

妊娠早期孕妇血清 PAPP-A 水平与妊娠并发症的相关性分析

杨昕¹ 廖灿¹ 江美丽¹ 白雪¹ 陈敏² 李东至¹

(1. 广州医学院附属广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心, 广东 广州 510623;

2. 同济大学附属第一妇婴保健院 超声影像科, 上海 200040)

【摘要】 目的 回顾性分析早孕期母血清 PAPP-A 与自然流产、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病等妊娠并发症的相关性。方法 收集早孕期唐氏综合征筛查病例 7 397 例, 将孕期胎儿结构正常、未发生妊娠并发症及出生后新生儿正常病例 2 443 例作为正常对照组, 比较其与妊娠并发症组母血清 PAPP-A 水平差异。结果 早孕期唐氏筛查样本共 7 397 例, 5 113 例随访成功, 其中孕期及产后随访正常病例 2 443 例(47.8%), 孕期自然流产或终止妊娠病例 106 例(2.1%), 先兆流产病例 98 例(1.9%), 妊娠期高血压综合征 74 例(1.4%), 妊娠期糖尿病 148 例(2.9%), 妊娠期糖耐量异常 237 例(4.6%)。统计分析发现, 低 PAPP-A 水平与自然流产、妊娠期高血压综合征、妊娠期糖尿病存在显著相关性($P < 0.0001$), 而与先兆流产无显著相关($P = 0.25$); ROC 曲线分析未发现能够诊断妊娠期并发症的 PAPP-A 切割值, 但提示低 PAPP-A 对于自然流产($AUC = 0.6545, P < 0.0001$)、妊娠期高血压综合征($AUC = 0.6410, P < 0.0001$)、妊娠期糖尿病($AUC = 0.6458, P < 0.0001$)可作为较好的筛查指标。当 PAPP-A 数值低于第 5(0.46 MOM)或第 10(0.58 MOM)百分位时, 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($P < 0.01$)。结论 早孕期母血清 PAPP-A 值与妊娠期并发症如自然流产、妊娠期高血压综合征及妊娠期糖尿病具有显著的统计学相关性, 其在产科临床的应用有待进一步证实。

【关键词】 孕早期; 血清学筛查; PAPP-A; 妊娠期并发症

Clinical Studies on the Association of First Trimester Maternal Serum PAPP-A and Pregnancy Complications

Yang Xin¹, Liao Can¹, Jiang Mei-li¹, Bai Xue¹, Chen Min², Li Dong-zhi¹.

(1. Guangzhou Women & Children's Medical Center, Guangzhou Medical College, Guangdong 510623, China; 2. Department of Diagnostic Ultrasound, Shanghai 1st Maternity and Infant Hospital, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 **Objective** This is a retrospective study, the Purpose of this study is to investigate the relationship between low level of PAPP-A at first trimester and pregnant outcome (miscarriage, pregnancy-induced hypertension syndrome and gestational diabetes mellitus). **Methods** From 2008 to 2009, there were 7397 pregnancies who received Down syndrome screening at first trimester in clinic in Guangzhou Women and Children Hospital. Those cases without any pregnant complications were taken as normal controls, PAPP-A levels were compared between those cases with pregnant complications and controls so that we could investigate the relationship between low level of PAPP-A and pregnant outcome, and assess the feasibility in applying the PAPP-A into early screening of pregnant complications. **Results** There were 7 397 cases enrolled in this study, only 5 113 cases were followed up successfully, the follow-up rate is 69.1%. From the results of followed up data, 2 443 cases (47.8%) were defined with no complications, which were then taken as normal controls in this research. For cases with pregnant

complications, there were 106 cases (2.1%) of miscarriage, 98 cases with threatened abortion (1.9%), PIH were found in 74 cases (1.4%), GDM in 148 cases (2.9%), and IGT in 237 cases (4.6%). By statistic analysis, we found there was close correlation between low level PAPP-A and miscarriage, PIH and GDM ($P < 0.001$), and no correlation with threatened abortion ($P = 0.25$). Receiver operator characteristic(ROC) curve analysis did not reveal any obvious single PAPP-A MoM cutoff value for any outcome variable analyzed. So arbitrary cutoff values were chosen for analysis of relative risk at PAPP-A values of 5th and 10th percentile. The results showed us significant difference of PAPP-A in pregnancies with miscarriage, GDM and IGT, but no positive result was found in PIH groups. **Conclusion** Low level of maternal serum PAPP-A at first trimester has close correlation with pregnant complications, this marker could be used not only as a predictor of chromosome anomalies but also of adverse pregnancy outcome.

