

431;239-243.

[16] 高霞,刘姝尧,雷晓燕,等. 甘肃省某贫困地区 3662 例儿童尿常规筛查结果分析[J]. 山东医药,2017,57(46):20-23.

[17] 杨平,陈晓云,张明. 2011—2013 年泰安市中小學生尿液筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(21):3602-3604.

[18] HATTORI M, SAKO M, KANEKO T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006—2011[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 933-938.

[19] YAMAGATA K, TAKAHASHI H, SUZUKI S, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 433-443.

[20] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S46-S75.

(收稿日期:2018-08-12 修回日期:2018-10-25)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.02.044

母体外周血胎盘标记物对胎儿生长受限的诊断/预测价值

廖 杰 综述,谭红艳 审核

(重庆市奉节县人民医院妇产科 404600)

关键词:胎儿生长受限; 标记物; 诊断

中图法分类号:R714.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0272-04

胎儿生长受限(FGR)指胎儿在各种病理因素的影响下,未达到其遗传生长潜能,表现为胎儿体质量低于同孕龄体质量的第 10 百分位数或低于同孕龄平均体质量 2 个标准差^[1]。FGR 在妊娠中的发生率为 5%~10%,可导致围生期胎儿发病率和死亡风险增加,并可能对出生后的生长发育产生不良影响,甚至和成年期发生的慢性疾病,如心血管疾病、糖尿病和肥胖等具有相关性^[2-3]。

目前,临床上主要通过超声监测胎儿生长指标,计算预测胎儿体质量(EFW)来诊断 FGR,但该方法诊断 FGR 的准确性差。因在 EFW 小于同孕龄体质量的第 10 百分位数的胎儿中,多达 70%是小于胎龄儿,其 EFW 偏低是由体质性因素所致,如女性胎儿或母亲种族、产次、体质量指数^[4]。与 FGR 不同,小于胎龄儿虽体质量低于正常,但健康状况良好。

胎盘介于母体与胎儿之间,对维持妊娠和胎儿生长发育具有重要作用。胎盘功能不全被认为是 FGR 的最主要病因,故将胎盘功能不全的标记物或联合胎儿生长指标用于诊断/预测 FGR,可能具有良好的诊断效能。由于胎盘与母体血直接接触,胎盘细胞及其代谢产物,包括蛋白质、DNA、RNA 和细胞外囊泡等,能通过各种途径进入母体血循环,从而可能成为反映胎盘功能的外周血胎盘标记物。近年来,国内外文献报道了通过测定母体外周血胎盘标记物水平来诊断/预测胎儿生长受限,本文就此进行综述。

1 蛋白质标记物

1.1 胎盘生长因子(PLGF)和可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1) PLGF 是血管内皮生长因子家族的成员之一,在胎盘的血管生成中发挥重要作用。sFlt-

1 作为抗血管生成因子,由包括胎盘在内的多种组织分泌,能拮抗血管内皮生长因子和 PLGF 的活性,从而导致血管内皮功能紊乱。文献报道了 FGR 患者的母体外周血 PLGF 水平低于正常对照,sFlt-1 水平高于正常对照,提示 PLGF 和 sFlt-1 可能成为 FGR 的标记物^[5-6]。

一项纳入 213 例孕 20~41⁺⁶周疑诊为 FGR 患者的多中心研究发现,在 94 例低 PLGF 水平(<同孕龄母体外周血 PLGF 水平的第 5 百分位数)的患者中,55 例(58.5%)在分娩后经病理学检查诊断为胎盘因素 FGR;低 PLGF 水平对预测胎盘因素 FGR 的灵敏度、特异度分别为 98.2%(95%CI:90.5~99.9)、75.1%(95%CI:67.6~81.7),阴性预测值、阳性预测值分别为 99.2%(95%CI:95.4~99.9)、58.5%(95%CI:47.9~68.6),受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.96(95%CI:0.93~0.98)^[7]。MIRANDA 等^[8]进行的前瞻性巢式病例对照研究,纳入 1 590 例孕 32~36 周的单胎妊娠孕妇。该研究将“出生体质量<第 10 百分位数,且孕期 EFW<第 10 百分位数,以及大脑-胎盘血流比<第 5 百分位数和(或)子宫动脉搏动指数(UtA-PI)>第 95 百分位数;或出生体质量<第 3 百分位数”判定为 FGR。包括母体特征、EFW、UtA-PI、PLGF 和雌三醇的联合筛查模型对 FGR 的检出率为 77%,假阳性率 10%,AUC 为 0.92(95%CI:0.88~0.95);而在相同假阳性率时,单用 EFW 对 FGR 的检出率仅 64%,AUC 为 0.86(95%CI:0.81~0.91),差异有统计学意义。研究结果提示,与单用 EFW 筛查 FGR 相比,纳入胎盘标记物的多因素预测模型能提高孕 32~36 周 FGR 的检出率^[8]。

