

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.01.010

❖ 临床研究 ❖

子宫动脉舒张早期切迹联合孕早期血脂、妊娠相关血浆蛋白 A 对子痫前期的预测价值

陈文励^{1,2,3}, 余海燕^{1,2}

(1. 四川大学华西第二医院妇产科; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 德阳市人民医院产科, 四川 德阳 618000)

【摘要】目的: 探讨子宫动脉舒张早期切迹联合孕早期血脂、妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 对子痫前期 (PE) 的预测价值。**方法:** 选取 100 例 PE 孕妇为 PE 组, 同期 113 例健康孕妇为健康组。比较两组孕早期血清血脂 [血清总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)]、PAPP-A 水平及子宫动脉舒张早期切迹指数; 回归分析影响 PE 的因素, 并构建 NMLE 模型, 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析其对 PE 的预测价值。**结果:** 两组 PE 组孕早期血清 TC、HDL、TG、LDL 及 PAPP-A 水平高于健康组 ($P < 0.05$); 左、右子宫动脉舒张早期切迹指数小于健康组 ($P < 0.05$)。回归分析显示, 血清 PAPP-A、TC、HDL、TG、LDL 水平及左右子宫动脉舒张早期切迹指数均为 PE 的独立危险因素 ($P < 0.05$); 构建 NMLE 预测模型为 $\text{Log} = -567.23 + 1.961 \times \text{TC} + 0.975 \times \text{HDL} + 1.002 \times \text{TG} + 0.864 \times \text{LDL} - 1.051 \times \text{左切迹指数} - 1.226 \times \text{右切迹指数} + 0.904 \times \text{PAPP-A}$; ROC 分析显示, 其预测 PE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.754, 特异度、敏感度分别为 91.00%、55.75%。**结论:** 子宫动脉舒张早期切迹联合孕早期血脂、PAPP-A 对 PE 具有一定的临床预测价值, 可协助预估孕妇 PE 风险。

【关键词】 子痫前期; 子宫动脉舒张早期切迹; 早期血脂; 妊娠相关血浆蛋白 A

【中图分类号】 R714.2 **【文献标志码】** A

Prognostic value of uterine artery diastolic notch combined with early pregnancy blood lipid and pregnancy-related plasma protein A in preeclampsia

CHEN Wen-li^{1,2,3}, YU Hai-yan^{1,2}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second Hospital of Sichuan University; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Maternal and Child Diseases, Ministry of Education, Chengdu 610041; 3. Department of Obstetrics, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the predictive value of early diastolic notch of uterine artery combined with early pregnancy blood lipid and pregnancy-related plasma protein A (PAPP-A) in preeclampsia (PE). **Methods:** 100 pregnant women with PE admitted to hospital were retrospectively selected as PE group. A total of 113 healthy pregnant women in the same period were selected as control group. The levels of serum lipids [total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL)], PAPP-A and the notch index of uterine artery in the early diastole were compared between the two groups. NMLE model was constructed and its predictive value was tested by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** The concentrations of serum TC, HDL, TG, LDL and PAPP-A in PE group were higher than those in control group ($P < 0.05$), while the early diastolic index of left and right uterine artery was lower than that in control group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that serum TC, HDL, TG, LDL, APP-A and the early diastolic index of the left and right uterine arteries were independent risk factors for PE ($P < 0.05$). The NMLE prediction model was $\text{Log} = -567.23 + 1.961 * \text{TC} + 0.975 * \text{HDL} + 1.002 * \text{TG} + 0.864 * \text{LDL} - 1.051 * (\text{left notch index}) - 1.226 * (\text{right notch index}) + 0.904 * (\text{PAPP-A})$, and ROC analysis showed that the AUC of PE prediction was 0.754, specificity and sensitivity were 91.00% and 55.75%, respectively. **Conclusion:** Early diastolic notch of uterine artery combined with early blood lipid and PAPP-A has certain clinical value in predicting PE, and can assist in predicting the risk of PE in pregnant women.

