

母体血清胎盘生长因子联合中期唐氏筛查对胎儿生长受限的预测分析

杨梅琳, 党志霞, 陈盈珏, 傅伟龙, 张志梅, 李敏

摘要: **目的** 探讨中期唐氏筛查联合胎盘生长因子(PIGF)对胎儿生长受限(FGR)的预测价值。 **方法** 收集 2020 年 6 月—2022 年 1 月就诊的单胎妊娠孕妇 530 例,于妊娠 15~20⁺周采血检验 PIGF,并进行中期唐氏筛查,对各指标进行线性相关性分析和二元 logistic 回归分析,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估模型的性能。 **结果** 中期唐氏筛查的 3 项血清生物标志物与 PIGF 的相关性均无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线提示,联合 PIGF 和中期唐氏筛查可实现更高的诊断效能($P=0.009$),曲线下面积为 0.873(95%CI:0.787~0.959),灵敏度为 76.0%,特异度为 93.2%。 **结论** 在中期唐氏筛查的基础上增加 PIGF 检测,对预测 FGR 具有临床意义。

关键词: 中期唐氏筛查; 胎儿生长受限; 胎盘生长因子; 预测模型

文献标志码: A **文章编号:** 1672-4194(2024)01-0061-06

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是围产儿死亡的主要原因。我国 FGR 的发病率为 8.77%,中低收入的国家则高达 19.3%^[1-2]。FGR 分为胎盘性和综合征性,后者包括先天性感、胎儿综合征和非整倍体。FGR 的共同特征是子宫胎盘功能障碍、灌注不足和胎儿营养不良。研究发现,FGR 近期会增加宫内胎儿死亡、围产儿死亡或早产的风险^[3];远期来看,FGR 患者成年后易患代谢性疾病、心血管疾病、泌尿系统疾病、呼吸系统疾病和神经系统疾病^[4]。

血管生成是胎盘形成的关键,子宫螺旋动脉重塑受阻导致胎盘缺氧、缺血,从而引发子痫前期和 FGR 等疾病。子痫前期可合并 FGR,但需要注意的是,在无子痫前期的情况下发生的 FGR 也可能源于胎盘缺陷^[5]。近年来,母体血清生物标志物逐渐成为胎盘相关性疾病的研究热点。胎盘生长因子(placental growth factor,PIGF)是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)家族的重要成员,主要由胎盘分泌,并存在于孕妇的血液循环和胎盘组织中,具有促血管生成的作用。PIGF 可用于预测子痫前期,但对 FGR 的预测价值尚有争议。BENTON 等^[6]认为,在预测胎盘性 FGR 方面,PIGF 优于胎儿腹围(abdominal circumference, AC)和脐动脉阻力指数,其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.960(95%CI:0.930~0.980),灵敏度为 98.2%(95%CI:0.905~

0.999),特异度为 75.1%(95%CI:0.676~0.817)。然而,也有研究认为,PIGF 在 FGR 患者中无明显差异甚至升高^[7]。

经证实,与 FGR 相关的血清生物标志物包括妊娠相关血浆蛋白(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(FMS-like tyrosine kinase 1, sFlt-1)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kunitz 1 型(serine peptidase inhibitor Kunitz type-1, SPINT1)、游离雌三醇(unconjugated estriol, uE3)、人胎盘生乳素(human placental lactogen, hPL)、 β 人绒毛膜促性腺激素(β human chorionic gonadotropin, β -hCG)以及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等^[8],其中的 β -hCG、AFP 和 uE3 也是中期唐氏筛查的血清生物标志物。在我国,唐氏筛查作为常规产检项目,因无创性和经济性等优点,被广泛应用于出生缺陷的筛查,部分地区已将其纳入免费产检项目。研究显示,唐氏筛查对妊娠糖尿病^[9]、妊娠期高血压疾病^[10]等亦具有预测价值。鉴于部分孕妇确认怀孕时已超过早期唐氏筛查时间,本研究将探讨 PIGF 联合中期唐氏筛查在预测 FGR 方面的有效性,报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究为前瞻性观察研究,研究对象为 2020 年 6 月—2022 年 1 月建卡的孕妇。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)妊娠 15~20⁺周,完成中期唐氏筛查和 PIGF 检测;(3)无家族遗传性疾病史;(4)孕期检查及妊娠结局资料完整。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)多胎妊娠经减胎手术或胎儿停止发育后的单胎妊娠;(3)本次妊娠期间曾使用阿司匹林或低分子肝素;(4)产前诊断明确胎儿发育异常或染色体异常;(5)超声检查提示为大于胎龄儿;(6)孕妇年龄>

