

抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的研究

郁君 史夏琛子 武羿 段涛*

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200040)

【摘要】 目的 本文通过检测孕 12~16 周孕妇血清中抑制素 A、激活素 A 和胎盘生长因子, 联合孕中期多普勒超声测定子宫动脉搏动指数(PI), 来评价 4 个指标单独或联合预测子痫前期的价值。方法 选取符合条件的于上海市第一妇婴保健院正规产检的孕妇组成队列, 在 12~16 周时采集静脉血, 储存于 -70 °C 冰箱内以备检测。队列中出现子痫前期病例后, 根据孕周和储血时间于同一队列中选取正常孕妇作为对照组, 收集完病例与对照组, 利用 ELISA 方法检测 2 组的抑制素 A、激活素 A 和胎盘生长因子的浓度。所有孕妇于 22~24 周行子宫动脉多普勒检查测定 PI 值。4 个指标的结果转化为 MoM 值, 利用统计学方法比较 4 个指标的组间差异, 及接受者工作特征曲线(ROC 曲线)和多变量 Logistic 回归评价 4 个指标单独及联合后对子痫前期的预测价值。结果 随访过程中子痫前期发病 31 例, 对照组有 93 例。对照组和病例组平均 PI 的平均 MoM 值分别为 1.02 ± 0.25 和 1.45 ± 0.31 ($P < 0.001$)。抑制素 A 的平均 MoM 值为 1.08 ± 0.43 和 1.57 ± 0.34 ($P < 0.001$)。激活素 A 的平均 MoM 值为 1.06 ± 0.42 和 1.68 ± 0.38 ($P < 0.001$)。胎盘生长因子的平均 MoM 值为 1.00 ± 0.26 和 0.69 ± 0.23 ($P < 0.001$)。分别作出抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子和子宫动脉平均 PI 的 ROC 曲线, 曲线下面积(AUC)分别为 0.796 (95%CI, $0.712 \sim 0.880$; $P < 0.01$), 0.823 (95%CI, $0.746 \sim 0.899$; $P < 0.01$), 0.831 (95%CI, $0.752 \sim 0.910$; $P < 0.01$) 及 0.851 (95%CI, $0.783 \sim 0.920$; $P < 0.01$)。Logistic 回归分析后得出几个指标联合后的 ROC 曲线。抑制素 A、激活素 A 和 PI 的曲线下面积为 0.907 (95%CI, $0.830 \sim 0.938$; $P < 0.01$), 特异度为 80% 时, 敏感度为 82%。激活素 A、胎盘生长因子和 PI 的曲线下面积为 0.925 (95%CI, $0.852 \sim 0.978$; $P < 0.01$), 特异度为 80% 时, 敏感度为 90%。4 个指标联合后, 曲线下面积为 0.941 (95%CI, $0.891 \sim 0.990$; $P < 0.01$), 特异度为 80% 时, 敏感度为 93%。结论 在中孕期的早期, 子痫前期的母体血清的激活素 A、抑制素 A、胎盘生长因子及子宫动脉多普勒测得的平均 PI 值均有改变, 激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉多普勒测得的平均 PI 值对子痫前期有一定的预测价值, 但是如果单独应用于临床, 其敏感度和特异度还不够高。激活素 A、抑制素 A 和 PI 联合以及激活素 A、胎盘生长因子和 PI 的联合, 可以预测子痫前期。这 4 个指标联合提供了一个高敏感度、高特异度的预测实验, 预测子痫前期的价值高于这几个指标单独运用。

【关键词】 子痫前期; 筛查; 抑制素 A; 激活素 A; 胎盘生长因子; 子宫动脉

Inhibin A, Activin A, Placental Growth Factor and Uterine Artery Doppler Pulsatility Index in the Prediction of Pre-eclampsia

Yu Jun, Shixia Chen-zi, Wu Yi, Duan Tao

(Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200040, China)

* 通讯作者: 段涛. E-mail: tduan@yahoo.com

原文发表于 Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37:528-533 (DOI: 10.1002/1uog.8800), 中文版经作者授权刊登, 特此鸣谢!

