

彩色多普勒超声联合血清学检测诊断晚发型 胎儿生长受限的临床价值

罗丽萍 李雪霞

摘要 目的 探讨彩色多普勒超声联合血清学检测诊断晚发型胎儿生长受限(FGR)的临床价值。方法 选取我院确诊为FGR的孕晚期孕妇46例为FGR组,以及同期46例胎儿发育正常的孕晚期孕妇为对照组。应用彩色多普勒超声检测脐动脉收缩期峰值流速与舒张期最小流速比值(S/D)、大脑中动脉和脐动脉搏动指数,计算脑胎盘率(CPR);收集临床资料,检测血清胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管内皮因子受体-1(sFlt-1),比较两组上述参数的差异。采用多因素 Logistic 回归分析晚发型FGR的独立影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声及血清学参数单独及联合应用对晚发型FGR的诊断效能。**结果** FGR组合并妊娠期高血压占比、脐动脉S/D、血清sFlt-1均高于对照组,CPR、血清PLGF均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,脐动脉S/D、CPR、血清PLGF、血清sFlt-1均为晚发型FGR的独立影响因素(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,脐动脉S/D、CPR、血清PLGF、血清sFlt-1诊断晚发型FGR的曲线下面积(AUC)分别为0.783、0.835、0.874、0.841,脐动脉S/D联合血清PLGF、sFlt-1的AUC为0.971,CPR联合血清PLGF、sFlt-1的AUC为0.981,四项联合的AUC为0.990,均高于各参数单独应用(均 $P<0.05$)。**结论** 彩色多普勒超声及血清学检测对晚发型FGR均有较高的诊断效能,二者联合应用的诊断效能更高。

关键词 超声检查,多普勒,彩色;血清学检测;胎儿生长受限

[中图法分类号]R445.1;R714.5

[文献标识码]A

Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serological detection in the diagnosis of late-onset fetal growth restriction

LUO Liping, LI Xuexia

Department of Ultrasound Medicine, Nanhai District Maternal and Child Health Hospital in Foshan, Guangdong 528200, China

ABSTRACT Objective To explore the clinical value of color Doppler ultrasound combined with serological detection in the diagnosis of late-onset fetal growth restriction (FGR). **Methods** A total of 46 late pregnant women with confirmed FGR (FGR group) and 46 late pregnant women with normal fetal development (control group) were selected from our hospital. Color Doppler ultrasound was used to measure the ratio of systolic and diastolic (S/D) of the umbilical artery, the pulsatility index of the middle cerebral artery and umbilical artery, and the cerebroplacental ratio (CPR) was calculated. Clinical data were collected, and serum placental growth factor (PLGF), soluble vascular endothelial factor receptor-1 (sFlt-1) were detected. The differences of above parameters between the two groups were compared. The independent influencing factors of late-onset FGR were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The diagnostic efficiency of ultrasound and serum parameters used alone and combined for predicting late-onset FGR was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportion of gestational hypertension, umbilical artery S/D and serum sFlt-1 in the FGR group were higher than those in the control group, while CPR and serum PLGF were lower than those in the control group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that umbilical artery S/D, CPR, serum PLGF and sFlt-1 were independent influencing factors for late-onset FGR (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of umbilical artery S/D, CPR, serum PLGF and sFlt-1 for predicting late-onset FGR were 0.783, 0.835, 0.874 and 0.841, respectively. AUC for umbilical artery S/D ratio combined with serum PLGF and sFlt-1, CPR combined with serum PLGF and sFlt-1 were 0.971 and 0.981, respectively, while the AUC for the combination of all four parameters was 0.990, which was higher than each single parameter

(all $P < 0.05$). **Conclusion** Color Doppler ultrasound combined with serological detection has high diagnostic efficiency for late-onset FGR, with the combined application providing higher diagnostic value.