收稿日期: 2023-08-12

资助项目: 厦门市科技局指导性项目(3502Z20209096,CMRPG1E0221);

厦门长庚医院课题(CMRPG1E0141)

作者单位: 厦门长庚医院 妇产科,厦门 361028

作者简介: 杨梅琳,女,副主任医师,医学博士

通信作者: 李敏. Email:13616059307@163.com

35 岁或 ≤ 18 岁;(7)孕妇中途退出研究或产前检查不规律。本研究经笔者医院医学伦理委员会批准(XMCGIRB2020037),孕妇或家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 超声测量及 FGR 的定义 依据 2019 年中华医学会围产医学分会制定的《胎儿生长受限专家共识》^[11]中关于小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)和 FGR 的定义,本研究将 FGR 组定义为:产前超声预测的胎儿体质量指数(body mass index, BMI)或 AC 低于同胎龄儿的第 10 百分位数,且出生时 BMI 低于同胎龄儿的第 10 百分位数;胎儿偏小组则定义为:胎儿出生时的 BMI 低于同胎龄儿的中位数,但高于第 10 百分位数。入组患者均于妊娠 11~13⁺₆ 周行超声颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)筛查,妊娠 20~25 周行胎儿结构畸形超声筛查。孕晚期每月超声检查 1 次,采用美国国家儿童健康与人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)的胎儿生长曲线^[12]进行评价。孕期遵循《胎儿生长受限专家共识》进行管理,同时开展常规遗传咨询。如超声检测结果与孕周不符,则由另一位副高或副高以上职称的产科专业超声医师进行复核。

1.2.2 子痫前期的定义 子痫前期的诊断依据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[13],涵盖新发子痫前期及慢性高血压患者发展为子痫前期的情况。

1.2.3 血清生物标志物测定 孕妇于妊娠 15~20⁺₆ 周时抽取静脉血 10 mL,并于采血当日完成中期唐氏筛查相关指标(游离 β -HCG、AFP、uE3)的检测。测量前-80℃保存样本,采用荧光免疫定量检测系统进行检测,测量结果转化为中位数的倍数(multiples of median, MoM),比较样本浓度的差异。检测人员不知晓患者的临床表现和妊娠结局;在妊娠结局发生前,临床医师不知晓测量结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 27.1 和 MedCalc 22.013 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验和 t 检验进行组间差异分析,对各项血清生物标志物进行二元 logistic 回归分析。采用 ROC 曲线评估单指标和多指标联合诊断的预测性能,分析中期唐氏筛查血清生物标志物和 PlGF 的相关性。双侧检验, $P<0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的特征 共 565 例单胎妊娠孕妇同

意加入研究,经纳入、排除标准,剔除 9 例胎儿发育染色体或结构异常、6 例因前次妊娠子痫前期或 FGR 口服阿司匹林、19 例临床资料不完整和 1 例计划终止妊娠,最终纳入 530 例孕妇。530 例中,正常妊娠 445 例;子痫前期 32 例(6.0%),其中 8 例合并 FGR;FGR 33 例(6.2%);胎儿偏小 28 例(5.3%)。

530 例中,慢性高血压疾病合并妊娠 12 例(孕期均拒绝服用阿司匹林预防子痫前期),其中正常分娩结局 5 例,发生子痫前期 7 例(1 例合并 FGR);无慢性高血压合并 FGR。通过辅助生殖技术(人工授精或体外受精-胚胎移植技术)妊娠 67 例,其中正常妊娠 56 例(12.6%)、FGR 1 例(4.0%)、胎儿偏小 1 例(3.6%)、子痫前期 6 例(25.0%)和子痫前期合并 FGR 3 例(37.5%)。统计学分析结果显示,辅助生殖技术明显增加子痫前期的风险,差别有统计学意义($P<0.01$),但未增加 FGR 的发生率。各组中合并糖代谢异常的患者分别有:正常妊娠组 35 例(7.9%)、FGR 组 3 例(12.0%)、胎儿偏小组 4 例(14.3%)、子痫前期组 5 例(20.8%)和子痫前期合并 FGR 组 1 例(12.5%)。统计学分析结果显示,糖代谢异常增加了子痫前期($P<0.01$)、FGR($P<0.05$)和胎儿偏小($P<0.01$)的发生率,差别均有统计学意义。此外,FGR 组中初产妇 18 例(72.0%),终止妊娠时 BMI 与正常妊娠组间的差别无统计学意义($P>0.05$),终止妊娠孕周则明显早于正常妊娠组。分娩方式上,FGR 孕妇的剖宫产率(81.8%)和子痫前期孕妇的剖宫产率(84.4%)均比正常妊娠组(31.9%)明显增加,差别均有统计学意义($P<0.01$,表 1)。本研究无胎死宫内或死产事件。