【Key words】 Preeclampsia; Early diastolic notch of uterine artery; Early blood lipid; Pregnancy associated plasma protein A

基金项目: 四川省卫健委普及项目 (19PJ043)

作者简介: 陈文励 (1988 -), 女, 主治医师。E-mail: chenwenli881215@163.com

通讯作者: 余海燕。E-mail: yuhaiyancd@163.com

妊娠相关高血压疾病包括 4 类:妊娠期高血压、子痫前期 (preeclampsia, PE)、妊娠合并慢性高血压及慢性高血压伴发 PE,可诱发生产多种病理生理改变(如免疫不耐受、遗传印迹、慢性子宫胎盘缺血等),严重威胁母婴安全^[1]。其中 PE 患者通常在妊娠 20 周后出现血压升高、蛋白尿、组织器官异常症状,是导致妊娠并发症发生和围产儿病死的重要原因之一^[2-4]。早期预警、早干预是提高母婴安全的重要途径。临床研究^[5-6]表明,PE 与孕早期血脂异常、血管损伤有关,同时妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) 由胎盘合体滋养层、脱膜产生,其水平波动可引起外周血管阻力变化,从而影响血压。另外,子宫动脉多普勒超声可无创、定量检测孕妇血流,子宫动脉舒张早期切迹可直接反应子宫动脉血液流速^[7]。以上指标联合检测或可进一步提高 PE 的预测精确率。目前临床中有关于血清指标、子宫动脉舒张早期切迹联合预测 PE 的相关研究^[8],但存在取样差异和地区差异。本研究通过回顾性分析 100 例 PE 孕妇、113 名健康孕妇的临床资料,探讨子宫动脉舒张早期切迹联合孕早期血脂及 PAPP-A 对 PE 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月德阳市人民医院收治的 100 例 PE 孕妇为 PE 组,同期 113 名健康孕妇为健康组。纳入标准:(1)PE 组孕妇符合疾病临床诊断标准^[9],孕妇妊娠 20 周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg、舒张压 ≥ 90 mmHg,同时出现以下任意情况:随机尿蛋白 $\geq (+)$,尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/d,无蛋白尿但出现器官系统受累;(2)所有孕妇为单胎妊娠;(3)孕妇临床资料完整。排除标准:(1)合并有妊娠期贫血、甲亢、肾脏疾病或自身免疫性疾病者(抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮);(2)孕妇存在先兆流产或胎盘异常现象;(3)孕妇合并有糖尿病、高血压;(4)孕妇合并恶性肿瘤;(5)孕妇合并胎儿畸形、齿轮胎盘;(6)分娩时存在 PE 以外的其他内外科合并症。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 包括孕妇年龄、孕次、产次、孕前体质指数 (body mass index, BMI)、是否存在 PE 史等。

1.2.2 血清指标检测 孕妇妊娠 11 ~ 13⁺⁶周时,采集晨起空腹外周静脉血 5.0 mL, COD-PAP 单试剂比色法检测血清 TC,试剂盒购于上海尚宝生物科技有限公司(货号:BA1763);酶联免疫吸附实验

(ELISA)检测 HDL、TG、LDL、PAPP-A,试剂盒分别购于上海瑞番生物科技有限公司(货号:RF5846)、上海沪震实业有限公司(货号:HZ-1116)、武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(货号:48T/96T)。操作按试剂盒说明书进行。

1.2.3 子宫动脉舒张早期切迹指数检测 孕 11 ~ 13⁺⁶周进行彩超(日立)检查:产妇取仰卧位或侧卧位,确定两侧髂内动脉(位于子宫下段来观测区域肌层、盆壁间)。之后从远端分支处找到两侧动脉主干,连续获得 3 个形态一致、稳定的子宫动脉血流频谱。检测每个波形舒张早期和峰值的像素大小(即为血流速度),采用多普勒超声软件计算频谱切迹指数,即舒张早期血流速度/峰值血流速度的平均值。设置参数:射过频率 102 Hz,空间峰值时间平均强度低于 100 mW/cm、热力指数 0.12、机械指数 0.4、取样容积 1 ~ 3 cm。所有的操作均由同一名高资历超声技师进行。

