

- [12] Nishimura T, Morishima N, Hasegawa S, et al. Effect of surgery on obstructive sleep apnea[J]. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh), 1996, 523: 231-233.
- [13] Gorur K, Doven O, Unal M, et al. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2001, 59(1): 41-46.
- [14] Basha S, Bialowas C, Erde K, et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea[J]. Laryngoscope, 2005, 115(6): 1101-1103.
- [15] Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for severe obstructive sleep apnea in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2004, 68(11): 1375-1379.
- [16] Kao YH, Shnyder Y, Lee KC. The efficacy of anatomically based multilevel surgery for obstructive sleep apnea[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(4): 327-335.
- [17] Cohen SR, Lefavre JF, Burstein FD, et al. Surgical treatment of obstructive sleep apnea in neurologically compromised patients[J]. Plast Reconstr Surg, 1997, 99(3): 638-646.
- [18] Mandell DL, Yellon RF, Bradley JP, et al. Mandibular distraction for micrognathia and severe upper airway obstruction[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 130(3): 344-348.
- [19] Derkay CS, Maddern BR. Innovative techniques for adenotonsillar surgery in children: Introduction and commentary[J]. Laryngoscope, 2002, 112(8 pt 2): 2.
- [20] Cohen SR, Simms C, Burstein FD, et al. Alternative to tracheostomy in infant and children with obstructive sleep apnea[J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(1): 182-187.

收稿日期:2006-06-14 修回日期:2007-01-07

## 妊娠期高血压疾病的临床预测研究进展

凌玲(综述), 孙丽洲(审校)

(南京医科大学第一附属医院妇产科, 南京 210000)

中图分类号: R714.24

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2007)08-0621-03

**摘要:** 妊娠期高血压疾病(HDCP)是妇女孕期特有的疾病, 该病及其各种并发症严重影响孕产妇及胎儿新生儿的生命健康。众多学者致力于 HDCP 预测的研究, 以期早期预测、早期干预, 降低母嬰的发病率及病死率。本文对近年来 HDCP 临床预测方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 妊娠期高血压疾病; 先兆子痫; 预测

**Clinical Prediction Progress of Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy** LING Ling, SUN Lizhou. (Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

**Abstract:** Hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) is the specific disease of the pregnant women. HDCP and its complications affect the life and health of pregnancy and puerpera as well as newborn severely. A lot of scholars go in for prevention study of HDCP in order to predict and intervent this disease early as well as to decrease attack rate and mortality of mother and infant. This article reviews clinical prediction progress of HDCP.

**Key words:** Hypertensive disorder complicating pregnancy; Preeclampsia; Prediction

妊娠期高血压疾病(HDCP)是产科常见疾病,也是孕产妇和胎儿新生儿死亡的主因之一。国内外学者希望发现 HDCP 发病前的高危因素及相关信号,对其分析研究,以期预测 HDCP 的发生,及早干预,降低 HDCP 的发病率和病死率。随着 HDCP 发病机制研究的进展,许多关于 HDCP 预测的设想及方法应运而生。

### 1 生化检验

**1.1 母体血液中有标志物的检验** 过去对血清尿酸、前列环素、血浆纤维结合蛋白等的研究较多,普遍认为它们可用于指导临床预测 HDCP。近年来的研究主要集中在以下一些方面。

**1.1.1 胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)** PIGF 主要由滋养细胞合成;诱导内皮细胞增殖、移行,增强内皮生长因子活性,促进滋养细胞增殖;缺氧下调其表达。PE 症状出现前 PIGF 有轻到中度下降。Pollitti 等<sup>[1]</sup>研究发现,发生先兆子痫(PE)妇女中孕期血清 PIGF 水平为同孕周对照组的一半。Levine 等<sup>[2]</sup>报道了 120 例 PE 的研究结果,早在 13 周时 PIGF 值即下降,在 PE 发生早期下降最明显。但 Gernalyn 等<sup>[3]</sup>的回顾性研究显示,在后来发生 PE 的 15~20 孕周母体血清中,PIGF 水平与对照组无明显差异,认为中孕期母体血清 PIGF 水平不适合作为预测 PE 的筛查指标。PIGF 能否预测 PE 受采血至发生 PE 相隔时间长短的影响。