KEY WORDS Ultrasonography, Doppler, color; Serological detection; Fetal growth restriction

晚发型胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是妊娠期常见并发症,在我国发生率约6.3%~9.4%,严重时可导致围产儿死亡,对于存活患儿也可能影响其身体和智力发育,甚至引发脑性瘫痪,并增加成年后心血管、神经系统及代偿性疾病的患病风险^[1]。及早对FGR进行准确评估并早期干预对改善患儿预后尤为重要。超声是产科筛查的常用手段,可对胎儿大小、血流及胎盘功能等进行探查。胎儿体质量是诊断FGR的常用指标,但因个体差异较大,临床价值有限。应用超声检测脐动脉血流可以了解胎儿缺血缺氧情况和胎盘损伤程度,其中脑胎盘率(CPR)是反映脑血流和胎盘血流情况的有效指标。研究^[2-3]证实胎儿体质量和CPR均对FGR有一定的评估价值。血清胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管内皮因子受体-1(sFlt-1)均与胎盘血管功能有关^[4-5]。基于此,本研究探讨了彩色多普勒超声联合血清学检测诊断晚发型FGR的临床价值,旨在为临床诊疗提供参考依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2021年5月至2023年5月我院确诊为FGR的孕晚期孕妇46例(FGR组)和同期胎儿发育正常的孕晚期孕妇46例(对照组)。纳入标准:①均为单胎,孕32~36周;②FGR组均符合FGR诊断标准^[1];③对照组超声检查均提示正常。排除标准:①胎儿畸形;②母体存在心脏、甲状腺、肝、肾功能不全;③存在羊水异常或胎盘功能异常;④凝血功能异常;⑤双胎妊娠。本研究经我院医学伦理委员会批准,入选孕妇均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪,C2-9探头,频率3~5 MHz。本研究参照

《胎儿生长受限专家共识(2019版)》^[1]推荐的FGR超声评估指标进行分析。受检孕妇取仰卧位,首先测量胎儿双顶径、腹围、头围、股骨长度,计算胎儿体质量;然后探查脐动脉血流情况,设置声束与血流夹角 $< 30^\circ$,获取脐动脉收缩期峰值流速(S)、舒张期最小流速(D)和搏动指数,计算S/D;于丘脑水平横断面测量大脑中动脉搏动指数,计算大脑中动脉搏动指数与脐动脉搏动指数比值即为CPR。

2. 血清学检测:受检孕妇空腹8 h以上,抽取静脉血,分离血清(3500 r/min, 10 min, 半径8 cm), -80°C 条件保存。采用酶联免疫吸附法检测血清PLGF、sFlt-1,试剂盒均购自江西艾博因生物科技有限公司。

3. 临床资料收集:通过查阅病历和当面询问的方式收集临床资料,包括孕妇年龄、孕周、孕次、产前体质量指数(BMI)、受孕方式、胎儿出生体质量,以及妊娠期糖尿病、高血压发生情况等。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本独立 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析晚发型FGR的独立影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声及血清学参数单独及联合应用对晚发型FGR的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用DeLong检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、两组临床资料比较

FGR组合并妊娠期高血压占比高于对照组,胎儿出生体质量低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组年龄、孕周、孕次、产前BMI、受孕方式、合并妊娠期糖尿病占比比较,差异均无统计学意义。见表1。

表1 两组临床资料比较

组别	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	产前BMI(kg/m ²)	受孕方式(例)		妊娠期糖尿病(例)	妊娠期高血压(例)	胎儿出生体质量(g)
					辅助受孕	自然受孕			
FGR组(46)	31.25±2.58	33.96±1.21	1.48±0.27	20.14±3.14	31	15	8	12	2212.36±486.91
对照组(46)	30.96±2.62	34.12±0.97	1.52±0.35	20.23±2.98	28	18	12	4	3117.18±472.36
t/χ^2 值	0.535	0.700	0.614	0.141	0.425		1.022	4.842	9.046
P 值	0.594	0.486	0.541	0.888	0.514		0.312	0.028	<0.001

BMI:体质量指数

二、两组超声及血清学参数比较

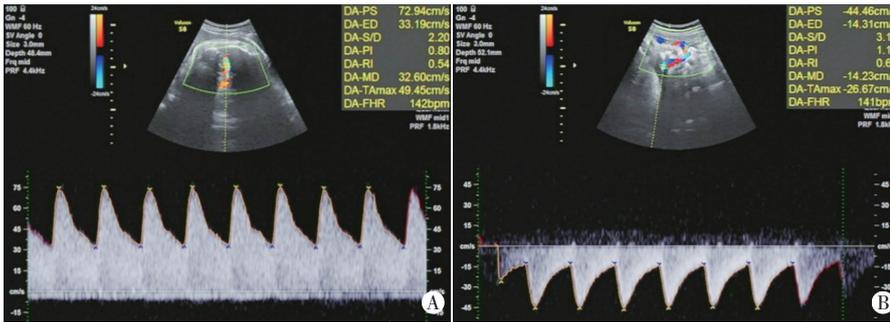
FGR组脐动脉S/D、血清sFlt-1均高于对照组,胎

儿预估体质量、CPR、血清PLGF均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表2和图1,2。

表2 两组超声及血清学参数比较($\bar{x}\pm s$)

