

PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中的检测水平及与妊娠不良结局的相关性

严东琴, 谭琴, 林晓岚

南方医科大学附属小榄医院妇产科, 广东 中山 528415

摘要: **目的** 探讨妊娠相关蛋白-A (PAPP-A) 联合人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 在先兆流产患者中的水平及与妊娠不良结局的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 8 月收治的 92 例先兆流产患者为研究组, 并将同期体检的 92 例正常孕妇作为对照组, 比较两组 HCG、PAPP-A、孕酮水平, 及不良妊娠结果, 分析 PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中与妊娠不良结局相关性。**结果** 研究组 HCG、PAPP-A、孕酮水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。研究组流产、死胎和早产等不良妊娠结局总发生率显著高于对照组, 差异有统计学意义 (23.91% vs 4.35%, $P < 0.01$)。HCG、孕酮、PAPP-A 为先兆流产患者妊娠不良结局的独立影响因素。PAPP-A 联合 HCG 检测特异度、灵敏度、准确性明显高于单独 PAPP-A 和单独 HCG 检测 ($P < 0.05$)。**结论** PAPP-A 联合 HCG 指标进行检测, 可对先兆流产患者妊娠不良结局进行预测。

关键词: 先兆流产; 妊娠相关蛋白-A; 人绒毛膜促性腺激素; 孕酮; 妊娠结局; 相关性

中图分类号: R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0186-04

PAPP-A and HCG in patients with threatened abortion and their correlation with adverse pregnancy outcome

YAN Dong-qin, TAN Qin, LIN Xiao-lan

Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Xiaolan Hospital, Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China

Abstract: Objective To investigate the levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and human chorionic gonadotropin (HCG) in patients with threatened abortion and their correlation with adverse pregnancy outcomes. **Methods**

A total of 92 patients with threatened abortion admitted from January 2017 to August 2018 were selected as group, and 92 normal pregnant women in the same period were served as control group. The levels of HCG, PAPP-A, progesterone and the adverse pregnancy results were compared between two groups, and the associations of PAPP-A and HCG with adverse pregnancy outcome and their diagnostic value were analyzed. **Results** The levels of HCG, PAPP-A and progesterone in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). In observation group, the total incidence of miscarriage, stillbirth and premature delivery significantly increased (23.91% vs 4.35%, $P < 0.01$). HCG, progesterone and PAPP-A were the independent influencing factors of adverse pregnancy outcome in patients with threatened abortion. The specificity, sensitivity and accuracy of joint detection of PAPP-A and HCG were significantly higher than those of PAPP-A or HCG detection alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The joint detection of PAPP-A and HCG can determine the adverse outcome of pregnancy in patients with threatened abortion.

Key words: Threatened abortion; Pregnancy associated plasma protein A; Human chorionic gonadotropin; Progesterone; Pregnancy outcomes; Correlation

Fund program: Project of Guangdong Medical Research Fund (201703632)

蜕膜和胎盘合体滋养层会生成一种妊娠相关蛋白-A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A)。胎盘滋养层细胞会分泌一种糖蛋白人绒毛膜促性腺激素 (HCG)。孕酮是一种天然孕激素, 是由卵

巢黄体进行分泌, 该激素可对雌激素激发的子宫内膜产生明显影响, 是妊娠维持主要激素之一^[1]。妊娠不良结局会对患者造成极大影响, 增加心理压力, 对母婴安全产生严重影响。所以, 相关医护人员应探讨

更有效的诊断方法对患者进行早期诊断,改善妊娠结局。随着医学水平的不断进步和发展,PAPP-A 和 HCG 指标诊断已经被广泛应用于先兆流产患者不良妊娠结局的诊断中^[2-3],可对滋养细胞肿瘤和妊娠相关疾病进行诊断,效果显著。先兆流产患者,PAPP-A 和 HCG 指标会不断升高,健康妊娠孕妇 PAPP-A 和 HCG 指标会伴有下降趋势。本研究主要围绕 PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中的水平及与妊娠不良结局的相关性进行探讨。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 8 月我院收治的 92 例先兆流产患者(研究组),并将同期来我院体检的 92 例正常孕妇作为对照组。研究组孕妇年龄(24.1 ± 3.2)岁,孕周(6.8 ± 2.1)周。对照组孕妇年龄(22.3 ± 3.1)岁,孕周(7.2 ± 2.3)周。纳入标准^[4]:(1)年龄大于 20 岁;(2)宫内妊娠;(3)无吸烟和酗酒史;(4)了解本研究的相关内容,并签署知情同意书;(5)精神状态良好且依从性较高者。排除标准:(1)不愿参与本研究或临床数据不完善;(2)子宫畸形和多胎妊娠;(3)肝肾功能异常;(4)合并子宫肌瘤、宫颈息肉;(5)认知功能障碍,依从性较低患者。两组研究对象年龄、孕周等一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 首先采集标本,使用促凝管抽取研究对象空腹静脉血 3 ~ 5 ml,在 3 000 r/min 转速下,进行离心处理 10 min,并将分离后的血清进行冷藏处理,标本放置 4 °C 冰箱,应用时间分辨免疫荧光法对患者血清水平进行测定^[5]。检测仪器为全自动时间分辨荧光免疫分析仪(生产厂家:美国 Perkin Elmer 公司,型号:AutoDFIA1235 + 1297)。相关操作根据说明书进行,对两组 HCG、PAPP-A、孕酮水平做好数据记录工作。同时应用风险评估软件对不良妊娠结局进行评估,探讨 PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中的水平及与妊娠不良结局的相关性。

