

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.06.007

妊娠中期孕妇血清游离 β -人绒毛膜促性腺激素 与前置胎盘合并胎盘植入的关联性*

苏春龙¹ 王凤鸽² 朱梁喜² 张凡勇^{2 Δ} (¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 **目的** 探讨妊娠中期游离 β -人绒毛膜促性腺激素 (free- β -HCG) 与胎盘植入之间的关系。**方法** 选自 2016 年 4 月至 2020 年 7 月于济宁医学院附属医院终止妊娠的孕妇 504 例, 其中前置胎盘合并胎盘植入者即为胎盘植入组 105 例, 单纯前置胎盘者为前置胎盘组 122 例, 健康孕妇 277 例即对照组。回顾性分析其临床资料, 收集血清筛查中 free- β -HCG 值, 并进行统计学分析。**结果** 胎盘植入组 free- β -HCG 水平高于前置胎盘组和对照组 ($P < 0.001$)。在调整取样时的孕周、体重指数和年龄后, 血清 free- β -HCG 与胎盘植入有关联性 ($P < 0.001$)。**结论** 妊娠中期血清 free- β -HCG 水平升高与胎盘植入存在关联性, 提示 free- β -HCG 可能在预测前置胎盘合并胎盘植入中发挥作用。

关键词 妊娠; 胎盘; 胎盘植入; 母体血清标志物; 游离 β -人绒毛膜促性腺激素

中图分类号: R714 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2022)12-414-05

Study on the relationship between serum free β -human chorionic gonadotropin and placenta previa with placenta accreta in the second trimester of pregnancy

SU Chunlong¹, ZHU Liangxi², WANG Fengge², ZHANG Fanyong^{2 Δ} (¹ College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China; ² Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract; Objective To investigate the relationship between Free- β -HCG and placenta accreta in the second trimester of pregnancy. **Methods** A total of 504 pregnant women from April 2016 to July 2020 were enrolled in this study (105 patients with placenta accreta, 122 patients with non-adherent placenta previa, and 277 healthy pregnant controls). Their clinical data were analyzed retrospectively, and the free- β -HCG values of serological screening in second-trimester pregnancy were collected and statistically analyzed. **Results** There was no statistical significance in maternal age, BMI, reproductive history, abortion history, cesarean section history, gestational age of blood collection and HCG value. The serum free- β -HCG level of the placenta accreta group is higher than that of the placenta previa and the control group ($P < 0.001$). Serum free- β -HCG was correlated with placenta accreta after adjusting for gestational week at the time of blood sampling, body mass index, and age ($P < 0.001$). **Conclusion** Increased level of second trimester serum free- β -HCG was associated with placenta accreta, which indicates the possible role of free- β -HCG in the prediction of placenta previa complicated with placental accreta.

Keywords: Pregnancy; Placenta; Placenta accreta; Maternal serum marker; Free- β -HCG

前置胎盘是一种严重的妊娠期合并症, 若产妇

有剖宫产史且此次妊娠合并前置胎盘, 称之为凶险性前置胎盘。凶险性前置胎盘胎盘附着于子宫瘢痕处, 子宫血管怒张, 常合并胎盘植入, 这是由于子宫下端的蜕膜发育不良导致绒毛膜进入到子宫肌

* [基金项目] 国家自然科学基金 (82201876); 济宁市重点研发项目 (2019SMNS015)