### 1.1.2 妊娠相关蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A)

PAPP-A 主要由胎盘组织分泌。HDCP 患者早孕期血清 PAPP-A 与正常妊娠者相比有下降趋势。Spencer 等<sup>[4]</sup>在含 4 390 例的 HDCP 预测研究中,用 11~13<sup>+</sup>6 周血清 PAPP-A 水平筛查 PE, 假阳性率(FPR)为 5%时,检出率(DR)为 14.1%。Yaron 等<sup>[5]</sup>对 1 622 例早筛者依照 PAPP-A MoM 值评估异常妊娠结局的发生, PAPP-A < 0.25 MoM 时发

生蛋白尿 HDCP 的相对危险率(RR) = 6.09。通过早孕期 PAPP-A 水平预测 HDCP 有一定价值。

**1.1.3 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)** HCG 由合体滋养细胞分泌,  $\alpha$ 、 $\beta$  亚基组成。HDCP 者子宫胎盘血流减少引起绒毛细胞大量增生, HCG 产生增加, 血、尿、羊水中 HCG 水平升高。血 HCG 水平预测 HDCP 的研究结果有不一致性。Lee 等<sup>[6]</sup>对包括 39 例轻度 PE, 56 例严重 PE 及 957 例正常者的研究显示,轻度和重度 PE 者血清 HCG 值超过平均值 2 倍的机会比正常者高 2.61 和 6.13 倍。但在 Spencer 等<sup>[4]</sup>报道,在对 4 390 例的 HDCP 预测研究中, 11~13<sup>+</sup>6 周母体血清游离  $\beta$ -HCG 水平在 PE 组和正常组间无明显差异。Raty 等<sup>[7]</sup>报道,在前瞻性研究中,对照组和 HDCP 组中孕期(14~16 周)母体血  $\beta$ -HCG 水平无明显差异,在重度 PE、轻度 PE 和妊娠期高血压(gestational hypertension, GH)间  $\beta$ -HCG 也无明显差异,认为孕中期  $\beta$ -HCG 水平对预测 HDCP 无价值。

**1.1.4 母体血中游离胎儿 DNA** Sekizawa 等<sup>[8]</sup>发现在 PE 的母体血中胎儿 DNA 浓度升高。Farina 等<sup>[9]</sup>用母体血浆胎儿 DNA 浓度作为 PE 的筛查指数, DR 为 33%、FPR 为 5%。Farina 等<sup>[10]</sup>用扩增  $\beta$ -球蛋白基因检验游离胎儿 DNA 量分布的研究表明,孕 20 周左右时  $\beta$ 球蛋白水平 MoM 值在病例组显著增高,具早期筛查 PE 的潜力,其 FPR 为 5%、DR 为 46%;但此筛查有性别局限性,只有与 Y 连锁的序列可清楚地检测出来。

## 1.2 母体尿液中有关标志物的检验

**1.2.1 高糖基化人绒毛膜促性腺激素 (hyperglycosylated HCG, HHCG)** HHCG 是 HCG 的主要形式, 孕妇尿、血和羊水中含大量 HHCG。抽羊水有危险性, 反复抽血患者难接受, 而留尿方便, 无创伤, 可多次测定。Bahado-Singh 等<sup>[11]</sup> 在 HHCG 预测 PE 的前瞻性研究中监测 14~21 孕周时尿 Cr 标准化的尿 HHCG 水平, 发现 HHCG 水平下降则发生 PE 危险增高:  $\text{HHCG} \leq 0.9 \text{ MoM}$  时  $\text{RR}(95\% \text{ CI}) = 1.51$ ,  $\text{HHCG} \leq 0.1 \text{ MoM}$  时  $\text{RR} = 10.42$ , 认为尿 HHCG 是独立预测 PE 的指标。

**1.2.2 PLGF** 当还无肾小球疾病引起的蛋白尿时, PLGF 就很容易通过肾小球滤过到尿。Levine 等<sup>[12]</sup> 研究发现尿中 PLGF 在发生高血压和蛋白尿前即有减少, 正常血压组尿 PIGF 在早孕时升高, 29~32 周达高峰, 随后下降; 病例组发生 PE 前, 在 25~28 周 PIGF 即开始明显下降。PE 组出现症状后尿 PIGF 是 32ng/L, 而相同胎龄对照组为 234ng/L。中孕尿 PLGF 水平降低与继发 PE 有很大联系, 可考虑将其用于预测 HDCP。