2.2 血清生物标志物测量结果 与正常妊娠组比较,FGR 组 β -hCG 无明显变化($P=0.120$),AFP 明显升高($P<0.05$),uE3 和 PlGF 则明显下降($P<0.05$)。胎儿偏小组 β -hCG、AFP、uE3 和 PlGF 与正常妊娠组比较,差别均无统计学意义($P>0.05$)。子痫前期组和子痫前期伴 FGR 组的 PlGF 均较正常妊娠组下降($P<0.05$),2 组的 AFP 明显升高,差别有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$), β -hCG 和 uE3 则无明显改变(表 2)。

2.3 PlGF 与中期唐氏筛查血清生物标志物的相关性分析 为验证 PlGF 在联合预测中的作用,对 PlGF 与中期唐氏筛查的 3 项血清生物标志物进行相关性分析,计算 Pearson 相关系数(表 3),结果显示,PlGF 与 3 项血清生物标志物的相关性无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 研究人群特征

Tab. 1 Characteristics of the study population

特征	正常妊娠 (<i>n</i> =445)	FGR (<i>n</i> =25)	胎儿偏小 (<i>n</i> =28)	子痫前期 (<i>n</i> =24)	子痫前期+FGR (<i>n</i> =8)
年龄/岁	28.9±5.3	30.1±4.2	29.5±1.9	28.4±2.5	31.6±6.1☆
终止妊娠时 BMI/(kg·m ⁻²)	28.5±7.9	29.2±5.4	27.1±4.8	33.5±8.5☆	32.6±6.6☆
初产妇/%	57.3	72.0☆☆	53.6	54.2	50.0☆☆
妊娠方式					
自然受孕	366	23	27	17	5
促排卵	23	1	0	1	0
辅助生殖	56	1	1	6	3
慢性高血压疾病	5	0	0	6	1
2 型或 1 型糖尿病	35	3	4	5	1
免疫性异常	2	0	1	4	0
分娩孕周/周	39.1(38.1,40.9)	35.0(33.2,37.3)☆☆	37.5(35.4,38.2)☆	36.9(33.5,38.3)☆☆	33.2(31.8,36.4)☆☆
早产					
<37 周	5	14	2	16	5
<34 周	2	4	2	5	3
分娩方式					
阴道分娩	303	5	12	4	1
剖宫产分娩	142	20	16	20	7
<i>m</i> 胎儿出生/g	3 436(3 144,3 760)	1 720(1 050,1 910)☆☆	2 350(2 100,2 762)☆☆	2 750(2 412, 3 016)☆☆	1 520(1 205,1 776)☆☆
出生 BMI<第 3 百分位数	0	2	0	0	1
NICU	36	25	20	2	8
新生儿窒息(5 min Apgar 评分<7)	1	0	0	0	0

表中数据形式包括 $n(\%)$ 、 $\bar{X}\pm S$ 和 $M(P_{25}, P_{75})$,未标明单位的数据单位为人次。FGR:胎儿生长受限;BMI:体质量指数;NICU:新生儿重症监护室。与正常妊娠组比较,☆: $P<0.05$,☆☆: $P<0.01$ 。

表 2 血清生物标志物测量

Tab. 2 Measurement of serum biomarkers

参数	正常妊娠	FGR	胎儿偏小	子痫前期	子痫前期+FGR
β -hCG/MoM	1.219(0.662)	1.110(0.778)	1.192(0.820)	1.370(0.566)	1.235(0.489)
AFP/MoM	1.695(0.777)	2.087(1.184)☆	1.711(1.413)	2.563(0.571)☆☆	1.989(0.290)☆
uE3/MoM	1.465(0.734)	1.022(0.447)☆	1.392(0.501)	1.371(0.211)	1.290(0.283)
$\rho_{\text{PIGF}}/(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	88.500(70.500)	54.500(31.500)☆	90.500(72.500)	79.000(34.000)☆	66.500(17.750)☆

