

唐氏筛查指标预测不良妊娠结局的研究进展

欧语波¹, 黄大元¹, 张 静^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²中南大学湘雅医学院附属常德医院(常德市第一人民医院), 产科, 湖南 常德

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月31日

摘 要

唐氏筛查是孕期常规检测的重要组成部分, 主要通过测定母体血清中的特定标记物(如甲胎蛋白、游离 β -hCG、血浆蛋白A等)来评估胎儿患有唐氏综合症的风险。近年来, 研究者们逐渐认识到这些血清标记物在预测不良妊娠结局(如流产、早产、胎儿生长受限等)中的潜在价值。本文旨在综述唐氏筛查血清标记物的研究进展, 探讨其在不良妊娠结局预测中的应用及其机制, 为临床实践提供参考。

关键词

唐氏筛查, 不良妊娠结局, 流产, 早产, 妊娠期高血压

Research Progress on Down Syndrome Screening Indicators for Predicting Adverse Pregnancy Outcomes

Yubo Ou¹, Dayuan Huang¹, Jing Zhang^{2*}

¹Medical College, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Obstetrics, Changde Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University (The First People's Hospital of Changde City), Changde Hunan

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 31, 2025

Abstract

Down's syndrome screening is an important part of routine prenatal testing, mainly assessing the risk of Down's syndrome in the fetus by measuring specific markers in the mother's serum (such as

*通讯作者。

文章引用: 欧语波, 黄大元, 张静. 唐氏筛查指标预测不良妊娠结局的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 214-221. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51032

alpha-fetoprotein, free β -hCG, and plasma protein A, etc.). In recent years, researchers have gradually recognized the potential value of these serum markers in predicting adverse pregnancy outcomes (such as miscarriage, preterm birth, and fetal growth restriction, etc.). This article aims to review the research progress of serum markers in Down's syndrome screening, explore their application and mechanism in predicting adverse pregnancy outcomes, and provide references for clinical practice.

Keywords

Down's Syndrome Screening, Adverse Pregnancy Outcomes, Abortion, Premature Delivery, Gestational Hypertension

Copyright © 2026 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. 前言

产前筛查是保障母婴安全、提高出生人口质量的重要公共卫生策略。其中,唐氏筛查通过检测孕早、中期母体血清中的特定生物标志物,如甲胎蛋白(alpha-fetoprotein)、游离 β -人绒毛膜促性腺激素(free beta human chorionic gonadotropin)、妊娠相关血浆蛋白-A (pregnancy associate plasma protein)及未结合雌三醇(unconjugated estriol)等,结合孕妇年龄、孕周、体重等因素,综合评估胎儿罹患染色体非整倍体异常的风险[1],是全球范围内孕期广泛应用的常规检查手段。近年来,随着研究的深入,研究者逐渐观察到,唐氏筛查血清学指标异常波动与多种不良妊娠结局之间存在显著的关联,如自然流产、早产、妊娠期高血压疾病(包括子痫前期)、胎儿生长受限、小于胎龄儿乃至死产等[2]-[4]。尽管已有诸多研究探讨了上述指标与特定结局的关系,但相关证据较为分散,且部分结论尚存争议,缺乏系统性的梳理与总结。因此,本综述旨在整合相关研究进展,系统阐述唐氏筛查中各主要血清标志物在预测流产、早产、妊娠期高血压、胎儿生长受限及死产等不良妊娠结局中的潜在价值与应用现状,并对其可能的作用机制进行探讨,为未来研究方向提供参考。