【Key words】 First trimester; Down syndrome screening; PAPP-A; Pregnant complications

早孕期联合筛查已被证实为筛查唐氏综合征的有效手段。目前国际上普遍认为,联合筛查[母亲年龄+胎儿颈后透明层(Nuchal Translucency, NT)+妊娠相关血清蛋白 A(Pregnancy-associated Plasma Protein A, PAPP-A)+人绒毛膜促性腺激素 β (free β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)]的检出率可达 85%~90%^[1]。早孕期唐氏筛查在国内也越来越受到重视,尤其是 NT 的临床应用大大提高了染色体病的检出率。近年来,越来越多的研究发现,早孕期血清学筛查指标(如 PAPP-A、 β -HCG、ADAM12 等)对许多妊娠并发症也有一定的预测能力,包括妊娠期高血压综合征(妊高征)、胎儿宫内生长受限、出生低体重儿及妊娠期糖尿病等^[2-4]。本研究探讨早孕期血清学筛查指标 PAPP-A 异常与这些妊娠并发症发生的相关性,从而为产科临床提供科学、可靠的医学证据,更好地为高危孕妇提供产前咨询。

1 资料与方法

1.1 孕早期唐氏筛查病历资料 收集 2008 年 1 月至 2009 年 12 月,在本院产前诊断中心进行早孕期唐氏筛查的病例(除外双胎妊娠、胎儿明显结构异常的妊娠),筛查方案分为 2 组,第一组为早孕期血清学唐氏筛查,筛查孕周为 10~13⁺6 周,筛查指标包括孕妇年龄、NT、 β -hCG 和 PAPP-A;第二组为结合胎儿 NT 的联合筛查,筛查孕周为 11~13⁺6 周,筛查指标包括孕妇年龄、NT、 β -hCG 和 PAPP-A。所

有孕妇首先测量 NT 值,再于 24 小时内抽血进行血清学指标检测。所有 NT 测量操作医生均获得英国胎儿基金会(Fetal Medical Foundation, FMF)资质,所用超声仪器包为 Phillips IU22 或 GE Professional E8。血清学筛查指标采用 time-resolved 1234 Delfia 仪器完成,PAPP-A 和 β -hCG 均采用 fluoroimmunoassay kit 试剂盒进行检测,以校正后的中位数倍数表示。唐氏风险评估采用 Lifecycle2.0 或 3.0 软件计算。所有血清学标本检测于采集后 48 小时内完成,孕妇于一周内得到筛查风险评估结果。

1.2 妊娠并发症及定义 先兆流产定义为妊娠 28 周前出现少量阴道流血和(或)下腹疼痛、宫口未开、胎膜未破、妊娠物尚未排出、子宫大小与停经周数相符者;自然流产是指妊娠在 28 周前自行终止,胎儿体重 $<1\ 000\ g$ 者(《实用妇产科学》第二版);妊娠期高血压综合征定义为妊娠 20 周以后发生的高血压、蛋白尿、浮肿,严重时出现抽搐和昏迷者(1996 年高等医药院校《妇产科学》第四版);妊娠期糖尿病定义为妊娠期发现或发生的糖耐量异常引起的高血糖,达到糖尿病诊断标准(《实用妇产科学》第二版)时可诊断妊娠期糖尿病,未达到糖尿病诊断标准者,则称为妊娠期糖耐量异常(IGT)。

1.3 病例随访 随访方式主要为电话随访和住院分娩病历随访,外院分娩的产妇主要以电话随访为主,本院分娩的产妇则主要以电话随访和病历随访为主。随访的内容包括:①有无先兆流产;②有无自