表中数据形式为 $M(\text{IQR})$ 。FGR:胎儿生长受限; β -hCG; β 人绒毛膜促性腺激素;AFP:甲胎蛋白;uE3:游离雌三醇;PIGF:胎盘生长因子;MoM:中位数的倍数;IQR:四分位数间距。与正常妊娠组比较,☆: $P<0.05$,☆☆: $P<0.01$ 。

表 3 PIGF 和中期唐氏筛查血清生物标志物的
线性相关性分析

Tab. 3 Linear correlation between PIGF and serum
biomarkers in second-trimester Down's syndrome screening

血清生物标志物	PIGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>
β -hCG	-0.031	0.423
AFP	-0.052	0.178
uE3	-0.020	0.608

r:Pearson 相关系数;PIGF:胎盘生长因子; β -hCG; β 人绒毛膜促性腺激素;AFP:甲胎蛋白;uE3:游离雌三醇。

2.4 二元 logistic 回归分析 以是否发生 FGR 或子痫前期合并 FGR 为因变量,分别以血清游离

β -hCG、AFP、uE3、PIGF 作为自变量,进行二元 logistic 回归分析,结果显示, β -hCG 对孕妇是否发生 FGR 无明显影响,差别无统计学意义($P>0.05$),而 uE3 和 PIGF 对 FGR 有显著负向影响,AFP 对 FGR 则有显著正向影响,差别均有统计学意义($P=0.001$,表 4)。

2.5 ROC 曲线 绘制 β -hCG、AFP、uE3、PIGF 单指标预测 FGR 的 ROC 曲线,AUC 分别是 0.482(95%CI:0.359~0.605)、0.649(95%CI:0.510~0.789)、0.666(95%CI:0.579~0.754)和 0.760(95%CI:0.680~0.841)(图 1)。

表 4 血清生物标志物对 FGR 影响的 logistic 回归分析
Tab. 4 Logistic regression of the serum biomarkers on FGR

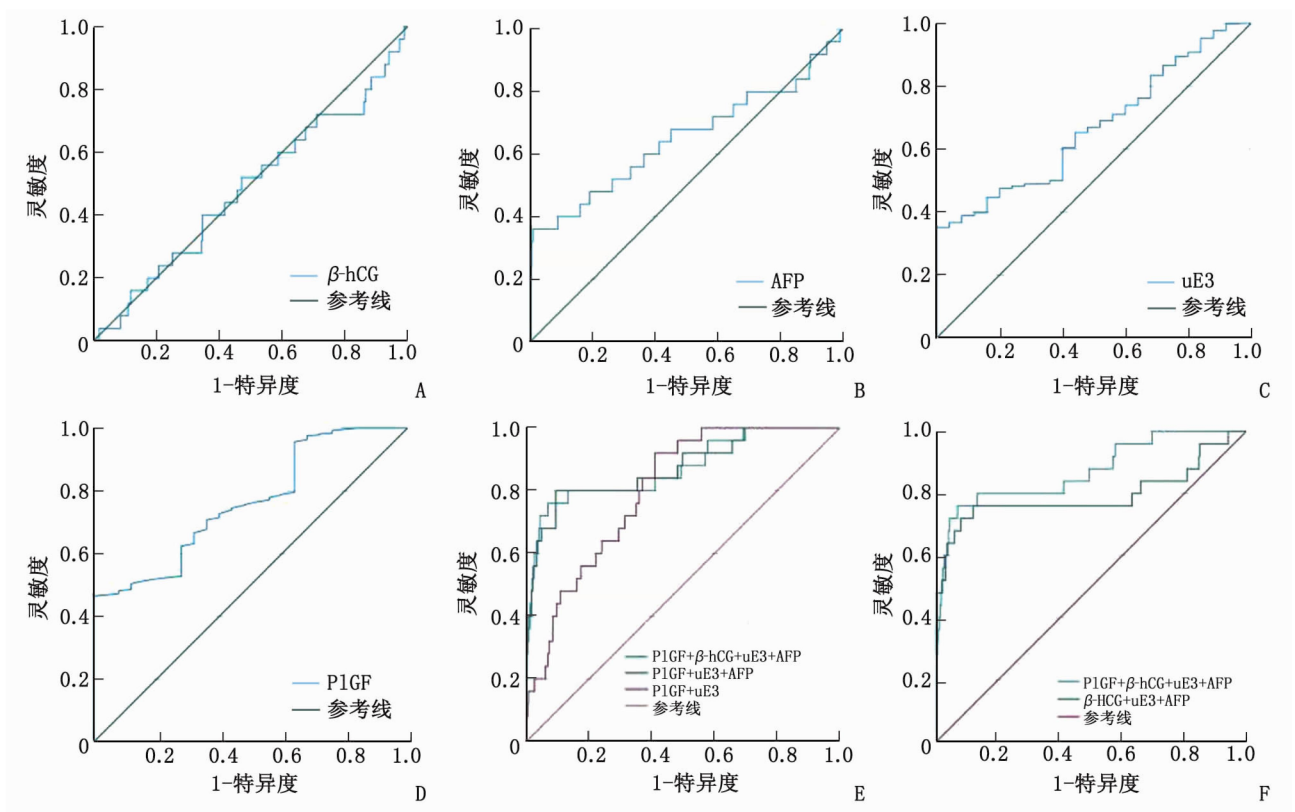
变量	B	SE	Wald	P	OR(95%CI)
β -hCG	-1.161	0.936	1.538	0.215	0.313(0.050~1.961)
AFP	2.213	0.901	6.033	0.001	9.145(1.563~53.461)
uE3	-0.025	0.008	9.766	0.001	0.975(0.960~0.991)
PIGF	-2.049	0.561	13.340	0.001	0.129(0.043~0.387)