## 2 无创性辅助检查

一些对 HDCP 的预测性检查, 如体质量指数 (BMI)、妊娠中期平均动脉压 (MAP) 的测定、翻身试验等已被大家接受并用于临床。随着血流动力学研究的进展及超声学的发展, 利用无创性辅助检查预测 HDCP 有了进一步发展。

**2.1 HDCP 监测系统** HDCP 监测系统具有操作简单、无危险性、可动态观察、检查耗时少、受检者无痛苦等诸多优点。监测仪根据阻力波形变化先于血压变化原理, 在症状出现前即检测出孕妇血流和外周血管阻力的改变。对检测到的孕妇桡动脉脉搏波进行分析, 了解血压、血流、血管阻力、血管弹性等情况, 用波形系数、外周阻力、心脏指数等参数作为预测 HDCP 的指标, 筛选出高危人群。现在国内已广泛使用, 预测符合率可达 85%, 起到了预测 HDCP 的良好作用。

**2.2 子宫动脉血流动力学** 正常成年妇女未孕时子宫动脉呈高阻低流型血流状态, 多普勒频谱可见舒张早期“v”切迹。正常妊娠时子宫动脉由屈曲状渐变直、内径增粗, 成为低阻高排型血流状态; “v”切迹渐变浅, 直至消失。Yazicioglu 等<sup>[13]</sup> 对 477 例孕妇的前瞻性研究显示, 母体子宫动脉舒张期双侧切迹早期预测中重度 PE 的敏感性为 82.3%、阴性预测值为 97.7%, 任何切迹作为筛查工具的敏感性为 88.0%, 但阴性预测值仅为 6.6%。子宫动脉搏动指数 (PI) 值反映其血流阻力的大小, Spencer 等<sup>[4]</sup> 的研究结果显示, 单独用 22~24 周时子宫动脉 PI 筛查 PE, FPR 为 5% 时 DR 为 54.7%; 结合 11~13<sup>+6</sup> 周血清 PAPP-A 其 DR 可达 62.1%。此外, Ochi 等<sup>[14]</sup> 运用标准化 PI 降低其在预测 HDCP 中的假阴性率, 因为心率加快可反射性引起 PI 降低, PI 标准化后排除了心率对 PI 值的影响, 可更准确地反映子宫动脉血流情况。

**2.3 胎儿静脉导管血流动力学** 胎儿静脉导管位于胎儿肝脏内, 连接脐静脉和下腔静脉。Yazicioglu 等<sup>[15]</sup> 对在早孕时有满意的静脉导管多普勒结果的病例追踪分析, 结果显示平均 PI 在 PE 组明显升高, PE 组有异常多普勒结果的频率比正常者高, 认为存在异常静脉导管多普勒结果的孕妇有更高的可能性发生 PE, 静脉导管多普勒波形分析是早期预测 PE 的新工具。

**2.4 颈项半透明膜 (nuchal translucency, NT)** 可引发 HDCP

的胎盘病理变化可能影响 NT 厚度的生理性降低。Tsai 等<sup>[16]</sup> 追踪接受过早孕唐氏筛查的 779 例, 46 例发生 PE、68 例发生 GH、665 例无异常为对照组。对比其早孕唐氏筛查时测量的 NT 厚度, 发现 NT MoM 值与入院分娩时舒张压呈正相关, HDCP 严重性与逐步增高的平均 NT MoM 值水平一致; 以 NT 厚度的 95 和 90 百分位数为切点, 预测发生 GH 的敏感度和 OR 分别为 8.8%、19.1% 和 1.98、2.15, 发生 PE 的为 10.9%、28.3% 和 2.49、3.58。但胎儿孕早期 NT 厚度还不足以作为预测 HDCP 的单独指标。

