子受体 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.011

中图法分类号:R445.1;R714.2

文章编号:1673-4130(2020)11-1326-04

文献标识码:A

## Value of color Doppler ultrasound combined with serological markers in diagnosis of placental implantation\*

ZHOU Bingfeng, HOU Jing, FU Jiuyuan, KAN Changli<sup>△</sup>

(Department of Obstetrics, South Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of color Doppler ultrasound combined with serum markers alpha-fetoprotein (AFP), creatine kinase (CK), vascular endothelial growth factor (VEGF), and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) in the diagnosis of placental implantation. **Methods** A total of 90 patients with placenta implanted in this hospital were randomly divided into placenta implantation ( $n = 36$ ) and non-implantation group ( $n = 54$ ). Another 31 healthy pregnant women were selected as the control group. All pregnant women received color Doppler ultrasound before delivery, and CK was measured by rate method. The levels of AFP, VEGF, and sFlt-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The pre-natal diagnosis value of color Doppler ultrasound, AFP, CK, VEGF, sFlt-1 and combination of 4 indicators before for placental implantation were analyzed. **Results** Serum AFP, CK and VEGF were significantly higher in the placenta-implanted group than in the non-implanted group and the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), and sFlt-1 was lower than the placenta-implanted group and the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum AFP, CK, VEGF and sFlt-1 between the placenta-implanted group and the control group ( $P > 0.05$ ). The consistency of color Doppler ultrasound in the diagnosis of placenta was worse than pathological ( $P > 0.05$ ). The sensitivity of color Doppler ultrasound, AFP, CK, VEGF and sFlt-1 in the diagnosis of placenta implantation was 30.56%, 80.03%, 85.93%, 86.72%, 84.38%, respectively, and the specificity was 96.30%, 87.42%, 89.37%, 91.05%, and 88.02%. The sensitivity of color Doppler ultrasound combined with AFP, CK, VEGF and

\* 基金项目:河北省承德市科学技术研究与发展计划项目(201804A018)。

作者简介:周冰峰,女,主治医师,主要从事妇产科学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: cjkcl@126.com。

本文引用格式:周冰峰,侯敬,付久园,等.彩色多普勒超声联合血清学标志物对胎盘植入的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41

sFlt-1 to diagnose placenta implantation was increased to 94. 31%, and specificity was 84. 07%. **Conclusion** Serum AFP, CK, VEGF and sFlt-1 combined with color Doppler ultrasound can effectively improve the diagnosis of placental implantation and have clinical significance.

**Key words:** placenta implantation; color Doppler ultrasound; serological markers; alpha-fetoprotein; creatine kinase; vascular endothelial growth factor; soluble vascular endothelial growth factor receptor 1

胎盘植入是产科最为严重而罕见的合并症之一<sup>[1-2]</sup>。其临床症状隐匿,发病较急,发病率有逐渐增高趋势<sup>[3-4]</sup>,产前诊断困难,严重威胁围生期孕妇及胎儿的生命安全<sup>[5]</sup>。胎盘植入产前常缺乏特异性临床症状,而B超具有无创、无辐射,方便可重复操作等特点,是产前胎盘植入主要的检查方法<sup>[6]</sup>,但由于胎盘植入的深浅及附着位置不同,技术人员经验不足时漏诊率会比较高。近年胎盘植入的发生率明显增加,尽早诊断胎盘植入对临床制订合理治疗措施及改善患者预后具有重要意义。本研究旨在探讨采用彩色多普勒超声联合血清学标志物甲胎蛋白(AFP)、肌酸激酶(CK)、血管内皮生长因子(VEGF)和可溶性血管内皮生长因子受体1(sFlt-1)诊断产前胎盘植入的价值,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年8月至2018年8月在本院治疗的90例胎盘植入孕妇,根据病理学结果分为胎盘植入组36例和非胎盘植入组54例。胎盘植入组孕妇平均年龄(28.02±3.17)岁;孕次1~4次,平均(2.35±0.61)次;初产妇9例,经产妇14例,有剖宫产史孕妇13例。非胎盘植入组孕妇平均年龄(29.84±4.63)岁;孕次1~4次,平均(2.18±0.47)次;初产妇14例,经产妇23例,有剖宫产史孕妇17例。另选取同期本院查体健康的孕晚期孕妇31例作为对照组,年龄22~34岁,平均(26.15±4.23)岁;孕次1~4次,平均(2.06±0.28)次;初产妇6例,经产妇15例,有剖宫产史孕妇10例。胎盘植入组、非胎盘植入组和对照组在年龄、孕次等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。纳入标准:(1)在本院分娩的育龄孕妇,年龄20~40岁;(2)所有孕妇进行产前多普勒超声检查;(3)孕妇及其家属知情,并签订知情同意书。排除标准:(1)合并妊娠高血糖、子痫等并发症者;(2)严重贫血、胎心异常者;(3)心电图异常者。