然流产;③妊娠期有无并发症(包括妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎儿宫内窘迫及胎膜早破);④分娩时间、方式及分娩孕周;⑤分娩时胎儿体重;⑥胎儿出生后有无结构畸形及智力发育障碍。

1.4 统计学方法 采用统计软件 SPSS16.0 及 Graphpad Prism 5 统计软件进行分析。出现妊娠期并发症病例与正常对照病例的 PAPP-A 中位值比较采用两样本比较 t 检验分析,受试者特征曲线(Receiver operating characteristic curve ROC)描述 PAPP-A 对不同妊娠期并发症的诊断敏感性和特异性评估,曲线下面积(Area under ROC Curve, AUC)值越大,表明诊断价值越高。计算正常对照组 PAPP-A 的 5th 及 10th 百分位数值。采用 chi-square 统计低 PAPP-A 与妊娠并发症的相关性。P 值小于 0.05 定义为统计学相关性。

2 结果

2.1 基本资料 研究期间符合条件的孕妇 7 356 例,母亲年龄 17.9~46.4 岁,平均 28.4 岁,筛查孕周 63~97 天,平均 90 天。PAPP-A 中位数值 1.1 MOM(0.05~28.7 MOM)。成功随访 5 113 例,随访率 69.5%。

2.2 随访资料 在随访成功的 5 113 例病例中,自然流产 106(2.1%)例,先兆流产 98(1.9%)例,妊高征 74(1.4%)例,妊娠期糖尿病 148(2.9%)例,妊娠期糖耐量异常 237(4.6%)例。

2.3 PAPP-A 水平与妊娠并发症的相关性

2.3.1 正常对照组 在 5 113 例随访的病例中,2 443 例(47.8%)唐氏筛查低风险,超声筛查未见结构异常,无妊娠期并发症,出生体重在正常范围,生后 3 个月随访新生儿正常。本研究中将此部分病例作为正常对照组。

2.3.2 妊娠并发症组 为发生先兆流产、自然流产、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病或妊娠期糖耐量异常的病例。

2.3.3 PAPP-A 水平在 2 组的比较 早孕期 PAPP-A 值与自然流产、妊娠期高血压综合征、妊娠期糖尿病、妊娠期糖耐量异常有统计学相关性(见图 1)。ROC 曲线分析提示低 PAPP-A 对自然流产、妊

高征和妊娠期糖尿病的阳性预测意义较大(见图 2),AUC 分别为 0.6545($P<0.0001$),0.6410($P<0.0001$)和 0.6458($P<0.0001$),而对先兆流产的阳性预测意义较小。2 443 例正常对照组 PAPP-A 中位数值为 1.215(0.01~10.20),分别计算第 5 和第 10 百分位数值,以此作为切割值对病例组进行分析,发现当 PAPP-A 值低于 5th(0.46 MOM)或 10th(0.58 MOM)时,早孕期自然流产、妊娠期糖尿病及妊娠期糖耐量异常的发生率均明显升高($P<0.01$),而对于妊高征的发生率未见显著性升高(见表 1)。

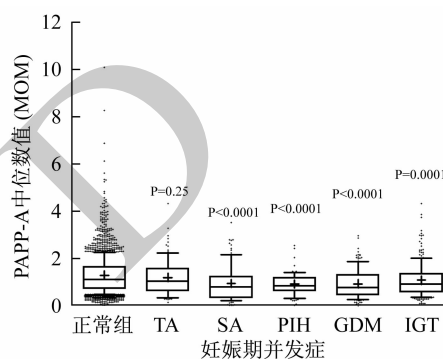


图 1 妊娠期并发症与正常对照组早孕期 PAPP-A 中位数值差异比较
注:TA-先兆流产;SA-自然流产;PIH-妊娠期高血压综合征;GDM-妊娠期糖尿病;IGT-妊娠期糖耐量异常