## 3 多因素综合预测

从上述结果可看出, 很多指标的变化与继发 HDCP 相关, 可考虑用于预测 HDCP, 但单独预测 HDCP 的符合度多不近如人意, 可考虑结合多项因素预测 HDCP, 提高符合率, 找到预测 HDCP 的较佳方法。Yuck 等<sup>[17]</sup> 对 32 157 例孕妇进行预测 PE 的前瞻性研究, 发现综合运用孕妇因素和超声多普勒子宫动脉流速比单用超声多普勒可更好地预测 PE。Gomez 等<sup>[18]</sup> 研究显示, 11~14 孕周子宫动脉多普勒参数及临床高危因素的多元分析, 对预测 PE 及其并发症为敏感度为 46.27%、特异度为 80.99%, 有发生 PE 危险的孕妇可被挑选出来。Spencer 等<sup>[4]</sup> 在筛查 PE 时, 单用早孕期血清 PAPP-A 的敏感度为 14.1%, 单用和中孕期子宫动脉 PI 为 54.7%; 结合二者为 62.1%, 可提高预测效果。Lee 等<sup>[6]</sup> 报道, 用中孕血清  $\beta$ -HCG 结合 BMI、产次、年龄等临床决定因子预测重度 PE, 敏感度为 70%、特异度为 71%, 是有效方便的方法。Shenhav 等<sup>[19]</sup> 回顾 102 例重度 PE 患者中孕筛查结果, 发现晚发比早发者 (< 32 周) 血清甲胎蛋白更高、HCG 更高、游离雌三醇更低, 认为中孕时母体血清甲胎蛋白、HCG、游离雌三醇不但可作为预测 PE 的指标, 还可进一步预测其发生的早晚。

结束语: 除以上关于 HDCP 预测的研究外, 很多 HDCP 病因、病理生理方面的研究结果为 HDCP 的预测提供了新的想法和思路, 如高铅环境、母体吸烟、母体出生体质量异常等与发生 HDCP 风险增高有关; 在 HDCP 患者中血管紧张素 II 1 型受体、TNF- $\alpha$ 、可溶性 E-选择素等升高, 胎盘异铁蛋白、金属蛋白酶、AT2R 等降低; TNF- $\alpha$  基因多态性、血管紧张素原和血管紧张素转换酶基因多态性等 HDCP 遗传学研究, 还有 HDCP 免疫学等方面的研究, 这些都为 HDCP 的预测奠定了基础, 扩展了其研究思路。随着 HDCP 病因病理生理及 HDCP 预测研究的进一步发展, 再结合上超声多普勒的应用、血流动力学研究等, 在不久的将来应该可以研究出一种大家公认的无创方便准确的预测 HDCP 的方法。

## 参考文献:

- [1] Pollitti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(6): 1266-1274.
- [2] Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 672-683.
- [3] Gernalyn M, Messerlian L, Jacob A, et al. Placenta growth factor levels in second-trimester maternal serum in Down syndrome pregnancy and in the prediction of preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(11): 876-880.
- [4] Spencer K, Christina KHY, Nicholas J, et al. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler[J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(10): 949-953.



## 多巴酚丁胺负荷超声结合多普勒组织成像技术检测冬眠心肌的研究进展

钟慧颖<sup>1\*</sup>(综述), 李金国<sup>2</sup>(审校)

(1. 福建医科大学, 福州 350004; 2. 福建医科大学附属协和医院心脏彩超室, 福州 350001)

中图分类号: R540.45

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2007)08-0623-03

**摘要:**多巴酚丁胺负荷超声是目前世界上广泛应用的检测冬眠心肌的有效方法, 具有较高的敏感性和特异性, 但其图像分析采用半定量目测法, 结果的分析判断易受主观因素影响, 带有较强的经验依赖性。组织多普勒是近年发展起来的一项定量分析室壁运动的超声新技术, 与多巴酚丁胺负荷超声相结合可弥补其半定量目测法的不足。

**关键词:**多巴酚丁胺; 负荷超声; 组织多普勒; 冬眠心肌

**Study Progress of Dobutamine Stress Echocardiography with Doppler Tissue Imaging in the Detection of Hibernating Myocardium** ZHONG Hui-ying<sup>1</sup>, LI Jin-guo<sup>2</sup>. (1. Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 2. Department of Echocardiography, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

**Abstract:** Dobutamine stress echocardiography is the effective method in the detection of hibernating myocardium, which is widespread used in the most countries and have the high sensitivity and specificity. The image analysis often uses semi-quantitative visual analysis for myocardial ischemia, its major limitation is related to a high inter-observer variability and operator-dependent expertise. Recently, Tissue Doppler Imaging as a new technology provides a quantitative analysis of regional myocardial function. Dobutamine stress echocardiography with Doppler Tissue Imaging might overcome the limitation of the semi-quantitative visual analysis.

