

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 17. 018

基于决策曲线和剂量反应分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的关系*

陶喜敬,王妙英,石丽洁,董有伟,王贝贝,赵媛媛[△]

河北省邯郸市中心医院产科,河北邯郸 056001

摘要:目的 基于决策曲线和剂量反应分析血清胎盘蛋白 13(PP13)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)/胎盘生长因子(PLGF)比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的关系。方法 选取 2022 年 5 月至 2023 年 10 月在该院定期产前检查及分娩的 99 例妊娠期高血压疾病患者作为研究对象,将发生围生期结局不良的患者纳入不良组,未发生围生期不良结局的患者纳入良好组。比较不良组和良好组一般资料、血清 PP13、PAPP-A 水平及 sFlt-1/PLGF 比值。采用多因素 Logistic 回归分析妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的影响因素。采用限制性立方样条法分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良风险的剂量反应关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值对妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的预测价值;绘制决策曲线分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值用于预测妊娠期高血压疾病患者围生期结局不良的净获益率。结果 不良组血清 sFlt-1 水平及 sFlt-1/PLGF 比值均明显高于良好组,血清 PP13、PAPP-A、PLGF 水平均明显低于良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PP13、PAPP-A 水平升高均为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立保护因素($P<0.05$);sFlt-1/PLGF 比值升高为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.801、0.794,3 项联合预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的 AUC 为 0.930,均大于 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值单独预测的 AUC($P<0.05$)。限制性立方样条法分析结果显示,血清 PP13、PAPP-A 与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良均呈负向关联,sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良呈正向关联。决策曲线分析结果显示,当高风险阈值为 0.1~0.6 时,血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值联合预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的净获益率高于单独预测,临床意义较大。结论 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值变化与妊娠期高血压疾病患者围生期结局不良的发生有关,通过监测血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值对预测其发生围生期结局不良具有一定临床价值。

关键词:决策曲线; 剂量反应; 妊娠期高血压疾病; 围生期结局不良; 胎盘蛋白 13; 妊娠相关血浆蛋白 A; 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 胎盘生长因子

中图法分类号:R714.24+6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)17-2399-06

Association of serum PP13, PAPP-A, sFlt-1/PLGF ratio with adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy based on decision curve and dose-response analysis*

TAO Xijing, WANG Miaoying, SHI Lijie, DONG Youwei, WANG Beibei, ZHAO Yuanyuan[△]

Department of Obstetrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum placental protein 13 (PP13), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and the soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)/placental growth factor (PLGF) ratio with adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy using decision curve and dose-response analyses. **Methods** A total of 99 patients with hypertensive disorders of pregnancy who underwent regular prenatal examinations and delivered at the hospital from May 2022 to October 2023 were selected as the study subjects. Among them, patients who experienced adverse perinatal outcomes were assigned to the adverse group, and patients without adverse perinatal outcomes were assigned to the favorable group. General clinical data, serum PP13 and PAPP-A levels, and the sFlt-1/PLGF ratio were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify influencing

* 基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20241421)。

作者简介:陶喜敬,女,主治医师,主要从事产科常见疾病及合并症方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sdz7168@163.com。

引用格式:陶喜敬,王妙英,石丽洁,等. 基于决策曲线和剂量反应分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(19): 2399-2403.