2. 概述

2.1. 唐氏筛查的指标及意义

在产前检查过程中,甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、结合蛋白 A (PAPP-A)、游离 β -hCG以及未结合雌三醇(uE3)这五种生化检测指标极为关键,它们在评估唐氏综合症等染色体异常的风险中发挥着至关重要的作用。AFP 属于一种特异性球蛋白,孕早期通过卵黄囊产生,孕晚期则在胎儿肝脏内大量合成,并可通过胎盘绒毛进入孕妇血液,随着孕周的增加血清 AFP 不断上升,妊娠 30 周时达到顶峰。hCG 主要由胎盘滋养层细胞分泌,在妊娠早期迅速升高,其游离 β -hCG 在产前筛查中表现出更高的敏感性和特异性[5]。PAPP-A 是一种由胎盘的合体滋养层细胞分泌的金属蛋白酶,其水平在妊娠早期显著升高,因此被认为是评估胎儿染色体异常风险的重要指标。uE3 则是一种由胎儿肾上腺和胎盘共同合成的类固醇激素,其浓度降低与唐氏综合症等染色体异常密切相关[6]。还有抑制素 A (Inhibin A)也是唐氏综合征筛查的重要参考指标,它是由胎儿胎盘产生的蛋白激素[7]。综上,这些标志物的联合应用显著提高了产前筛查的准确性,尤其是在评估 21 三体和 18 三体综合征风险方面。

2.2. 唐氏筛查指标的影响因素

上述标志物在产前筛查中表现出了良好的性能,但其检测浓度的高低受到母体和妊娠多种因素的影响。研究表明,母体年龄、种族、体重、吸烟状态、胰岛素依赖型糖尿病以及体外受精等因素均可能显著改变这些标志物的水平[8]。例如,抗逆转录病毒治疗(ART)与第二孕期 AFP 水平显著增加相关,其中基于蛋白酶抑制剂的 ART 使 AFP 水平增加了 0.147 (95% CI = [0.067~0.227]) [9]。因此,为了提高检测的精确度,必须严格把控对混杂因素的调整。

3. 唐氏筛查血清标记物与不良妊娠结局的关系研究

3.1. 抑制素 A (Inhibin A)与早产

早产约 85%发生于妊娠 32 + 0~36 + 6 周[10],尽管近年来全球早产的诊疗水平有所提高,但其临床管理仍十分困难,尤其是过度诊疗问题,这主要是由于早产发生前缺乏特异性的临床表现及可靠的预测、评估指标[11]。因此早期筛查指标在妊娠期的应用越来越受到重视。研究表明孕妇的 Inhibin A 水平过高,会使早产风险增加[5] [12] [13]。一项前瞻性队列研究显示, Inhibin A 水平高于正常范围的孕妇早产率显著增加[14]。一项 10,038 名样本量的前瞻性队列研究可解释机器学习的方法对早产进行了预测模型的建立,该结果提示 Inhibin A 是有价值的预测因子[15]。部分研究团队指出,抑制素 A 的测量不仅有助于预测早产,而且在妊娠相关疾病的诊断、预防、评估与监控过程中,扮演着至关重要的角色[16][17]。抑制素 A 并非唯一,孕酮和胎盘生长因子同样与早产的发生有着紧密的联系,这些生物指标有望成为评估高危孕妇风险的重要依据。Inhibin A 在预测早产方面具有显著的应用潜力,但关于其作用机制,目前尚未有详尽的科学解释。

