

Research Advances in Predictors of Preterm Birth

Changli Hou, Hongmei Li

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shanxi
Email: 952202201@qq.com

Received: Mar. 4th, 2020; accepted: Mar. 19th, 2020; published: Mar. 26th, 2020

Abstract

Preterm birth has always been an important issue in the perinatal medicine discipline, and a disease that clinicians care about and perplex. The pathogenesis of preterm birth is unknown, but a large number of studies have shown that the occurrence of preterm birth is a syndrome caused by multiple causes. The treatment of premature babies is a considerable burden on society and families. Therefore, the occurrence of preterm birth is focused on prevention. To prevent the occurrence of preterm birth, some predictive indicators are needed. This article describes the research progress of the predictive indicators of preterm birth.

Keywords

Premature Birth

早产预测指标的研究进展

侯常丽, 李红梅

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 952202201@qq.com

收稿日期: 2020年3月4日; 录用日期: 2020年3月19日; 发布日期: 2020年3月26日

摘要

早产一直是围产医学学科中重要的一个问题,也是临床医生们关心和困惑的一个疾病。早产的发病机制不明,但是大量的研究表明,早产的发生是多种原因导致的综合征。早产儿的救治不论对于社会还是家庭都是相当大的负担。所以早产的发生重在预防,预防早产的发生就需要一些预测指标,本文就早产的预测指标的研究进展进行阐述。

关键词

早产

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国早产指妊娠达到 28 周但不足 37 周分娩者。此时娩出的新生儿称为早产儿。根据早产儿的救治能力的不同,有些国家已经对早产时间的下限定义为妊娠 24 周或 20 周[1]。早产儿各器官发育尚不够健全,出生孕周越小,体重越轻,预后越差。国内早产占分娩总数 5%~15%。出生 1 岁内死亡的婴儿约 2/3 为早产儿。

目前虽然在早产的病理生理学中已经发现了多种不同的机制和因素,包括炎症,感染,胎盘形成异常,遗传、免疫、血管源性及内分泌功能障碍,以及氧化应激的增加[2],但早产的病因尚不明确,且目前对早产的治疗效果并不十分满意,因此对早产进行有效的预测和早期诊断,从而给予积极的干预措施,可以显著改善围产儿预后。

对于早产的预测,有早产风险评估表,其中包括主要的选项及次要的选项,主要的选项有:1)慢性高血压;2)胎盘早期剥离;3)胎儿先天异常;4)前置胎盘;5)羊水过多;6)早期破水;7)血压 > 144/90 mmHg;8)胎头已固定;9)安胎病史(此次妊娠);10)双胎或者多胎。还有 27 项次要选项[3]。通过这些来筛选一些早产高危的孕妇,进行有效的预测,妥善的管理。但靠这些是远远不够的,早产的预测需要一些更加精准的,更加简单、无创的检查来进行。该文就近年来研究较多的早产预测指标进行归纳分析。

2. 早产的预测

2.1. 超声预测早产的预测

目前,超声预测早产方式有普通超声及超声弹性成像。

2.1.1. 普通超声预测早产

普通超声主要通过测量宫颈长度及宫颈形态来预测早产,检查方式有经腹、经阴道、经会阴 3 种。美国 SOGC 临床实践指南 2011 版及中华医学会妇产科学分会在《早产临床诊断与治疗指南 2014 年版》中均将经阴道超声测量宫颈长度推荐为首选方式。宫颈长度及宫颈漏斗被认为与早产存在相关性。宫颈长度是指宫颈内外口间的距离,一般测量 3 次,取最小值作为宫颈长度。宫颈漏斗是指宫颈内口扩张宽度 ≥ 5 mm。当有宫颈漏斗形成时,一般测量宫颈漏斗宽度、深度及剩余宫颈长度。

2.1.2. 超声弹性成像预测早产

超声弹性成像则是在阴道二维超声的基础上加用弹性模式,原理是利用超声探头对组织进行激励,根据组织受压前后的位移变化判断组织硬度[4]。通过判断宫颈软硬度来预测早产。对于孕中期合并宫颈短的妊娠妇女进行宫颈弹性成像检查,是预测早产的有效方式。