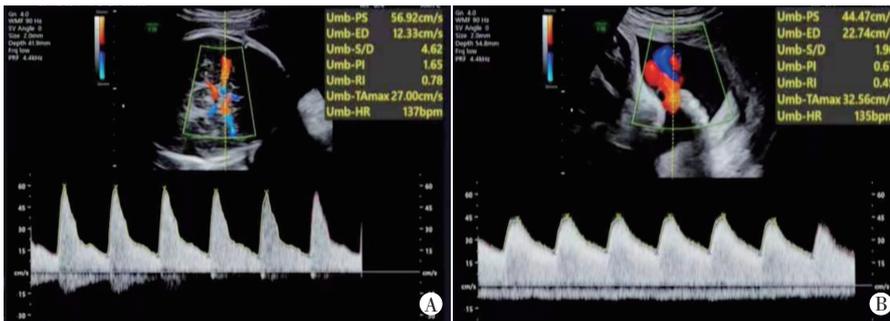
组别	脐动脉S/D	CPR	胎儿预估体质量(g)	血清PLGF(ng/L)	血清sFlt-1(ng/L)
FGR组(46)	2.84±0.47	1.11±0.23	2159.57±474.65	537.54±52.58	1285.69±142.57
对照组(46)	2.34±0.52	1.64±0.21	3105.45±418.74	697.89±65.13	945.68±151.49
<i>t</i> 值	4.838	11.542	10.135	12.933	11.085
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

S/D:收缩期峰值流速与舒张期最小流速比值;CPR:脑胎盘率;PLGF:胎盘生长因子;sFlt-1:可溶性血管内皮因子受体-1



A:大脑中动脉血流频谱示PI为0.80;B:脐动脉血流频谱示PI为1.13。CPR为0.71

图1 FGR组一胎儿(孕36周)超声图



A:大脑中动脉血流频谱示PI为1.65;B:脐动脉血流频谱示PI为0.67。CPR为2.46

图2 对照组一胎儿(孕36周)超声图

表3 多因素 Logistic 回归分析晚发型FGR的独立影响因素

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR值及其95%可信区间	<i>P</i> 值
妊娠高血压	0.325	0.258	1.587	1.384(0.835 ~ 2.295)	0.208
脐动脉S/D	0.452	0.224	4.072	1.571(1.013 ~ 2.480)	0.044
CPR	-0.487	0.225	4.685	0.614(0.395 ~ 0.955)	0.031
血清PLGF	-0.521	0.158	10.873	0.594(0.436 ~ 0.810)	0.001
血清sFlt-1	0.517	0.215	5.782	1.677(1.100 ~ 2.556)	0.017
常数项	-0.679	10.117	0.004	0.507(-)	0.947

表4 ROC曲线分析超声及血清学参数单独及联合应用对晚发型FGR的诊断效能

方法	AUC及其95%可信区间	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i> 值
脐动脉S/D	0.783(0.684 ~ 0.862)	2.45	82.61	63.04	<0.001
CPR	0.835(0.743 ~ 0.904)	1.10	84.78	78.26	<0.001
血清PLGF	0.874(0.789 ~ 0.934)	581.121 ng/L	84.78	82.61	<0.001
血清sFlt-1	0.841(0.750 ~ 0.909)	1227.952 ng/L	63.04	89.13	<0.001
脐动脉S/D联合血清PLGF、sFlt-1	0.971(0.912 ~ 0.995)	-	95.65	93.48	<0.001
CPR联合血清PLGF、sFlt-1	0.981(0.928 ~ 0.998)	-	93.48	93.48	<0.001
四项联合	0.990(0.943 ~ 1.000)	-	95.65	93.48	<0.001