3.2. 妊娠相关蛋白 A (PAPP-A)与妊娠期高血压

妊娠期高血压(HDP)是一种常见的妊娠期并发症,诊断为孕 20 周后至少 4 h 内通过重复测量(连续 3 次测量,每次测量间隔至少 2 min),收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg [18]。如果妊娠期高血压并发尿蛋白或其他器官功能障碍时,提示发展为子痫前期。近年来, PAPP-A 在预测妊娠期高血压,尤其是子痫前期方面的应用受到广泛关注。研究表明,妊娠早期 PAPP-A 的水平与妊娠期高血压的发展有关,低水平的 PAPP-A 与子痫前期的风险增加相关[19]-[24]。例如,有研究指出,当 PAPP-A 水平低于第五百分位数时,与不良妊娠结局显著相关,而当 PAPP-A 水平低于 0.2 倍中位数 (MoM)时,风险尤为突出[22]。印度的一项前瞻性研究也得出结论:子痫前期组的 PAPP-A 中位数为 0.67,显著低于对照组[25]。波士顿的一项研究对 23,482 例参与了妊娠早期染色体异常联合筛查单胎妊娠妇女进行了分析,结果显示母体血清 PAPP-A 中位数倍数 ≤ 0.40 可作为妊娠期高血压的初步筛查临界值[26]。加拿大多伦多的一项回归性病例对照研究同样支持 PAPP-A 作为预测妊娠期高血压的具有一定的准确性[27]。当 PAPP-A 与其他生物标志物联合使用时,如胎盘生长因子(PIGF)、平均动脉压(MAP)、子宫动脉搏动指数(UtA-PI),其预测效能进一步提升[28] [29]。同时有学者认为孤立的低 PAPP-A 不应被视为不良妊娠结局的危险因素[30]。关于其作用机制,大多数观点认为妊娠期高血压患者妊娠早期血清 PAPP-A 水平较低,低 PAPP-A 水平可导致胎盘血管发育缺陷,从而促进胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGFs)的结合,导致 IGFs 结合受体不足,继而引发妊娠期高血压、先兆子痫等疾病[31] [32]。

3.3. 血浆蛋白 A (PAPP-A)与流产

自然流产(spontaneous abortion, SA)是妇产科最常见的妊娠并发症之一,育龄期女性发生 1 次流产的风险为 10%左右[33]。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指女性与同一配偶连续发生 2 次

及以下的临床妊娠丢失, 根据病因分为已知原因和不明原因复发性流产两大类, 发生率为 1%~5% [34]。多项研究证实了 PAPP-A 水平与流产风险之间的显著关联[35]-[37]。研究发现 RSA 组的 PAPP-A 蛋白表达水平显著低于对照组($P < 0.05$), 表明 PAPP-A 可能在复发性自然流产中起重要作用[38]。还有研究者通过数据分析也得出上述观点, 他们认为在妊娠 9 至 13 周期间, PAPP-A 作为 RSA 的生物标志物具有显著价值, 其 AUC 达到 0.998 [39]。一项来自八个胎儿医学单位的多中心研究表明, PAPP-A 与双胎妊娠流产也存在相关性[40]。目前认为 PAPP-A 参与了滋养层细胞的增生与分化, 其血清学的检测数值变化可间接反映胎儿的生长情况[41], 低水平的 PAPP-A 浓度可预示胚胎发育停滞的可能。综上所述, PAPP-A 作为一种重要的生物标志物, 在预测流产不良妊娠结局方面具有显著临床价值。通过优化检测方法和解读标准, 可为早期识别高危妊娠提供可靠依据, 从而及时干预。

3.4. 未结合雌三醇(uE3)与小于胎龄儿

小于胎龄儿(Small for Gestational Age, SGA)是指超声估计胎儿体质量或(和)腹围小于孕龄体质量第 10 百分位的胎儿, 通常是指无病理因素且结局良好的体重偏小胎儿[42]。由于雌三醇的前体物质主要来自胎儿, 是胎儿代谢相关激素, 胎儿生长受限影响其合成, 故雌三醇值在一定程度上可以反映胎儿的发育情况[43]。已有研究证实, 孕妇血清中 uE3 水平与不良妊娠结局之间存在显著关联。具体而言, SGA 组中 uE3 值显著低于其他组[44], 这一结果提示 uE3 可能是 SGA 的重要预测指标。在一项大型队列研究中, 对接受非整倍体四联试验的妇女进行最终妊娠结局随访, 在 10155 例符合条件的孕妇中, 578 例(5.7%)为 SGA, 9577 例(94.3%)为正常生长, 低 uE3 水平显著增加了 SGA 的风险, 构建的预测模型对 SGA 具有预测性能[45]。不仅在如此, 在双胎妊娠中, 低出生体重与孕妇血清中的 PAPP-A、uE3 和 inhibin A 水平密切相关[46]。需要指出的是, 一些外在的因子也会对 uE3 的表达和功能产生一定的影响。比如, 已有研究探索了烟草烟雾暴露对 uE3 表达的作用, 并证实其可降低 uE3 表达, 进而影响筛查结果的准确性[8]。因此, 在筛查模型中应加入生活习惯及流行病学因素, 以达到最佳的预测效能。