2.2. 宫颈分泌物生化检测

2.2.1. 胎儿纤维蛋白

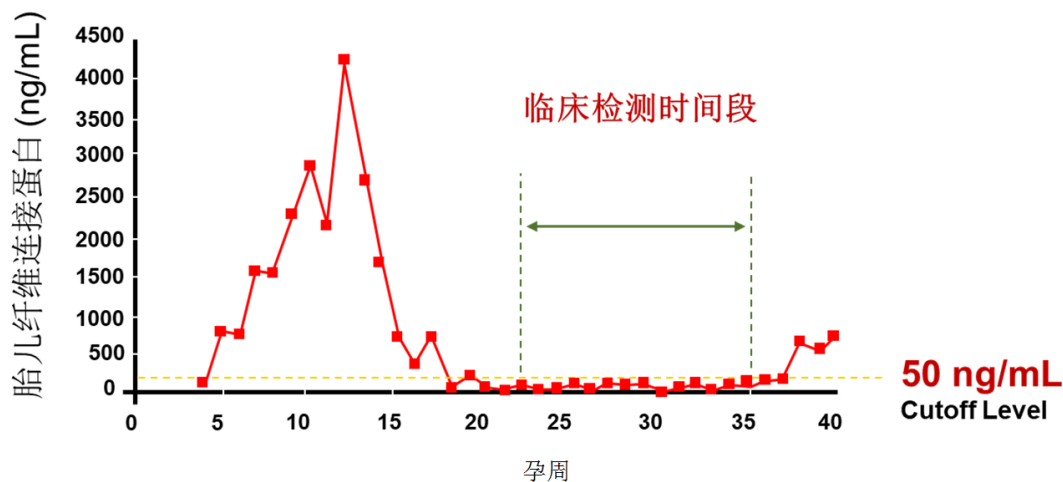
如图 1 所示,胎儿纤维连接蛋白,是子宫绒毛膜细胞外的基质成分,是糖蛋白,存在于绒毛膜与蜕

膜之间, 主要由滋养层细胞产生, 在羊中以高浓度形式存在。



Figure 1. Tissue structure of fetal fibronectin

图 1. 胎儿纤维连接蛋白的组织结构



图片来源: 百度文库中 fFN 培训课件

Figure 2. Normal expression of fFN during pregnancy

图 2. 妊娠期 fFN 的正常表达

如图 2 所示, 正常妊娠 20 周前阴道后穹窿分泌物中 fFN 可以呈阳性改变, 但妊娠 22~35 周期间阴道后穹窿分泌物中 fFN 应为阴性, 至 36 周后可能为阳性。fFN 在阴道后穹窿分泌物中的浓度以 ≥ 50 ng/mL 为阳性的标准值。

fFN 检测的重要意义在于阴性预测值极高, 也就是说, 如果 fFN 检测结果是阴性, 那么, 在接下来的 14 天内, 该孕妇发生早产的可能性很小 ($<1\%$)。

fFN 检测阴性结果仅提示短期内早产风险较小, 不能完全排除早产可能性, 需两周后再次检测 fFN 或临床进一步观察后, 根据结合临床具体情况决定治疗方案。

2.2.2. 磷酸化胰岛素样生长因子结合蛋白 1

IGFBP-1 是 20 世纪 80 年代发现的人体内重要的内分泌激素之一, 其分子量为 25 KD, 是具有 234 个氨基酸的胰岛素和孕酮依赖蛋白, 由肝脏、子宫、蜕膜、肾脏等组织器官分泌。在妊娠中晚期, 母体血清、蜕膜组织中均以高度磷酸化的胰岛素生长因子结合蛋白-1 为主, 羊水中以低磷酸化及脱磷酸化的为主。由于子宫收缩引起的机械压力、蛋白水解及局部炎症反应使绒毛膜-蜕膜基质破坏, 绒毛膜-蜕膜分离, 蜕膜细胞中的高磷酸化胰岛素生长因子蛋白-1 可漏出到宫颈、阴道中, 由分娩预测试纸可以检测到。对早产的预测准确度较低, 其作用与 fFN 类似, 主要也是用于早产的阴性判定。磷酸化 IGFBP-1 可用于预测早产, 但其缺陷在于一旦样本被孕妇的羊水或血液污染就极易出现假阳性结果。