**Key words:** Dobutamine; Stress echocardiography; Doppler tissue imaging; Hibernating myocardium

冬眠心肌的临床意义已经越来越多地被人们意识到。检测冬眠心肌的方法很多, 但尚无公认的金标准。多巴酚丁胺负荷超声心动图(DSE)以其方法简单安全、性价比较高、可实时动态连续观察心肌病变, 成为目前世界上广泛应用的检测冬眠心肌的有效方法。但 DSE 判断室壁运动有较强的经验依赖性, 且不能量化室壁运动, 影响了结果的准确性<sup>[1]</sup>。近年来发展的多普勒组织成像技术(DTI)及在此基础上发展而来的组织追踪成像技术(TT)和应变率成像技术(SRI)则使对室

壁运动的分析定量化, 与 DSE 结合为冬眠心肌的检测提供一种更精确的方法。近年来, DSE 结合 DTI 检测冬眠心肌的试验开展较多, 也取得了很大成效, 现将 DSE 结合 DTI 在检测冬眠心肌方面的进展综述如下。

### 1 冬眠心肌的概念

“心肌冬眠”最早于 1978 年由 Diamond 等<sup>[2]</sup>提出, 后 Rahimtoola<sup>[3]</sup>在此基础上进一步研究, 并提出了“心肌冬眠”的概念: 冠状动脉血流量降低导致能量储备减少, 引起心肌收缩功能适应性下降, 表现为左心室功能受损; 当冠状动脉血流恢复后, 这种功能异常可部分或全部恢复, 不会出现心肌梗死的结局, 处于这种状态下的心肌称为冬眠心肌。

当代医学上的经皮冠状动脉腔内成形术及冠状动脉旁路移植术等心肌血运重建术可望恢复冬眠心肌的功能。因此, 对于慢性冠心病并心室收缩功能不全的患者, 准确识别冬眠心肌将有助于治疗方案的选择及预后的判断<sup>[4]</sup>。

### 2 DSE 及 DTI 检测冬眠心肌的原理

**2.1 DSE 检测冬眠心肌的原理** 正性肌力药物可调动冬眠心肌的收缩储备, 其通过收缩期室壁运动的改善来表明运动

\* 2004 级硕士研究生

- [5] Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, et al. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(9):778-782.
- [6] Lee LC, Sheu BC, Shau WY, et al. Mid-trimester (-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(9):738-743.
- [7] Raty R, Anttila L, Virtanen A, et al. Maternal midtrimester free  $\beta$ -HCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension or obstetric cholestasis[J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23(13):1045-1048.
- [8] Sekizawa A, Farina A, Koide K.  $\beta$ -globin DNA in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(9):697-700.
- [9] Farina A, Sekizawa A, Sugito Y, et al. Fetal DNA in maternal plasma as a screening variable for preeclampsia. A preliminary nonparametric analysis of detection rate in low-risk nonsymptomatic patients[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(2):83-86.
- [10] Farina A, Sekizawa A, Iwasaki M, et al. Total cell-free DNA ( $\beta$ -globin gene) distribution in maternal plasma at the second trimester: a new prospective for preeclampsia screening[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(9):722-726.
- [11] Bahado-Singh RO, Oz AU, Kingston JM, et al. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(6):478-481.
- [12] Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia[J]. *JAMA*, 2005, 293(1):77-85.
- [13] Yazicioglu HF, Aygun M, Ozyurt ON, et al. Bilateral uterine artery Doppler during the first trimester scan: Is it really useful in prediction of preeclampsia in a low risk population? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22(1):75.
- [14] Ochi H, Kusanagi Y, Katayama T, et al. Clinical significance of normalization of uterine artery pulsatility index with maternal heart rate for the evaluation of uterine circulation in pregnancy-induced hypertension [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(5):459-463.
- [15] Yazicioglu HF, Demirbas ER, Dulger O, et al. Ductus venosus Doppler waveform analysis: a new tool for the early prediction of preeclampsia? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 26(4):462.
- [16] Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, et al. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(9):747-751.
- [17] Yu CK, Smith GC, Papagorghiou, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(2):429-436.
- [18] Gomez O, Martinez JM, Figueras F, et al. Cararach. Multivariate analysis of uterine artery Doppler parameters and clinical risk factors at 11-14 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia and its associated complications[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(3):313-314.
- [19] Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, et al. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(7):579-582.

收稿日期: 2006-07-09 修回日期: 2007-03-22