**1.2 方法** 彩色多普勒超声采用DW-F5全数字彩

色多普勒超声诊断仪,孕妇充盈膀胱后,取仰卧位,将探头放于孕妇腹部,不断改变探头方向,调整孕妇体位,检查确定前置胎盘的诊断和分类,进而观察胎盘后间隙及胎盘实质,判断是否有胎盘植入,并对疑似胎盘植入部位进行重点检查,从不同切面、不同角度进行分析。

血清标志物检测:空腹采集孕妇产前外周血3 mL,3 000 r/min离心15 min,取上清液,于-80℃冰箱储存。采用速率法测定CK,试剂盒购自武汉生之源生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附法检测AFP、VEGF、sFlt-1水平,检测试剂盒购自艾康生物技术(杭州)有限公司,依照试剂盒使用说明书操作。因国内外尚缺乏胎盘植入的AFP、CK、VEGF、sFlt-1的临界值,应用方差分析的方法对数据进行分组比较,AFP、CK、VEGF、sFlt-1的临界值作为诊断胎盘植入的最佳临界值,采用受试者工作特征(ROC)曲线。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS21.0软件进行分析,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,比较采用 $\chi^2$ 检验,并采用R软件进行分析,制作ROC曲线确定临界值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 胎盘植入组、非胎盘植入组和对照组血清标志物AFP、CK、VEGF和sFlt-1比较结果** 胎盘植入组血清AFP、CK和VEGF明显高于非胎盘植入组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),血清sFlt-1明显低于非胎盘植入组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。胎盘植入组血清AFP、CK和VEGF明显高于对照组,差异有统计意义( $P<0.05$ ),血清sFlt-1明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。非胎盘未植入组和对照组血清AFP、CK、VEGF和sFlt-1比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1~3。产前胎盘植入的临界值分别为 $CK>73.55\text{ U/L}$ , $AFP>292.15\text{ ng/mL}$ , $VEGF>267.49\text{ pg/mL}$ , $sFlt-1<2\,549.63\text{ pg/mL}$ 。

表1 胎盘植入组、非胎盘植入组4项血清标志物比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | AFP(ng/mL)   | CK(U/L)      | VEGF(pg/mL)  | sFlt-1(pg/mL)  |
|----------|----------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| 胎盘植入组    | 36       | 143.21±38.69 | 127.38±30.05 | 315.05±16.47 | 2 173.19±23.48 |
| 非胎盘植入组   | 54       | 79.58±43.52  | 68.25±19.88  | 239.52±11.74 | 2 983.12±36.11 |
| <i>t</i> |          | 15.39        | 15.13        | 18.53        | 71.08          |
| <i>P</i> |          | <0.05        | <0.05        | <0.05        | <0.05          |

表 2 胎盘植入组、对照组 4 项血清标志物比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | AFP(ng/mL)   | CK(U/L)      | VEGF(pg/mL)  | sFlt-1(pg/mL ) |
|----------|----------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| 胎盘植入组    | 36       | 143.21±38.69 | 127.38±30.05 | 315.05±16.47 | 2 173.19±23.48 |
| 对照组      | 31       | 75.14±20.62  | 66.13±9.17   | 221.34±10.65 | 3 001.29±40.67 |
| <i>t</i> |          | 14.26        | 13.97        | 19.78        | 71.65          |
| <i>P</i> |          | <0.05        | <0.05        | <0.05        | <0.05          |

表 3 非胎盘植入组、对照组 4 项血清标志物比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | AFP(ng/mL)  | CK(U/L)     | VEGF(pg/mL)  | sFlt-1(pg/mL)  |
|----------|----------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| 非胎盘植入组   | 54       | 79.58±43.52 | 68.25±19.88 | 239.52±11.74 | 2 983.12±36.11 |
| 对照组      | 31       | 75.14±20.62 | 66.13±9.17  | 221.34±10.65 | 3 001.29±40.67 |
| <i>t</i> |          | 1.22        | 1.04        | 1.05         | 1.14           |
| <i>P</i> |          | >0.05       | >0.05       | >0.05        | >0.05          |