3.5. 血清游离 β -hCG 与胎儿宫内生长受限

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是指受到母体、胎儿、胎盘等病理因素影响, 胎儿生长未达到其应有的潜能, 发病率高达 10% [47], 是导致围产儿患病及死亡的重要原因。FGR 属于胎盘缺血型疾病的范畴[48], 是源于胎盘早期发育和形成过程中的病理生理改变, 如子宫螺旋小动脉重塑不良和胎盘滋养细胞侵袭力降低等导致的不良妊娠结局[49]。而 β -hCG 则主要由滋养细胞合体细胞分泌, 对维持黄体功能和胎盘发育至关重要[50], 因此孕早期 β -hCG 的降低可能导致 FGR 的发生。文献数据显示, 在第一孕期(<孕 14 周), 低水平的 β -hCG 与 SGA 的风险增加显著相关[51] [52]。中国医科大学深圳医院进行的一项的研究同样支持 β -hCG 与 FGR 均呈负相关性[53]。然而当游离 β -hCG 水平升高时, 发生羊水过多、子痫前期和高脂血症的风险增加[54]。但一项包括 119 例 FGR 妊娠和来自同一人群的随机选择的 383 例妊娠亚队列回顾性研究并未发现 β -hCG 与 FGR 的显著相关性[55]。由此可见, β -hCG 在预测 SGA 的实际应用中仍存在争议, 这可能需要更多的研究来支持。

3.6. 甲胎蛋白(AFP)与死产

目前关于死胎(stillbirth)的诊断标准全球尚未统一, 我国采用的是美国妇产科医师学会(ACOG)对死胎的定义, 即妊娠 ≥ 20 周或胎儿体重 ≥ 350 g, 胎儿分娩时无呼吸、心跳、脐带搏动或随意肌的明确运动等生命迹象[56]。唐氏筛查中的 AFP 水平与多种胎盘介导的妊娠并发症有关, 这些并发症包括死产、子痫前期和胎盘早剥等[57]。目前已多项研究表明孕中期 AFP 水平升高与死产相关[58]-[60]。国内一项研究

指出, AFP 异常升高可能预示不良围产期结果, 包括胎儿死亡, 此项研究还发现, AFP 单项异常对不良妊娠结局的影响比 β -hCG 单项升高更显著[61]。一项针对特殊人群的研究也提示 AFP 与死产相关, 该研究纳入了 75 例患有抗磷脂抗体综合征的孕妇, 研究通过比较四联血清标志物异常水平, 分析了不良妊娠结局的发生率。结果显示, AFP 预测死产的 Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲线下面积为 0.835, 表明 AFP 在特定人群中具有较高的预测价值[62]。目前对 AFP 的功能尚未完全明确, 研究表明 AFP 是一种载体/运输分子, 也是一种生长调节剂, 参与免疫调控, 在胚胎性分化发育过程中与雌激素协同促进雌性生殖系统发育[63]。因此, 探讨 AFP 水平异常增高的病理机制, 特别是对胎盘功能及胚胎发育的影响, 对于阐明 AFP 在孕期并发症中的作用具有重要意义。

4. 总结与展望

唐氏筛查指标不仅可以用来筛查胎儿染色体异常, 还有助于预测相关不良妊娠结局, 评估胎儿的健康状态。然而, 目前研究结果还存在一定的分歧, 如关于 Inhibin A 在预测早产方面的作用机制还需深入探讨, β -hCG 在预测 SGA 的实际应用中仍存在争议, 这可能需要多中心、大样本的前瞻性验证研究, 系统评估唐氏筛查指标在不良妊娠结局预测中的实用性, 并探索其发生机制。此外, 不同人群的遗传、环境和生活方式因素也应该被研究者所考虑, 以确保筛查结果的普适性。通过不断的研究和临床实践的改进, 将这些指标合理应用识别高风险个体, 从而针对性地进行干预, 改善母婴预后。

