

外周血 Hb 及 PLGF 和 PI 联合检测对早发型子痫前期孕妇再妊娠的诊断价值*

王茜¹, 赵金珩¹, 李娟¹, 贾燚鑫¹, 桑雪梅¹, 谢君怡然¹, 孙丽君¹, 杨清²

(1. 唐山市妇幼保健院 妇产科, 河北 唐山 063000; 2. 中国医科大学附属盛京医院 第一微创妇科, 北京 110004)

[摘要] 目的: 探讨外周血血红蛋白(Hb)、胎盘生长因子(PLGF)及子宫动脉搏动指数(PI)联合检测对早发型子痫前期(PE)孕妇再妊娠 PE 发生的早期诊断价值, 观察小剂量阿司匹林抗凝治疗对早发型 PE 孕妇再妊娠的临床效果。方法: 80 例首次妊娠确诊为早发型 PE 并再次分娩的经产孕妇作为实验组, 80 例经产孕妇作为对照组; 实验组再均分为 A 组及 B 组, 于孕 13 周时 A 组采用小剂量阿司匹林治疗、B 组孕妇采取口服白色肠溶淀粉片剂治疗, 疗程 6 周; 2 组孕妇均于孕 12 周时测定血清 Hb、PLGF 浓度及测量 PI 值, 比较单一指标检测及 3 项指标联合检测对早发型 PE 的检出率、假阳性率、特异度、敏感度及受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC), 比较治疗后实验 A、B 组孕妇的早发型 PE、晚发型 PE、重度 PE、轻度 PE 的再发率及 PE 总再发率, 比较治疗后实验 A、B 组孕妇胎盘早剥、肝肾功能损害、产后出血发生率及婴儿死亡、破宫产、早产、低体重儿发生率。结果: 实验组孕妇外周血 Hb 和 PLGF 浓度显著低于对照组, PI 值显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Hb、PLGF 及 PI 联合检测对早发型 PE 的检出率、特异度、敏感度、AUC 值均显著高于各单一指标检测, 而假阳性率显著低于各单一指标检测; 治疗后, 实验 A 组孕妇早发型 PE、晚发型 PE、重度 PE 及总再发率, 孕妇胎盘早剥、肝肾功能损害发生率及婴儿破宫产率、早产率、低体重儿发生率显著低于实验 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: PLGF、Hb 及 PI 联合检测能提高 PE 发生的早期诊断, 小剂量阿司匹林能改善 PE 孕妇和婴儿的围生结局。

[关键词] 早发型子痫前期; 再次妊娠; 早期预测; 早期干预

[中图分类号] R714.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)01-0067-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.01.013

The Diagnostic Value of Peripheral Blood Hb, PLGF and PI Combined Detection on Repregnancy of Preeclampsia Pregnant Women with Early Onset

WANG Qian¹, ZHAO Jinhang¹, LI Juan¹, JIA Yixin¹, SANG Xuemei¹, XIE Junyiran¹, SUN Lijun¹, YANG Qing²

(1. Gynaecology and Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. The First Minimally Invasive Gynecology, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Beijing 110004, China)

[Abstract] **Objective:** To study the diagnostic value of combined detection of fetal hemoglobin (Hb), placental growth factor (PLGF), uterine artery pulsatile index (PI) and the clinical effect of low dose aspirin anticoagulant therapy in early pregnancy of (PE) pregnant women with early onset preeclampsia. **Methods:** 80 pregnant women with early onset of PE were selected into the experimental group from April 2016 to April 2018 in our hospital, and 80 healthy pregnant women with healthy pregnancy during the same period were selected into the control group. The differences of serum Hb concentration, PLGF concentration and Pi value between the two groups were compared. The detection rate and false positive rate of PE predicted by single factor and multiple factors were compared, and the specificity, sensitivity and AUC value of each index were described under ROC curve. The experimental group was randomly divided into group A and group B ($n = 40$ each). The patients were treated with low dose aspirin prophylaxis and placebo at the 13th week of gestation. The incidence and outcome of maternal

*[基金项目] 国家自然科学基金(81872125); 河北省卫生厅科研基金项目(20171330)

网络出版时间: 2020-01-09 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20200109.2011.013.html>

and infant related complications in the two groups were followed up. **Results:** The serum Hb and PLGF concentrations of pregnant women in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and the PI values were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). PLGF, Hb and PI were significantly higher than those in the control group. The detection rate, sensitivity, specificity and AUC of combined detection were significantly higher than that of single factor prediction ($P < 0.05$), and the false positive rate was significantly lower than that of single factor ($P < 0.05$). Compared with group B ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of placental abruption, liver and kidney function of group A and the premature birth of the baby were significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). The incidence of low-weight infants was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of PLGF, Hb and PI and the prevention and treatment of low-dose aspirin can significantly improve the clinical management of early-onset pre-eclampsia and have a great value for popularization and application.