1.3 观察指标 (1)检测研究对象 HCG、PAPP-A、孕酮水平。(2)观察包括足月分娩、流产、死胎和早产等不良妊娠结局情况。(3)PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中与妊娠不良结局的相关性,对孕周、年龄、HCG、孕酮和 PAPP-A 等因素与患者妊娠不良结局相关性进行分析。(4)比较 PAPP-A 联合 HCG 的诊断价值,主要包含诊断准确性、灵敏度和特异度等指标。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件对数据进行

分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行独立样本 t 检验,计数资料用例(%)表示,进行 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。采用 Logistic 回归进行先兆流产患者不良妊娠结局的影响因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HCG、PAPP-A、孕酮水平对比 研究组 HCG、PAPP-A、孕酮水平均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不良妊娠结局对比 研究组流产、死胎和早产等不良妊娠总发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 先兆流产患者妊娠不良结局的 Logistic 回归分析 HCG、孕酮、PAPP-A 为先兆流产患者妊娠不良结局的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 PAPP-A 联合 HCG 对先兆流产患者妊娠不良结局的诊断价值 PAPP-A 联合 HCG 检测先兆流产患者妊娠不良结局的特异度、灵敏度、准确性明显高于单独 PAPP-A 和单独 HCG 检测($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组 HCG、PAPP-A、孕酮水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCG (mIU/ml)	PAPP-A (mU/L)	孕酮 (ng/ml)
对照组	92	12627.5 ± 4287.6	1700 ± 23.5	55.2 ± 19.1
研究组	92	3042.1 ± 904.3	1500 ± 51.4	29.1 ± 5.7
t 值		14.658	14.632	15.725
P 值		0.000	0.000	0.000

表 2 两组不良妊娠结局对比 [例(%)]

组别	例数	流产	死胎	早产	不良妊娠合计
对照组	92	2(2.2)	0	2(2.2)	4(4.35)
研究组	92	7(7.6)	1(1.1)	14(15.2)	22(23.91)
χ^2 值					14.512
P 值					0.000

表 3 先兆流产患者妊娠不良结局的 Logistic 回归分析

因素	SE	β 值	Wald	P 值	OR 值	95% CI
孕周	0.541	0.022	0.002	>0.05	1.022	0.356 ~ 2.944
年龄	1.508	-0.212	0.021	>0.05	0.807	0.041 ~ 1.543
HCG	0.378	0.873	5.328	<0.05	2.395	1.142 ~ 5.032
孕酮	0.123	0.677	29.747	<0.05	1.971	1.543 ~ 2.515
PAPP-A	0.357	0.942	5.124	<0.05	2.146	1.356 ~ 5.142

表 4 PAPP-A 联合 HCG 在先兆流产患者中妊娠不良结局的诊断价值 (%)

项目	特异度	灵敏度	准确性
PAPP-A	81.6	83.2	83.7(77/92)
HCG	84.4	62.1	71.7(66/92)
PAPP-A 联合 HCG	95.7	90.2	93.5(86/92)
χ^2 值	5.268	5.421	5.426
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

胎盘绒毛膜合体滋养层产生 HCG, 孕妇在开始受孕 10 d 后便分泌 HCG, 在孕妇孕期前 8 周呈现快速增长趋势, 8 周后会慢慢下降, 在孕 18 ~ 20 周 HCG 水平维持稳定, 能够对黄体起到很好的维持作用^[6]。在妊娠 5 周左右 HCG 会对黄体酮的产生进行刺激, 之后黄体酮由胎盘产生, 在孕中期孕酮水平会出现明显上升, 在妊娠足月时该水平达到最高值。研究显示, 子宫平滑肌瘤通透性会受孕酮水平的影响, 随着孕酮水平的不断升高, 子宫平滑肌瘤通透性会进一步增加, 并且会使得钾离子和钠离子伴有浓度异常现象^[7]。同时会使患者肌纤维松弛度增加, 降低兴奋性, 进一步降低妊娠子宫对缩宫素的敏感程度, 使子宫收缩程度降低, 对子宫胚胎发育发挥积极作用。如果孕妇出现孕酮水平下降, 则会引发流产或先兆流产, 影响妊娠结局, 对母婴产生严重影响^[8]。