基金项目

湖南省卫健委科研项目计划项目课题(IACUC-20230716-03)。

参考文献

- [1] 李熹翀, 巫玉婷, 林铿, 等. 唐氏筛查临界风险和高风险孕妇的胎儿染色体核型分析与微阵列检测研究[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2025, 17(1): 24-30.
- [2] 马晓梅, 杨美霞. 高龄孕妇血清 AFP、F- β -hCG 及 uE3 水平与不良妊娠结局的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(8): 1749-1752.
- [3] 封建凯, 曹善楠, 矫富燕, 等. 孕中期唐氏综合征筛查风险预测母胎不良妊娠结局的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1391-1394.
- [4] 赖建芬, 苏贞文, 覃俊龙. 探究唐氏筛查中血清 AFP、 β -HCG 及 PAPP-a 与不良妊娠结局的相关性[J]. 名医, 2024(16): 126-128.
- [5] Luo, W., Pang, L., He, B., et al. (2020) Analysis of 21723 Pregnant Women's First Trimester Screening for Down-Syndrome in Sichuan Province. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, **51**, 49-53.
- [6] Caron, L., Fillion, A., Giguère, Y., Audibert, F., Forest, J., Gasse, C., et al. (2023) First-Trimester Screening for Down-Syndrome Using Quadruple Maternal Biochemical Markers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **61**, 1630-1635. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1305>
- [7] 董文斌, 杨漾, 章容. 早产儿急性肾损伤早期预测及远期随访[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(3): 196-202.
- [8] Huang, T., Bellai-Dussault, K., Meng, L., Hull, D., Howley, H., Reszel, J., et al. (2023) First and Second Trimester Maternal Serum Markers for Prenatal Aneuploidy Screening: An Update on the Adjustment Factors for Race, Smoking, and Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Clinical Biochemistry*, **118**, Article ID: 110596. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.110596>
- [9] Djeha, A., Money, D., Trotter, H., Djemli, A., van Schalkwyk, J., Boucher, M., et al. (2019) The Association between Antiretroviral Therapy and Early Placental Function: A Cohort Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 683-689. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1613362>
- [10] 刘月华, 冉雨鑫, 漆洪波. Wapm/pmf2023 年《早产管理的临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(3): 329-333.
- [11] Keelan, J.A. and Newnham, J.P. (2017) Recent Advances in the Prevention of Preterm Birth. *F1000Research*, **6**, Article No. 1139. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11385.1>