1.3 观察指标

(1)一般资料:包括基线资料及 HDL、TG、LDL、PAPP-A 水平;(2)影响 PE 的因素;(3)NMLE 预测模型对 PE 的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;影响因素采用 Logistic 回归分析,并建立 NMLE 模型, Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合优度,ROC 曲线分析模型的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料比较

两组孕妇年龄、孕次、产次、孕前 BMI 及既往存在 PE 史占比比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PE 组孕妇血清 TC、HDL、TG、LDL 水平高于健康组 ($P < 0.05$);血清 PAPP-A 水平及左、右切迹指数均低于健康组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 影响 PE 的因素

将一般资料中有统计学意义的指标纳入回归分析,结果显示,血清 TC、TG、HDL、LDL、PAPP-A 水平及左、右切迹指数均为 PE 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NMLE 预测模型对 PE 的预测价值

将一般资料中有统计学意义指标纳入多因素二元 Logistic 回归分析,构建 NMLE 预测模型方程式 $\text{Log} = -567.23 + 1.961 \times \text{TC} + 0.975 \times \text{HDL} + 1.002$

$\times TG + 0.864 \times LDL - 1.051 \times \text{左切迹指数} - 1.226 \times \text{右切迹指数} + 0.904 \times PAPP-A$ 。Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 11.980, P = 0.152$ 。ROC 曲线分析显示,TC、HDL、TG、LDL、PAPP-A 水平升高及左、右切迹指数降低均对 PE 发病有预测价值 ($P < 0.05$)。其中联合预测的 AUC 为 0.754,约登指数为 0.468,截断值 $\leq 3490.204, 95\% CI: 0.690 \sim 0.810$ 。见图 1。

表 1 两组孕妇一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 资料 | PE 组 (n=100) | 健康组 (n=113) | χ^2/t 值 | P 值 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 30.36 ± 2.98 | 31.20 ± 4.00 | 1.720 | 0.087 |
| 孕次(次) | 2.10 ± 0.10 | 2.06 ± 0.23 | 1.609 | 0.109 |
| 产次 | | | 0.009 | 0.923 |
| 初次 | 67 | 75 | | |
| 经产 | 33 | 38 | | |
| 孕前 BMI(kg/m ²) | 21.10 ± 0.37 | 21.20 ± 0.41 | 1.859 | 0.064 |
| 是/否既往存在 PE 史 | 87/13 | 94/19 | 0.605 | 0.437 |
| TC(mmol/L) | 4.95 ± 1.22 | 4.58 ± 1.31 | 2.124 | 0.035 |
| HDL(mmol/L) | 1.58 ± 0.52 | 1.22 ± 0.40 | 5.698 | <0.001 |
| TG(mmol/L) | 1.47 ± 0.45 | 1.29 ± 0.38 | 3.164 | 0.002 |
| LDL(mmol/L) | 2.51 ± 0.78 | 2.29 ± 0.65 | 2.244 | 0.026 |
| 左切迹指数 | 0.61 ± 0.20 | 0.84 ± 0.27 | 6.988 | <0.001 |
| 右切迹指数 | 0.72 ± 0.23 | 0.80 ± 0.25 | 2.420 | 0.016 |
| PAPP-A(mU/L) | 3509.78 ± 1089.51 | 4913.47 ± 1650.44 | 7.224 | <0.001 |

表 2 影响 PE 的因素

| 指标 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|--------------|-----------|-------|---------|--------|--------|----------------|
| TC(mmol/L) | 1.961 | 0.955 | 4.2165 | 0.0406 | 7.1064 | 1.093 ~ 46.192 |
| HDL(mmol/L) | 0.975 | 0.402 | 5.8824 | 0.0157 | 2.6512 | 1.206 ~ 5.829 |
| TG(mmol/L) | 1.002 | 0.133 | 56.7587 | 0.0001 | 2.7237 | 2.099 ~ 3.535 |
| LDL(mmol/L) | 0.864 | 0.376 | 5.2802 | 0.0221 | 2.3726 | 1.135 ~ 4.958 |
| 左切迹指数 | -1.051 | 0.306 | 11.7968 | 0.0007 | 0.3496 | 0.192 ~ 0.637 |
| 右切迹指数 | -1.226 | 0.502 | 5.9645 | 0.0150 | 0.2935 | 0.110 ~ 0.785 |
| PAPP-A(mU/L) | 0.904 | 0.443 | 4.1642 | 0.0419 | 2.4695 | 1.036 ~ 5.884 |
| 常量 | -567.23 | | | | | |