2.2 彩色多普勒超声对产前胎盘植入诊断结果与病理结果的比较 以临床最终病理诊断结果为“金标准”,彩色多普勒超声检测对产前胎盘植入与病理结果的诊断符合率为 70.00%,见表 4。

| 表 4 彩色多普勒超声诊断结果与病理结果的比较( <i>n</i> ) |      |       |    |
|-------------------------------------|------|-------|----|
| 超声                                  | 病理   |       | 合计 |
|                                     | 胎盘植入 | 非胎盘植入 |    |
| 胎盘植入                                | 11   | 2     | 13 |
| 非胎盘植入                               | 25   | 52    | 77 |
| 合计                                  | 36   | 54    | 90 |

2.3 彩色多普勒超声联合 4 项血清标志物对产前胎盘植入的诊断价值 彩色多普勒超声诊断产前胎盘植入的灵敏度较低,特异度较高,联合 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 可提高超声诊断的灵敏度,见表 5。

| 表 5 彩色多普勒超声与 4 项血清标志物单项及联合检测对产前胎盘植入的诊断价值(%) |       |       |       |       |
|---------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 检测项目                                        | 灵敏度   | 特异度   | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
| 彩色多普勒超声                                     | 30.56 | 96.30 | 94.25 | 70.43 |
| AFP                                         | 80.03 | 87.42 | 82.79 | 88.53 |
| CK                                          | 85.92 | 89.37 | 84.19 | 90.67 |
| VEGF                                        | 86.72 | 91.05 | 87.36 | 92.03 |
| sFlt-1                                      | 84.38 | 88.02 | 90.58 | 91.74 |
| 彩色多普勒超声+4 项血清标志物                            | 94.31 | 84.07 | 81.34 | 96.26 |

3 讨 论

胎盘植入是指子宫蜕膜减少或缺失导致一个或多个胎盘母体叶紧密粘连于蜕膜基层甚至子宫肌层<sup>[7]</sup>,易导致产妇大出血、子宫穿孔,继发感染、死亡,还可能引起出血性休克、感染等并发症。胎盘植入的高危因素有前置胎盘、子宫内膜损伤、人工流产时刮宫过度造成子宫内膜肌层受损、高龄妊娠、多次生产、

多次妊娠等<sup>[8]</sup>。因此,具有在产前确切诊断胎盘植入的手段是产科急需解决的问题。彩色多普勒超声检查是胎盘植入诊断的常用方法,具有经济、快捷、安全等优点,但临床在诊断胎盘植入的检出准确率较低。原因为超声诊断胎盘植入容易受到多种因素的影响:(1)胎盘植入的深浅及附着位置不同;(2)技术人员经验不足时漏诊率会比较高。胎盘植入使胎儿血中 AFP 直接进入母血,故在临床症状出现前孕妇已有 AFP 明显升高,可达健康孕妇的 2~5 倍。CK 是肌酸转变为磷酸肌酸的催化酶,也是胎盘植入的生化检测指标<sup>[9]</sup>,胎盘植入孕妇的 CK 水平明显升高可能是滋养层细胞侵入子宫肌层使肌细胞受损释放 CK 入血所造成的。吴海燕等<sup>[10]</sup>报道指出,产前 CK 水平异常升高是胎盘植入的高危因素,且具有较高的灵敏度,但单独 CK 判断胎盘植入的特异度较差,可能是因 CK 广泛存在于机体各组织器官肌肉细胞,心血管病变、脑组织损伤、溃疡性结肠炎等疾病均可见 CK 水平异常。因而临床应联合多普勒超声判断胎盘是否植入,避免误诊。VEGF 是内皮细胞特异性促血管生成因子,在胎儿的滋养层细胞中广泛表达,对胎盘绒毛血管形成起重要作用<sup>[11]</sup>。sFlt-1 主要分布于子宫内膜及胎盘等众多组织,对 VEGF 具有拮抗作用,进而抑制 VEGF 在体内发挥促血管新生的生物学活性<sup>[12]</sup>。张艳等<sup>[13]</sup>报道指出,与非胎盘植入组比较,胎盘植入组患者血清中 VEGF 明显上调,而 sFlt-1 水平明显下降,提示 VEGF 和 sFlt-1 在胎盘植入中可能发挥重要作用。

4 结 论

本研究结果表明,胎盘植入组血清 AFP、CK、VEGF 显著高于非胎盘植入组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),sFlt-1 低于非胎盘植入组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),胎盘未植入组和对照组血清 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );彩色多普勒超(下转第 1332 页)