CROVETTO 等^[9]进行的前瞻性队列研究纳入孕 8~13⁺周的 9 150 例单胎妊娠孕妇,随访包括母体特征、平均动脉压、UtA-PI、PLGF 和 sFlt-1 的预测模型对早发型 FGR(分娩孕周<34 周)和晚发型 FGR(分娩孕周≥34 周)的检出率。研究将 FGR 定义为:EFW<第 10 百分位数并在分娩后得到证实,以及大脑-胎盘血流比和(或)子宫动脉血流异常;或出生体质量<第 3 百分位数。经该标准诊断的早发型 FGR、晚发型 FGR 分别为 59 例(0.6%)和 403 例(4.4%)。预测模型对早发型 FGR 的检出率为 86.4%,假阳性率 10%,AUC 为 0.93(95%CI:0.87~0.98);对晚发型 FGR 的检出率为 65.8%,假阳性率 10%,AUC 为 0.76(95%CI:0.73~0.80)。该预测模型的优势在于对早发型 FGR 的筛查,而早发型 FGR 恰恰是生长受限的最严重类型,并可以通过给予阿司匹林在某种程度上预防其发生。

1.2 胰岛素样生长因子结合蛋白 4(IGFBP-4)和妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A) IGFBP-4 是胰岛素样生长因子的关键调节分子,而 PAPP-A 作为 IGFBP-4 的蛋白酶,能增加胰岛素样生长因子的生物利用度,刺激其介导的细胞生长。

QIU 等^[10]的前瞻性研究在孕早期抽取孕妇血液用于检测 IGFBP-4 和 PAPP-A 水平,最终纳入 36 例 FGR 患者(出生体质量<第 5 百分位数)和 36 例分娩正常体质量胎儿的对照(出生体质量>第 10 百分位数且<第 90 百分位数)进行统计学分析,发现孕早期母体血循环 IGFBP-4 水平增加与 FGR 发生具有相关性(OR:22,95%CI:2.7~181.0),但 PAPP-A 水平在 FGR 组和对照组间没有差异。SOTIRIADIS 等^[11]的回顾性研究纳入 3 520 例单胎妊娠孕妇,其中,109 例诊断为晚发型 FGR。晚发型 FGR 定义:孕周≥32 周,EFW 或出生体质量<第 3 百分位数,或者 EFW<第 10 百分位数且 UtA-PI>第 95 百分位数或大脑-胎盘血流比<第 5 百分位数。研究发现,晚发型 FGR 患者的孕早期血 PAPP-A 水平明显低于非 FGR 患者($P<0.01$);结合孕早期和孕中期筛查指标,包括是否辅助生殖、孕期吸烟史、孕早期 PAPP-A 及孕中期 EFW、胎儿头围-腹围比和 UtA-PI,对晚发型 FGR 的检出率为 59.6%,假阳性率 10%,AUC 为 0.86(95%CI:0.82~0.89)。国内学者报道,FGR 患者(出生体质量<第 10 百分位数或<平均体质量的 2 个标准差)的孕早期血 PAPP-A 水平低于正常对照($P=0.035$),孕 11~13⁺周母体血 PAPP-A 联合 UtA-PI 对 FGR 的检出率为 81.6%,AUC 为 0.79^[12]。

1.3 其他蛋白质标记物 FGR 患者的血可溶性内皮糖蛋白(sENG)水平明显高于正常对照($P=0.02$),且和子宫动脉血流异常具有相关性;解整合素-金属蛋白酶 12(ADAM-12)和血管生成素-2(ANGI-2)水平低于正常对照($P<0.01$),但前者在两组间的差异无统

