

孕早期产前血清学指标与不良妊娠结局关系的研究进展

曾敏

赣州市人民医院产科, 江西 赣州 341000

摘要: 产前血清学筛查是指通过经济、简便、无创的检测方法, 主要对唐氏综合征及其他染色体异常胎儿的发病风险进行评估, 对高风险者进行产前诊断, 最大限度地保障出生人口素质。目前国内外很多研究表明, 异常的产前血清学指标不单可以筛查唐氏综合征、18 三体, 还与很多不良妊娠结局有关^[1], 提示异常的产前血清学筛查指标对不良妊娠结局有预测判断的作用。不良妊娠结局可以危及孕妇及胎儿生命, 会给家庭和社会带来沉重的负担。本文主要对早孕期异常血清学指标与不良妊娠结局关系的研究进展进行综述。

关键词: 孕早期; 产前血清学指标; 不良妊娠; 研究进展

1 PAPP-A 异常值与不良妊娠的关系

妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A) 是胎盘合体滋养层细胞和蜕膜细胞产生的一种与妊娠相关的大分子糖蛋白, 其本质是胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factors, IGFs) 的蛋白水解酶, 当 PAPP-A 水平稳定时, 产生的游离胰岛素样生长因子能协调细胞滋养层的增生分化, 保护胎儿免遭排斥, 对早期受精卵着床、妊娠维持、胎儿胎盘生长起重要作用^[2]。目前许多研究指出孕早期低水平的 PAPP-A 与子痫前期发病有密切联系, 提示 PAPP-A 可作为评价胎盘功能的一项指^[3, 4]。PAPP-A 水平降低可致 IGFs 处于被结合状态, 导致 IGFs 结合受体不足, 从而造成胎盘发育不良和滋养细胞浸润不足, 引起子痫前期发病。子痫前期孕妇的胎盘发育不良, 胎盘缺血缺氧进一步造成 PAPP-A 的分泌不足。Odibo 等^[5]通过研究 410 名正常孕妇及 42 名子痫前期孕妇的 PAPP-A 水平, 结果提示孕早期低水平的 PAPP-A 对子痫前期有预测价值, 尤其对早发型子痫前期的预测价值较高。

目前妊娠早期低水平母血清 PAPP-A 已经被证明与以下产科并发症有明显关联, 如自发性早产, 羊水过少, 流产、胎盘畸形、胎儿生长受限 (FGR) 等。杨昕等^[6]等研究表明, 当 PAPP-A 数值低于第 5 或第 10 百分位数时, 早孕期自然流产、妊娠期糖尿病、妊娠期糖耐量异常的发生率明显升高。研究尚未发现孕早期高水平的 PAPP-A 与不良妊娠结局有明显关联。

2 hCG 异常值与不良妊娠结局的关系

人绒毛膜促性腺激素 hCG 是胎盘合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白, 由二个亚基 α 、 β 组成。孕妇血清中 hCG 主要以完整形式存在, 游离 β -hCG 占总 hCG 的 1%~8%。在妊娠前 8 周孕妇血清中 hCG 水平增加很快, 以后逐渐下降, 至 18~20 周达到相对稳定。同 PAPP-A 标志物一样, β -hCG 不仅是产前筛查指标, 近来研究发现, β -hCG 异常水平与妊娠不良结局也存在相关性。目前大家对孕中期 β -hCG 异常升高与不良妊娠结局之间的相关性存在共识, 但对其在早孕期对妊娠不良结局的预测作用很多学者存在不同看法。Karsidag AY 等提出: hCG 水平升高与子痫前期、低体重儿、早产、胎死宫内等不良妊娠结局的发生率增高有关^[7]。有研究表明: 子痫前期、早产、胎膜早破等孕妇血清 β -hCG 水平明显高于正常孕妇, 且两者之间差异具有统计学意义^[8]。吴红等^[9]研究表明早孕期孕妇血清 β -hCG 在先兆子痫孕妇中浓度是明显升高的, 但特异性小, 没有发现 β -hCG 浓度与发生早产或分娩足月低体重而等异常妊娠之间的相关性。所以目前孕早期游离 β -hCG 水平升高与不良妊娠结局尚无一致意见。

3 早期唐筛潜在新指标 (ADAM12, SP1) 异常值与不良妊娠结局的关系

目前所用的血清标志物大多由胎盘和肝脏所产生, 因此, 为了最大程度提高早筛的检出率, 以求找到更多的新的血清标志物, 较多学者开始关注胎盘相关性蛋白组学的研究, 并且找到大约 10 种具有潜在评估能力的血清指标, 但大多还没有得到更进一步的研究。这里介绍两种更具代表性的标志物:

解离素-金属蛋白酶 12-S (ADAM12-S) 及妊娠特异性 β 1 糖蛋白 (SP1)。

解整合素-金属蛋白酶 (ADAM12), 是一新发现的细胞膜结合糖蛋白。它位于人类染色体 10q26.3 具有典型的 ADAM 家族的结构序列, 由于胎盘组织富含 ADAM12, 因而最近对孕妇体内 ADAM12 的研究逐步成为国际热点。蛋白印迹结果显示孕妇血清中可检测出 ADAM12 而非孕妇血清中却不能, 其中短链分泌型的 ADAM12-S 在体外能将胰岛素样生长因子结合蛋白 IGFBP-3 水解为胰岛素样生长因子 IGF I 和 II, 缺乏 IGF I 和 II 会引起生长发育迟缓^[10, 11]。戚红等^[12]研究表明早孕期孕妇血清中 ADAM12-S 水平随孕周增加而上升, 可用于非整倍体常染色体异常的筛查, 同时还可预测胎停育、异位妊娠等早期妊娠丢失。虽目前尚无用于临床检测的 ADAM12-S 试剂, 但其临床应用前景受到关注。

妊娠特异性 β 1 糖蛋白 (SP1) 是胎盘合体滋养层细胞合成并分泌的一种特异性糖蛋白。临床研究证实血 SP1 值从孕 4 周开始随孕周增加而增加, 孕 38 周达高峰。在八十年代 Majumdar 等^[13]一些学者认为, 测定孕妇血中 SP1 含量是检查胎盘功能、判断胎儿预后的一项可靠指标。Israfilbeil^[14]认为孕妇血中 SP1 值低于正常时, 提示胎盘功能低下, 合成 SP1 能力降低, 胎儿的生长和生存处于不利的宫内环境中。近年邹琳等^[15]报道了 37 例胎儿生长受限的孕妇, 指出胎儿生长受限可表现在孕妇外周血 SP1 数值减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

本文通过对孕早期血清学标志物指标与不良妊娠相关文献的回顾, 发现孕早期血清学标志物 PAPP-A、 β -HCG、ADAM12-S、SP1 异常值除可筛查目标疾病外, 还具有对其他不良妊娠结局如胎儿宫内生长受限, 妊娠期高血压疾病, 早产, 流产, 死胎等的预示作用。依据询证医学, 寻找高敏感度、高特异性的预测指标组合方案, 将有助于不良妊娠的早诊断和早干预。

参考文献

- [1] 张檀. 孕中期血清产前筛查与不良妊娠结局的相关性分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 5 (29): 45-46.
- [2] LIU S S, LEE F K, LEE J L, et al. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome [J]. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2004, 83 (12): 1130-1134.
- [3] DUGOFF L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes [J]. Obstetrics and gynecology, 2010, 115 (5): 1052-1061.
- [4] D'ANTONIO F, RIJO C, THILAGANATHAN B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications [J]. Prenatal diagnosis, 2013, 33 (9): 839-847.

- [5] ODIBO A O, ZHONG Y, GOETZINGER K R, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia [J]. *Placenta*, 2011, 32(8):598-602.
- [6] 杨昕. 妊娠早期孕妇血清 PAPP-A 水平与妊娠并发症的相关性分析 [J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2011, 2(03):56-58.
- [7] KARSIDAG A Y, BUYUKBAYRAK E E, KARS B, et al. The relationship between unexplained elevated serum markers in triple test, uterine artery Doppler measurements and adverse pregnancy outcome [J]. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2010, 60(3):181-186.
- [8] 杨鸿. 孕中期血 β -人绒毛膜促性腺激素水平与不良妊娠结局的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 17(07):98-100.
- [9] 吴红. 早孕期唐氏筛查中孕妇血清标志物对妊娠结局影响的研究 [D]. 广东:广州医科大学, 2013.
- [10] LOECHEL F, FOX J W, MURPHY G, et al. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3 [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000, 278(3):511-515.
- [11] MAKRYDIMAS G, SOTIRIADIS A, SPENCER K, et al. ADAM12-s in coelomic fluid and maternal serum in early pregnancy [J]. *Prenatal diagnosis*, 2006, 26(13):1197-1200.
- [12] 戚红. 妊娠早期孕妇血清整合素-金属蛋白酶 12 水平变化与妊娠结局 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 6(44):62-63.
- [13] MAJUMDAR S, DAHIYA R, MAPA M K, et al. Circulating levels of pregnancy specific beta 1-glycoprotein in normal & pathological pregnancies [J]. *The Indian journal of medical research*, 1984(79):630-635.
- [14] ISRAFILBEILI F R. [The correlation between pregnancy specific beta-1 glycoprotein and cytokines in post-dated pregnancy [J]. *Georgian medical news*, 2006, 138):29-33.
- [15] 邹琳. 胎儿生长受限孕妇血浆、胎盘、羊水中妊娠特异性 β 1 糖蛋白 (SP1) 与胎盘功能的研究 [J]. *临床医学工程*, 2010, 8(17):71-73.