

# 孕中期母血 PAPP-A 与 PIGF 在预测子痫前期发生的作用\*

郭进京 (渭南市妇幼保健院检验科, 陕西渭南 714000)

**摘要:**目的 通过检测孕中期(15~19周)孕妇血清(妊娠相关血浆蛋白 APAPP)与(胎盘生长因子 PIGF)的水平,评价该指标在预测孕末期子痫前期发生的作用。**方法** 采用前后测量的研究方法,选取2013年6月~2015年7月在渭南市妇幼保健院诊治的204例单胎孕妇,从孕中期一直观察至孕末期(36~40周)。其中孕末期89例诊断为子痫前期,115例为正常孕妇。分别检测其孕中期及孕末期 PAPP-A 与 PIGF 水平等指标。**结果** ①子痫前期患者,孕中期 PAPP-A 与 PIGF 水平明显低于同期正常单胎孕妇( $2.3 \mu\text{g/ml}$  vs  $4.6 \mu\text{g/ml}$ ,  $U=11.31$ ,  $P=0.017$ ;  $78 \text{ pg/ml}$  vs  $160 \text{ pg/ml}$ ,  $U=8.26$ ,  $P=0.003$ );②子痫前期患者,孕末期 PAPP-A 与 PIGF 明显低于其孕中期水平( $1.6 \mu\text{g/ml}$  vs  $2.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $U=9.41$ ,  $P=0.011$ ;  $56 \text{ pg/ml}$  vs  $78 \text{ pg/ml}$ ,  $U=6.77$ ,  $P=0.023$ );③ROC 曲线显示,孕中期 PAPP-A Cutoff 值为  $2.2 \mu\text{g/ml}$  及 PIGF Cutoff 值为  $75 \text{ pg/ml}$  时,子痫前期发生预测值特异度为 61.7%,敏感度为 87.8%,AUC 为 0.86(95%可信区间 0.83~0.91)。**结论** 孕中期(15~19周)检测 PAPP-A 与 PIGF 水平,可成为预测发生子痫前期的有用指标。

**关键词:**子痫前期;妊娠相关血浆蛋白 A;胎盘生长因子

**中图分类号:**R714.245;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)05-115-03

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.032

## Role of Maternal PAPP-A and PIGF Levels at Second Trimester in the Prediction of Preeclampsia

GUO Jin-jing (Department of Laboratory Medicine, Weinan Municipal Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Weinan 714000, China)

**Abstract:** **Objective** To determine the PAPP-A and PIGF levels in maternal serum at second trimester(15 to 19 weeks) to evaluate the role of these in the prediction of preeclampsia at last trimester. **Methods** Using premeasure postmeasure design, identified 204 singleton pregnancies within 15 to 19 weeks of gestation that followed 89 who had developed preeclampsia during 36 and 40 weeks, gestation at Weinan Municipal Maternal and Child Health Hospital at June 2013 and July 2015, 115 with normotensive pregnant. PAPP-A and PIGF concentration were determined. **Results** ①PAPP-A and PIGF levels were significantly reduced in the preeclampsia groups compared to the normotensive pregnant group at second trimester ( $2.3 \mu\text{g/ml}$  vs  $4.6 \mu\text{g/ml}$ ,  $U=11.31$ ,  $P=0.017$ ;  $78 \text{ pg/ml}$  vs  $160 \text{ pg/ml}$ ,  $U=8.26$ ,  $P=0.003$ ). ②PAPP-A and PIGF levels were significantly reduced at last trimester compared to second trimester in the preeclampsia groups ( $1.6 \mu\text{g/ml}$  vs  $2.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $U=9.41$ ,  $P=0.011$ ;  $56 \text{ pg/ml}$  vs  $78 \text{ pg/ml}$ ,  $U=6.77$ ,  $P=0.023$ ). ③Receiver operating characteristic curve analysis showed that at second trimester(at 15 to 19 weeks) a cutoff value of  $2.2 \mu\text{g/ml}$  for PAPP-A and a cutoff value of  $75 \text{ pg/ml}$  for PIGF were able to predict preeclampsia with specificity, sensitivity and area under the curve (AUC) 61.7%, 87.8%, AUC 0.86(95% CI, 0.83~0.91) respectively. **Conclusion** Measuring PAPP-A and PIGF in the second trimester(at 15 to 19 weeks) may be useful in the prediction of preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia; PAPP-A; PIGF