factors for adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy. Restricted cubic spline functions were used to examine the dose-response relationships between serum PP13, PAPP-A, sFlt-1/PLGF ratio and the risk of adverse perinatal outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of serum PP13, PAPP-A and sFlt-1/PLGF ratio for adverse perinatal outcomes. Decision curve analysis was plotted to assess the net benefit rate of using these biomarkers for predicting adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy. **Results** Serum sFlt-1 level and the sFlt-1/PLGF ratio were significantly higher in the adverse group than those in the favorable group, while serum PP13, PAPP-A and PLGF levels were significantly lower in the adverse group than those in the good outcome group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that elevated serum PP13 and PAPP-A levels were independent protective factors against adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy ($P < 0.05$), while an elevated sFlt-1/PLGF ratio was an independent risk factor for adverse perinatal outcomes in these patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) for predicting adverse perinatal outcomes using serum PP13, PAPP-A and the sFlt-1/PLGF ratio were 0.782, 0.801 and 0.794 respectively. The combined prediction of these three biomarkers yielded an AUC of 0.930, which was greater than that of each biomarker alone ($P < 0.05$). Restricted cubic spline analysis showed that serum PP13 and PAPP-A were negatively associated with the occurrence of adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders during pregnancy, while the sFlt-1/PLGF ratio was positively associated with adverse perinatal outcomes. Decision curve analysis indicated that within a high-risk threshold range of 0.1—0.6, the net benefit rate of combined prediction using serum PP13, PAPP-A and the sFlt-1/PLGF ratio was higher than that of individual predictions, demonstrating significant clinical value. **Conclusion** Alterations in serum PP13, PAPP-A and the sFlt-1/PLGF ratio are associated with the occurrence of adverse perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy. Thus, monitoring these biomarkers may hold clinical value for predicting adverse perinatal outcomes.

Key words: decision curve; dose response; hypertensive disorders of pregnancy; adverse perinatal outcome; placental protein 13; pregnancy-associated plasma protein A; pregnancy-associated plasma protein A; soluble fms-like tyrosine kinase-1

妊娠期高血压疾病是孕妇在妊娠期常见的一类多系统疾病,近年来,其发病率在全球范围内呈一定上升趋势^[1],该病易增加孕产妇及新生儿发生围生期结局不良事件的风险,严重威胁母亲和新生儿的健康与安全^[2]。因此,寻找与妊娠期高血压疾病患者围生期结局不良相关的指标十分重要。随着医学研究的不断深入,生物标志物在妊娠期高血压疾病的早期诊断、病情监测及预后评估中的作用日益受到关注。血清胎盘蛋白 13(PP13)是一种主要由胎盘滋养层细胞合成与分泌的蛋白质,在胎盘的形与发育过程中扮演着重要角色,其水平的异常变化可能预示着胎盘功能障碍,进而与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良存在潜在关联^[3]。妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)在妊娠早期对于滋养细胞的增殖、分化和侵袭具有关键的调控作用,并且贯穿整个妊娠期,对胎盘血管生成和胎儿生长发育有不可或缺的影响^[4]。在正常妊娠过程中,可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)与胎盘生长因子(PLGF)维持着一种相对平衡的状态,以保障胎盘血管的正常生成及功能^[5]。然而,在妊娠期高血压疾病中,这种平衡被打破,往往表现为 sFlt-1 水平升高和 PLGF 水平降低,导致 sFlt-1/PLGF 比值明显升高^[6]。尽管已有研究分别对血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病的某些方面进行了探讨,但大多是孤立地分析

单项指标的作用,缺乏它们与围生期结局不良之间剂量反应、决策曲线的分析。鉴于此,本研究旨在通过决策曲线和剂量反应分析,深入探讨血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的相关性,以期为此类患者的临床管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2023 年 10 月在本院定期产前检查及分娩的 99 例妊娠期高血压疾病患者作为研究对象。纳入标准:(1)均经临床确诊为妊娠期高血压疾病^[7];(2)孕妇均为自然受孕,且为单胎妊娠;(3)孕周明确;(4)临床资料完整。排除标准:(1)孕前即伴有糖尿病、心脏病等其他严重内科疾病;(2)入院时即有先兆流产迹象;(3)孕期伴有急、慢性感染;(4)患有精神疾病。所有患者及家属均对本研究知情并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:202200014)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有妊娠期高血压疾病患者年龄、孕前体质量指数(BMI)、确诊孕周、孕产次、家族高血压病史、妊娠期糖尿病史、不良孕产史等一般资料。

1.2.2 血清学指标检测 在孕妇确诊为妊娠期高血压疾病时采集外周静脉血 5 mL,以 3 000r/min 离心

10 min 后分离血清,置于-80 ℃ 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1 和 PLGF 水平,试剂盒分别购自上海联祖生物科技有限公司、上海信裕生物科技有限公司、上海化邦生物科技有限公司、上海一研生物科技有限公司,并计算 sFlt-1/PLGF 比值。