3 讨论

PAPP-A 由胎盘滋养层产生,主要由绒毛膜外细胞滋养层细胞产生^[5]。这种蛋白酶为一类胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合蛋白 4 及 5。PAPP-A 能够协助 IGF 从这些结合蛋白中释放出来,因此其能够和细胞受体自由结合。IGF 在滋养层细胞侵入生长的过程中起着非常重要的作用,其在胎盘血管及胎盘床形成的早期阶段扮演着重要的角色,IGF 水平降低会直接导致胎盘的功能不足,从而影响妊娠结局。因此,很多文献报道低水平的 PAPP-A 与自然流产、胎儿宫内窘迫、妊娠期高血压、及胎儿宫内死亡、早产等多种妊娠并发症有关。

为了进一步探索唐氏筛查的生化指标异常与妊娠结局的关系,本研究也报道了孕早期 PAPP-A 水平与自然流产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠

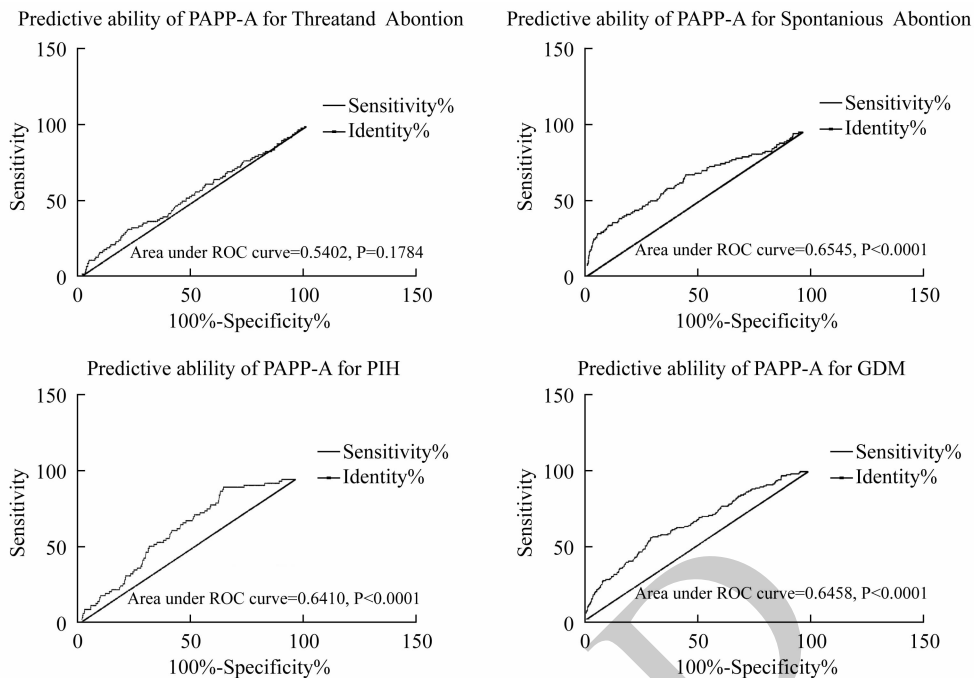


图 2 孕早期不同 PAPP-A 水平对常见妊娠并发症的筛查敏感性与特异性分析

表 1 低 PAPP-A 中位数值(小于 5th 及 10th 百分位数)妊娠期并发症发生率分析比较

	5th 百分位数值		P 值	10th 百分位数值		P 值
	PAPP-A ≤ 5th Percentile MoM(n=322)	PAPP-A > 5th Percentile MoM(n=4 789)		PAPP-A ≤ 10th Percentile MoM(n=635)	PAPP-A > 10th Percentile MoM(n=4 476)	
自然流产	9(2.98%)	36(0.75%)	0.0001	11(1.70%)	34(0.76%)	0.01
妊娠期高血压	7(2.17%)	66(1.38%)	0.24	14(2.20%)	59(1.32%)	0.08
妊娠期糖尿病	27(8.39%)	120(2.51%)	<0.0001	41(6.50%)	106(2.37%)	<0.0001
妊娠期糖尿量异常	24(7.45%)	212(4.43%)	0.01	38(11.3%)	98(2.19%)	<0.0001

