

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.033>

预测胎盘植入的相关因子

李捷 综述 杨海澜 审校

(山西医科大学第一医院产科, 太原 030001)

[摘要] 胎盘植入是产科危急重症之一, 近年来, 其发生率呈逐年上升趋势, 为孕妇及其家庭带来巨大的心理和经济压力, 引起社会广泛关注。临床上结合病史, 借助彩超检查及磁共振可以明确胎盘植入的范围及深度, 联合诊断价值更高, 临床应用比较广泛。随着分子生物学的发展, 预测胎盘植入的血清学指标也渐渐用于临床。

[关键词] 胎盘植入; 母血清标志物; 诊断

Predicting factors associated with placental accreta

LI Jie, YANG Hailan

(Department of Obstetrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Placenta accreta is one of the critical and severe obstetric diseases. In recent years, the incidence of placenta implantation has been increasing year by year, bringing great psychological and economic pressure to pregnant women and their families, which has aroused widespread concern in the society. In clinical practice, the scope and depth of placental implantation can be determined by color doppler ultrasound and magnetic resonance imaging combined with medical history. The combined diagnosis has higher value and is widely used in clinical practice. With the development of molecular biology, the serological indexes to predict placental implantation are gradually used in clinical practice.

Keywords placenta accreta; maternal serum markers; diagnosis

胎盘植入是产科危急重症之一, 近年来, 其发生率呈逐年上升趋势, 越来越引起社会的关注。其并发症包括严重产后出血、低血容量性休克、产褥感染、盆腔器官损伤、子宫丢失等, 会彻底剥夺孕妇的生育能力, 甚至带来更严重的不良妊娠结局, 远期并发症包括席汉氏综合征等, 为孕妇及其家庭带来巨大的心理和经济压力。按

绒毛与肌层关系, 分为胎盘粘连、胎盘植入及穿透性胎盘植入。胎盘植入的发病机制与子宫蜕膜缺失、子宫螺旋动脉重铸异常及滋养细胞异常侵袭力增强有关, 瘢痕子宫及前置胎盘是影响胎盘植入的最直接因素, 高龄化妊娠, 人工流产、引产及辅助生殖受孕都增加了胎盘植入的发生率。临床上结合病史, 借助彩超检查及磁共振可以明

收稿日期(Date of reception): 2019-03-27

通信作者(Corresponding author): 杨海澜, Email: yanghailan65@163.com

基金项目(Foundation item): 山西省回国留学人员科研资助项目(2017-115)。This work was supported by the Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (2017-115).

确胎盘植入的范围及深度, 联合诊断价值更高, 临床应用比较广泛。随着分子生物学的发展, 预测胎盘植入的血清学指标也渐渐用于临床。

1 甲胎蛋白与 β -人绒毛膜促性腺激素

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是由胚胎肝细胞及卵黄囊合成的一种糖蛋白, 通常应用放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)或ELISA检测, 血清正常参考范围 $<20 \mu\text{g/L}$ 。妊娠早期由卵黄囊合成, 妊娠6周后由胎儿肝脏合成, 在孕中期达到稳定期, 产后2周内恢复至正常水平^[1]。胎儿AFP产生于羊水, 透过母胎屏障到达母体血液。人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)是一种糖蛋白激素, 由 α 及 β 亚单位组成, 主要由妊娠滋养细胞产生, 而血清中游离 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)在妊娠中期检出率高, 稳定性更好^[2]。

Sharony等^[3]通过对166孕妇(妊娠合并症共24例, 正常孕妇142例)羊水穿刺及血清AFP进行统计, 发现血清甲胎蛋白水平与羊水中AFP水平的比值在一定程度上预测胎盘屏障功能, 比单独血清甲胎蛋白水平能更好地预测妊娠并发症, 包括胎儿生长受限、胎盘异常及子痫前期。

孕期母体内AFP水平升高可能与胎儿畸形有关, 包括无脑儿、先兆流产、胎儿窒息等, 在胎盘形态异常时(包括胎盘血池), 血清AFP水平也会明显升高。国内学者^[4]指出, 在排除胎儿畸形、胎盘形态异常时, 孕晚期孕妇血清AFP水平超过 299.6 ng/mL 时应高度怀疑凶险性前置胎盘合并胎盘植入。