1.2.3 围生期结局不良的判定^[8] 围生期结局不良主要包括早产、胎儿生长受限、胎盘早剥、产后出血、巨大儿、新生儿死亡等,将出现上述任意一种情况者判定为围生期结局不良,纳入不良组,其余纳入良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析和处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值单独及联合对妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的预测价值。通过限制性立方样条法分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的剂量反应关系。以高风险阈值作为横坐标,净获益作为纵坐标,绘制血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾

病患者发生围生期结局不良的决策曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不良组和良好组临床资料比较 不良组 26 例,良好组 73 例。不良组血清 sFlt-1 水平及 sFlt-1/PLGF 比值均明显高于良好组,血清 PP13、PAPP-A、PLGF 水平均明显低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不良组和良好组年龄、孕产次、孕前 BMI、不良孕产史、确诊妊娠期高血压疾病孕周、妊娠期糖尿病史、家族高血压史、分娩孕周、胎儿性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的影响因素 以妊娠期高血压疾病患者是否发生围生期结局不良(发生=1,未发生=0)作为因变量,共线性检验结果显示,PLGF、sFlt-1 与 sFlt-1/PLGF 比值存在显著的多重共线性($VIF > 10$),故剔除 PLGF、sFlt-1,以 sFlt-1/PLGF 比值、PP13、PAPP-A 作为自变量(均原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 PP13、PAPP-A 水平升高均为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立保护因素($P < 0.05$);sFlt-1/PLGF 比值升高为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不良组和良好组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	孕产次		孕前 BMI(kg/m ²)		妊娠期 糖尿病史
			1 次	≥2 次	≥24	<24	
不良组	26	30.26±5.71	14(53.85)	12(46.15)	10(38.46)	16(61.54)	6(23.08)
良好组	73	28.14±5.83	30(41.10)	43(58.90)	19(26.03)	54(73.97)	10(13.70)
<i>t/χ²</i>		1.601		1.262		1.431	1.244
<i>P</i>		0.113		0.261		0.232	0.265

组别	<i>n</i>	家族高血压史	不良孕产史	确诊妊娠期高血压疾病孕周(周)		胎儿性别	
				<24	≥24	男	女
不良组	26	7(26.92)	7(26.92)	11(42.31)	15(57.69)	14(53.85)	12(46.15)
良好组	73	13(17.81)	9(12.33)	42(57.53)	31(42.47)	33(45.21)	40(54.79)
<i>t/χ²</i>		0.988	3.014		1.787		0.574
<i>P</i>		0.320	0.083		0.181		0.449

组别	<i>n</i>	分娩孕周(周)	PP13(pg/mL)	PAPP-A(mU/L)	PLGF(pg/mL)	sFlt-1(pg/mL)	sFlt-1/PLGF 比值
不良组	26	37.29±5.36	77.26±12.09	9.16±1.80	41.60±5.58	1 445.32±165.81	34.74±5.67
良好组	73	39.40±5.08	96.19±15.06	12.38±2.15	58.32±7.65	1 167.14±154.36	20.01±3.72
<i>t/χ²</i>		-1.793	-5.775	-6.826	-10.205	7.739	14.972
<i>P</i>		0.076	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的影响因素

项目	β	SE	Waldχ ²	OR(95%CI)	<i>P</i>
PP13	-0.136	0.034	16.167	0.873(0.817~0.933)	<0.001
PAPP-A	-1.523	0.374	16.600	0.218(0.105~0.454)	<0.001
sFlt-1/PLGF 比值	0.061	0.019	9.677	1.063(1.023~1.104)	0.002
常数项	24.988	5.862	18.170	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.3 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值对妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的预测价值 以妊娠期高血压疾病患者是否发生围生期结局