子痫前期为妊娠末期发生的一种复杂的多系统性的临床综合征,可引起孕妇约 10%~15% 的死亡率<sup>[1]</sup>,其明显的损害常常在孕末期出现。虽然目前关于其确切发病原因一直未明,有理论认为其潜在的病理损害可能在妊娠早期就已经发生<sup>[1]</sup>。尤其是妊娠早期血管源性发育异常为其致病的重要因素<sup>[2]</sup>。

正常妊娠过程,妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)水平及胎盘生长因子(PIGF)对孕妇胎盘血管及胎儿的发育起了重要的促进作用,它们的水平随着孕妇孕龄增加而逐渐增高<sup>[2]</sup>。有文献显示孕早期时低水平的 PAPP-A 及 PIGF 可明显增加随后

发生的子痫前期<sup>[3,4]</sup>。

在孕末期,当孕妇发生子痫前期时,体内有许多因子水平会发生改变,如 PAPP-A 及 PIGF 等。但此类患者孕中期这些因子的水平如何改变,以及对后期子痫前期发生预测有作用,目前国内鲜有报道。因此,本文拟通过检测 PAPP-A 及 PIGF 在孕中期的变化及其 Cutoff 值,来早期对预测子痫前期的发生提供依据。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 对照组:115 例,年龄  $24.5 \pm 2.2$  岁,从孕中期(15~19 周)一直观察至正常分娩,期间测量血压正常、尿蛋白定性为阴性。并经有关检

\* 作者简介:郭进京(1971-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:分子生物学,E-mail:guo20050627@126.com。

查排除糖尿病、多囊卵巢综合症等疾病。子痫前期组:89例,年龄 $23.4 \pm 3.1$ 岁,从孕中期一直观察至分娩,妊娠20周前测血压正常。妊娠20周后,在不同地点且相隔6h以上,至少2次测量,收缩压(SBP) $\geq 140$  mmHg和/或舒张压(DBP) $\geq 90$  mmHg;尿蛋白定性 $> ++$ 或尿蛋白定量 $> 300$  mg/24h。排除标准为妊娠前患慢性高血压或服用降压药、患慢性肾脏性疾病、糖尿病、多囊卵巢综合征、泌尿系感染以及结缔组织病等疾病。以上所有病例均来自于2013年6月~2015年7月在渭南市妇幼保健院妇产科接受检查及治疗的患者。

1.2 主要仪器及试剂 时间分辨荧光免疫分析仪 AutoDELFIA(perkin Elmer Finland),PAPPA检测试剂(产品批号:A098-201,perkin);PIGF检测试剂(产品批号:B055-201,perkin)。

1.3 方法 所有研究对象均需于孕中期(15~19周)及孕末期(36~40周)分别空腹采集静脉血5ml,分离血清后,采用时间分辨荧光免疫学方法检测其PAPPA及PIGF水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS16.0软件包进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间均数的比较采用 $t$ 检验。血清PIGF及PAPPA呈偏态分布,以中位数表示。两组间偏态资料采用Mann-Whitney U检验。对于孕中期及孕末期同一患者采用前后对照测量Mann-Whitney U检验。采用ROC曲线,选取多个PIGF及PAPPA Cutoff作为预测子痫前期发生的危险度,以AUC曲线下面积最大为最佳预测值。检验水准 $\alpha$ 取值0.05,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 孕中期 见表1。对照组与子痫前期组的一般资料比较,两组PIGF及PAPPA结果,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 对照组与子痫前期组在孕中期一般资料的比较

指标	对照组 ( $n=115$ )	子痫前期组 ( $n=89$ )	$t$ or U值	P值
年龄(年)	$24.5 \pm 2.2$	$23.4 \pm 3.1$	0.84	0.87
体重指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.6 \pm 1.1$	$25.7 \pm 0.9$	2.47	0.029
PAPPA( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	4.6(2.8~5.7)	2.3(1.4~3.4)	11.31	0.017
PIGF( $\text{pg}/\text{ml}$ )	160(74~208)	78(52~101)	8.26	0.003

2.2 子痫前期组孕中期与孕末期一般资料的比较 见表2。孕末期PIGF及PAPPA结果明显低于孕中期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 子痫前期组孕中期与孕末期一般资料的比较

指标	孕中期	孕末期	U值	P值
PAPPA( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2.3(1.4~3.4)	1.6(1.1~2.6)	9.41	0.023
PIGF( $\text{pg}/\text{ml}$ )	78(52~101)	56(39~88)	6.77	0.011