计学意义($P=0.059$)^[13]。另有文献报道,FGR 组孕早期血 sENG 水平显著高于正常组($P<0.05$),sENG 预测 FGR 的灵敏度、特异度分别为 80%和 87%,AUC 为 0.85^[14];FGR 患者孕晚期 ANGI-1、ANGI-2 水平分别高于和低于正常对照,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 ANGI-1/ANGI-2 比值与新生儿体质量呈负相关($r=-0.78,P<0.05$)^[15]。

YU 等^[16]研究发现,FGR 患者的孕早期血 ADAM 12 水平低于正常对照($P<0.05$);结合孕早期 PAPP-A、ADAM 12 和孕中期子宫动脉血流对 FGR(出生体质量<第 5 百分位数)的检出率为 68%,假阳性率 10%,AUC 为 0.80(95%CI:0.73~0.87)。文献报道,早发型重度 FGR 的母体血瘦素水平高达正常妊娠的 2 倍,但该指标对晚发型 FGR 的预测没有价值^[17]。孕周>37 周的 FGR 患者的母体血循环血管内皮生长因子(VEGF)水平明显低于正常对照($P<0.05$)^[18]。同型半胱氨酸(HCY)水平明显高于正常对照组($P<0.05$)且和胎儿出生体质量呈负相关($r=-0.362,P=0.029$)^[19]。

2 RNA 标记物

与用于无创产前检测中筛查胎儿异倍体的母体血循环胎儿 DNA 相似,循环胎盘 RNA(cpRNA)也能在母体血中检测出^[20]。研究发现,早产的重度 FGR(<34 周的医源性早产,出生体质量<第 10 百分位数且有大脑-胎盘血流不足的证据)在孕 28 周的母体血循环胎盘生长激素(PGH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、IGF-2、IGF 受体和 IGF 结合蛋白 mRNA 水平较对照增加($P<0.05$),而 ADAM-12 mRNA 水平较对照降低($P<0.05$);在孕 28 周生长正常,孕 28~36 周 EFW 逐渐下降且足月分娩的 FGR(出生体质量<第 10 百分位数)中,孕 28 周的母体血 PGH、IGF-2 和 IGF 结合蛋白 2 mRNA 水平较对照增加($P<0.05$),提示检测前述母体血 mRNA 水平有助于预测足月分娩的 FGR^[21]。

WHITEHEAD 等^[22]运用基因芯片技术分析晚发型 FGR(分娩孕周>36⁺周且出生体质量<第 5 百分位数)和同孕龄正常对照(出生体质量>第 20 百分位数且<第 95 百分位数)孕 26~30 周时的胎盘转录体,即胎盘中高表达的 mRNA 在外周血循环的水平,发现 37 个 mRNA 在两组间呈差异表达,其中 7 个经 PCR 验证具有明显差异($P<0.05$)。该研究还发现,活化转录因子-3(ATF-3)mRNA 是最有前景的单个标记物并与 FGR 的严重度具有相关性,重度 FGR 定义为出生体质量<第 3 百分位数;联合 ATF-3、肾上腺髓质素(ADM)、速激肽-3(TAC-3)、IGF-1 预测晚发型 FGR 的 AUC 为 0.78(95%CI:0.67~0.88),预测晚发型重度 FGR 的 AUC 为 0.88(95%CI:0.80~0.97),灵敏度、特异度分别为 79%、88%^[22]。

研究发现,FGR(EFW<第 10 百分位数伴脐动脉

或胎儿大脑中动脉血流异常或羊水减少)的母体血循环小RNA(miR)与正常对照呈差异化表达,miR-100-5p、miR-125b-5p、miR-199a-5p、miR-17-5p、miR-146a-5p、miR-221-3p和miR-574-3p的表达水平均下调^[23]。国内学者报道,孕足月FGR(出生体质量<2500g或<第10百分位数或<同孕龄平均体质量的2个标准差)的母体血循环miRNA-210水平较对照明显增加($P<0.01$),提示miRNA-210可能与FGR的发生具有相关性,并可能作为FGR的潜在标志物^[24]。