## 参考文献

- [1] ZHAO D, LIU J, WANG W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1668-1674.
- [2] CASAS J P, BAUTISTA L E, SMEETH L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal Link from mendelian randomisation[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 224-232.
- [3] KRUPINSKI J, FONT A, LUQUE A, et al. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 6472-6482.
- [4] 任碧琼, 余平. eHSP 的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(5): 439-443.
- [5] 胡兆霆, 侯庆臻, 赵素玲, 等. H 型高血压患者颈动脉结构和功能变化及与亚临床炎症的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(8): 1175-1178.
- [6] 舒燕, 何森, 陈晓平, 等. 三酰甘油和高密度脂蛋白胆固醇与炎症的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2): 125-130.
- [7] ASEA A, KRAEFT S K, KURT-JONES E A, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 435-442.
- [8] ASEA A, REHLI M, KABINGU E, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 15028-15034.
- [9] REN B Q, ZOU G Y, HUANG Y R, et al. Serum levels of

- HSP70 and other DAMP proteins can aid in patient diagnosis after traumatic injury[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(4): 677-686.
- [10] 任碧琼, 朱浩稳, 徐国锋, 等. 急性创伤患者血清总胆固醇浓度的临床评估[J]. *中国急救医学*, 2004, 12(12): 16-17.
- [11] 任碧琼, 余平, 刘丰伟, 等. 循环血 HSP70 在急性创伤患者诊治中的作用[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(1): 4-6.
- [12] 任碧琼, 贺军宇, 刘丰伟, 等. 颅脑损伤患者血清热休克蛋白 70 水平的变化[J]. *检验医学*, 2008, 23(6): 664-665.
- [13] VEGA V L, RODRIGUEZ-SILVA M, FREY T, et al. HSP70 translocates into the plasma membrane after stress and is released into the extracellular environment in a membrane-associated form that activates macrophages[J]. *J Immunol*, 2008, 180(6): 4299-4307.
- [14] ZHANG Q, QIU D X, FU R L, et al. H-Type hypertension and C reactive protein in recurrence of ischemic stroke[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(5): 477-486.
- [15] AMAR J, RUIDAVETS J B, PEYRIEUX J C, et al. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects[J]. *Hypertension*, 2005, 46(1): 151-155.
- [16] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [17] TOWFIGHI A, MARKOVIC D, OVBIAGELE B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2): 153-157.

(收稿日期: 2019-09-25 修回日期: 2020-02-13)

(上接第 1328 页)

声诊断产前胎盘植入的灵敏度较低, 特异度较高, 而 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 的灵敏度及特异度均较高, 联合 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 可以提高超声诊断的灵敏度。血清 AFP、CK、VEGF 和 sFlt-1 联合彩色多普勒超声能有效提高对胎盘植入的诊断, 有较强可行性, 具临床指导意义。

## 参考文献

- [1] 顾盛奕, 金敏菲, 花晓琳. 胎盘植入相关因子的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(4): 365-368.
- [2] 姜玉新, 王志刚. *医学超声影像学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 312.
- [3] 丁秋丽, 宫凌, 胡海霞. 三维超声体积自动测量技术联合 MRI 动态增强对中央型前置胎盘诊断的应用[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1): 99-102.
- [4] GOH W A, ZALUD I. Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(11): 1795-1800.
- [5] 王凯, 管陈安, 王新萍, 等. 胎盘植入的产前诊断及保守治疗现状[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(11): 1462-1464.

- [6] 刘亚坤, 杨海澜, 韩方, 等. 胎盘植入诊断现状分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19(5): 106-108.
- [7] 曹泽毅. *中华妇产科学(临床版)*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 150.
- [8] 杨松玉, 舒雪梅, 周海慧, 等. 彩色多普勒超声检查联合 AFP、CK 监测对产前胎盘植入诊断的价值研究[J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 28(2): 131-133.
- [9] 王丰, 刘剑羽. 磁共振功能成像在胎盘中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(3): 235-240.
- [10] 吴海燕, 毕红, 曹森杨. 产前肌酸激酶检测辅助 B 超检查在胎盘植入诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 4996-4999.
- [11] 黄小杰, 王凯, 周倩. EG-VEGF 与病理性妊娠的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(1): 69-71.
- [12] MORROW D, HATCH E, HAMM K, et al. Flk-1/KDR mediates ethanol stimulated endothelial cell Notch signaling and angiogenic activity[J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(4): 315-324.
- [13] 张艳, 袁玉红. 彩色多普勒超声检查联合血清 VEGF、sFlt-1 检测在胎盘植入产前诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(7): 1622-1624.

(收稿日期: 2019-08-05 修回日期: 2019-12-25)