对于妊娠相关激素与 PAPP-A 对妊娠不良结局产生的影响存在很多不同说法。相关学者认为, 在先兆流产患者中, PAPP-A 会出现明显降低趋势, 并且和染色体疾病的发生存在紧密联系^[9]。通过对 PAPP-A 水平在先兆流产和正常孕妇水平比较, 不良妊娠结局与其存在正比关系。研究数据显示, 在胚胎正常发育和着床过程中, PAPP-A 会在一定程度上对其产生影响, 该指标降低是胚胎发育异常的血清学表现^[10]。

相关报道显示, 先兆流产主要发生在孕早期, 并且孕早期孕妇血清 PAPP-A、HCG、孕酮水平会明显降低^[11]。主要原因为先兆流产孕妇绒毛膜外层合体滋养细胞会增加蛋白水解酶的释放量, 进而引发蜕膜病变, 可降低滋养层细胞和合体细胞对 HCG 合成量, 使 HCG 和黄体生成量明显降低^[12]。本研究结果显示, 研究组 HCG、PAPP-A、孕酮水平低于对照组, 流产、死胎和早产发生率高于对照组。HCG、孕酮、PAPP-A 为先兆流产患者妊娠不良结局的影响因素。先兆流产患者妊娠不良结局与患者血清 HCG、孕酮、PAPP-A 指标存在明显相关性, 孕妇在孕早期 HCG 水平比较少, 同时卵巢黄体转变为妊娠黄体孕酮分泌量较低, 使血中孕烯醇酮成分转变为孕酮的量降低, 大大增加患者妊娠黄体退化速度。所以, 孕妇孕早期血清 HCG、孕酮、PAPP-A 水平会对胚胎着床和发育产生一定影响, 不能保持良好妊娠。故可通过对先兆流产患者血清 HCG、孕酮、PAPP-A 水平测定评价妊娠不良结局。妊娠结局和患者血清 HCG、孕酮、PAPP-A 水平呈现正比关系, 随着上述指标的降低, 不良妊娠

结局发生率会进一步上升。所以, 在对先兆流产患者妊娠不良结局评价过程中, 应对血清 HCG、孕酮、PAPP-A 水平进行有效检测。

稽留流产、先兆流产和异位妊娠是较为常见的妊娠不良结局, 患者常会伴有流血和腹痛等临床症状, 因为上述不良结局存在类似的临床特征, 因此其诊断难度较大^[13]。如果不能对病情进行有效诊断, 则会增加妊娠不良结局发生率, 导致病情延误, 对孕妇及胎儿生命造成严重影响。因此, 应选取有效的诊断方法对妊娠不良结局进行预测, 随着医学水平的进步和提升, 对先兆流产孕妇主要应用血清 PAPP-A 联合 HCG 的方法进行诊断, 诊断准确度较高, 可将孕妇体脂、年龄等指标与血清标志物等指标进行综合评价, 为孕妇产前指导提供更好的理论依据, 从而有效改善妊娠不良结局, 提高生活质量^[14]。因此, PAPP-A 联合 HCG 检测在先兆流产患者妊娠不良结局评价中发挥重要作用, 并得到广泛认可, 患者满意度高。本研究表明, PAPP-A 联合 HCG 检测特异度、灵敏度、准确性明显高于单独 PAPP-A 和单独 HCG 检测。说明在对先兆流产患者不良妊娠结局评价中可将上述两种因子进行联合检测, 旨在为孕妇产前诊断提供更准确诊断结果, 降低漏诊和误诊发生率。当前, 在先兆流产治疗过程中, 各种外源性衍生物和孕酮已经被广泛应用, 并取得较好效果。

综上所述, HCG、孕酮、PAPP-A 与先兆流产患者妊娠不良结局存在相关性, 应用 PAPP-A 联合 HCG 检测可提高检测特异度、灵敏度、准确度。通过对 PAPP-A 和 HCG 指标进行检测, 可对先兆流产患者妊娠不良结局进行预测, 为患者临床治疗提供较好的参考。

参考文献

- [1] 沈新丽. 联合检测妊娠早中期孕妇血清 β -hCG、PAPP-A、sFlt-1 及 PLGF 对预测子痫前期的意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3412-3415.
- [2] Horwitz G, Roncari D, Braaten KP, et al. Moderate intravenous sedation for first trimester surgical abortion: a comparison of adverse outcomes between obese and normal-weight women[J]. Contraception, 2018, 97(1): 48-53.
- [3] 杨岚, 石锦平, 吴晓, 等. 早孕期血清 PAPP-A 检测联合中孕期血清 AFP、free β -HCG、uE3 检测对 DS、ES 的筛查效果[J]. 山东医药, 2017, 57(35): 18-21.
- [4] Furukawa S, Miyakawa K, Shibata J, et al. Women with subclinical hypothyroidism are at low risk of poor pregnancy outcome in Japan[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(3): 167-172.