- [12] Yue, C.Y., Zhang, C.Y., Ni, Y.H. and Ying, C. (2020) Are Serum Levels of Inhibin A in Second Trimester Predictors of Adverse Pregnancy Outcome? *PLOS ONE*, **15**, e0232634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232634>
- [13] Yamasato, K. and Ono, A. (2024) Association between Aneuploidy Screening Analytes and Adverse Outcomes in Twin Gestations. *Journal of Perinatal Medicine*, **52**, 586-590. <https://doi.org/10.1515/jpm-2023-0499>
- [14] Singnoi, W., Wanapirak, C., Sekararithi, R. and Tongsong, T. (2019) A Cohort Study of the Association between Maternal Serum Inhibin-A and Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **19**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2266-y>
- [15] Lee, S.J., Garcia, G.P., Stanhope, K.K., Platner, M.H. and Boulet, S.L. (2023) Interpretable Machine Learning to Predict Adverse Perinatal Outcomes: Examining Marginal Predictive Value of Risk Factors during Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, **5**, Article 101096. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101096>
- [16] Kesinkaya, H.B., Abuşoğlu, S., Ünlü, A., Atalar, M.N. and Yilmaz, S.A. (2022) Quantification of Serum Homoarginine, Methylated Arginine and Inhibin-A Levels in a High-Risk Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 2018-2024. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2071150>
- [17] 陆子贇, 岳朝艳, 应春妹. 妊娠中期血清抑制素 a 在预测妊娠并发症或不良结局中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(10): 1207-1210, 1215.
- [18] 方湘, 宋海齐, 廖晓阳, 等. 中国妊娠期高血压疾病的管理建议: 基于《2023 年澳大利亚和新西兰产科医学协会妊娠期高血压疾病指南摘要》[J]. 中国全科医学, 2025, 28(6): 649-654.
- [19] Chang, K.J., Seow, K.M. and Chen, K.H. (2023) Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 2994. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042994>
- [20] Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Charnock-Jones, D.S. and Smith, G.C.S. (2023) Association between Adverse Pregnancy Outcome and Placental Biomarkers in the First Trimester: A Prospective Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **131**, 823-831. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17691>
- [21] Luewan, S., Teja-intr, M., Sirichotiyakul, S. and Tongsong, T. (2018) Low Maternal Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as a Risk Factor of Preeclampsia. *Singapore Medical Journal*, **59**, 55-59. <https://doi.org/10.11622/smedj.2017034>
- [22] Antsaklis, P., Fasoulakis, Z., Theodora, M., Diakosavvas, M. and Kontomanolis, E.N. (2019) Association of Low Maternal Pregnancy-Associated Plasma Protein a with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus*, **11**, e4912. <https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
- [23] Fang, M. and Gao, X. (2024) Feasibility of Using a Multivariate Serum Biomarker Model in Early Pregnancy to Predict Gestational Hypertension. *Technology and Health Care*, **33**, 1046-1055. <https://doi.org/10.1177/09287329241296399>
- [24] Beyazit, F., Pek, E., Daş, M., Duran, M.N., Ülker Çakır, D., Şen, B.N., et al. (2025) First-Trimester Prediction of Early-Onset Preeclampsia Using PAPP-A and Mean Arterial Pressure. *Biomolecules and Biomedicine*, **25**, 2801-2809. <https://doi.org/10.17305/bb.2025.12814>
- [25] Das, E., Singh, V., Agrawal, S. and Pati, S.K. (2022) Prediction of Preeclampsia Using First-Trimester Uterine Artery Doppler and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A): A Prospective Study in Chhattisgarh, India. *Cureus*, **14**, e22026. <https://doi.org/10.7759/cureus.22026>
- [26] Kantomaa, T., Väärasmäki, M., Gissler, M., Sairanen, M. and Nevalainen, J. (2022) First Trimester Low Maternal Serum Pregnancy Associated Plasma Protein-a (PAPP-a) as a Screening Method for Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of Perinatal Medicine*, **51**, 500-509. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0241>
- [27] Huang, T., Rashid, S., Wang, Y., Woo, R.S., Priston, M., Gibbons, C., et al. (2025) Modified Multiple Marker Aneuploidy Screening as a Primary Screening Test for Preeclampsia: A Validation Study. *Pregnancy Hypertension*, **41**, Article ID: 101239. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2025.101239>
- [28] Mazer Zumaeta, A., Wright, A., Syngelaki, A., Maritsa, V.A., Da Silva, A.B. and Nicolaides, K.H. (2020) Screening for Pre-Eclampsia at 11-13 Weeks' Gestation: Use of Pregnancy-Associated Plasma Protein-a, Placental Growth Factor or Both. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **56**, 400-407. <https://doi.org/10.1002/uog.22093>
- [29] Wu, P., Van den Berg, C., Alfirevic, Z., O'Brien, S., Röthlisberger, M., Baker, P., et al. (2015) Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 23035-23056. <https://doi.org/10.3390/ijms160923035>
- [30] Côté, M., Giguère, Y., Forest, J., Audibert, F., Johnson, J.A., Okun, N., et al. (2025) First-Trimester PLGF and PAPP-a and the Risk of Placenta-Mediated Complications: Prediction Prospective Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **47**, Article ID: 102732. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102732>
- [31] 胡鑫敏, 文慧, 张哲. 孕早期产前筛查指标 PAPP-a、F-βhCG 的 MoM 值变化与不良妊娠结局的相关性[J]. 中国生育健康杂志, 2024, 35(6): 547-550.