[**Key words**] early onset preeclampsia; repregnancy; early prediction; early intervention

早发型子痫前期(PE)是指孕22周前胎盘血管发生病变的一类妊娠高血压疾病^[1],在首次妊娠时可导致孕妇肝、肾等器官发生非平行性损害,极易引起胎儿早产等不良围生结局,可显著增大母婴病死率。研究发现,既往有妊娠高血压疾病的孕妇再次妊娠时的早发型PE的复发率较高,临床症状及母婴并发症较首次妊娠也更为严重^[2-4]。目前学术界关于早发型PE再发的具体病因尚无确切定论,最新研究指出,前次妊娠分娩孕周 < 34 周,多胎受孕以及合并心脑血管疾病、肾衰等病史的孕妇,随后妊娠PE的整体再病风险更高,高龄、肥胖、吸烟、两次妊娠间隔(< 7 年)是早发型PE复发的高危因素^[5-6]。近年来随着我国二胎政策的实行,早发型PE的再发率呈现出高速增长趋势,并表现出复杂化、严重化的特点,现已成为影响我国孕妇生产质量的主要妊娠并发症,加强监测、积极预防并密切随访是临床诊治早发型PE的基本原则^[7]。对于再次妊娠时早发型PE早期监测指标选取和预防性药物的使用,国内外暂无统一指南,相关研究也鲜有报道,本研究对再次妊娠早发型PE孕妇外周血血红蛋白(Hb)、胎盘生长因子(PLGF)及子宫动脉搏动指数(PI)联合检测,分析这些指标与小剂量阿司匹林干预治疗效果的关系,为临床管理PE相关疾病提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取80例首次妊娠确诊为早发型PE、再次于2016年4月~2018年4月住院分娩的经产孕妇作

为实验组,再根据治疗方法将其随机均分为A组(40例)、B组(40例)。研究对象纳入标准:(1)B超检查为单胎受孕,胎儿发育正常;(2)孕妇年龄21~42岁;(3)2次分娩间隔2年以上;(4)自愿参加本研究并签署知情同意书。排除合并血液科、肿瘤科、神经科等基础内科严重疾病者,排除心、肝、肾或肺等器官功能严重不全者,排除入院3个月内接受过阿司匹林、低分子肝素、或钙剂等治疗者,排除阿司匹林成分严重过敏史者。另选取80例同期规范产前检查的健康经产孕妇作为对照组。对照组孕妇平均年龄(28.19 ± 5.17)岁,平均孕(12.78 ± 7.15)周;实验A组平均年龄(26.65 ± 4.79)岁,平均孕(11.98 ± 2.04)周;实验B组平均年龄(27.69 ± 4.85)岁,平均孕(11.56 ± 1.86)周;正常组孕妇平均年龄(27.78 ± 5.02)岁,平均孕(13.84 ± 6.96)周。对照组及实验A、B组孕妇年龄及孕周等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

实验A组孕妇于孕13周采取小剂量阿司匹林治疗,每天于饭后睡前(20:00~23:00)温水口服阿司匹林肠溶片(国药准字H20030396,山东新华制药股份有限公司)75~100 mg,疗程6周;实验B组孕妇同孕期采取口服白色肠溶淀粉片剂治疗,疗程6周。两组孕妇分娩结束后均随访2周。

1.3 检测指标

(1)Hb及PLGF检测:采集孕妇空腹外周静脉血8 mL分为2管,一管加入EDTA抗凝、混匀后在血细胞分析仪上测定Hb含量,另一管3 000 r/min离心分离血清、加入鼠抗PLGF单克隆抗体、严格按照试剂盒说明检测PLGF浓度。(2)PI检测:孕

妇取侧卧位或仰卧位,分别从孕妇两侧子宫肌层经由髂骨动脉远端分叉处找到子宫螺旋动脉,连续获取至少 3 个形态高度类似或心动周期稳定的多普勒频谱,探头频率为 2.5~5.0 MHz,取 2 次测量平均值作为结果。