Δ [通信作者] 张凡勇, E-mail: zhangfanyongjn@163.com

层,此时胎盘顺前次剖宫产瘢痕处植入,最后容易穿透子宫,胎盘植入常常会使胎盘剥离不全从而发生产后大出血,输血、甚至产妇死亡。术中容易发生致命性大出血,平均出血量达 3000~5000ml,其中约 90%患者术中出血超过 3000ml,孕产妇死亡率高达 7%以上^[1],在过去的 20 年里,胎盘植入的发生率增加了约 13 倍^[2]。胎盘植入与完全性前置胎盘有关,是一种严重的产科并发症,可导致孕妇大出血、休克、继发性感染,甚至死亡,当今孕妇胎盘植入的死亡率任高达 6%~7%,超过 40%的病例需要大量输血^[1,3]。胎盘植入可能与血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)有关。在妊娠早期,HCG 是促进胎盘增殖和维持和保护妊娠的主要激素,在妊娠中期常被用来评估 21 三体的风险^[4-5]。妊娠早期 free-β-HCG 水平的增加与任何不良产科结局无关,但 free-β-HCG 水平的升高(超过 2~4 个月)往往会导致不良产科结局,包括胎儿宫内死亡、胎盘早剥、宫内生长受限、子痫前期、和早产^[5-11]。鉴于胎盘植入的发生率不断增加,后果严重,早期诊断胎盘植入并采取相应措施,对于保证妊娠顺利进行,提高母婴预后质量具有重要意义。目前诊断胎盘植入最常用的方法是多普勒超声联合磁共振成像。但是在肥胖的孕妇中,尤其是当胎盘位于子宫后壁时,诊断往往会有偏差。而且 B 超假阴性率高,磁共振费用昂贵,基层医院不能进行,成像技术人员和临床医生对经验要求高,准确性也存在争议。因此,寻求一种敏感、方便的产前诊断方法迫在眉睫。free-β-HCG 具有快速、经济、无创、方便等优点。本文旨在比较胎盘植入、非粘连性前置胎盘和健康孕妇的中孕期血清 free-β-HCG 水平,探讨 free-β-HCG 与胎盘植入的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择自 2016 年 4 月至 2020 年 7 月在济宁医学院附属医院终止妊娠的孕妇,年龄在 23~35 岁,身体健康,无内外科合并症。均为自然受孕,且临床资料齐全。分组及纳入标准如下:1)前置胎盘合并胎盘植入组(胎盘植入组)。产前超声提示为前置胎盘,产后组织学诊断为胎盘植入的孕妇;2)前置胎盘未合并胎盘植入组。产前超声提示为前置胎盘,且以剖宫产终止分娩、产后组织学未诊断为胎盘植入的孕妇;3)对照组。胎盘位置正常、健

康、无并发症的孕妇,年龄、BMI、分娩孕周与其他两组相匹配,所有产妇均采用剖宫产,以规范胎盘取样,避免可能影响结果的因素。排除标准如下:1)分娩或临床资料缺失的孕妇;2) 双胞胎或多胎妊娠;3) 流产、死产;4) HCG 数据异常值;5) 既往子宫或宫颈手术史;6) 此次妊娠采取辅助生殖技术;7) 合并甲状腺功能障碍、癫痫、高血压、糖尿病、滋养细胞肿瘤等内外科并发症。本研究经济宁医学院附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

本院所有孕妇由专业护士测量身高、体重。以上指标均在脱鞋、空腹状态下测得。对所有纳入研究的孕妇,根据其医生的要求,在孕 14~17⁺⁶ 周抽取血液,在济宁医学院附属医院实验室将血液离心取其血清,采用酶联免疫法,中孕筛查试剂得到 β-HCG 值,并将其转化为中位数倍数(MOM)表示,MOM 指某个测试浓度除以某分析物的正常中间浓度,我们通过病历信息系统中检索产妇的人口学、产前检查表、本院血清学检查结果表,电子住院病历获取病人资料、妊娠结局等信息。回顾性分析研究对象的临床资料。

1.3 统计学方法

所有分析均采用 SPSS 统计分析,满足正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类数据以 n/% 表示。如是连续变量,用单因素方差分析得出,若为计数变量,用卡方检验得出。使用多元线性回归分析 free-β-HCG 的不同影响因素以及 logistic 回归分析 free-β-HCG 和前置胎盘以及胎盘植入的关系。认为 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组孕妇基线特征

本研究共纳入 504 名妊娠妇女(105 名凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者,122 名凶险性前置胎盘未合并胎盘植入患者,277 名年龄、胎龄和 BMI 匹配的健康患者,没有任何妊娠并发症作为对照)。3 组孕妇年龄、BMI、采血时孕周差异无统计学意义。胎盘植入组剖宫产史明显高于对照组以及前置胎盘组,而前置胎盘则是由于胎盘位置低引发的妊娠并发症,与剖宫产并无直接关联。胎盘植入组的胎儿出生孕周及新生儿体重均显著低于对照组和前置胎盘组。可能与前置胎盘以及胎盘植入较易提前终止妊娠有关。见表 1。

表 1 受试者基线特征

	对照组 (n=277)	胎盘植入组 (n=105)	前置胎盘组 (n=122)	F/X ²	P
产妇年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	28.05±3.40	28.89±3.84	28.69±3.40	1.390	0.063
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	28.12±3.38	28.15±4.33	28.08±4.53	1.344	0.991
血液采样孕周(周, $\bar{x}\pm s$)	17.02±0.59	16.94±1.17	17.07±1.01	39.349	0.506
妊娠孕周(周, $\bar{x}\pm s$)	38.88±1.60	37.63±2.43	36.98±3.25	3.018	<0.001
新生儿体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	3.35±0.49	3.06±0.60	3.02±0.76	1.655	<0.001
free-β-HCG MoM($\bar{x}\pm s$)	0.97±0.51	1.31±0.64	0.98±0.60	1.478	<0.001
流产史(n/%)					
是	141/50.90	82/78.10	65/53.28	29.470	<0.001
否	136/49.10	23/21.90	57/46.72		
剖宫产史(n/%)					
是	93/33.57	67/63.81	46/37.70	18.723	<0.001
否	184/66.43	38/36.19	76/62.30		
产次(n/%)					
初产	123/44.40	22/20.95	53/43.44	23.971	<0.001
经产	154/55.60	83/79.05	69/56.56		