- [32] 龙隽, 刘德强, 邓俊彪, 等. Papp-a 基因多态性与妊娠期糖尿病及子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1018-1022.
- [33] Writing Group of Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Spontaneous Abortion. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [34] 钟兴明. 关于复发性流产诊治中争议问题的思考[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1045-1050.
- [35] Lo, T., Yuen-Kwong Chan, K., Sik-Yau Kan, A., Pui-Wah Hui, A., Wan-Man Shek, N. and Hoi-Yin Tang, M. (2016) Pregnancy-Associated Plasma Protein a (PAPP-a) to Predict Adverse Fetal Outcomes in Chinese: What Is the Optimal Cutoff Value? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **36**, 902-903. <https://doi.org/10.3109/01443615.2016.1174201>
- [36] Barnhart, K.T., Bollig, K.J., Senapati, S., Takacs, P., Robins, J.C., Haisenleder, D.J., et al. (2024) Multiplexed Serum Biomarkers to Discriminate Nonviable and Ectopic Pregnancy. *Fertility and Sterility*, **122**, 482-493. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.04.028>
- [37] Bilagi, A., Burke, D.L., Riley, R.D., Mills, I., Kilby, M.D. and Katie Morris, R. (2017) Association of Maternal Serum PAPP-a Levels, Nuchal Translucency and Crown-Rump Length in First Trimester with Adverse Pregnancy Outcomes: Retrospective Cohort Study. *Prenatal Diagnosis*, **37**, 705-711. <https://doi.org/10.1002/pd.5069>
- [38] Zhang, Y., Zhao, Q., Xie, Y., Su, K., Yang, J. and Yang, L. (2013) A Correlation Analysis between the Expression of Pregnancy-Associated Plasma Protein a in Basal Decidual Cells and Recurrent Spontaneous Abortion. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **6**, 485-488. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1149>
- [39] Tóth, E., Györfy, D., Posta, M., Hupuczi, P., Balogh, A., Szalai, G., et al. (2024) Decreased Expression of Placental Proteins in Recurrent Pregnancy Loss: Functional Relevance and Diagnostic Value. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1865. <https://doi.org/10.3390/ijms25031865>
- [40] Elger, T., Akolekar, R., Syngelaki, A., De Paco Matallana, C., Molina, F.S., Gallardo Arozana, M., et al. (2021) Fetal Loss after Chorionic Villus Sampling in Twin Pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **58**, 48-55. <https://doi.org/10.1002/uog.23694>
- [41] Livrinova, V., Petrov, I., Samardziski, I., Jovanovska, V., Simeonova-Krstevska, S., Todorovska, I., et al. (2018) Obstetric Outcome in Pregnant Patients with Low Level of Pregnancy-Associated Plasma Protein a in First Trimester. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **6**, 1028-1031. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.238>
- [42] 王红坤, 孙路明. 2024 年英国皇家妇产科医师学会《小于胎龄儿和生长受限胎儿的调查与护理指南》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(11): 882-887.
- [43] 李凤秋, 杨孜, 张爱青, 等. 中孕早期子痫前期游离脂肪酸与 β -人绒毛膜促性腺激素游离雌三醇及甲胎蛋白关联性分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(4): 335-340.
- [44] Zhang, B., Chen, X., Zhan, Z., Xi, S., Zhang, Y., Dong, H. and Yuan, X. (2025) Machine Learning-Augmented Biomarkers in Mid-Pregnancy down Syndrome Screening Improve Prediction of Small-For-Gestational-Age Infants. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **20**, 496. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-04027-1>
- [45] Boonpiam, R., Wanapirak, C., Sirichotiyakul, S., Sekararithi, R., Traisrisilp, K. and Tongsong, T. (2020) Quad Test for Fetal Aneuploidy Screening as a Predictor of Small-for-Gestational Age Fetuses: A Population-Based Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **20**, Article No. 621. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03298-9>
- [46] Kim, Y.R., Kim, N., Ahn, E.H., Jung, S.H., Park, G., Jung, I., et al. (2022) The Association of Maternal Serum Biomarkers and Birth Weight in Twin Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 1793-1798. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2039904>
- [47] 乔娟, 陈瑞欣, 漆洪波. 《2020 版美国母胎医学会专家共识: 胎儿生长受限的诊断和管理》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(6): 692-696.
- [48] Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M. and Moffett, A. (2019) Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. *BMJ*, **366**, 12381. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>
- [49] Piccoli, G.B., Torreggiani, M., Crochette, R., Cabiddu, G., Masturzo, B., Attini, R., et al. (2021) What a Paediatric Nephrologist Should Know about Preeclampsia and Why It Matters. *Pediatric Nephrology*, **37**, 1733-1745. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05235-0>
- [50] Fournier, T., Guibourdenche, J. and Evain-Brion, D. (2015) Review: HCGs: Different Sources of Production, Different Glycoforms and Functions. *Placenta*, **36**, S60-S65. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.002>
- [51] 周庆调, 余晓红. 孕早期血清胎盘生长因子 妊娠相关血浆蛋白 A 及绒毛膜促性腺激素 β 亚单位对胎盘缺血性疾病的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(7): 1196-1200.
- [52] 孙东艳, 董明华, 岳国栋, 等. 超声检测子宫动脉血流参数联合 uE3、 β -HCG 对胎儿生长受限的临床预测价值[J]. 影像研究与医学应用, 2024, 8(2): 62-64.