β -HCG能反映滋养细胞活性, 其值越高, 表明滋养细胞活性越高。吴晓兰等^[5]对8例胎盘植入患者分娩前及分娩后不同时期的血清 β -HCG进行测定, 发现胎盘植入、穿透性胎盘植入组在分娩前、分娩后第1天、1周的血HCG值明显高于胎盘粘连组, 且降至正常水平时间长, 子宫切除率高。虽然该研究样本量少, 但其提出的观点为下一步大样本研究提供研究方向。

单独血清AFP^[1,6-7]或 β -HCG^[6]检测对预测胎盘植入价值较低, 往往需要进行联合检测, 或结合影像学。李琴等^[8]研究表明: 胎盘植入组孕妇孕中期 f - β HCG MOM, AFP MOM均高于非植入组, 预测胎盘植入的 f - β HCG MOM, AFP MOM临界值分别为1.50和1.07, ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.882(95%CI: 0.78~0.99,

$P<0.001$)和0.927(95%CI: 0.86~1.00, $P<0.001$), 灵敏度及特异度分别为76.47%及94.12%, 92.11%及78.95%。以2项指标乘积作为预测指标时以1.69为临界值, AUC为0.967(95%CI: 0.919~1.000), 灵敏度94.12%, 特异度92.11%, 预测价值优于单项指标。联合检测时特异度可达100%。

妊娠晚期超声联合AFP测定预测胎盘植入的诊断价值更高^[1,7], AUC为0.828~0.90, 高于AFP及超声单项检测, AUC分别为0.65~0.659及0.714~0.78; 二者联合诊断的灵敏度、特异度、符合率及阴性预测值均高于单项指标, 可以降低误诊率及漏诊率。超声同时联合AFP及 β -HCG诊断胎盘植入的灵敏度及特异度可达86%及87%, 均高于单项指标, 可作为筛查手段^[6]。血清HCG及AFP联合MRI可同时对胎盘植入类型进行预测, 更好地指导临床^[9]。

2 妊娠相关血浆蛋白 A

妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)是由合体滋养层细胞和蜕膜细胞合成的, 经分泌入血, 妊娠4~6周即可在血清中测出, 随孕周增加而增长, 一般于分娩后6周内消失^[2]。

Thompson等^[10]对172例孕妇进行前瞻性研究, 17例分娩前诊断为胎盘植入, 通过对妊娠早期孕妇血清PAPP-A的检测, 发现胎盘植入孕妇中PAPP-A MOM为1.22, 而正常对照组及非植入组分别为1.01与1.05, 植入组的矫正值明显升高, 且其值的高低与分娩时切除子宫呈正相关。

Desai等^[11]发现: 植入组、非植入组孕妇血清PAPP-A浓度分别为1.68 MOM及0.98 MOM, 同孕龄正常妊娠女性的血PAPP-A浓度为1.0 MOM($P=0.002$), 因此, 血清PAPP-A浓度对判断胎盘植入有参考价值。

3 肌酸激酶

肌酸激酶(CK)在人体肌肉、心脏等各个器官的细胞质内均存在, 参与ATP合成、转运, 辅助完成肌肉收缩等生理活动。子宫肌层内同样含有CK, 当各种原因引起子宫肌层受损时, CK进入血液, 使得血清CK值升高。

蔡蕊^[12]的研究表明: 19例凶险性前置胎盘伴植入孕妇血清CK值为 $(97.13 \pm 18.36) \text{ U/L}$, 33例非植入组CK值为 $(68.46 \pm 9.23) \text{ U/L}$, 30例正常

组为 (65.37 ± 13.12) U/L, 三组相比, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 胎盘植入与非胎盘植入及正常组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明胎盘植入患者因滋养细胞侵入子宫肌层, 引起子宫肌层受损, 故血清CK的检测对预测胎盘植入有意义。而单一CK水平的检测诊断胎盘植入的AUC为0.636(95%CI: 0.508~0.763, $P < 0.05$), 敏感度为78.10%, 特异度仅为58.3%; 联合超声的准确度提高至88.75%, 敏感度、特异度及阴性预测值均高于单项检测, 且与病理诊断一致性极好(Kappa=0.815)^[13]。这一结论与葛桂霞等^[14]的研究结果一致。