期糖耐量异常等妊娠并发症发生的关系。结果发现,妊娠并发症组 PAPP-A 水平与正常对照组之间存在显著统计学差异。说明在中国南方人群中,早孕期低水平 PAPP-A 对产科临床具有指导意义,这与其他中心报道的结论相一致^[6-8]。为了更深入地探讨 PAPP-A 对妊娠期并发症筛查的灵敏性和特异性,本研究利用 ROC 曲线对不同的妊娠并发症组分别进行分析,未能找到具有诊断意义的 PAPP-A 切割值,但证实了低 PAPP-A 水平对上述妊娠并发症具有早孕期筛查的临床价值。2000 年, Ong 等^[9]研究发现,当 PAPP-A 水平低于 0.25 MOM,发生自然流产的风险显著增加(RR = 8.76, P = 0.0001)。本研究中,当 PAPP-A 低于 5th 及 10th 百分位数时,自然流产的发生率显著升高(P = 0.0001, OR = 3.796; P = 0.01, OR = 2.303),而对

于发生先兆流产的病例,未发现此统计学相关性(P = 0.25)。

在对妊高征的研究中,ROC 曲线分析提示低 PAPP-A 与其有统计学相关性(P < 0.0001),但以 5th 及 10th 百分位数值进行分组,未发现其作为筛查的能力。Yaron 等^[10]的研究发现,低水平的 PAPP-A 与发生蛋白尿的妊高征有显著相关性,但在未发生蛋白尿的病例组中,PAPP-A 水平并未发现明显降低。本研究由于样本量较少,无法进一步统计不同临床分期的妊高征与低水平 PAPP-A 的相关性,有待病例的进一步积累分析。

低 PAPP-A 与妊娠期糖尿病的相关性已有多篇文献报道^[11,12]。在本研究中,妊娠期糖尿病组的 PAPP-A 水平明显低于正常对照组(P < 0.0001),虽然 ROC 曲线分析并未找到具临床诊断意义的切

割值,但 ROC 曲线下面积仍可看到 PAPP-A 水平与妊娠期糖尿病的相关性较强($AUC=0.6458, P<0.0001$),提示 PAPP-A 可作为妊娠期糖尿病较好的早孕期筛查指标。而在对妊娠期糖耐量异常的病例分析中,同样发现低 PAPP-A 与糖耐量异常有统计学相关性,但 ROC 曲线分析结果提示其筛查价值低于妊娠期糖尿病($AUC=0.5902, P<0.0001$)。在以 5th 及 10th 百分位数值进行分组比较的结果同样提示低 PAPP-A 与妊娠期糖尿病或糖耐量异常的显著相关性。

总之,本研究发现早孕期血清学指标 PAPP-A 降低与多种妊娠期并发症存在着显著的统计学相关性。这一结果可能在临床上为更好的预防或监测妊娠期并发症提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks [J]. *Prenat Diagn*, 2011,31: 7-15.
- [2] Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, et al. Hypertensive disorders in Pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35: 662-670.
- [3] Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes [J]. *Prenat Diagn*, 2011. [Epub ahead of print]DOI:10.1002/pd.2733
- [4] Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction [J]. *Prenat Diagn*, 2009,29: 1244-1248.
- [5] Handschuh K, Guibourdenche J, Guesnon M, et al., Modulation of PAPP-A expression by PPARgamma in human first trimester trophoblast [J]. *Placenta*, 2006, 27 : 127-134.
- [6] Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008, 8: 33.
- [7] Urdzik P, Dankovcik R, Ostró A, et al. Prediction of intrauterine growth retardation using the integrated test markers [J]. *Ceska Gynekol*, 2007, 724: 268-279.
- [8] Liu SS, Lee FK, Lee JL, et al. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004,83: 1130-1134.
- [9] Ong CY, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications[J]. *BJOG*, 2000, 107: 1265-1270.
- [10] Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, et al. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22: 778-782.
- [11] Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A [J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23: 990-996.
- [12] Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2002,103:194-205.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2011-04-21)