【Abstract】 Objective To evaluate whether the measurement of maternal serum inhibin A, activin A and placental growth factor (PIGF) at 12 + 0 to 16 + 0 weeks of gestation alone or in combination with second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index (PI) is useful in predicting pre-eclampsia. **Methods** This was a case-control study of pre-eclampsia. From pregnant women attending their first antenatal examination at 12-16 weeks we collected serum samples and stored them at -70 °C. All patients also underwent uterine artery Doppler examination to measure the PI at 22-24 weeks' gestation. We retrieved for analysis frozen samples from women who then developed pre-eclampsia, as well as three control samples per woman, matched for gestational age and storage time. Inhibin A, activin A and PIGF were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by an examiner who was blinded to the pregnancy outcome. **Results** There were 31 cases with pre-eclampsia and 93 controls. Second-trimester uterine artery PI and marker levels were expressed as median multiples of the median (MoM). The uterine artery PI was increased in pregnancies with pre-eclampsia compared with controls (mean±SD, 1.45±0.31 MoM vs. 1.02±0.25 MoM, $P<0.01$), as were the level of inhibin A (mean±SD, 1.57±0.34 MoM vs. 1.08±0.43, $P<0.001$) and the level of activin A (mean±SD, 1.68±0.38 MoM vs. 1.06±0.42 MoM, $P<0.001$). The level of PIGF was decreased in pre-eclampsia compared with controls (mean±SD, 0.69±0.23 MoM vs. 1.00±0.26 MoM, $P<0.001$). Receiver-operating characteristics curves were analyzed for controls and cases and areas under the curve (AUC) were 0.796 (95% CI, 0.712~0.880, $P<0.01$) for inhibin A, 0.823 (95% CI, 0.746~0.899, $P<0.01$) for activin A, 0.831 (95% CI, 0.752~0.910, $P<0.01$) for PIGF and 0.851 (95% CI, 0.783~0.920, $P<0.01$) for uterine artery PI. The combination of activin A, inhibin A and PI using logistic regression analysis yielded an AUC of 0.907 (95% CI, 0.830~0.938, $P<0.01$) with a sensitivity of 82% and a specificity of 80%. The combination of activin A, PIGF and PI gave an AUC of 0.925 (95% CI, 0.852~0.978, $P<0.01$) with a sensitivity of 90% and a specificity of 80%. Combining all four markers gave an AUC of 0.941 (95% CI, 0.891~0.990, $P<0.01$) with a sensitivity of 93% and a specificity of 80%. **Conclusion** Early second-trimester serum inhibin A, activin A, PIGF and second-trimester uterine artery Doppler PI may add further information for the prediction of pre-eclampsia. The combination of the three serum markers and uterine artery Doppler PI has the highest prediction value for pre-eclampsia.

【Key words】 pre-eclampsia; screenig; inhibin A; ativin A; PIGF; uterint artery

子痫前期是妊娠期特有的疾病,是孕期以高血压、蛋白尿为主要特征,累及心、脑、肝、肾及胎盘等多脏器损害的一种疾病,对孕产妇的生命构成威胁,其病因至今未明。子痫前期的发生率为2%~8%,在全球每年585 000例孕产妇死亡中,死于子痫前期/子痫的至少有50 000例^[1]。尤其是发展中国家,子痫前期位于孕产妇死亡原因的第二位^[2]。因为子痫前期控制不佳造成提早终止妊娠,早产儿及各种并发症如胎儿宫内生长受限及胎盘早剥造成围产儿死亡,对于一个家庭带来沉痛的打击。

目前普遍认可的子痫前期的病因主要为胎盘浅

着床、免疫适应不良、氧化应激、血管内皮损伤和遗传易感性等。其发病起源于胎盘病理生理改变,进一步导致全身血管内皮细胞损伤,进而引起子痫前期的一系列临床症状。医学工作者们在寻求病因病理的同时,也致力于寻找相关的因子和危险因素来预测子痫前期的发生,以得到早期发现、早期治疗的机会。最早是通过该疾病的一些表现来推测如高血压、蛋白尿、水肿、体重的过度增长等,但往往已经是为时已晚。19世纪起医学工作者们将目光投向一些具体的指标包括非生物化学因子(如平均动脉血压的监测、子宫动脉血流的多普勒频谱等)和生物化