有学者^[1]认为血清CK水平对诊断胎盘植入无意义, 可能与样本量少有关。也有学者^[12]发现联合AFP及CK检测诊断胎盘植入的灵敏度(84.21% vs 47.37%, 73.68%)及准确率(80.77% vs 75.00%, 78.85%)均明显高于单一项, 同时联合超声或MRI诊断胎盘植入的灵敏度及准确率均在90%以上^[15-17], 对产前诊断胎盘植入有重要意义。

胎盘植入患者血清AFP, HCG及CK水平均高于非植入患者^[18], 为临床上诊断胎盘植入提供实验室指标, 而对其诊断的准确率及联合诊断优势仍需进一步研究。

4 胎儿游离DNA

胎儿与母体之间存在天然屏障, 并通过该屏障进行物质交换, 二者之间血流相互独立。当母胎屏障因胎盘植入及母体免疫系统遭到破坏时, 胎儿细胞可经缺陷处进入母体循环, 引起母体中胎儿成分指标的异常增高。有研究^[19]指出: 相对于正常孕妇, 植入孕产妇的血游离胎儿DNA含量明显增高, 该指标在产前诊断胎盘植入有参考价值。

胎盘滋养叶细胞被破坏程度越大, 血清胎儿游离DNA的浓度越高, 因相关研究样本量少, 其是否可以用来预测胎盘粘连需要进一步研究^[11,20]。

5 胎盘游离mRNA

2003年, Ng等^[21]首先报道了母血中分离出胎盘游离mRNA, 并证实其来源于胎盘, 稳定性高, 依据其浓度可评估胎盘异常情况。胎盘mRNA包括人胎盘生乳素mRNA, 人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位mRNA及促肾上腺皮质激素释放激素mRNA。在一项包含110名孕妇的研究^[22]中, 对胎盘植入、非

胎盘植入孕妇及正常孕妇在妊娠中晚期(28~32周)进行RNA检测, 发现植入孕妇的血液指标较其他两组指标明显升高, 且与子宫切除率呈正相关, 其诊断植入的特异度为61.5%, 敏感度达100%。该研究结果可以为临床诊疗提供明确的依据。结合其他影像学检测手段及病史, 在孕妇血清mRNA升高时更应提高警惕, 做好分娩前准备工作。

6 血管内皮生长因子类及色素上皮衍生因子类

VEGF可促进新生血管生成, 维持血管壁的完整性及通透性^[23]。其与受体的表达在胎盘蜕膜形成时起重要作用。在此过程中, 若VEGF, PLGF, sFlt-1三者失衡, 可能引起胎盘植入的发生, 该结论在Wehrum等^[24]的研究中得以证实。但三者反映的是母体血清中的浓度, 不能代表胎盘局部的浓度, 可能与现有技术水平有关, 需要进一步研究证明其关系。

PEDF是目前已知的最强的血管生成抑制因子^[23], 同血管内皮生长因子作用机制相反, 同样参与胎盘植入过程。与血管内皮生长因子的结论相似, 孕妇外周血的浓度不能为胎盘植入提供明确的诊断依据, 同样需要进一步研究。

7 分子生物学水平

与胎盘侵袭性相关的微小RNA(包括miR-20a表达水平的增高, miR-34a表达的下降), Cripto-1、双链蛋白多糖、人类软骨糖蛋白39的高表达, 抑制双链蛋白多糖作用的核心蛋白聚糖及上皮钙黏蛋白的低表达等均与胎盘植入的发生发展有密切关系。随着对胎盘植入的发病机制的研究, 分子生物学水平更多因子的发现, 有望为临床诊断提供依据, 但仍需大样本研究证实^[25]。