FGR: 胎儿生长受限; β -hCG: β 人绒毛膜促性腺激素; AFP: 甲胎蛋白; uE3: 游离雌三醇; PIGF: 胎盘生长因子。

根据 logistic 回归分析结果, β -hCG 对孕妇是否发生 FGR 的影响较小。因此, 联合 AFP、uE3 和 PIGF 3 项指标绘制 ROC 曲线, AUC 为 0.867 (95%CI: 0.776~0.943), 与 4 项指标联合预测的 AUC [0.873 (95%CI: 0.787~0.959)] 比较, 差别无统计学意义 ($P=0.598$)。进一步采用向后剔除法

进行 logistic 回归自变量筛选, 保留 2 项指标 (uE3 和 PIGF) 联合预测的 AUC 为 0.792 (95%CI: 0.714~0.805) ($P=0.037$) (图 1E)。可见 3 项联合预测优于 2 项联合预测。单独使用中期唐氏筛查 3 项血清生物标志物绘制 ROC 曲线, AUC 为 0.795 (95%CI: 0.661~0.929), 与 PIGF 联合后, 可明显提高预测能力 ($P=0.009$) (图 1F), 灵敏度为 76.0%, 特异度为 93.2%, 阳性预测值 41.8% (95%CI: 0.328~0.514), 阴性预测值 98.3% (95%CI: 0.967~0.992)。

除此之外, 对 PIGF 联合中期唐氏筛查指标用于胎儿偏小、子痫前期、子痫前期伴 FGR 进行 ROC 曲线分析, AUC 分别为 0.654 (95%CI: 0.579~0.730)、0.778 (95%CI: 0.658~0.897) 和 0.805 (95%CI: 0.701~0.857)。



β -hCG: β 人绒毛膜促性腺激素; AFP: 甲胎蛋白; uE3: 游离雌三醇; PIGF: 胎盘生长因子; ROC: 受试者工作特征; FGR: 胎儿生长受限。A: β -hCG, AUC 0.482 (95%CI: 0.359~0.605); B: AFP, AUC 0.649 (95%CI: 0.510~0.789); C: uE3, AUC 0.666 (95%CI: 0.579~0.754); D: PIGF, AUC 0.760 (95%CI: 0.680~0.841); E: 采用向后剔除法进行 logistic 回归自变量筛选后, 4 项参数联合预测 FGR 的 ROC 曲线与 3 项联合比较, 差别无统计学意义 ($P=0.598$), 与 2 项联合比较, 差别有统计学意义 ($P=0.037$); F: 中期唐氏筛查 3 项指标预测 FGR 的 ROC 曲线, 以及联合 PIGF 后的 ROC 曲线, 二者差别有统计学意义 ($P=0.009$)。

图 1 各项血清生物标志物预测 FGR 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of various serum biomarkers for FGR prediction