学因子(如 AFP、hCG、PAPP-A 等)。用于研究的因子虽然不胜枚举,但鲜有可单独用于临床上的因子,其原因在于所有的研究因子其单一的阳性预测值比较低,从 5%~90%不等,且各项研究对同一因子的研究存在很多矛盾;第二是关于预测的时间问题,预测的孕周接近于发病时间,那么其预测对于改变妊娠结局已经无能为力^[2-4]。因此,近几年,大量研究都致力于多因子联合、早期预测子痫前期,以寻找敏感度、特异度、阳性预测值高,成本小,简单的实验室指标来评估孕妇发生子痫前期的风险。能够找到一种敏感度高、阳性预测值、操作简单、无创、经济的筛查试验,筛查出子痫前期的高危人群,那将有很大的意义。临床医生可以借此在症状与体征出现前判断需要密切监测的高危孕妇;可以提前选择药物预防;更重要的是,如果可以找出这些高危孕妇,可以简化对预防子痫前期和其发病机制研究的设计。对于研究子痫前期的发病机制提供很大的帮助。

在本文,我们选择抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉 PI 值,在早中孕期进行血清指标检测,结合孕中期子宫动脉搏动指数,对四者单独及联合预测子痫前期的价值进行研究,通过对于预测价值的评价寻找出早期、敏感度、特异度高、简单、可行的实验室指标,准确以及客观的评估孕妇发生子痫前期的风险。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2007 年 6 月至 2008 年 3 月于上海市第一妇婴保健院产科门诊孕 12~16 周建卡正规产检并于该院分娩的孕妇 650 人。初诊时采集孕妇完整的病史核实孕周。

1.1.1 病例组 每次产检随访孕妇血压及尿常规,定期随访血液分析、肝肾功能。出现子痫前期患者纳入病例组。子痫前期诊断标准参照 2005 年出版的《威廉姆斯产科学》(第 22 版)。共纳入子痫前期病例 31 例(表 1)。

1.1.2 对照组 当研究队列出现病例发病时,在所收集的队列中选择与病例孕龄相同,采血孕龄±10 天的孕妇作为对照组。排除肝肾病史、心脑血管病史、造血系统病史、糖尿病病史、高血压病史等急慢

性病史。共纳入 93 例对照(表 1)。

表 1 研究对象的一般资料($\bar{x} \pm s$)

变量	病例组	对照组	P
例数	31	93	
年龄(岁)	28.17±3.22	29.67±3.71	0.05
体重指数(kg/m ²)	21.65±2.67	20.43±2.42	0.02
采血孕龄(天)	105.00±6.13	106.49±5.06	0.18
血压峰值(mmHg)			
收缩压	150.03±8.10	正常	
舒张压	97.37±4.64	正常	
分娩孕周(周)	36.02±2.14	38.52±1.44	0.00
出生体重(g)	2765.00±576.72	3243.55±324.23	0.00
胎儿死亡	0	0	

1.2 标本采集 650 名孕妇于初诊时(孕 12~16 周)空腹抽取肘静脉血 3~5 ml,在室温 25℃,湿度 40%下,以 4 000 rpm 离心 10 分钟,取上血清,标本皆为清澈透明,无溶血污染标本。放入-70℃冰箱内保存,待集中测定所检测指标。