3 DNA 标记物

ERSHOVA等^[25]对孕30~41周的FGR患者和正常妊娠者的母体外周血循环游离DNA(cfDNA)和脱氧核糖核酸酶I(DNase I)进行检测,发现cfDNA水平在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$),FGR组的DNase I活性显著高于对照组($P<0.01$);研究者指出,由于DNase I活性增加导致cfDNA清除加快,母体外周血cfDNA不能作为反映妊娠期细胞死亡的可靠标记物。RAFAELI-YEHUDAI等^[26]的研究也发现FGR患者(EFW<第10百分位数)的母体外周血cfDNA水平和正常妊娠者无差异($P=0.54$)。文献报道,后期发展为早发型FGR的低危孕妇的孕早期母体血胎儿cfDNA比例较对照组低;由于母体质量会对检测结果和FGR的发生造成影响,在临床应用时根据母体质量调整后的胎儿cfDNA比例可能具有更好的预测价值^[27]。

4 细胞和外泌体

项晶等^[28]报道,FGR孕妇的外周血内皮祖细胞数量较对照组减少($P<0.05$),细胞黏附和增殖功能也相对降低,内皮祖细胞数量及功能可作为评价FGR患者预后的标记物。MIRANDA等^[29]进行的研究发现,FGR患者外周血循环胎盘来源的外泌体水平和正常对照没有差异($P>0.05$),但胎盘来源的外泌体/总外泌体比值与出生体质量呈正相关[$r=0.77(95\%CI:0.57\sim0.89)$, $P=0.0001$],且该比值在FGR组明显降低($P<0.01$)。

5 小 结

由于FGR的常规诊断方法准确性差,近年来,国内外学者致力于从母体外周血中寻找具有良好诊断效能的标记物。研究证实,PLGF作为研究最广泛的胎盘标记物,无论单用还是和其他指标联用,对诊断/预测FGR具有良好的灵敏度和AUC,从而提高FGR的检出率或预测FGR发生的准确性,使产科医生能尽早进行干预,降低围生儿发病率和死亡风险。文献报道,在高危孕妇中,妊娠16周前给予阿司匹林能有效预防FGR的发生^[30]。

除PLGF外,其他蛋白质标记物和RNA标记物的诊断效能需大样本、多中心的临床诊断性研究加以明确。因DNase I的影响,母体外周血cfDNA不能

作为FGR的标记物,但母体血胎儿cfDNA比例有望成为胎盘功能的标记物。

关于细胞和外泌体标记物的文献报道较少。研究发现,外泌体通过进入血液循环到达远处的靶器官或组织,与靶细胞发生细胞通讯,从而快速调控靶细胞内的信号通路^[31]。目前,国外学者已从母体外周血胎盘外泌体中筛选出特异miRNA作为子痫前期的标记物^[32]。另有文献报道运用蛋白质组学技术从血外泌体中成功筛选蛋白质标记物用于肺腺癌的辅助诊断^[33]。应用组学技术从母体血循环胎盘外泌体中筛选FGR标记物是颇有前景的研究方向。

参考文献

- [1] 沈铿,马丁. 妇产科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2015:176.
- [2] NARDOZZA L M, CAETANO A C, ZAMARIAN A C, et al. Fetal growth restriction: current knowledge[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295(5):1061-1077.
- [3] BARKER D J. In utero programming of chronic disease[J]. Clin Sci (Lond), 1998, 95(2):115-128.
- [4] 罗晓芳,漆洪波. 胎儿生长受限的胎盘因素及其临床诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(4):298-302.
- [5] ALAHAKOON T I, ZHANG W, TRUDINGER B J, et al. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(18):1854-1859.
- [6] 徐月芳,凌奕,林叶飞,等. 胎儿生长受限患者sFlt-1、PLGF的表达及其意义[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(6):838-839.
- [7] BENTON S J, MCCOWAN L M, HEAZELL A E, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction[J]. Placenta, 2016, 42:1-8.
- [8] MIRANDA J, RODRIGUEZ-LOPEZ M, TRIUNFO S, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(5):603-611.
- [9] CROVETTO F, TRIUNFO S, CRISPI F, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 48(3):340-348.
- [10] QIU Q, BELL M, LU X, et al. Significance of IGFBP-4 in the development of fetal growth restriction[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):E1429-E1439.
- [11] SOTIRIADIS A, FIGUERAS F, ELEFTHERIADES M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and fetuses with late growth restriction[J/OL]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 28(3):214-219.
- [12] 何碧媛,周毓青. 妊娠早期联合母血清妊娠相关蛋白A

与子宫动脉超声多普勒预测胎儿生长受限的价值探讨[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(3):320-323.