AUC:曲线下面积

三、多因素 Logistic 回归分析晚发型FGR的独立影响因素

多因素 Logistic 回归分析显示,脐动脉S/D、CPR、血清PLGF、血清sFlt-1均为晚发型FGR的独立影响因素(均 $P<0.05$)。见表3。

四、ROC曲线分析各参数单独及联合应用对晚发型FGR的诊断效能

ROC曲线分析显示,脐动脉S/D、CPR、血清PLGF、血清sFlt-1诊断晚发型FGR的AUC分别为0.783、0.835、0.874、0.841,两两比较差异均无统计学意义。

脐动脉S/D联合血清PLGF、sFlt-1诊断晚发型FGR的AUC为0.971,CPR联合血清PLGF、sFlt-1诊断晚发型FGR的AUC为0.981,四项联合诊断晚发型FGR的AUC为0.990,均高于各参数单独应用,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表4和图3。

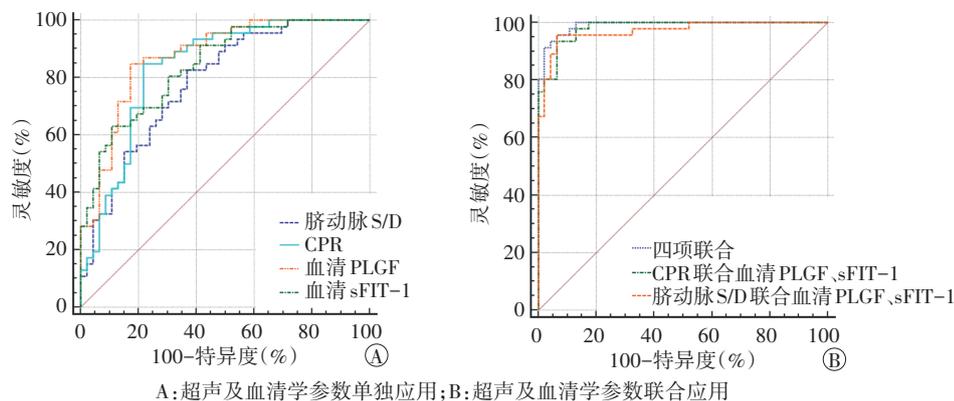


图3 超声及血清学参数单独及联合应用诊断晚发型FGR的ROC曲线图

讨论

FGR可导致患儿认知功能受损,并会导致成年后各种心血管、神经系统和代偿性疾病的风险增高,故及早诊断并进行有效干预对改善患儿预后尤为重要^[6]。彩色多普勒超声是产前检查的常用手段,可对胎儿发育情况、胎盘功能及脐动脉血流状态进行准确评估。研究^[4-5]表明PLGF、sFlt-1均与胎盘血管功能有关。故本研究探讨了彩色多普勒超声联合血清学检测诊断晚发型FGR的临床价值。

脐带是联系母体和胎儿的纽带,可将母体的营养和氧气经血液经过脐静脉运输给胎儿,其是保证胎盘内环境稳定、胎儿正常发育的重要途径,故检测脐带血流情况是判断胎儿宫内状态的重要方法^[7-8]。本研究结果显示,FGR组脐动脉S/D高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),且脐动脉S/D为晚发型FGR的独立影响因素($OR=1.571, P<0.05$),与既往研究^[9]结果一致,提示脐动脉S/D与FGR的发生有关,即S/D越高,FGR的发生风险越高。分析其原因:脐动脉S/D可以直接反映胎盘血液循环状况,随着孕周的增加,脐动脉S/D降低,提示胎儿血流供需量越来越高,若脐动脉S/D出现异常升高,则提示胎盘血流灌注量不足,胎儿可能处于缺氧状态,易诱发FGR。研究^[10]指出在FGR胎儿四肢、头围发育出现异常之前,胎儿外周循环早已发生改变。此外,胎儿在低氧环境下,血流速度变缓,导致大脑的供血减少,表现为大脑动脉搏动指数下降;CPR为大脑中动脉搏动指数与脐动脉搏动指数比值,容易获得,可用于评估胎儿缺氧程度,具有较高的灵敏度和可靠性。本研究结果显示,FGR组CPR低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),且CPR为晚发型FGR的独立影响因素($OR=0.614, P<0.05$),与既往研究^[11]结果相似,提示