2.2.3. 胎盘 α 微球蛋白 1

胎盘 $\alpha 1$ 微球蛋白(PAMG-1)是一种由淋巴细胞合成并分泌的糖蛋白, 在羊水中的水平较高而在妊娠妇女的宫颈分泌物中的含量较低, 因此 PAMG-1 有作为胎膜早破检测的标志物的理论基础[5]。PAMG-1 是孕妇羊水当中的一种主要蛋白质, 在孕妇的羊水当中的浓度水平非常高, 当孕妇出现胎膜早破现象的时候, 羊水当中的 PAMG-1 会随着胎膜的破口漏到孕妇的宫颈及阴道当中; 但在正常孕妇的阴道及宫颈分泌物当中的浓度却表现的非常低, 因此, PAMG-1 成为临床中诊断胎膜早破的一种检测标志。并且孕妇宫颈中的其他的分泌物及异物, 如: 阴道炎症、尿液、精液及黏液等都不会对实验结果产生影响, 具有非常高的敏感度及特异度。对孕妇宫颈分泌物行 PAMG-1 检测与孕妇的实际孕龄无关, 不管是对即将临床的孕妇还是未临产的孕妇都具有非常高的敏感度及特异度, 临床诊断价值同样十分非常高。

2.3. 母体外周血的生物标志物

胎盘是一种半透膜式屏障结构, 胎儿-胎盘单位产生的小分子物质可以通过胎盘进入母体血液循环, 测定这些特异性物质、激素为观察胎盘功能、判断胎儿发育的提供了一个客观指标。

血液中能够获得生物标志物的成分主要是血浆和血清。既往认为母体外周血和子宫内环境相去甚远, 并且外周血经过血液循环后其内容物的含量会与子宫内环境有较大差距, 尽管如此, 研究人员仍试图从母体血液中寻找可能用于预测早产的生物标志物。随着分子生物学技术的发展, 母体外周血成为科学家们关注的焦点, 寻找血液中的分子生物标志物成为早产无创性诊断研究的重要方向[6]。

2.3.1. 蛋白质

既往研究中探讨的与早产相关的血浆和血清生物标志物大多与炎症相关。血浆中的高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1)具有警报素功能, 其血浆浓度升高常常提示感染, 对早产有预警作用, 而它的功能与 2 种受体——Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)和晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)密切相关。TLR4 本身可以中和抗体减少炎症损伤, 但是其过度活化会引发子宫内炎症, 使外周循环系统中相关活性因子处于激活状态, 从而可能刺激子宫收缩导致早产, 因而可以作为早产相关标志物。可溶性 TLR4 (soluble TLR4, sTLR4)作为 TLR4 的负性调控因子可以在外周血中被检测到, 并且羊水中 sTLR4 浓度与孕妇羊膜腔内感染和早产之间关系密切, 因此 sTLR4 有望成为早产相关的外周血生物标志物。

2.3.2. DNA 与 RNA

1997 年, 香港中文大学的研究人员从“血浆中存在肿瘤 DNA”这一事实得到启发, 加之当时分子分析技术的逐渐普及, 提出了“是否可以从孕妇血浆和血清中提取到胎儿 DNA”这一假说并付诸实施, 最终成功从 10 mL 血浆中提取到足以用于检测的胎儿 DNA。在母体血浆中发现了胎儿 DNA 这一事实彻底颠覆了传统观念, 使得母体血浆和血清中胎源性标志物的检测分析成为产前诊断的一大热门[7]。利用从