1.4 观察指标

比较 2 组孕妇孕 12 周时的血清 Hb、PLGF 浓度及 PI 值,比较单一指标检测、或 3 项指标联合检测对早发型 PE 的检出率、假阳性率、特异度、敏感度、受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC);比较治疗后实验 A、B 组孕妇的早发型 PE、晚发型 PE、重度 PE、轻度 PE 的再发率及 PE 总再发率,比较治疗后孕妇胎盘早剥、肝肾功能损害、产后出血发生率及婴儿死亡、破宫产、早产、低体重儿发生率。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理,计量资料呈正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,并采用 ROC 曲线下 AUC 分析 Hb、PLGF 及 PI 单一检测及联合检测对早发型 PE 的预测价值;*P*<0.05 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hb 和 PLGF 浓度及 PI 值

结果显示,实验组孕妇外周血 Hb 和 PLGF 浓度显著低于对照组,PI 值显著高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组孕妇 Hb 和 PLGF 浓度及 PI 值($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of Hb concentration, PLGF concentration and PI values in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb/(g/L)	PLGF/(ng/L)	PI
实验组	80	86.17±3.23	224.87±43.64	1.78±0.37
对照组	80	105.02±6.12	298.60±48.82	1.09±0.14
<i>t</i>		1.78	2.03	1.56
<i>P</i>		0.00	0.00	0.01

2.2 单一指标或 3 项指标联合检测对早发型 PE 的预测价值

结果显示,Hb、PLGF 及 PI 3 项指标联合检测对早发型 PE 的检出率、特异度、敏感度、AUC 值均显著高于各单一指标检测,而假阳性率显著低于各单一指标检测。见表 2。

表 2 单一指标或 3 项指标联合检测对早发型 PE 的预测价值
Tab. 2 Comparison of the detection effect of single and multiple factors

早发型 PE	检测指标			
	Hb	PLGF	PI	Hb + PLGF + PI
检出率/%	16.77	33.33	35.29	70.58 ⁽¹⁾
假阳性率/%	32.41	28.17	19.82	9.10 ⁽¹⁾
敏感度/%	64.23	78.23	81.17	92.88 ⁽¹⁾
特异度/%	76.23	74.22	80.28	91.03 ⁽¹⁾
AUC 值	0.62	0.74	0.77	0.89 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与 Hb、PLGF 及 PI 单一指标比较,*P*<0.05。

2.3 治疗后实验组孕妇早发型 PE 相关疾病再发率

治疗后,A 组孕妇早发型 PE、晚发型 PE、重度 PE 及总再发率显著低于 B 组孕妇,差异有统计学意义(*P*<0.05),2 组孕妇轻度 PE 再发率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 治疗后实验组孕妇的子痫前期相关疾病再发率比较
Tab. 3 Comparison of recurrence rate of preeclampsia related diseases between two groups of pregnant women

类型	A 组/[<i>n</i> (%)]	B 组/[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
早发型	2 (5.00)	5 (12.50)	1.42	0.03
晚发型	2 (5.00)	6 (15.00)	1.51	0.02
轻度	4 (10.00)	6 (15.00)	1.38	0.18
重度	4 (10.00)	8 (20.00)	1.33	0.00
总数	12 (25.00)	25 (62.50)	2.02	0.00

2.4 实验组孕妇母婴围生结局

结果显示,B 组孕妇胎盘早剥、肝肾功能损害发生率及婴儿剖宫产率、早产率、低体质量儿发生率显著高于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组孕妇产后出血率及婴儿死亡率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 实验组孕妇母婴围生结局
Tab. 4 Comparison of outcome between two groups

围生结局	A 组/[<i>n</i> (%)]	B 组/[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
孕妇				
胎盘早剥	3 (7.50)	8 (20.00)	1.54	0.01
产后出血	12 (30.00)	11 (27.50)	2.03	0.72
肝肾脏器损害	6 (15.00)	10 (25.00)	1.83	0.01
婴儿				
死亡	2 (5.00)	4 (10.00)	1.62	0.64
剖宫产	8 (20.00)	27 (67.50)	2.17	0.00
早产	6 (15.00)	16 (40.00)	2.30	0.00
低体重儿	5 (12.50)	14 (35.00)	1.75	0.00