不良(发生=1,未发生=0)作为状态变量,以血清 PP13、PAPP-A 及 sFlt-1/PLGF 比值作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 PP13、PAPP-A、

sFlt-1/PLGF 比值单独及 3 项联合预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的 AUC 分别为 0.782、0.801、0.794、0.930, 3 项联合预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的 AUC 大于各项指标单独预测的 AUC, 差异均有统计学意义 ($Z=3.414$ 、 3.059 、 2.052 , $P=0.001$ 、 0.002 、 0.040)。见表 3。

2.4 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良关联强度的剂量反应分析 采用样条函数与多因素 Logistic 回归相结合的限制性立方样条法分析血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的剂量反应关系, 根据其百分位数的分布截取 4 个节点 (P_5 、 P_{35} 、 P_{65} 、 P_{95}) 绘制限制

性立方样条图。非线性检验表明, 血清 PP13 与结局的关联呈线性趋势 ($P_{\text{非线性}} > 0.05$), 而 PAPP-A 和 sFlt-1/PLGF 比值与结局的关联均存在显著的非线性趋势 ($P_{\text{非线性}} < 0.05$)。总体而言, 血清 PP13、PAPP-A 水平与结局不良风险呈负向关联, sFlt-1/PLGF 比值与结局不良风险呈正向关联。尤其是当 $PP13 \leq 90.85$ pg/mL、 $PAPP-A \leq 11.86$ mU/L 时, 随着血清 PP13、PAPP-A 水平升高, 妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的风险明显降低; sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良呈正相关, 尤其是当 sFlt-1/PLGF 比值 > 21.37 时, 随着 sFlt-1/PLGF 比值升高, 妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的风险明显升高。见图 1。

表 3 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值对妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的预测价值

变量	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
PP13	87.79 pg/mL	0.782(0.688~0.859)	76.92	72.60	0.495	<0.05
PAPP-A	11.19 mU/L	0.801(0.709~0.874)	80.77	76.71	0.575	<0.05
sFlt-1/PLGF 比值	24.07	0.794(0.701~0.869)	73.08	80.82	0.539	<0.05
3 项联合	—	0.930(0.861~0.972)	88.46	84.93	0.729	<0.05

注: — 表示无数据。

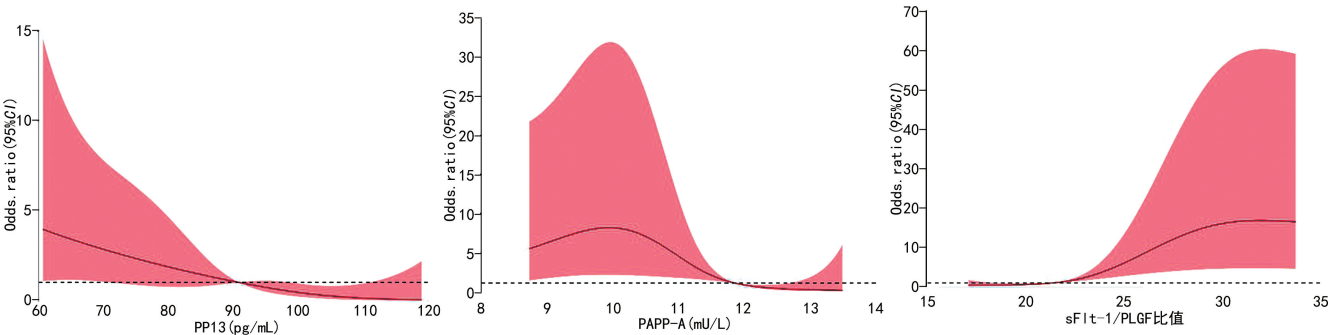


图 1 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与围生期结局不良的剂量反应

2.5 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的决策曲线分析 决策曲线分析结果显示, 当高风险阈值为 0.1~0.6 时, 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值联合预测妊娠高血压疾病患者发生围生期结局不良的净获益率高于 3 项指标单独预测。见图 2。

发症, 还可引发围生期结局不良, 对孕妇及胎儿的健康构成严重威胁^[9]。因此, 探讨与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良相关性的指标, 对发生围生期结局不良进行早期预警和精准干预, 从而改善母婴的健康状况和预后结局具有十分重要的意义。