2.2 胎盘植入与 free-β-HCG 的关系

所有有统计学意义的参数通过多元线性回归分析进一步评估,见表 2,根据实验室参数,产妇年龄、BMI、生育史、流产史、剖宫产史以及采血孕周与 free-β-HCG 值均无统计学意义,使用 logistic 回归分析进一步评估 free-β-HCG(表 3),分析显示,free-β-HCG 水平升高与胎盘植入呈正相关联,free-β-HCG MoM 值每升高 1 个单位,胎盘植入的发病率将提升 50.8%,而 free-β-HCG MoM 值水平与前置胎盘无统计学意义,因此 free-β-HCG 和胎盘植入具有正关联,且与产妇年龄、BMI、生育史、剖宫产史、流产史及采血孕周均无关系。

表 2 不同变量的 free-β-HCG MoM 值关联性分析

自变量	回归系数	标准误	标准化系数	t	P
常量	1.378	0.353		3.901	<0.001
年龄	0.004	0.009	0.023	0.466	0.641
BMI	-0.003	0.009	-0.022	-0.356	0.722
生育史	-0.038	0.070	-0.036	-0.546	0.585
流产史	-0.010	0.024	-0.019	-0.407	0.684
剖宫产史	0.011	0.068	0.010	0.162	0.871
采血孕周(周)	-0.006	0.004	-0.108	-1.847	0.065

注:赋值情况,无生育史=0,有生育史=1;无流产史=0,有流产史=1;无剖宫产史=0,有剖宫产史=1;回归方程:调整 R²=0.005, F=0.846, 德宾-沃森值:2.033, P<0.01。

表 3 不同模型中 free-β-HCG MoM 值与胎盘植入的关系

free-β-HCG	B	标准误	Wald	P	OR	95%CI
胎盘植入组	0.411	0.173	5.653	0.017	1.508	(1.075, 2.117)
前置胎盘组	0.017	0.200	0.007	0.933	1.017	(0.087, 1.504)

3 讨论

本文结果显示,血清 free-β-HCG 水平升高与

胎盘植入有关联,与前置胎盘无关。由于近几十年来剖宫产率的增加,胎盘植入曾经是一种罕见的情况,现在已经成为越来越常见的妊娠并发症。如今剖宫产指征逐渐扩大,胎盘植入的发生率有可能继续增加。胎盘植入的女性中,产后出血的发生率高达 60%,有胎盘植入的患者在取出胎盘后,90%的患者失血超过 3000mL,死亡率高达 6%~7%^[12]。Shellhaas 前瞻性研究显示:在 39,244 例的剖宫产妇女中有 186 例行剖宫产子宫切除术,最常见的指征是胎盘植入(38%),据统计合并胎盘植入的妇女有 71%需要行子宫切除术^[13]。尽管危险因素和并发症已经明确,但子宫肌层过度穿透的发病机制仍然知之甚少。产前诊断是胎盘植入患者诊断、治疗和预后的关键因素。需要一种快速、方便、准确的检测方法,为胎盘植入患者提供明确的诊断、治疗和预后。血清学分析通常用于评估妊娠中期的风险。用于产前筛查的血清标志物水平异常与不良妊娠结局有关,主要可能与胎盘功能障碍有关^[14]。目前,胎盘植入的确切发病机制尚不清楚。胎盘植入与早期异常的滋养细胞浸润有关,提出的假说包括蜕膜发育不良、滋养细胞过度浸润或两者兼有^[15-16]。