650 名孕妇于 22~24 周行超声大畸形筛查时加测子宫动脉多普勒超声,获得双侧子宫动脉搏动指数。

1.3 主要仪器和试剂 飞利浦飞凡影像二维彩色多普勒超声仪

人血清抑制素 A ELISA Kit(96T 和 48T):美国 R&D 公司

人血清激活素 A ELISA Kit(96T 和 48T):美国 R&D 公司

人血清胎盘生长因子 ELISA Kit(96T 和 48T):美国 R&D 公司

1.4 方法 彩色多普勒超声测子宫动脉 PI 值,于上海市第一妇婴保健院超声室完成,全部研究队列孕妇的超声操作皆由该院超声室资深主治医师完成。

确定病例组与对照组后,从已经收集好的整个研究队列的资料中抽出上述两组被纳入的孕妇的相关资料。并从存储的标本中抽出上述两组成员的血清标本,进行实验室指标检测。实验检测由专业实验人员完成,在不知道实验对象以及结局下操作完成。血清抑制素 A,激活素 A,胎盘生长因子的测定:均采用酶联免疫双抗体夹心 ELISA 方法。

1.5 统计学分析

1.5.1 对两组研究对象的一般资料(年龄、体重指数等)进行非配对 t 检验。

1.5.2 将抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉 PI 值的原始数据转化为正常孕妇组的中位数的倍数(MoM 值)。两组间分别用非配对 t 检验比较上述 4 个指标的组间差异。

1.5.3 计算抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉 PI 值的取不同的取值点(cut-off)的敏感度和特异度,并绘制 ROC 曲线。

1.5.4 用标准统计学模型软件建立联合抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉 PI 值多变量 Logistic 回归分析模型。计算抑制素 A、激活素 A、胎盘生长因子及子宫动脉 PI 值联合指标的 ROC 曲线。

1.5.5 所有数据的统计分析使用 Microsoft Excel 2003 及 SPSS 12.0。

2 结果

研究队列一共 650 例孕妇,失访 37 例,613 例完成了整个研究,失访率为 5.7%。613 例孕妇于孕 12~16 周采集到静脉血,孕 22~24 周行子宫动脉多普勒超声检查,并于上海市第一妇婴保健院产检分娩,获得产检及妊娠结局资料。子痫前期新发病例 31 例,发病率为 4.6%,诊断重度子痫前期 11 例。正常孕妇中符合与子痫前期孕妇孕周相同,储血时间相近的共 93 例,设为对照组。

病例组和对照组孕妇平均年龄为 28.17 岁和 29.67 岁, $P > 0.001$,无统计学意义。采血孕龄平均为 105.00 天和 106.49 天,无统计学意义。

子痫前期患者血压峰值平均达 130/97 mmHg,最高峰值达 183/115 mmHg。早产(分娩孕周 < 37 周),病例组 12 例,占有病例的 40%,其中 1 例为 36 周胎膜早破,自然分娩、1 例为早产保胎失败分娩;早发型子痫前期(< 34 周分娩)有 3 例,占病例组的 10%,其中分娩最小的孕周为 32 周。正常组早产 5 例。病例组与对照组的平均分娩孕周为 36.02 周和 38.52 周, $P < 0.001$;新生儿出生体重 2 765.00 g 和 3 243.55 g, $P < 0.001$;两者皆有统计学意义。

对照组子宫动脉的平均 PI 值中位数为 0.985 (0.53~1.85),病例组的平均 PI 值的中位数为 1.436(0.61~2.32)。以对照组的子宫动脉的平均 PI 值的中位数的倍数,将两组的平均 PI 值都转化为 MoM 值,对照组的平均 MoM 值为 1.02 ± 0.25 ,病例组的平均 MoM 值为 1.45 ± 0.31 ,两组方差齐,做 t 检验, P 值 < 0.001 ,有统计学意义,病例组的平均 PI 值高于对照组(见图 1),图 2 为 ROC 曲线。