母体外周血中提取的胎儿 RNA 和 DNA, 可以很容易地检测胎儿的性别及遗传病、基因病等, 从而及早进行干预, 为无数家庭带来了福音。得益于此, 胎儿 DNA 分析、转录组学分析也能在无创的条件下开展, 使得相关研究可以避免社会和伦理方面的问题。在应用胎儿 DNA 检测遗传病的同时, 有研究者发现母体外周血中胎儿 DNA 的水平随妊娠进程不断升高, 而早产孕妇外周血胎儿 DNA 含量可达足月产孕妇的 2 倍以上, 提示母体外周血的胎儿 DNA 或 RNA 有可能成为诊断和预测早产的生物标志物, 然而其具体的检测靶点和策略却鲜见相关研究。2018 年, 斯坦福大学的研究人员通过对 25 名足月产孕妇和 13 名早产孕妇的外周血游离 RNA (cell-free RNA, cfRNA) 进行 RNA 测序, 发现 7 个与早产发生最为相关的 cfRNA——电压门控氯离子通道 3 (chloride voltage-gated channel 3, CLCN3)、酪氨酸 3-磷酸肌醇双衔接因子 1 (dual adaptor of phosphotyrosine 3-phosphoinositide 1, DAPP1)、前血小板碱性蛋白 (pro-platelet basic protein, PPBP)、丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 7C 末端样蛋白 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7 C-terminal-like protein, MAP3K7CL)、MOB 激酶激活因子 1B (MOB kinase activator 1B, MOB1B)、RAS 癌基因家族成员 RAB27B、G 蛋白信号调节子 18 (regulator of G protein signaling 18, RGS18), 通过这 7 个 RNA 构成的预测模型可以在分娩前 2 个月成功预测早产, 其准确度可达 75%, 而假阳性率仅为 4%。尽管这项研究的样本量有限, 且相关机制尚不明确, 但无疑进一步拓宽了早产无创性诊断的研究领域和应用前景。

2.3.3. 微 RNA (microRNA, miRNA)

除了胎儿游离 DNA 和 cfRNA 外, 另一种游离核酸分子 miRNA 作为新的循环标志物被广泛研究。母体血中的胎儿 RNA 可能来源于发生凋亡或坏死的胎盘滋养细胞。Hromadnikova 等检测了 15 种胎盘特异性 miRNA 在自发性早产、早产性胎膜早破和足月产孕妇胎盘组织中的表达, 发现 19 号染色体微 RNA 簇 (chromosome 19 microRNA cluster, C19MC) 的上调是自发性早产的一个特征性现象。miRNA 可由组织释放入血, 且其在外周血中的稳定性高, 定量检测的灵敏性和特异性均优于传统的蛋白质类生物标志物, 因此近年来作为新兴的非侵入性检测手段日益受到关注。Gray 等使用 miRNA 阵列分析了妊娠 20 周时血浆中 miRNA 与早产的关系, 发现与足月分娩对照组相比, 自发性早产孕妇的 miRNA-302B、miRNA-1253 和 miRNA-548 表达降低, 而 miRNA-223 表达升高。Winger 等评估了妊娠 (7.9 ± 3.0) 周外周血单个核细胞中 miRNA 对孕妇自发性早产风险的预测能力, 该研究纳入 25 名足月分娩孕妇 (妊娠 38~42 周) 和 14 名自发性早产孕妇 (妊娠 < 37 周), 对 30 个选定的 miRNA 进行定量 PCR 检测, 并计算 miRNA 风险评分, 通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析发现 miRNA 风险评分对于早产有较好的预测价值 (ROC 曲线下面积为 0.95)。Cook 等在一项由 96 名足月分娩孕妇、14 名早产孕妇和 21 名妊娠 < 20 周的早期宫颈缩短孕妇组成的队列研究中, 分析了孕早期血浆中 miRNA 表达与早产和宫颈缩短的关系, 结果发现 9 个 miRNA (hsa-let-7a-5p、hsa-miRNA-374a-5p、hsa-miRNA-15b-5p、hsa-miRNA-19b-3p、hsa-miRNA-23a-3p、hsa-miRNA-93-5p、hsa-miRNA-150-5p、hsa-miRNA-185-5p、hsa-miRNA-191-5p) 在早产或宫颈缩短孕妇中存在差异表达, ROC 曲线分析表明 hsa-miRNA-150-5p 预早产 (ROC 曲线下面积为 0.8725) 和宫颈缩短 (ROC 曲线下面积为 0.8514) 的能力较强。本课题组前期对足月分娩、足月未分娩和早产 3 组孕妇的血浆标本进行 miRNA 测序, 通过对 3 组差异表达的 miRNA 进行统计分析发现, 早产组中特异性降低的 miRNA 有 2 个 (hsa-miRNA-150-5p 和 hsa-miRNA-512-3p), 在足月分娩组和足月未分娩组发生特异性改变的 miRNA 分别有 4 个和 3 个; 从中选取基础表达量较高的 5 个 miRNA 进行扩大样本量的实时荧光定量 PCR 验证, 发血液中能够获得生物标志物的成分主要是血浆和血清。既往认为母体外周血和子宫内环境相去甚远, 并且外周血经过血液循环后其内容物的含量会与子宫内环境有较大差距, 尽管如此, 研究人员仍试图从母体血液中寻找可能用于预测早产的生物标志物 [8]。随着分子生物学技术的