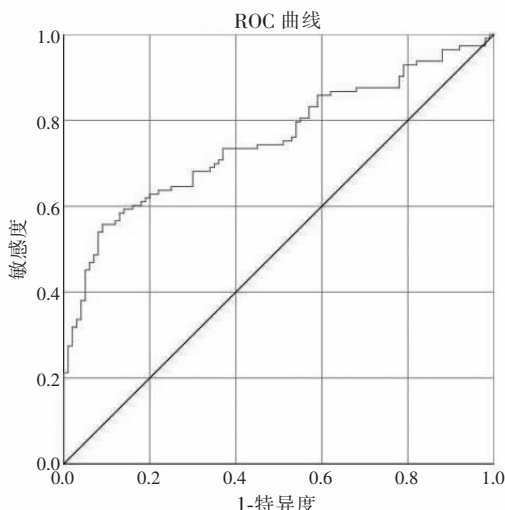


图 1 NMLE 预测模型预测 PE 的 ROC 曲线

3 讨论

正常情况下,孕妇绒毛外细胞滋养细胞通过侵入螺旋小动脉以取代血管内皮,破坏血管壁平滑肌和弹力纤维,以达到扩大官腔、降低血管阻力的效果,最终增加胎盘血流灌注以最大程度满足胎儿发育需求^[10]。但 PE 孕妇绒毛膜外滋养细胞的侵入能力降低,螺旋小动脉重铸深度局限且数量降低,子宫胎盘循环受限,胎儿发育受到影响^[11]。子宫动脉超声检查、临床风险因素、外周血生化指标及联合筛查是 PE 早起预测的重点。但研究^[12]表明,部分 PE 孕妇并未存在任何高危因素,加强孕期多方面评估十分重要。多普勒超声可评估母胎循环状况,是评估高危妊娠的理想工具。

本研究结果显示,PE 组孕妇血清 TG、LDL、HDL、TC 水平高于健康组 ($P < 0.05$),且为 PE 的独立危险因素 ($P < 0.05$),提示早期血脂变化对 PE 有一定预测价值,原因可能是血脂代谢异常,可诱发动脉粥样硬化及血管内皮细胞损伤。孕妇脂质过氧化作用明显增强,可进一步促进炎症因子的生成分泌、造成血管内皮损伤,从而促进 PE 的发生^[13]。孙敏雅^[14]研究表明,血脂辅助检测可为早发型 PE 诊断提供依据,有一定的临床价值。此外,胰岛素样生长因子 (IGF) 轴生理过程与 PE 的发生发展有关。IGF-1 可增加细胞外基质粘性,刺激滋养细胞侵入子宫脱膜;IGF-2 能够调节滋养层细胞增殖、分化、浸润等生理过程。而 PAPP-A 可裂解胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP),抑制 IGFBP、IGF 结合过程,从而导致大量 IGF 释放,增强 IGF 信号转导作用。因此血清 PAPP-A 或也可预测 PE 发生风险。本研究结果显示,PE 组孕妇血清 PAPP-A 水平高于健康组 ($P < 0.05$),是 PE 发生的危险因素 ($P < 0.05$),可能与 PAPP-A 血清浓度降低可导致胰岛素抵抗有关,高胰岛素血症可降低一氧化氮合成、前列腺素 E2 的合成,最终增加外周血管阻力,提高血压。

Stoenescu 等^[15]研究认为,妊娠中期对子宫动脉进行多普勒筛查并不能准确预测胎儿子痫、早产或生长受限。而本研究结果显示,PE 组孕妇左、右切迹指数高于健康组 ($P < 0.05$),且为 PE 的独立危险因素,表明早期子宫动脉血流超声检测对于 PE 预测的意义更佳。Medjedovic 等^[16]在实验室检测中发现,若孕妇双侧存在舒张早期切迹是先兆子痫较强的预测指标。