- [53] 黄艳莉, 张碧苗, 杨建恩. 孕妇血清 PAPP-a β -HCG 水平与子痫前期及胎儿宫内生长受限的相关性分析[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(1): 72-73, 122.
- [54] Chen, Y., Dai, X., Wu, B., Jiang, C. and Yin, Y. (2024) Relationship between Increased Maternal Serum Free Human Chorionic Gonadotropin Levels in the Second Trimester and Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *BMC Women's Health*, **24**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03105-z>
- [55] Ceballos Medina, A., Gómez-Acebo, I., Gallego de Lary, C.C., Alonso-Molero, J., Vilares Calvo, S., Odriozola Feu, J.M., *et al.* (2025) Study of First-Trimester Serum Levels of β -hCG and PAPP-A as a Screening Test for Fetal Development of Intrauterine Growth Restriction. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **25**, Article No. 655. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07787-7>
- [56] 张思玮. 漆洪波: 做好登记是死胎管理规范第一步[N]. 2025-08-22(07).
- [57] Melamed, N., Okun, N., Huang, T., Mei-Dan, E., Aviram, A., Allen, M., *et al.* (2023) Maternal First-Trimester Alpha-Fetoprotein and Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Hypertension*, **80**, 2415-2424. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21568>
- [58] 朱勤. 妊娠中期唐氏血清学筛查对预防不良妊娠结局的临床价值[J]. 实用医技杂志, 2023, 30(1): 60-63.
- [59] 周定杰, 吴玉璘, 杨月华, 等. 妊娠期甲胎蛋白检测应用研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(3): 720-724, 731.
- [60] 韩丽霞. 孕中期唐氏综合征血清学筛查高风险与不良妊娠结局的关系[J]. 河南医学研究, 2020, 29(31): 5810-5812.
- [61] 沈燕. 中孕唐筛孕妇血清 AFP 和 β -hCG 对不良妊娠结局的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [62] Hong, S.Y., Kim, S.Y., Kim, J., Hong, J., Sung, J., Choi, S., *et al.* (2021) Predictive Value of Quad Serum Markers for Adverse Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Lupus*, **30**, 981-990. <https://doi.org/10.1177/09612033211001126>
- [63] Rizzo, A., Galgano, M., Mutinati, M. and Sciorsci, R.L. (2019) Alpha-Fetoprotein in Animal Reproduction. *Research in Veterinary Science*, **123**, 281-285. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.01.028>