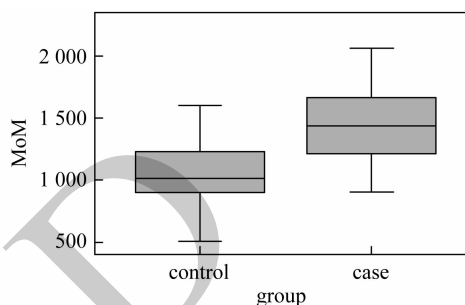


图 1 病例组和对照组的子宫动脉平均 PI 的箱线

注:中间的黑线条表示中位数,方框的两端分别为 75%百分位数和 25%百分位数,上下两条细线表示除去异常值外的最大值和最小值

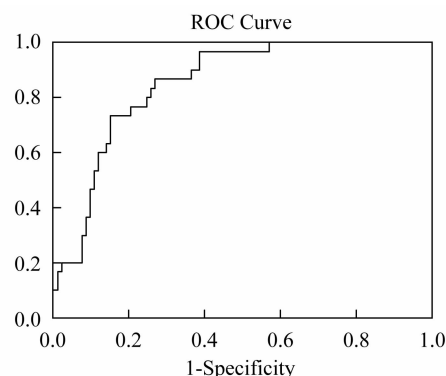


图 2 子宫动脉 PI 的 ROC 曲线

对照组抑制素 A 的中位数为 309.45 pg/mL (30.3~684.5 pg/mL),病例组的中位数为 525.65 pg/mL (60.2~841.8 pg/mL)。以对照组的抑制素 A 的中位数的倍数,将两组的抑制素 A 浓度都转化为 MoM 值,对照组的平均 MoM 值为 1.08 ± 0.43 ,病例组的平均 MoM 值为 1.57 ± 0.34 ,两组方差齐,做 t 检验, P 值 < 0.001 ,有统计学意义,病例组的抑制素 A 浓度高于对照组。见图 3、图 4。

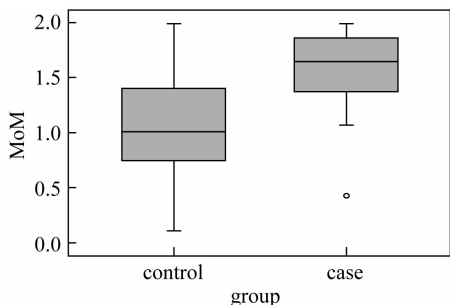


图 3 病例组和对照组的抑制素 A 的箱线

注:○表示离方框上下界的距离超四分位数间距的 1.5 倍

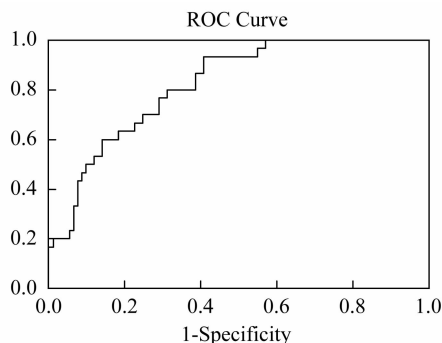


图 6 激活素 A 的 ROC 曲线

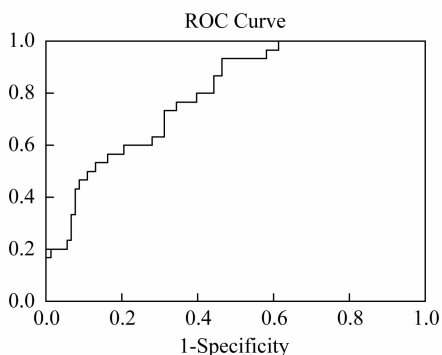


图 4 抑制素 A 的 ROC 曲线

对照组激活素 A 的中位数为 222.12 pg/ml (16.1~571.3 pg/ml), 病例组的中位数为 404.75 pg/ml (9.4~714.2pg/ml)。以对照组的激活素 A 的中位数的倍数, 将两组的激活素 A 浓度都转化为 MoM 值, 对照组的平均 MoM 值为 1.06 ± 0.42 , 病例组的平均 MoM 值为 1.68 ± 0.38 , 两组方差齐, 做 *t* 检验, *P* 值 < 0.001 , 有统计学意义, 病例组的激活素 A 浓度高于对照组。见图 5, 图 6。

对照组胎盘生长因子的中位数为 217.86 pg/ml (20.5 ~ 498.5 pg/ml), 病例组的中位数为 118.33 pg/ml (15.6 ~ 459.3 pg/ml)。以对照组的胎盘生长因子的中位数的倍数, 将两组的胎盘生长因子浓度都转化为 MoM 值, 病例组的平均 MoM 值为 0.69 ± 0.23 , 对照组的平均 MoM 值为 1.00 ± 0.26 , 两组方差齐, 做 *t* 检验, *P* 值 < 0.001 , 有统计学意义, 病例组的胎盘生长因子浓度低于对照组。见图 7, 图 8。