发展, 母体外周血成为科学家们关注点, 寻找血液中的分子生物标志物成为早产无创性诊断研究的重要方向。

3. 期望

早产是最常见的产科并发症之一。近几十年来, 全世界范围内早产的发生率居高不下, 且呈不断上升的趋势。从目前研究来看, 采用单一生物标志物预测早产可能不够灵敏, 科学家们更倾向于联合应用多种标志物进行检测, 并且需要更加便捷、灵敏地检测生物标志物的方法。减少早产发生, 改善早产儿结局需要全社会的共同努力, 应加强公共健康教育, 提高全民素质, 完善孕前评估及孕期保健。及时发现高危因素, 对高危人群予以严密监测、规范筛查、有效预测, 给予适当针对性干预措施, 加强早产儿产时管理及产后随访, 降低早产发生, 减少早产儿并发症, 改善妊娠结局, 提高人口素质。

参考文献

- [1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第九版. 北京: 中国人民大学出版社, 2018.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产的临床诊断及治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015(12): 9-11.
- [3] Carrie. 早产风险评估表[J]. 母婴世界, 2010(1): 66-67.
- [4] 肖汀, 张新玲. 超声检查预测早产研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2): 229-232.
- [5] 薛振美. 宫颈分泌物中胎盘 α -1 微球蛋白在胎膜早破中的表达及作用[J]. 中国性科学, 2019, 28(2): 110-113.
- [6] Ngo Thuy, T.M., Moufarrej Mira, N., Rasmussen Marie-Louise, H., Camunas-Soler, J., Pan, W.Y., Okamoto, J., Neff Norma, F., Liu, K.L., Wong, R.J., Downes, K., Tibshirani, R., Shaw Gary, M., Skotte, L., Stevenson David, K., Biggio Joseph, R., Elovitz Michal, A., Melbye, M. and Quake Stephen, R. (2018) Noninvasive Blood Tests for Fetal Development Predict Gestational Age and Preterm Delivery. *Science*, **360**, 1133-1136. <https://doi.org/10.1126/science.aar3819>
- [7] 王恺铖, 李励, 刘媛媛, 高路. 早产无创性检测生物标志物研究进展及其应用前景[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(6): 589-594.
- [8] Agarwal, S., Agarwal, A., Joon, P., Saraswat, S. and Chandak, S. (2018) Feal Adrenal Gland Biometry and Cervical Elastography Predictors of Preterm Birth: A Comparative Study. *Ultrasound*, **26**, 54-62. <https://doi.org/10.1177/1742271X17748515>