- [13] ZAMARIAN A C, ARAUJO JÚNIOR E, DAHER S, et al. Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction; a case-control study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(4):715-723.
- [14] 魏淑燕. 孕早期血清可溶性内皮因子水平对胎儿生长受限的预测价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(1):73-74, 77.
- [15] 尉云涛, 董素芹. 孕妇外周血、脐血中 Ang-1、Ang-2 的表达与胎儿生长受限的相关性研究[J]. 青岛医药卫生, 2013, 45(3):188-190.
- [16] YU N, CUI H, CHEN X, et al. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(3):358-361.
- [17] SAVVIDOU M D, SOTIRIADIS A, KAIHURA C, et al. Circulating levels of adiponectin and leptin at 23-25 weeks of pregnancy in women with impaired placentation and in those with established fetal growth restriction[J]. Clin Sci(Lond), 2008, 115(7):219-224.
- [18] 张艳萍, 叶卫莲, 陈慧清. 血管内皮生长因子在胎儿生长受限患者及胎儿脐血中的表达[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(4):225-226.
- [19] 张伟, 彭兰, 谢招娣. 母血和脐血 PLGF、Hcy、FA 及 VitB12 水平与胎儿生长受限的关系[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(2):147-149.
- [20] WHITEHEAD C L, WALKER S P, TONG S. Measuring circulating placental RNAs to non-invasively assess the placental transcriptome and to predict pregnancy complications[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(11):997-1008.
- [21] WHITEHEAD C L, WALKER S P, MENDIS S, et al. Quantifying mRNA coding growth genes in the maternal circulation to detect fetal growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209(2):133.
- [22] WHITEHEAD C L, MCNAMARA H, WALKER S P, et al. Identifying late-onset fetal growth restriction by measuring circulating placental RNA in the maternal blood at 28 weeks' gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(4):521.
- [23] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, HYMPANOVA L, et al. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood[J]. Thromb Res, 2016, 137:126-140.
- [24] 丁桂春, 李冰心, 刘倩, 等. 循环 miRNA-210 的表达与胎儿生长受限的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(11):1325-1327.
- [25] ERSHOVA E, SERGEEVA V, KLIMENKO M, et al. Circulating cell-free DNA concentration and DNase I activity of peripheral blood plasma change in case of pregnancy with intrauterine growth restriction compared to normal pregnancy[J]. Biomed Rep, 2017, 7(4):319-324.
- [26] RAFAELI-YEHUAI T, IMTERAT M, DOUVDEVANI A, et al. Maternal total cell-free DNA in preeclampsia and fetal growth restriction; Evidence of differences in maternal response to abnormal implantation[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0200360.
- [27] MORANO D, ROSSI S, LAPUCCI C, et al. Cell-free DNA (cfDNA) fetal fraction in early- and late-onset fetal growth restriction[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 64(9):1215-1218.
- [28] 项晶, 周春. 胎儿生长受限孕妇外周血及新生儿脐血中内皮祖细胞数量与功能的变化[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(1):74-78.
- [29] MIRANDA J, PAULES C, NAIR S, et al. Placental exosomes profile in maternal and fetal circulation in intrauterine growth restriction-liquid biopsies to monitoring fetal growth[J]. Placenta, 2018, 64:34-43.
- [30] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction; systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(2):110-120.
- [31] BEI Y, CHEN T, BANCIU D D, et al. Circulating exosomes in cardiovascular diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 998:255-269.
- [32] SALOMON C, GUANZON D, SCHOLZ-ROMERO K, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia; potential role of exosomal microRNAs across gestation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9):3182-3194.
- [33] VYKOUKAL J, SUN N, AGUILAR-BONAVIDES C, et al. Plasma-derived extracellular vesicle proteins as a source of biomarkers for lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(56):95466-95480.

(收稿日期:2018-07-29 修回日期:2018-10-29)