CPR的变化与FGR的发生有关,可作为诊断晚发型FGR的有效参数。

PLGF是血管内皮生长因子的一种,其分子结构为糖蛋白同型二聚体,主要由合体滋养细胞合成,在妊娠早期可刺激滋养细胞的生长,还可与酪氨酸酶受体结合,提高血管通透性,从而加速血管新生^[12]。sFlt-1是一种糖蛋白,能抑制PLGF的活性,加重对血管内皮层的损伤,并破坏血管壁,阻碍新生血管的生成^[13]。本研究结果显示,FGR组血清PLGF低于对照组,血清sFlt-1高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),且二者均为晚发型FGR的独立影响因素($OR=0.594, 1.677$,均 $P<0.05$),与既往研究^[14-15]结果相似。分析其机制,PLGF和sFlt-1均与胎盘新生血管的生长有关,而胎盘新生血管的生长情况决定了胎盘功能的优劣,进而影响胎儿发育,故血清PLGF、sFlt-1变化提示胎盘新生血管生长受到阻碍,可能增加晚发型FGR的发生风险。

本研究ROC曲线分析显示,脐动脉S/D、CPR、血清PLGF、血清sFlt-1诊断晚发型FGR的AUC分别为0.783、0.835、0.874、0.841,提示超声及血清学参数在诊断晚发型FGR方面均有一定的价值。但彩色多普勒超声具有较高的操作者主观性,为进一步提高对晚发型FGR的诊断效能,本研究联合超声与血清学参数进行分析,结果显示脐动脉S/D联合血清PLGF、sFlt-1的AUC为0.971,CPR联合血清PLGF、sFlt-1的AUC为0.981,四项联合的AUC为0.990,均高于各参数单独应用,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。表明二者联合对晚发型FGR的诊断价值更高,临床可根据胎儿情况选择合适的检查方法进行综合判断,以更好地指导临床决策。

综上所述,彩色多普勒超声、血清学检测在晚发型FGR中均有较高的诊断效能,二者联合应用的诊断

效能更高。但本研究样本量偏小,结果可能存在选择性偏倚,后续需扩大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 施如勇,金平安,陆晓东,等.胎儿脐动脉S/D比值及超声生长参数Z-评分评估妊娠期糖尿病孕妇胎儿生长受限的价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2022,19(6):567-572.
- [3] 史宏,张丽君.胎盘率对胎儿生长受限围生结局预测价值的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(8):866-870.
- [4] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2):168-180.
- [5] Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(7):2318-2323.
- [6] 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(Suppl 1): 3-57.
- [7] 毕石磊,张丽姿,陈敦金.胎儿生长受限的围分娩期监测[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4):403-407.
- [8] 姜虹羽,庄秀娟,蔡思铭,等.胎儿生长受限与脐动脉血流异常的相关性及影响胎儿生长的相关影响因素分析[J].河北医学,2022,28(8):1379-1383.
- [9] 安黎明,蔡冬燕,史秀丽,等.妊娠期糖尿病孕妇脐血流S/D比值和超声参数Z-评分对宫内生长受限胎儿的预测价值[J].川北医学院学报,2020,35(4):633-636.
- [10] 季洁,唐龙英.胎儿多普勒超声测定S/D值联合母体血清游离雌三醇预测胎儿宫内生长受限的临床价值[J].山西医药杂志,2020,49(20):2792-2793.
- [11] 柏艳红,饶洪杰,李敏.基于超声检测S/D、IFI、CPR预测胎儿宫内生长受限的效能及意义[J].影像科学与光化学,2022,40(2): 243-247.
- [12] Zhu L, Qian J, Jiang Y, et al. PlGF reduction compromises angiogenesis in diabetic foot disease through macrophages [J]. Front Immunol, 2021, 29(12):736153.
- [13] Karge A, Beckert L, Moog P, et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and uterine Doppler in pregnancies with chronic kidney disease suspected with pre-eclampsia or HELLP syndrome [J]. Pregnancy Hypertens, 2020, 10(22): 160-166.
- [14] 曾江伟,潘长清.母血中sFlt-1、PlGF水平预测早发型重度子痫前期患者胎儿生长受限的临床价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(17):2100-2104.
- [15] Bonacina E, Armengol-Alsina M, Hurtado I, et al. sFlt-1 to PlGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study [J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(7): 2840-2845.

(收稿日期:2023-09-04)

更正

本刊2024年1月第26卷第1期第9~14页刊登的《超声观察神经源性膀胱大鼠膀胱形态学变化及其与尿流动力学的相关性研究》一文中,第12页表1中膀胱容积单位“ml”应为“mm³”。

特此更正。

本刊编辑部