胎盘缺氧可引起胎盘滋养细胞分泌大量 HCG,能促进妊娠期间子宫血管生成^[17], HCG/LH 受体基因通过子宫螺旋动脉表达,使得 HCG 作用于子宫螺旋动脉促进血管生成,从而在妊娠期间保证胎盘有足够的血液供应或营养^[18-20], HCG 还能促进细胞滋养层细胞向合体滋养层细胞的融合分化,此外,高糖基化 HCG 是一种糖基化的 HCG 变体,由囊外细胞滋养细胞在妊娠早期产生^[4], Kovalevskaya 等^[21]分析表明,高糖基化 HCG 是妊娠失败的标志,是细胞滋养层侵袭、胎盘植入和绒毛膜癌侵袭的侵袭信号。高糖基化 HCG 作用于细胞滋养层细胞,促进细胞生长和侵袭。大量研究表明,β-HCG 不仅能刺激恶性细胞的生长^[22-23]而且在葡萄胎、绒毛膜癌等滋养层疾病中发挥重要作用,许多研究表明胎盘植入与滋养层疾病在浸润机制上有相似之处。高糖基化 HCG 与 free-β-HCG 的功能可能相似,均通过拮抗 TGF β 受体阻断细胞凋亡,从而促进细胞生长、侵袭和恶性转化^[4]。高糖基化的绒毛膜促性腺激素的减少经常导致胎盘绒毛植入,最终导致流产。这些研究与我们的研究是一致的,因为我们发现胎盘植入的孕妇血清中

free-β-HCG 的水平显著升高,提示 free-β-HCG 水平与胎盘植入可能呈关联性,可能与胎滋养细胞侵袭有关。因此,在风险评估中考虑血清中 free-β-HCG 可以更好地识别胎盘植入的风险患者,使他们能够得到密切和仔细的监测和治疗。本研究结果显示,妊娠中期血清 free-β-HCG 水平升高与胎盘植入呈正相关联,提示妊娠中期血清 free-β-HCG 在鉴别高危胎盘着床妊娠中具有潜在的作用。产前诊断是胎盘植入患者诊断、治疗和预后的关键因素。我们的研究结果鼓励进一步研究多普勒超声结合 free-β-HCG 和其他可能的生化标志物,使孕妇能在最早诊断出胎盘的发育风险。

然而,本研究有一定的局限性。首先,本研究的孕妇主要来自中国山东省,为单中心研究。我们的研究结果是否可以推广到其他地区还有待证实。第二,我们的患者数量有限,这可能会导致选择偏差。应开展大样本量或多中心前瞻性随机对照试验,为胎盘植入的临床诊断和治疗提供理论依据。因此,血清和 free-β-HCG 水平在胎盘植入中的作用只能被认为是现阶段的一种假设。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(2): 381-402. DOI: 10. 1016/j. ogc. 2015. 01. 014.

[2] Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(1): 59-62. DOI: 10. 1080/14767058. 2016. 1275546.

[3] Upton K, Silver RM, Greene R, et al. Placenta accreta and maternal morbidity in the Republic of Ireland, 2005-2010 [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(1): 24-29. DOI: 10. 3109/14767058. 2013. 799654.

[4] Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 102. DOI: 10. 1186/1477-7827-8-102.

[5] Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, et al. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 769-784. DOI: 10. 1093/humupd/dml029.

[6] Benn PA, Horne D, Briganti S, et al. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87

(2): 217-222. DOI: 10. 1016/0029-7844(95)00390-8.

[7] Huang T, Hoffman B, Meschino W, et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(5): 471-477. DOI: 10. 1002/pd. 2505.

[8] Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, et al. PAPP-A and free β-hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants [J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(2): 171-175. DOI: 10. 1002/pd. 2671.

[9] Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia [J]. *J Perinat Med*, 2011, 39(6): 641-652. DOI: 10. 1515/jpm. 2011. 098.

[10] Bartels HC, Postle JD, Downey P, et al. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1507674. DOI: 10. 1155/2018/1507674.

[11] Panwar M, Kumari A, Hp A, et al. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia [J]. *Drug Discov Ther*, 2019, 13(1): 34-37. DOI: 10. 5582/ddt. 2019. 01006.

[12] Garmi G, Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2012, 2012: 873929. DOI: 10. 1155/2012/873929.

[13] Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(2 Pt 1): 224-229. DOI: 10. 1097/AOG. 0b013e3181ad9442.

[14] Yefet E, Kuzmin O, Schwartz N, et al. Predictive Value of Second-Trimester Biomarkers and Maternal Features for Adverse Pregnancy Outcomes [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2017, 42(4): 285-293. DOI: 10. 1159/000458409.

[15] Garmi G, Goldman S, Shalev E, et al. The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(1): 55-59. DOI: 10. 1097/AOG. 0b013e31820094f3.

[16] Parra-Herran C, Djordjevic B. Histopathology of placenta accreta: Chorionic villi intrusion into myometrial vascular spaces and extravillous trophoblast proliferation are frequent and specific findings with implications for diagnosis and pathogenesis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 35(6): 497-508. DOI: 10. 1097/PGP. 0000000000000250.