8 结语

综上所述, 与胎盘植入有关的血清学水平及分子生物学指标可为临床诊断提供思路。而单一血清学指标对预测胎盘植入有局限性, 且研究结果各不相同。目前国内大多数研究均为小样本回顾性病例分析, 国内外并无统一的血清诊断学标准, 各指标之间及其联合诊断价值也无相关系统对比研究。我们下一步可以对已有研究结果进行系统性评价, 得出客观、准确的结果; 建议进行

更大样本量或多中心前瞻性随机对照试验研究、证实, 为临床诊治胎盘植入提供理论依据。

参考文献

1. 金日男, 许红雁, 钟永红, 等. 血清甲胎蛋白联合彩色超声检查在胎盘植入产前诊断中的价值[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(8): 611-613.
JIN Rinan, XU Hongyan, ZHONG Yonghong, et al. The value of serum alpha-fetoprotein combined with color ultrasound in prenatal diagnosis of placenta accreta[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2016, 25(8): 611-613.
2. 左琴, 黄淑晖, 刘淮. 预测胎盘植入血清学指标研究进展[J]. 江西医药, 2014, 49(8): 781-784.
ZUO Qin, HUANG Shuhui, LIU Huai. Prediction of serological parameters of placenta accreta[J]. Jiangxi Medical Journal, 2014, 49(8): 781-784.
3. Sharony R, Dayan D, Kidron D, et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications?[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(4): 767-70.
4. 雷晓真, 黄淑晖, 郑九生, 等. 超声联合甲胎蛋白检测预测凶险型前置胎盘合并胎盘植入的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 2940-2943.
LEI Xiaozhen, HUANG Shuhui, ZHENG Jiusheng, et al. Ultrasound combined with alpha-fetoprotein of the predictive of pernicious placenta previa with placenta accreta[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(18): 2940-2943.
5. 吴晓兰, 郑高明. 血HCG检测联合超声检查对凶险型前置胎盘植入类型的预测价值[J]. 当代医学, 2018, 24(5): 59-61.
WU Xiaolan, ZHENG Gaoming. Blood HCG detection combined with ultrasound examination of the predictive value of placenta previa implanted type[J]. Contemporary Medicine, 2018, 24(5): 59-61.
6. 彭海燕. 多普勒超声甲胎蛋白与人绒毛膜促性腺激素对前置胎盘植入预测作用分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(6): 638-640.
PENG Haiyan. Effects of doppler ultrasound, alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin on prediction of placenta previa accreta[J]. Shanxi Medical Journal, 2017, 46(6): 638-640.
7. 倪雪梅, 赖微, 朱巧英, 等. 彩超联合甲胎蛋白在孕晚期预测凶险型前置胎盘合并胎盘植入的应用分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(8): 53-56.
NI Xuemei, LAI Wei, ZHU Qiaoying, et al. Application of color Doppler ultrasonography combined with alpha fetal protein in prediction of placenta previa complicated with placenta accrete in the third trimester[J]. Chinese Journal Of Family Planning & Gynecotokology, 2017, 9(8): 53-56.
8. 李琴, 何莲芝. 血清学指标预测前置胎盘并发胎盘植入的价值[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(2): 164-167.
LI Qin, HE Lianzhi. Clinical value of maternal serum markers in predicting placenta praevia complicated with placenta implantation[J]. Acta Academiae Medicinae Wannan, 2018, 37(2): 164-167.
9. 李萍, 翟俊英, 李宛玲. 血清HCG、AFP水平联合MRI在前置胎盘植入及其分类诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(2): 84-86.
LI Ping, ZHAI Junying, LI Wanling. Application of levels of serum HCG and AFP combined with MRI in implantation and classification diagnosis of placenta previa[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2019, 17(2): 84-86.
10. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, et al. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation[J]. BJOG, 2015, 122(10): 1370-1376.
11. Desai N, Krantz D, Roman A, et al. Elevated first trimester PAPP-a is associated with increased risk of placenta accreta[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(2): 159-162.
12. 蔡蕊. 血清甲胎蛋白与肌酸激酶联合检测在凶险型前置胎盘早期诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(9): 1969-1972.
CAI Rui. Application value of combined detection of serum alpha-fetoprotein combined with creatine kinase in early diagnosis of pernicious placenta previa[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(9): 1969-1972.
13. 吴海燕, 毕红, 曹森杨. 产前肌酸激酶检测辅助B超检查在胎盘植入诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4996-4999.
WU Haiyan, BI Hong, CAO Senyang. The value of creatine kinase test and B ultrasound in prenatal to diagnosis of placenta in creta[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(21): 4996-4999.
14. 葛桂霞, 胡晓阳, 于海燕. 彩超联合肌酸激酶检测在凶险型前置胎盘伴胎盘植入产前诊断中的价值[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(4): 605-607.
GE Guixia, HU Xiaoyang, YU Haiyan. The value of color ultrasound combined with creatine kinase in prenatal diagnosis of pernicious placenta previa with placenta accreta[J]. Journal of Chinese Physician, 2019, 21(4): 605-607.
15. 吴华臣, 李丽华, 刘燕君, 等. 彩色多普勒超声检查联合AFP、CK监测对产前胎盘植入诊断的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24): 2673-2676.
WU Huachen, LI Lihua, LIU Yanjun, et al. Study on the value of color ultrasound combined with AFP and CK monitoring in prenatal placental implantation[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(24): 2673-2676.
16. 李远. CDFI联合血清AFP、CK水平检测在胎盘植入产前诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(8): 1452-1453.