3 讨论

关于早发型 PE 的发病机制,临床尚未达成共识,大多认为早发型 PE 是一种由胎盘灌注不足及缺氧引发的胎盘源性疾病。现有研究指出,胎盘及血清中的 PLGF、可溶性 fms 酪氨酸激酶-1 (sFLT-1)、妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A) 的水平与早发型 PE 的发生或发展存在不同程度的联系^[8]。PLGF 是一种由血管内皮滋养层细胞合成分泌的生长因子,可通过与 sFLT-1 相结合参与血管重铸^[9]。有研究发现,早发型 PE 孕妇的血清 PLGF 浓度呈退行性下降,可造成血管重铸受限而导致发病,在孕 12~15 周的下降水平最高,因此临床常将此时间点作为预测 PE 的早期信号诊断时间,虽然其理想的预测效能也已被国内的研究证实,但仍存在着 PE 整体检出率偏低,对重度 PE、早发型 PE 检测的敏感度、特异度不佳等缺点^[10]。近年来随着超声诊断技术的快速发展,PI、MAP 等血液动力学参数已广泛应用于临床诊断妊娠高血压疾病。研究发现,PE 孕妇绒毛滋养细胞浸润不足可导致血管重塑异常,造成胎盘血供不足^[11]。有研究发现,PI 检测早发型 PE 的敏感度可达 89.5%,但对其他 PE 疾病的预测价值还有待提升^[12]。Hb 是一种氧负载蛋白质,其浓度低于 100 g/L 可提示孕妇妊娠期内存在营养不良。有最新研究指出,营养不良所致的贫血、低蛋白血症以及胎盘代谢紊乱可能与早发型 PE 发病有关。随着近年来妊娠期营养不良的问题日益凸显,Hb 的辅助诊断作用受到临床高度重视^[13]。目前多因素联合诊断是早发型 PE 孕妇再次妊娠时的首选预测方案,但关于其指标的选取和组合,临床尚处于摸索阶段。本研究结果显示,实验组孕妇外周血 Hb 和 PLGF 浓度显著低于对照组,PI 值显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 Hb、PLGF 及 PI 的水平均可作为预测早发型 PE 发病的指标。对预测效能比较,结果显示除假阳性率外,Hb、PLGF 及 PI 联合预测的检出率、灵敏度、特异度及 AUC 值均明显高于各一检测指标,提示 Hb、PLGF 及 PI 联合检测对早发型 PE 发病的预测价值更确切。由于早发型 PE 发病涉及多种因素,是多环节、多系统参与的过程,且受多种基因、蛋白质的调控。Hb、PLGF 及 PI 这种组合可从不同方面对早发型 PE 发病进行预测,有助于提升诊断精度。

在治疗方面,阿司匹林是临床应用最广、使用时间最长的子痫前期预防性药物^[14]。研究发现,阿司匹林可在不影响前列环素(PGI₂)分泌的前提下,对环氧酶-1(COX-1)在内皮细胞上的合成进行抑制,导致受其催化的血栓素 A₂(TXA₂)合成受限,从而维持 TXA₂与 PGI₂之间的转换平衡,有效缓解了血小板聚集和血管收缩,增强了血小板和凝血系统的活化效应^[15-16],有助于在妊娠早期抑制或阻断早发型 PE 的发生。有研究发现,对高危因素的 PE 经产孕妇应用小剂量阿司匹林治疗,可使 PE 总的再发率下降,胎儿死亡、早产等不良妊娠率显著降低。近年来英国、加拿大等国家已将小剂量阿司匹林预防高危 PE 孕妇列入指南^[17],并推荐用药剂量为 75~160 mg,时间在孕 13~16 周。但目前关于首次妊娠确诊为早发型 PE 孕妇再次妊娠时的预防治疗,国内相关报道较为少见;本研究结果显示,除轻度 PE 外,实验 A 组孕妇早发型 PE、重度 PE 等相关疾病的再发率均明显低于 B 组,表明应用小剂量阿司匹林可有效预防早发型 PE 病史孕妇的再发。另外 A 组孕妇的胎盘早剥、肝肾功能损害的发生率及婴儿早产率、破宫产率、低体重儿发生率均明显低于 B 组,表明小剂量阿司匹林治疗可显著改善母胎双方的妊娠结局,提高生产质量。而 2 组产后出血率、死亡率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示孕早期小剂量阿司匹林不会增加产后出血及死产风险。