- 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
- [7] 杨立娜, 张翠兰, 侯书鹏, 等. 426 例糖尿病足住院患者临床特征分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(3): 347-350.
- [8] 陈静, 程庆丰, 陈悦, 等. 糖尿病足患者截肢及生存预后影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(2): 123-127.
- [9] 冯波, 王聪, 冯志. 皮肤原位再生医疗技术治疗大鼠糖尿病足溃疡创面的效果及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 181-184.
- [10] 戚世玲, 朱定衡, 敖贤, 等. 微粒皮种植对糖尿病足创面组织中 AGEs、RAGE 表达水平的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2019, 31(1): 5-8.
- [11] Morozova VV, Kozlova YN, Ganichev DA, et al. Bacteriophage treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1693: 151-158.
- [12] Khat L, Leibaschoff GH. Clinical prospective study on the use of subcutaneous carboxytherapy in the treatment of diabetic foot ulcer [J]. *Surg Technol Int*, 2018, 32: 81-90.
- [13] 项家丽, 张杰, 王淑敏, 等. 继发铜绿假单胞菌感染的糖尿病足溃疡患者病情特点及预后分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(5): 371-376.
- [14] 莫泽纬, 陈道雄, 高勇义, 等. 初发糖尿病足溃疡患者足溃疡复发影响因素分析[J]. 中国热带医学, 2018, 18(7): 716-719.
- [15] 庄永, 陈锡中, 陈健桂, 等. 负压封闭引流、臭氧水冲洗联合腓肠神经营养血管皮瓣治疗糖尿病足溃疡创面的疗效研究[J]. 临床医学工程, 2018, 25(2): 163-164.
- [16] 胡敬梅, 银玲, 邓蓉, 等. 糖尿病足溃疡感染患者病原菌特点及其与下肢血管病变程度的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4): 77-79.
- [17] 杨钦娟, 王辉, 谢新敏, 等. 骨搬运技术在治疗糖尿病足部溃疡中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(21): 2011-2013.
- [18] 贾中伟, 余建平, 于翰, 等. 胫骨横向骨搬运微血管网再生技术结合高压氧治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2018, 25(1): 22-26.

收稿日期: 2019-05-15 修回日期: 2019-06-20 编辑: 王国品

(上接第 188 页)

- [5] 陈寸, 何娟, 吉文倩. 超声 NT 测量与血清 β -HCG 及 PAPP-A 检测在孕 11~13⁺6W 唐氏征筛查中的临床应用分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(1): 78-80.
- [6] 严森. 血清妊娠相关血浆蛋白 A 和游离 β -人绒毛膜促性腺激素水平检测在预测异位妊娠及稽留流产中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4479-4482.
- [7] 杨斌, 张建武. ROC 曲线分析妊娠相关血浆蛋白 A、游离雌三醇、 β -人绒毛膜促性腺激素对子痫前期的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(6): 793-796, 820.
- [8] Pintye J, Baeten JM, Celum C, et al. Maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy is not associated with adverse perinatal outcomes among HIV-infected East African women: a prospective study[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(12): 1561-1568.
- [9] 杨瑰艳, 陈求珠, 石秀凤, 等. 早孕与中孕期唐氏综合征产前血清学筛查方法及评价[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 70-72.
- [10] Ghanem-Zoubi N, Eljay SP, Anis E, et al. Association between human brucellosis and adverse pregnancy outcome: a cross-sectional population-based study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(5): 883-888.
- [11] 蒋群芳, 金慧杰, 吴远桥, 等. 5993 例孕早中期整合产前筛查效果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(4): 85-86.
- [12] 杜就旧, 韩毓, 赵海燕, 等. 盐酸利托君联合黄体酮对高龄二胎先兆流产患者血清 HCG、孕酮水平及妊娠结局的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(7): 1096-1098.
- [13] Sanghavi M, Parikh NI. Harnessing the power of pregnancy and pregnancy-related events to predict cardiovascular disease in women[J]. *Circulation*, 2017, 135(6): 590-592.
- [14] 齐爱俊, 闫霞, 齐爱玲, 等. 孕晚期妇女血 hCG、HPL 及 hCG/HPL 异常与不良妊娠结局的关系[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(3): 369-370.

收稿日期: 2019-05-26 修回日期: 2019-06-19 编辑: 王国品