- LI Yuan. The value of CDFI combined with serum AFP and CK in prenatal diagnosis of placenta accreta[J]. Henan Medical Research, 2018, 27(8): 1452-1453.
17. 刘彬, 高素娟, 张娜, 等. 核磁共振结合血清甲胎蛋白、肌酸激酶水平诊断凶险型前置胎盘合并胎盘植入的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(6): 1409-1412.
- LIU Bin, GAO Sujuan, ZHANG Na, et al. Value of MRI combined with serum AFP and CK in diagnosis of pernicious placenta previa complicated with placental implantation[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(6): 1409-1412.
18. 杨琳, 李慧敏, 朱艳, 等. 血清Eph-A5、AFP、hCG及CK水平在前置胎盘患者中的变化及其意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(7): 898-901.
- YANG Lin, LI Huimin, ZHU Yan, et al. Changes and significance of serum Eph-A5, AFP, hCG and CK in patients with placenta previa[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2018, 29(7): 898-901.
19. 王凯, 管陈安, 王新萍, 等. 胎盘植入的产前诊断及保守治疗现状[J]. 现代实用医学, 2014, 26(11): 1462-1464.
- WANG Kai, GUAN Chen'an, WANG Xinping, et al. Current status of prenatal diagnosis and conservative treatment of placenta accreta[J]. Modern Practical Medicine, 2014, 26(11): 1462-1464.
20. 汤冬玲. 母体循环胎儿DNA的生物学特点与前置胎盘的关联研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(6): 58-59.
- TANG Dongling. The detection of fetal DNA in maternal plasma and its relation with placenta previa[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2016, 24(6): 58-59.
21. Ng EK, Tsui NB, Lau TK, et al. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(8): 4748-4753.
22. Kawashima A, Sekizawa A, Ventura W, et al. Increased levels of cell-free human placental lactogen mRNA at 28-32 gestational weeks in plasma of pregnant women with placenta previa and invasive placenta[J]. Reprod Sci, 2014, 21(2): 215-220.
23. 朱晓童, 蒋敏, 孔祥. 母体血清学指标预测前置胎盘合并胎盘植入研究现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(4): 477-482.
- ZHU Xiaotong, JIANG Min, KONG Xiang. Research progress on maternal serum markers in predicting placenta previa complicated with placenta accreta[J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics. Electronic Edition, 2018, 14(4): 477-482.
24. Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(5): 411.e1-411.e11.
25. 顾盛奕, 金敏菲, 花晓琳. 胎盘植入相关因子的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4): 365-369.
- GU Shengyi, JIN Minfei, HUA Xiaolin. Research progress on placenta accreta related factors[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2018, 45(4): 365-369.

本文引用: 李捷, 杨海澜. 预测胎盘植入的相关因子[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 194-198. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.033

Cite this article as: LI Jie, YANG Hailan. Predicting factors associated with placental accreta[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 194-198. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.033