3 讨 论

子痫前期和 FGR 均属于胎盘源性妊娠并发症,因此,许多用于预测子痫前期的生物标志物也被用于 FGR 的预测研究。LESMEs 等^[14]于妊娠 19~24 周检测 PlGF、sFlt-1、PAPP-A、 β -hCG 和 AFP 的浓度,结果显示,在 37 周前分娩的 FGR 患者(出生 BMI 低于第 5 百分位数)PlGF 浓度更低、AFP 浓度更高,但 2 组间 sFlt-1、PAPP-A 和 β -hCG 的差别无统计学意义。GACCIOLI 等^[15]的研究表明,虽然子痫前期和 FGR 妊娠胎盘和母体血清中的 sFlt-1/PlGF 比值均升高,但子痫前期的 sFlt-1/PlGF 比值与胎盘的 sFlt-1 浓度密切相关($r=0.45$, $P<0.0001$),而与胎盘的 PlGF 浓度无关($r=-0.17$, $P=0.16$)。然而, FGR 的 sFlt-1/PlGF 比值与胎盘的 PlGF 浓度密切相关($r=-0.35$, $P=0.02$),而与胎盘的 sFlt-1 浓度无关($r=0.04$, $P=0.81$)。这表明子痫前期的 sFlt-1/PlGF 比值升高主要是由于胎盘 sFlt-1 增加,而 FGR 则主要是由于胎盘 PlGF 减少。国际妇产科联盟关于 FGR 的指南认为, sFlt-1 与 FGR 发生的关联度不强,不建议在妊娠 3 个月内将 sFlt-1/PlGF 用于 FGR 的筛查^[16]。同时为降低检测成本,本研究未选择 sFlt-1/PlGF,而是 PlGF。本研究在单一指标预测 FGR 的 ROC 曲线中,证明 PlGF 是 4 项血清生物标志物中的最优者。GRIFFIN^[17]在妊娠 20~34⁺6 周的妇女中检测 47 项生物标志物(包括 sFlt-1),证实母体的 PlGF 是 SGA(包括正常小样儿和病理性 FGR 新生儿)的最佳预测因子,甚至优于超声预测。

中期唐氏筛查血清生物标志物中的 β -hCG 对 FGR 的预测价值最低,排除 β -hCG 对其余 3 项指标的联合预测能力无明显影响,但 β -hCG 在 FGR 患者的血清中是否具有差异仍存争议。YU 等^[18]对比 350 例 FGR 患者和 200 例正常妊娠者于妊娠 11~13⁺6 周的 β -hCG 浓度,结果显示组间差别无统计学意义。然而,当样本量增加后($n=8150$),在妊娠早期, β -hCG 降低会增加 FGR、早产、低出生 BMI 和低 Apgar 评分的风险,相对风险分别为 1.66、1.43、1.83 和 2.89;在妊娠中期($n=5470$),低水平(<0.5 MoM)和高水平(>2.0 MoM)的 β -hCG 水平均会增加不良妊娠结局的风险,例如流产、FGR 和早产^[19-20]。因此,并不能否认 β -hCG 对妊娠并发症的预测价值。此外, AFP 和 uE3 均被证实与妊娠的不良结局相关^[21-22]。本研究结果与之相似。

除血清生物标志物外,也有学者利用非靶向代

谢组学技术(UPLC-MS/MS)筛选出 2 种正相关代谢物与 2 种负相关代谢产物,其相对浓度比值可早期预测 FGR,比血管生成生物标志物(sFlt-1/PlGF)高出 2 倍分辨力,为预测 FGR 提供了新思路^[23],但其临床应用有待进一步研究。

唐氏筛查作为广泛实施的产前检查项目,目前已纳入我国的社会保障系统。本研究的优势在于利用中期唐氏筛查联合 PlGF 对 FGR 进行预测,灵敏度为 76.0%,特异度为 93.2%,在兼顾产前检查成本的基础上,仅增加 PlGF 测量,提供了一种可行的筛查方法。本研究的局限及不足之处在于样本量小,且未按发生时期对 FGR 进行分类;研究人群中具有妊娠并发症的人数少,无法对患者进行分层分析。此外,本研究只纳入中期唐氏筛查,未来可将早期及中期唐氏筛查同时纳入,进行多中心、大样本的临床验证。

参考文献:

- [1] 隽娟,杨慧霞. 胎儿生长受限对围产儿结局及远期健康的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):710-713.
- [2] LEE A C, KOZUKI N, COUSENS S, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with intergrowth-21st standard: Analysis of CHERG datasets[J]. BMJ, 2017, 358: j3677.
- [3] 盛超,王志坚. 胎儿生长受限对子代的远期影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(2):162-165.
- [4] BARKER D J P, OSMOND C, KAJANTIE E, et al. Growth and chronic disease: Findings in the Helsinki Birth Cohort[J]. Ann Hum Biol, 2009, 36: 445-458.
- [5] LAKSHMY S, ZIYAULLA T, ROSE N. The need for implementation of first trimester screening for preeclampsia and fetal growth restriction in low resource settings[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(24): 4082-4089.
- [6] 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.
- [7] HONG J, KUMAR S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction[J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(8): 579-595.
- [8] 乔娟,陈瑞欣,漆洪波. 胎儿生长受限的预测和预警[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(11):1092-1095.
- [9] 潘雪松,周西,林进,等. 唐氏筛查指标在妊娠糖尿病筛查中的应用及与妊娠结局的关系[J]. 糖尿病新世界,2022,25(14): 42-44, 48.
- [10] 丁晓华. 孕中期唐氏筛查血清学指标对妊娠高血压疾病的预测价值分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(31): 20-22.
- [11] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019 版)[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(6):361-380.

- [12] TARCA A L, ROMERO R, GUDICHA D W, et al. A new customized fetal growth standard for African American women; The PRB/NICHD Detroit study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(Sup. 2): 679-691.
- [13] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [14] LESMES C, GALLO D M, GONZALEZ R, et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates; Screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46(3): 341-349.
- [15] GACCIOLI F, SOVIO U, GONG S, et al. Increased placental sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1) drives the antiangiogenic profile of maternal serum preceding pre-eclampsia but not fetal growth restriction[J]. *Hypertension*, 2023, 80(2): 325-334.
- [16] MELAMED N, BASCHAT A, YINON Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth; Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(Sup. 1): 3-57.
- [17] GRIFFIN M, SEED P T, DUCKWORTH S, et al. Predicting delivery of a small-for-gestational-age infant and adverse perinatal outcome in women with suspected pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(3): 387-395.
- [18] YU N, CUI H Y, 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.
- [19] ZHOU H J, ZHAO C Q, WANG P X, et al. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intra-uterine growth restriction[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1107182.
- [20] SIRIKUNALAI P, WANAPIRAK C, SIRICHOTIYAKUL S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36(2): 178-182.
- [21] HUGHES A E, SOVIO U, GACCIOLI F, et al. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome[J]. *Placenta*, 2019, 81: 25-31.
- [22] 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.
- [23] SOVIO U, GOULDING N, MCBRIDE N, et al. A maternal serum metabolite ratio predicts fetal growth restriction at term[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 348-353.

Analysis of Maternal Serum Placental Growth Factor and Second-trimester Down's Syndrome Screening to Predict Fetal Growth Restriction

YANG Meilin, DANG Zhixia, CHEN Yingjue, FU Weilong, ZHANG Zhimei, LI Min

Department of Gynecology and Obstetrics, Xiamen ChangGung Hospital, Xiamen 361028, China

ABSTRACT: **Objective** It is to assess the predictive value of placental growth factor (PIGF) in combination with second-trimester Down's syndrome screening for fetal growth restriction (FGR). **Method** 530 pregnant women with singleton pregnancies who visited our hospital from June 2020 to January 2022 were collected, and blood was collected at 15-20⁺ weeks of gestation for PIGF and second-trimester Down's screening; linear correlation analysis and binary logistic analysis were performed for each indicator, and the performance of the model was assessed using the subject's work characteristic curve (ROC). **Results**

The correlation between the three serum biomarkers of second-trimester Down's screening and PIGF was not statistically significant ($P > 0.05$). The ROC curve suggested that higher diagnostic efficacy could be achieved by combining PIGF and midterm Down's screening ($P = 0.009$), with an area under the curve (AUC) of 0.873 (95% CI: 0.787-0.959), a sensitivity of 76.0% and a specificity was 93.2%.

Conclusion The addition of PIGF to the second-trimester Down's syndrome screening in the established obstetrics program has clinical significance in the prediction of FGR.

KEY WORDS: second-trimester Down's syndrome screening; fetal growth restriction; placental growth factor; predictive model

(编辑:何佳凤)