本研究发现, 不良组血清 sFlt-1 水平及 sFlt-1/PLGF 比值均明显高于良好组, 血清 PP13、PAPP-A、PLGF 水平均明显低于良好组。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 PP13、PAPP-A 水平升高均为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立保护因素 ($P < 0.05$); sFlt-1/PLGF 比值升高为妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。PP13 能够刺激血管内皮细胞的增殖、迁移及管腔形成, 从而增加胎盘的血液灌注量, 确保胎儿获得充足的营养物质和氧气供应^[10]。同时, PP13 有助于维持滋养细胞的正常功能, 通过调节滋养细胞表面黏附分子表达, 促进滋养细胞与子宫蜕膜细胞之间的相互作用, 保障滋养细胞正常侵袭和胎盘顺利植入^[11]; 在免疫调节方面, PP13 可抑制母体免疫细胞对胎儿的免疫排斥反应, 营造一个适宜胎儿生长发育的

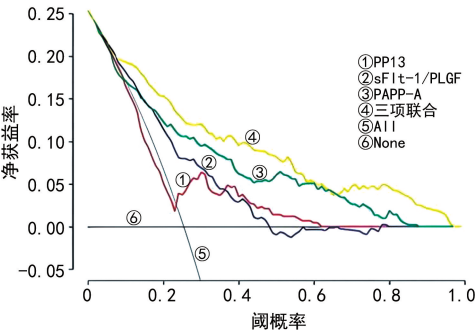


图 2 血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的决策曲线

3 讨论

妊娠期高血压疾病为临床常见的妊娠期疾病, 该病的病因机制尚不明确, 不仅可导致孕妇出现多种并

免疫微环境,从而降低围生期结局不良发生的可能性^[12]。PAPP-A 对胎盘血管生成具有积极的促进作用,可刺激血管内皮细胞分泌多种血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子等,这些因子协同作用,促进胎盘血管的形成和发育^[13]。此外,PAPP-A 还参与胎盘的整体功能支持,调节胎盘细胞内的能量代谢途径,确保胎盘有足够的能量供应来维持其正常的生理功能,如营养物质转运、激素合成等,减少因胎盘功能障碍导致的围生期结局不良发生^[14]。sFlt-1 作为 VEGF 的可溶性受体,能够与 VEGF 结合,随着 sFlt-1 水平升高可竞争性抑制血管生成因子活性,减少胎盘血管生成,导致胎盘灌注不足,进而引发一系列不良事件,如胎儿生长受限、胎盘早剥等^[15-16]。PLGF 是一种具有促进血管生成和抗炎作用的生长因子,在妊娠期间,PLGF 主要由胎盘产生,对维持胎盘正常发育和功能至关重要^[17]。有研究表明,妊娠期高血压疾病患者血清 PLGF 水平往往低于健康孕妇,PLGF 水平降低不仅与胎盘功能不良和胎儿生长发育受限有关,还可能通过影响母体的免疫反应和炎症反应,加重妊娠期高血压疾病的病情严重程度^[18]。sFlt-1/PLGF 比值是反映血管内皮功能和胎盘血管生成平衡状态的重要指标^[19]。STEPAN 等^[20]研究报道,sFlt-1 和 PlGF 均在胎盘功能障碍中起重要作用,sFlt-1/PlGF 比值有助于妊娠期高血压疾病患者早发性子痫前期的诊断,通过与超声检查联合应用可明显提高预测结局不良和医源性早产的灵敏度和特异度。

血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值单独及 3 项联合预测妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的 AUC 分别为 0.782、0.801、0.794、0.930,且 3 项联合的灵敏度和特异度分别为 88.46%、84.93%,表明多项指标联合应用可提高预测的准确性。本研究通过限制性立方样条法将血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与围生期结局不良的发生结合,直观地刻画了关联强度的变化轨迹。决策曲线作为一种有效的评估工具,能够综合考虑不同预测模型的准确性和临床实用性,在医学研究领域得到了广泛应用^[21]。本研究结果显示,当高风险阈值为 0.1~0.6 时,血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值联合预测妊娠高血压疾病患者发生围生期结局不良的净获益率高于单独预测,临床意义较大。