多因素 Logistic 回归构建 NMLE 预测模型,ROC 曲线分析显示,NMLE 模型预测 PE 的敏感度、特异性分别为 91.00%、55.75%,AUC 值为 0.754,表明

该模型有一定临床应用价值。雍敏婕等^[17]研究也显示,PAPP-A 联合双侧切迹指数预测的 AUC 值为 0.773,值得在临床中推广。此外,杨春丽等^[18]提出超声子宫动脉搏动指数、相关促炎细胞因子也能反应子痫发生风险,本研究因研究范围限制、样本量有限,无法对更多的相关指标进行分析探究、结果也能存在一定误差。在今后的研究中会进一步完善方案,增加样本量,为 PE 的临床预测、预防提供更多可能性。

综上,子宫动脉舒张早期切迹联合孕早期血脂、PAPP-A 对 PE 有一定的预测价值,实际临床孕检中可根据以上指标进一步全面评估孕妇发生 PE 的风险,以便及时干预,保证母婴安全。

参考文献

[1] 钟敏,肖慧彬,朱艳宾,等. sEng 和 ADMA 联合子宫动脉 PI 对早发型子痫前期的预测[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(5):486-488.

[2] Gumusoglu SB, Chilukuri ASS, Santillan DA, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure[J]. Trends Neurosci,2020,43(4):253-268.

[3] 肖喜荣,李笑天. sFlt-1/PlGF 预测子痫前期的临床局限性和实践探索方向[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(5):515-519.

[4] 张翼,刘兴会. 子痫前期的主要生物标志物预测指标及其评价[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(11):803-807.

[5] 李可,朱大伟,陈建昆,等. 子痫前期发病机制与临床治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志,2019,44(5):423-429.

[6] 王艳丽,杨亚培,宋欢欢. PAPP-A 与子宫动脉多普勒在早发型子痫前期和胎儿生长受限预测中的价值[J]. 广东医学,2021,42(5):582-585.

[7] Chilumula K, Saha PK, Muthyala T, et al. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-onset preeclampsia with severe

features[J]. J Ultrasound,2021,24(3):303-310.

[8] Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol,2020,223(1):12-23.

[9] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.

[10] 郑江元,祝锐,颜永杰,等. 基于机器学习算法的子痫前期预测模型构建[J]. 解放军医学杂志,2022,47(8):802-808.

[11] 黄珊,蔡双明,李辉斌,等. 基于生物信息学分析建立子痫前期 Logistic 预测模型研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(5):543-544.

[12] 孙文苑,马利娟,吴思沂,等. 孕中期血清 sFlt-1, PlGF 和补体系统激活因子对子痫前期危险因素孕妇发生子痫前期的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(5):489-491.

[13] 郭晓蒙,张焯,王娟,等. BMI 联合血脂对妊娠期高血压及子痫前期的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(3):199-201.

[14] 孙敏雅. 孕早期血脂+子宫动脉舒张早期切迹检测对早发型子痫前期的预测效果观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2020,7(7):117.

[15] Stoenescu M, Serbanescu MS, Dijmarescu AL, et al. Doppler Uterine Artery Ultrasound in the Second Trimester of Pregnancy to Predict Adverse Pregnancy Outcomes[J]. Curr Health Sci J,2021,47(1):101-106.

[16] Medjedovic E, Kurjak A. The Importance of Doppler Analysis of Uterine Circulation in Pregnancy for a Better Understanding of Preeclampsia[J]. Med Arch,2021,75(6):424-430.

[17] 雍敏婕,宋艳春,张惠鹃,等. 妊娠早期血清妊娠相关血浆蛋白 A 联合子宫动脉舒张早期切迹在预测子痫前期中的价值[J]. 广东医学,2022,43(8):1005-1009.

[18] 杨春丽,杨敬敬. 超声子宫动脉搏动指数联合血清 HMGB1, sCD40L 对子痫前期孕妇的预测价值[J]. 中国临床医学影像杂志,2021,32(7):513-516.

(收稿日期:2022-10-14

修回日期:2022-11-16)