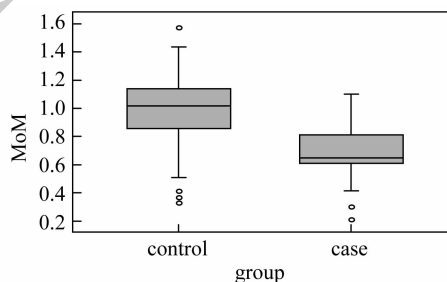


图 7 病例组和对照组的胎盘生长因子的箱线

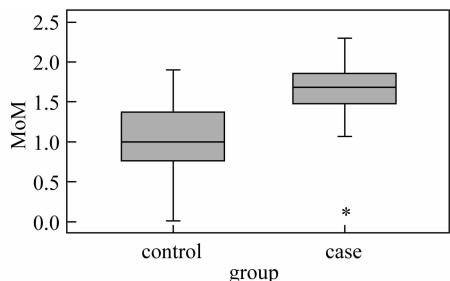


图 5 病例组和对照组的激活素 A 的箱线

注: * 表示离方框上下界的距离超过四分位数间距超过 3 倍的值

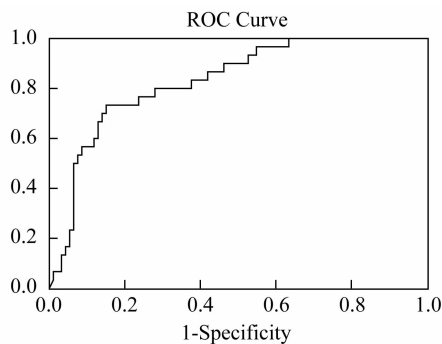


图 8 胎盘生长因子的 ROC 曲线

图9反映了各指标联合后所得到的ROC曲线,而表2中列出了各指标联合得到的预测价值。

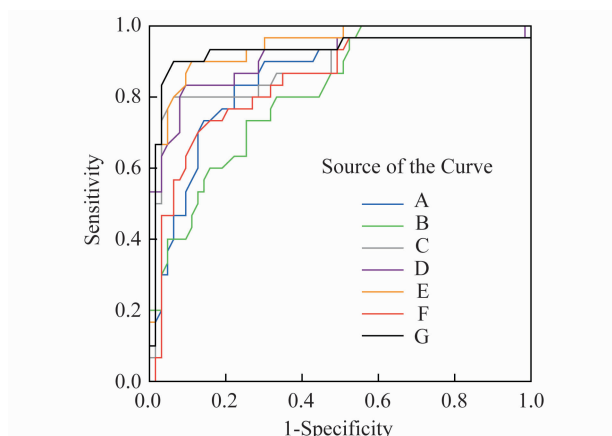


图9 ROC曲线

3 讨论

本文研究结果证实子痫前期的子宫动脉PI值高于正常的孕妇,在特异度为80%时,其敏感度为76%,Spencer^[5]报道的在特异度为80%时,敏感度为73%。与Spencer的研究相比,本文研究的31例病例早发型子痫前期(<34周分娩)仅3例,占病例组的10%;<36周分娩的共8例;占病例组的27%。而在Spencer的研究中,早发型的子痫前期有44例,所有子痫前期的病例为88例,占50%,对于早发型的子痫前期在特异度为80%时,其敏感度可达83%。在Papageorghiou^[6]的最新的研究结论提示,在孕22~24周子宫动脉多普勒超声筛查可检测出41%~55%最终发生子痫前期的孕妇,敏感度

可达63.1%~75%。对于在34~35周前终止妊娠的子痫前期患者可达到81%~90%。子宫动脉多普勒超声对早发型的子痫前期敏感度、特异度还是很高的,本文对子痫前期的诊断敏感度较低,可能与早发型子痫前期病例少有关。