本研究通过限制性立方样条法揭示了血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良的剂量反应关系,为临床提供了量化的风险预警指标。例如,当检测到 $PP13 \leq 90.85 \text{ pg/mL}$ 、 $PAPP-A \leq 11.86 \text{ mU/L}$ 或 $sFlt-1/PLGF \text{ 比值} > 21.37$ 时,医生可快速识别高风险患者,提前启动更严密的监测方案。对于 PP13 和 PAPP-A 水平较低的孕妇,可增加超声监测胎儿生长发育的频率,密切关注胎盘功能;对于 sFlt-1/PLGF

比值较高的孕妇,应及时进行胎儿生物物理评分、脐动脉血流监测等,以便尽早发现胎儿窘迫等不良情况,为临床决策争取时间。然而,本研究也存在一定的局限性:研究为单中心研究,本院妊娠期高血压疾病患者中,围生期结局不良的总体发生率相对较低,使得在有限的研究周期内,难以快速积累足够数量的不良组样本。未来可开展多中心合作研究,联合周边地区多家医院,共同收集妊娠期高血压疾病患者数据,争取在后续研究中使不良组样本量超过 60 例,增强研究结果的可靠性和外推性。

综上所述,血清 PP13、PAPP-A、sFlt-1/PLGF 比值均与妊娠期高血压疾病患者发生围生期结局不良有关,可作为妊娠高血压疾病患者发生围生期结局不良的预测指标,有利于临床提前干预,以减少妊娠期高血压疾病患者围生期结局不良发生。

参考文献

- BAJPAI D, POPA C, VERMA P, et al. Evaluation and management of hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Kidney360*, 2023, 4(10): 1512-1525.
- METOKI H, IWAMA N, HAMADA H, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(8): 1298-1309.
- SAHIN B, TURHAN U, SAHIN B, et al. Maternal serum placental protein-13 levels in the prediction of pregnancies with abnormal invasive placentation[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2021, 225(3): 232-237.
- WANG X, SHENG Y J, XIAO J L, et al. Combined detection of serum adiponectin and pregnancy-associated plasma protein a for early prediction of gestational diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(42): e40091.
- JEON H R, JEONG D H, LEE J Y, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(7): 2318-2323.
- SOLDAVINI C M, DI MARTINO D, SABATTINI E, et al. sFlt-1/PlGF ratio in hypertensive disorders of pregnancy in patients affected by COVID-19[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 103-109.
- ČÍFKOVÁ R. Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2023, 30(4): 289-303.
- KONWAR R, BASUMATARI B, DUTTA M, et al. Role of doppler waveforms in pregnancy-induced hypertension and its correlation with perinatal outcome[J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18888.
- AZIZ F, KHAN M F, MOIZ A. Gestational diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia as the risk factors of preeclampsia[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6182.
- VASILACHE I A, CARAULEANU A, SOCOLOV D, et al. Predictive performance of first trimester serum galectin-13/PP-13 in preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 370.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.17.019