综上所述,Hb、PLGF 及 PI 联合检测能提高首次妊娠确诊为早发型 PE 的孕妇再次妊娠时再发 PE 的预测能力,同时小剂量阿司匹林预防治疗可显著降低孕妇 PE 相关疾病的再发风险,并能明显改善母婴围生结局,值得推广应用。

4 参考文献

- [1] 陈娅,张英. 子痫前期再发对病情和妊娠结局的影响[J]. 中华全科医学, 2019,17(2):210-211.
- [2] 朱宏,孟涛,刘培燕. 预见性护理对早发型重度子痫前期患者母婴结局及生存质量的影响[J]. 中国医药导报, 2017,14(16):160-161.
- [3] El KHOULY N I, SANAD Z F, SALEH S A, et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: a prospective cohort study[J]. Hypertension in Pregnancy, 2016,35(1):1-4.
- [4] MAYNE B T, LEEMAQZ S Y, SMITH A K, et al. Accelerated placental aging in early onset preeclampsia pregnan-

- cies identified by DNA methylation [J]. *Epigenomics*, 2017,9(3):283-287.
- [5] MIRZAKHANI H, LITONJUA A A, MCEL RATH T F, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of pre-eclampsia [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2016,126(12):4702.
- [6] 倪琰琰,程蔚蔚. 早发型子痫前期发病机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2016,56(8):102-103.
- [7] 季清宁. 早发型重度子痫前期期待治疗的临床分析 [J]. *中外医疗*, 2018(8):94-96.
- [8] 华绍芳,李月琴. 早发子痫前期患者血浆胎盘生长因子水平与围生结局的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017,33(10):54-55.
- [9] 娄娟,杨青,王淑芳,等. 胎盘生长因子的表达与重度子痫前期的关系 [J]. *河北医药*, 2018,40(23):81-83.
- [10] 张丽宏,李蕊,张悦,等. sFlt-1/PLGF 对早发型子痫前期的预测价值研究 [J]. *河北医药*, 2017,39(19):2953-2954.
- [11] 李功祥,林小影,黄杰,等. 脐动脉血流搏动指数值联合胎盘体积在评估早发型子痫前期中的应用 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2018,16(4):65.
- [12] 段晓宇,许碧云,南子晴,等. 早孕期不同预测模型预测早发型子痫前期效果的系统评价 [J]. *中华围产医学杂志*, 2018,21(4):270-273.
- [13] 裴婷娜,王成宇,侯志彦. 妊娠期糖尿病孕妇营养状况调查及早期营养干预对妊娠结局、新生儿体质量的影响分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019,37(1):70-72.
- [14] 王丽霞. 子痫前期的早期干预方法研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2018,33(21):243-246.
- [15] 刘津予. 小剂量阿司匹林预防高危孕妇产前子痫前期的临床效果观察 [J]. *广西医学*, 2017,39(3):347-349.
- [16] 李奎. 口服阿司匹林预防子痫前期的近期研究介绍 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017,20(12):907-910.
- [17] LORDICK F, IHBE-HEFFINGER A, PESCHEL C. Effect of low-dose aspirin on the time of onset of preeclampsia and time of delivery [J]. *American Journal of Perinatology*, 2017,34(12):1221-1225.
- (2019-10-29 收稿,2019-12-30 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 冉海勇

(上接第 60 页)

- [16] BRIGHI A, GUARINI A, MELOTTI G, et al. Predictors of victimisation across direct bullying, indirect bullying and cyberbullying [J]. *Emotional And Behavioural Difficulties*, 2012,17(3/4):375-388.
- [17] 寿安庆,陈友庆. 大学生网络受欺负、领悟社会支持与孤独感的关系 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2015,23(2):233-237.
- [18] 罗盛,郭继志,胡善菊,等. 大学生网络成瘾者上网行为及影响因素分析 [J]. *中国卫生统计*, 2014,31(3):434-436.
- [19] 马小芹,申正付,杨秀木. 大学生人际交往能力及相关影响因素分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2014,39(3):363-371.
- [20] 刘正宗,蒋宁. 高校学生干部角色行为与舆情回应:基于湖南高校的调查分析 [J]. *中国青年研究*, 2019,3:97-102.
- [21] 李先军,苏明明. 美国佐治亚洲校园欺凌干预体系探析网络欺凌的策略及其启示 [J]. *比较教育研究*, 2018,3:32-37.
- (2019-10-30 收稿,2020-01-05 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 丁廷森