本文研究结果PIGF水平在孕12~16周,病例组明显低于对照组,在中孕早期,PIGF就有明显改变,并且在本文研究中胎盘生长因子的AUC仅次于子宫动脉的平均PI。并且在众多血清指标中,其敏感度与特异度还是较高的。

尽管现在所研究的指标最终可能都来源于同一发病机制,而且作为单独的指标,运用于临床预测价值并不高,但是将多个指标联合应用,还是可以提高临床预测价值。

Aquilina等^[7]在689名普通的孕妇中,在孕15~19周时检测血清抑制素A,并在18~22周行子宫动脉多普勒检查。抑制素A的敏感度达60%,将两者联合分析后其敏感度达71%。

Ay E等^[8]研究抑制素A、激活素A及子宫动脉多普勒对子痫前期的预测价值,抽取孕16~18周血检测,于24~26周行子宫动脉多普勒检查,病例组(14例)与对照组(164例)抑制素A的平均值为0.99MoM和3.36MoM,激活素A为1.00MoM和12.33MoM,子宫动脉多普勒取的是RI值和舒张早期切迹做研究,三个组间都有差异,得出结论是抑制素A曲线下面积(AUC)为0.87, $P<0.001$ 。激活素A为0.94, $P<0.001$ 。敏感度为70%~93%,特

表2 各指标及联合后的曲线下面积(AUC),及取10%和20%的假阳性率的敏感度

指标	AUC	95%CI	P	敏感度	
				假阳性率10%	20%
抑制素 A	0.796	0.712~0.880	<0.001	46	53
激活素 A	0.823	0.746~0.899	<0.001	51	61
PLGF	0.831	0.752~0.910	<0.001	58	73
PI	0.851	0.783~0.920	<0.001	57	76
激活素 A+PI	0.852	0.766~0.939	<0.001	57	77
抑制素 A+PI	0.813	0.726~0.900	<0.001	47	63
PLGF+PI	0.880	0.794~0.920	<0.001	73	80
激活素 A+抑制素 A+PI	0.907	0.830~0.938	<0.001	83	87
激活素 A+PLGF+PI	0.925	0.852~0.978	<0.001	84	90
抑制素 A+PLGF+PI	0.840	0.749~0.932	<0.001	66	76
激活素 A+抑制素 A+PLGF+PI	0.941	0.891~0.990	<0.001	90	93

异度为 87%~98%，子宫动脉的 RI 的 AUC 为 0.86, $P < 0.001$ 。三者联合其特异度达到 99%~100%，具有很高的预测价值。

Spencer 等^[9]检测妊娠 22~24⁺周孕妇血清中激活素 A 和抑制素 A 及 PAPP-A、游离 β -hCG 水平,并联合应用经阴道彩色多普勒测定子宫动脉搏动指数 PI,以检测能否提高预测子痫前期的价值。得到病例组(24 例)和对照组(124 例)抑制素 A 的平均 MoM 值为 2.03 和 1.05, $P < 0.001$;激活素 A 的平均 MoM 值为 2.14 和 1.02, $P < 0.001$;PI 的平均 MoM 值为 1.99 和 1.31, $P < 0.001$ 。特异度为 90%时,PI 的敏感度为 66%,AUC 为 0.872;抑制素 A 的敏感度为 53%,AUC 为 0.819;激活素 A 的敏感度为 60%,AUC 为 0.850;联合抑制素 A 与激活素 A 的敏感度为 83%,AUC 为 0.949;抑制素 A 与 PI 联合,敏感度为 75%,AUC 为 0.913;激活素 A 与 PI 联合敏感度 75%,AUC 为 0.935;三者联合敏感度达 92%,AUC 为 0.97。认为三者联合比单独实验更能提高预测子痫前期实验的诊断价值。