超声内镜联合血清 YKL-40、FOXA1 在结直肠癌术前分期诊断中的应用价值^{*}

吴 剑, 林 伟, 陈 欣, 胡忠卓

攀钢集团总医院消化内科, 四川攀枝花 617023

摘 要:目的 探究超声内镜(EUS)检查联合血清甲壳质酶蛋白(YKL)-40、叉头盒蛋白 A1(FOXA1)对结直肠癌(CRC)术前分期的诊断价值。方法 选取 2021 年 12 月至 2024 年 2 月在该院进行手术治疗的 122 例 CRC 患者作为 CRC 组,并将其根据 TNM 分期分为 I 期、II 期、III 期、IV 期。另选取同期在该院进行诊治的 122 例结肠息肉患者作为结肠息肉组。所有研究对象均进行 EUS 检查;采用酶联免疫吸附试验检测 2 组患者血清 YKL-40、FOXA1 水平;比较 CRC 组与结肠息肉组不同术前分期患者血清 YKL-40、FOXA1 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 YKL-40、FOXA1 对 III~IV 期 CRC 的诊断价值。采用诊断四格表分析 YKL-40、FOXA1、EUS 检查单独及联合诊断 III~IV 期 CRC 的特异度、灵敏度及准确度。结果 CRC 组患者血清 YKL-40、FOXA1 水平均高于结肠息肉组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。III~IV 期 CRC 患者血清 YKL-40、FOXA1 水平均高于 I~II 期 CRC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。EUS 检查诊断 III~IV 期 CRC 的灵敏度和特异度分别 77.78%(42/54),73.53%(50/68),准确度为 75.41%(92/122),阳性预测值为 70.00%(42/60),阴性预测值为 80.64%(50/62)。EUS 检查与金标准具有较高的一致性(Kappa=0.507, $P<0.05$)。YKL-40 单独诊断 III~IV 期 CRC 的曲线下面积(AUC)为 0.864(95%CI:0.801~0.927),最佳截断值为 124.00 ng/mL,灵敏度为 77.78%,特异度为 64.71%;血清 FOXA1 单独诊断 III~IV 期 CRC 的 AUC 为 0.857(95%CI:0.787~0.927),最佳截断值为 288.12 ng/mL,灵敏度为 79.62%,特异度为 69.11%。二者联合诊断 III~IV 期 CRC 的 AUC 大于 YKL-40、FOXA1 单独检测的 AUC($Z=1.986, 1.991, P<0.05$)。EUS 检查联合血清 YKL-40、FOXA1 诊断 III~IV 期 CRC 与金标准具有较高的一致性(Kappa=0.701, $P<0.05$)。结论 EUS 检查联合血清 YKL-40、FOXA1 检测可提高对 III~IV 期 CRC 的诊断效能,在判断临床分期具有重要意义。

关键词:结直肠癌; 超声内镜; 叉头盒蛋白 A1; 甲壳质酶蛋白-40; 术前分期

中图法分类号:R445.1;R735.34

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)17-2404-05

Application value of endoscopic ultrasound combined with serum YKL-40 and FOXA1 in preoperative staging diagnosis of colorectal cancer^{*}

WU Jian, LIN Wei, CHEN Xin, HU Zhongzhuo

Department of Gastroenterology, General Hospital of Panzhihua Iron and Steel Group, Panzhihua, Sichuan 617023

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of endoscopic ultrasound (EUS) examination combined with serum chitinase protein (YKL)-40 and forkhead box protein A1 (FOXA1) for preoperative staging of colorectal cancer (CRC). **Methods** A total of 122 CRC patients who underwent surgical treatment in this hospital from December 2021 to February 2024 were selected as the CRC group and were divided into stage I, stage II, stage III and stage IV according to the TNM stage. Another 122 patients with colonic polyps who were diagnosed and treated in this hospital during the same period were selected as the colonic polyp group. All the research subjects underwent EUS examination. The levels of serum YKL-40 and FOXA1 in the two groups of patients were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Compare the levels of serum YKL-40 and FOXA1 between the CRC group and the colon polyp group, as well as in patients at different preoperative stages. The diagnostic value of serum YKL-40 and FOXA1 for stage III-IV CRC was analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The specificity, sensitivity and accuracy of YKL-40, FOXA1 and EUS alone and in combination in the diagnosis of stage III-IV CRC were analyzed using the diagnostic four-grid table. **Results** The levels of serum YKL-40 and FOXA1 in the CRC group were higher than those in the colon polyp group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum YKL-

* 基金项目:2020 年四川省医学(青年创新)科研课题项目(S20F22)。

作者简介:吴剑,男,副主任医师,主要从事消化内科方面的研究。

引用格式:吴剑,林伟,陈欣,等.超声内镜联合血清 YKL-40、FOXA1 在结直肠癌术前分期诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2025,22(17):2404-2408.