2.3 ROC曲线 见表3。孕中期,联合PAPPA及PIGF,预测子痫前期发生的敏感度及特异度。PAPPA Cutoff值 $2.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 及PIGF Cutoff值 $75 \text{pg}/\text{ml}$ 时预测子痫前期发生的敏感度及特异度最佳。

表3 孕中期不同水平PAPPA及PIGF预测发生子痫前期的一般资料比较

指标	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%可信区间)
PAPPA( $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $45 \text{pg}/\text{ml}$ )	46.1	82.4	0.61(0.55~0.64)
PAPPA( $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $55 \text{pg}/\text{ml}$ )	59.4	76.7	0.68(0.64~0.73)
PAPPA( $2.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $75 \text{pg}/\text{ml}$ )	87.8	61.7	0.86(0.83~0.91)
PAPPA( $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $10 \text{pg}/\text{ml}$ )	89.0	52.1	0.75(0.69~0.78)
PAPPA( $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $125 \text{pg}/\text{ml}$ )	92.2	40.9	0.67(0.64~0.72)
PAPPA( $4.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ )+PIGF( $150 \text{pg}/\text{ml}$ )	97.1	35.7	0.59(0.54~0.64)

3 讨论 子痫前期为孕妇多器官多系统性疾病,常发生于妊娠20周后。其主要特征为高血压与蛋白尿<sup>[2]</sup>。常可导致孕妇及胎儿严重的并发症。有文献报道,此类患者孕早期可发现PAPPA及PIGF水平与孕末期有明显的改变<sup>[1]</sup>,有文献报道孕早期孕妇体内PAPPA及PIGF水平变化较大<sup>[3]</sup>,因此本文选用孕中期检测此类因子水平,来评估其对预测子痫前期发生的作用。

本文结果显示,子痫前期患者,孕中期PAPPA及PIGF明显低于同期正常对照单胎孕妇,并且子痫前期患者孕中期与孕末期前后结果对照也表明,PAPPA及PIGF水平在孕末期明显低于孕中期。因此,在孕中期联合检测这些指标,可能对早期预测子痫前期的发生提供帮助。

有证据表明母体不足的胎盘血流易导致子痫前期发生<sup>[5]</sup>。正常妊娠早期,PAPPA主要由胎盘绒毛膜滋养层细胞产生,其功能主要促进胎盘血管的正常生长及发育。当其水平降低时,胎盘血管的生长及发育不良,就可导致子痫前期的发生<sup>[4]</sup>。因此,孕早期低水平的PAPPA和子痫前期的发生呈明显正相关。但在本文中发现,孕妇妊娠15~19周单独检测PAPPA,其预测子痫前期发生的敏感度仅为48.4%,特异度为36.2%。远不能达到临床预测需求。

PIGF为一种糖基化的二聚体糖蛋白,是血管内皮生长因子亚家族的成员。在正常妊娠中,亦主要由绒毛膜滋养层细胞合成,对胎盘血管的发生及生成同样起重要作用。其在孕早期分泌不足就可能导致子痫前期的发生<sup>[4]</sup>。在本文中亦表明,子痫前期患者的孕中期PIGF明显低于健康对照组。孕中期单独检测其对子痫前期的预测敏感度为54.5%,特异度为43.1%。而将孕中期PAPPA及PIGF联合采用ROC曲线进行分析,在二者敏感

度及特异度达到最佳时,其共同的敏感度为 87.8%,特异度为 61.7%。因此孕早期可采用二者合用,以提高其对子痫前期发生的预测效能。

由于本文检测量为小样本,并且检测结果也许会受到标本来源、患者年龄及体重等的影响。可能会对预测价值产生影响。因此,关于孕早期二者联合预测子痫前期的应用,还需进一步研究探讨。

#### 参考文献:

- [1] Ozdamar O, Gun I, Keskin U, et al. The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of pre-eclampsia[J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(3):568-573.
- [2] Yiniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, et al. Combi-

nation of PAPP-A, fhCG $\beta$ , AFP, PIGF, sTNFR1, and maternal characteristics in prediction of early-onset preeclampsia[J]. Clinical Medicine Insights: Reproductive Health, 2015, 9(1):13-20.

- [3] Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia[J]. Obstetrics and Gynecology International, 2014(2014):297397.
- [4] Zadeh NM, Naghshvar F, Peyvandi S, et al. PP13 and PAPP-A in the first and second trimesters: predictive factors for preeclampsia? [J]. ISRN Obstetrics and Gynecology, 2012(2012):263871.
- [5] Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? [J]. Reprod Immunol, 2013, 99(1/2):1-9.