在 Florio 等^[10]的研究中,在 58 名 24 周行子宫动脉多普勒检查出现舒张早期切迹的孕妇中,检测抑制素 A 和激活素 A。病例组(18 例)的浓度高对照组(40 例),取抑制素 A 的界值为 1.8MoM 时,其敏感度为 39%,特异度为 92%,激活素 A 的界值为 1.7MoM,敏感度为 61%,特异度为 89%,联合子宫动脉多普勒分析后,抑制素 A 的敏感度达 70%,特异度为 77%,激活素 A 的敏感度为 55%,特异度为 82%,三者联合后阳性预测值和阴性预测值为 86%和 83%,认为在子宫动脉多普勒超声异常的情况下,联合母体血清检测,能够预测子痫前期,并能提供一些预后信息。

在 Madazli^[11]的研究中,对 122 名孕妇在 21~26 周时进行激活素 A、胎盘生长因子(PIGF)及其他血清因子和子宫动脉多普勒的检查,子宫动脉的阻力指标取的是 S/D,最终得到 AUC 分别为 0.972、0.993 和 0.813,敏感度为 93%、93%、71%,对应的特异度为 92%、94%和 78%。认为在孕妇中检测激活素 A、胎盘生长因子(PIGF)和子宫动脉多普勒有效,且可应用于临床。但该文对于三者联合

后的 ROC 曲线并未进行统计计算,也未提及。

本文研究对抑制素 A、激活素 A、PIGF 和子宫动脉的平均 PI 的预测价值进行了评价。发现 4 个指标中,其单独预测价值最高的是子宫动脉的平均 PI,与文献报道的一致,其次是 PIGF,但是 2 个指标的 AUC 都小于 0.9,如果单独作为筛查的指标,其敏感度和特异度不够高。现在就所有的预测指标看,子宫动脉多普勒超声测定母体子宫动脉血流阻力,可能是最有效的筛查方法,也被研究的最多。可以将子宫动脉多普勒超声检查加入现有的超声检查项目中,不用增加很大的费用,假阳性率低,发现异常的孕妇予以严密监测,孕妇可以从中获益。但是也有很多技术上的问题成为推广子宫动脉多普勒超声的障碍,比如多普勒的取样技术上的差异、人种、检查孕龄的差异等等。

4 结 论

联合激活素 A、抑制素 A 和子宫动脉平均 PI;激活素 A、PIGF 和子宫动脉平均 PI;及四者联合,AUC 都大于 0.9,且敏感度和特异度都升高。所以可以作为联合预测子痫前期的指标。

参 考 文 献

- [1] Liang J, Li WM, Wang YP. Trend of death rate of pregnancy in China in 1996-2000 [J]. Chinese J Obstet Gynecol, 2003, 38: 257-260.
- [2] Sibai B, Dekker G, Kupfeminc M. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2005, 65: 785-799.
- [3] Walker JJ. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2000, 356: 1260-1265.
- [4] Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface [J]. J Clin Invest, 2004, 114: 744-754.
- [5] Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29: 128-134.
- [6] Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation

- [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 441-449.
- [7] Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, et al. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin A and uterine artery Doppler[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 17: 477-484.
- [8] Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, et al. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy [J]. *Australian and New Zealand journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005, 45: 283-288.
- [9] Spence K, YU CK, Savvidou M, et al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin activin A and inhibin A at 22 to 24 + 6 weeks' gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27: 658-663.
- [10] Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21: 165-169.
- [11] Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, et al. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry [J]. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2005, 89: 251-257.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2011-07-28)

视频导读

中国胎儿医学,何去何从

段涛

(同济大学附属第一妇婴保健院)



作为首届中国胎儿医学大会的主旨演讲,中华围产学会主任委员、中国产前诊断杂志(电子版)主编、本届大会主席段涛教授回顾了现代产科的发展历程,提出了产科的三大亚专科:普通产科、母体医学和胎儿医学。其中胎儿医学近年来发展迅速,其包括但不仅仅是产前诊断,而是多学科整合产生的新兴亚学科。

通过对比国内外胎儿医学发展水平的差距以及目前国内的现状,着重指出了当前制约其发展的主要瓶颈问题,并对中国胎儿医学在未来的发展进行了展望。最后从一个双胎妊娠的病例,引出了本届胎儿医学大会的主题“Back to the Basics”,回归基础,踏踏实实,一步一个脚印地真正推动中国胎儿医学事业的发展。