收稿日期:2016-02-01

修回日期:2016-05-19

(上接 114 页)引流、静脉置管、手术等侵入性操作更容易造成感染,这可能与 SHA 能产生多糖黏质可导致 SHA 对光滑表面的黏附,并能抵御机体的吞噬,是毒力因子有关<sup>[4]</sup>。

本研究显示,162 株 SHA 20 种抗生素的药敏结果中 MRSH 和 MSSH 抗生素耐药率,有 7 种抗生素的耐药率均为 MRSH 明显高于 MSSH,且两者差异有统计学意义;另外 MRSH 对氨苄西林、头孢西丁、青霉素 G、红霉素的耐药率极高,都超过了 98.7%;162 株 SHA 中 MRSH 所占比为 93.8%,比国家耐药监测网报告的占比 87.3% 略高<sup>[5]</sup>,MRSH 的 MDR 发生率达 61.8%,MRSH 中 *mecA* 基因负责编码青霉素结合蛋白(PBP2a),PBP2a 占优势时,由于  $\beta$ -内酰胺类对它的亲和力低,使得 MRSH 对青霉素类、头孢菌素类(第五代头孢菌素头孢吡普和头孢洛林除外)、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、单环内酰胺类等  $\beta$ -内酰胺类药物都耐药,而且对其它种类的抗生素敏感性也降低了,如氨基糖甙类、喹诺酮类、大环内酯类也耐药。*mecA* 基因的存在和多重耐药的发生是导致 MRSH 耐药性偏高、临床治疗困难的主要原因。MRSH 和 MSSH 对利奈唑胺、万古霉素、阿米卡星的敏感率均为 100%,对夫西地酸、替考拉宁、呋喃妥因的敏感率也很高,都超过了 95.5%,这些药物可作为临床经验用药的选择品种,除此以外其他抗生素的选择用药必须参照药敏试验确定。需要特别指出的是:虽然 MRSH 和 MSSH 对利奈唑胺、万古霉素、阿米卡星、夫西地酸、替考拉宁、呋喃妥因的敏感率都很高,但两者的 MIC<sub>90</sub> 及地区平均 MIC 的差异在逐渐变大,特别是替考拉宁的 MIC 分布中有极少 MIC 为 32  $\mu\text{g/ml}$  的 MRSH 出现值得警惕。另外,从理论上讲同属氨基糖苷类的庆大霉素与阿米卡星的抗菌活性大体相当,但在本研究中对同属氨基糖苷类的庆大霉

素与阿米卡星在 152 株 MRSH 中的抗菌活性差异很大,两者的敏感率分别为 19.7% 和 100%,在阿米卡星敏感的 MRSH 中竟然有 77% 的 MRSH 对庆大霉素耐药,此原因有待进一步研究。

总之,除了加强 SHA 耐药监测及合理用药外,还应加强临床消毒、隔离、清洁制度的落实,医务人员应及时、规范洗手,尽可能减少各种侵入性操作等都十分重要。

#### 参考文献:

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement[S]. Wayne: PA. CLSI M100-S25; 64-70.
- [2] 陈迎晓,朱碧红,张磊,等.溶血葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(23):5753-5754.  
Chen YX, Zhu BH, Zhang L, et al. Study of clinical distribution and drug resistance of *Staphylococcus haemolyticus*[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(23):5753-5754.
- [3] 李春晖,吴安华. MDR, XDR, PDR 多重耐药菌暂行标准定义—国际专家建议[J].中国感染控制杂志,2014,13(1):62-64.  
Li CH, Wu AH. MDR, XDR, PDR provisional standards define multi-resistant bacteria—the international expert advice[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2014, 13(1):62-64.
- [4] 樊海燕,马列婷.溶血葡萄球菌的临床分布特点及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(11):1540-1541.  
Fan HY, Ma LT. Drug resistance and clinical distribution of *Staphylococcus haemolyticus*[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(11):1540-1541.
- [5] 肖永红,沈萍,魏泽庆,等. Mohnarín 2011 年度全国细菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2012,22(22):4946-4952.  
Xiao YH, Shen P, Wei ZQ, et al. Mohnarín report of 2011: monitoring of bacterial resistance in China[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2012, 22(22):4946-4952.

收稿日期:2016-07-23

修回日期:2016-08-30