

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.18.012
文章编号: 1005-8982 (2025) 18-0072-05

临床研究·论著

四维超声联合母体血清妊娠相关血浆蛋白A水平 对孕中期胎儿中枢神经系统畸形的诊断价值*

张雪睿¹, 欧兴密², 张银玲¹, 吴枝琴³, 董晓阳²

(1. 新疆军区总医院 超声科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇
医院 超声科, 甘肃 兰州 730050; 3. 新疆军区总医院 妇产科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: **目的** 探讨四维超声联合母体血清妊娠相关血浆蛋白A (PAPP-A) 水平对孕中期胎儿中枢神经系统 (CNS) 畸形的诊断价值。**方法** 选取2022年10月—2024年10月新疆军区总医院接收的187例孕妇, 年龄20~40岁, 孕周20~26周; 根据出生后的评估结果, 对胎儿CNS畸形进行统计, 根据胎儿是否发生CNS畸形将孕妇分为畸形组 (10例) 与非畸形组 (177例), 比较两组四维超声检查结果及母体血清PAPP-A水平, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析四维超声联合PAPP-A水平对孕中期胎儿CNS畸形的诊断效能。**结果** 四维超声诊断孕中期胎儿CNS畸形的敏感性为80.00% (95% CI: 44.4, 97.5), 特异性为87.57% (95% CI: 81.8, 92.0)。畸形组母体血清PAPP-A水平低于非畸形组 ($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示, 四维超声联合血清PAPP-A水平诊断孕中期胎儿CNS畸形的敏感性为90.0% (95% CI: 0.555, 0.997), 特异性为97.2% (95% CI: 0.935, 0.991), 曲线下面积为0.954 (95% CI: 0.879, 1.000)。**结论** 四维超声与母体血清PAPP-A水平联合检测在诊断孕中期胎儿CNS畸形方面显示出高敏感性和特异性, 其为孕中期胎儿CNS畸形的有效诊断手段。

关键词: 胎儿中枢神经系统畸形; 孕中期; 四维超声; 母体妊娠相关血浆蛋白A; 诊断价值

中图分类号: R714.5

文献标识码: A

Diagnostic value of four-dimensional ultrasound combined with maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A for mid-pregnancy fetal central nervous system malformations*

Zhang Xue-rui¹, Ou Xing-mi², Zhang Yin-ling¹, Wu Zhi-qin³, Dong Xiao-yang²

(1. Department of Ultrasound, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Ultrasound, The 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of four-dimensional ultrasound combined with maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels for mid-pregnancy fetal central nervous system malformations. **Methods** A total of 187 pregnant women admitted to Xinjiang Military Region General Hospital between October 2022 and October 2024 were enrolled. The participants were aged 20 to 40 years, with gestational weeks ranging from 20 to 26 weeks. Based on postnatal evaluation, the fetuses were classified into a malformation group ($n = 10$) and a non-malformation group ($n = 177$). Four-dimensional ultrasound findings and

收稿日期: 2024-05-19

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (No: 2022D01A142)

[通信作者] 欧兴密, E-mail: oyxmlucky@163.com; Tel: 18298412758

maternal serum PAPP-A levels were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the diagnostic performance of the combination of four-dimensional ultrasound and maternal serum PAPP-A levels for mid-pregnancy fetal central nervous system malformations. **Results** The sensitivity and specificity of four-dimensional ultrasound in detecting fetal central nervous system malformations were 80.00% (8/10) (95% CI: 0.444, 0.975) and 87.57% (155/177) (95% CI: 0.818, 0.920), respectively. Maternal serum PAPP-A levels in the malformation group were significantly lower than those in the non-malformation group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined detection yielded a sensitivity of 90.00% (95% CI: 0.555, 0.997), a specificity of 93.22% (95% CI: 0.883, 0.965), and an area under the curve (AUC) of 0.937 (95% CI: 0.879, 1.000). **Conclusion** The combination of four-dimensional ultrasound and maternal serum PAPP-A levels demonstrates high sensitivity and specificity in diagnosing mid-pregnancy fetal central nervous system malformations, supporting its value as an effective diagnostic method.

Keywords: fetal central nervous system malformations; mid-pregnancy; four-dimensional ultrasound; maternal pregnancy-associated plasma protein-A; diagnostic value

孕期胎儿中枢神经系统(central nervous system, CNS)畸形是一类严重的出生缺陷,可能导致神经发育障碍、智力低下甚至胎儿死亡,严重威胁母婴健康^[1]。因此,孕期对CNS畸形进行早期识别和准确诊断,对于优化妊娠管理、开展早期干预具有重要临床意义。目前,产前诊断主要依赖于医学影像技术和生物化学标志物的联合应用^[2]。超声检查是目前最常用的产前筛查手段,其中四维超声是一种动态、高分辨率成像方式,可直观显示胎儿脑部结构、脊柱闭合情况及其动态活动,在检测CNS畸形方面具有明显优势^[3]。四维超声对无脑儿、脑膨出、脑积水、脊柱裂等结构性畸形具有较高的可视化敏感性和临床适用性。与此同时,妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)作为血清生物化学指标,其低水平常提示胎儿染色体异常或结构发育缺陷,广泛应用于早孕期筛查中^[4]。近年来,国内外研究逐渐关注四维超声与PAPP-A联合检测的诊断潜力。有研究表明,联合检测可显著提高胎儿畸形筛查的敏感性与特异性,但关于其在孕中期CNS畸形筛查中的应用仍研究较少,临床证据有限^[5]。本研究旨在探讨四维超声联合母体血清PAPP-A水平对孕中期胎儿CNS畸形的诊断价值,以为临床医生提供更有效的诊断工具。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年10月—2023年10月新疆军区总医院接收的187例孕妇,年龄20~40岁,平均 $(29.36 \pm$

3.68)岁;孕周20~26周,平均 (23.25 ± 1.89) 周;114例为初产妇,73例为经产妇。纳入标准:①孕中期,具体为20~26周;②确认为单胎妊娠。排除标准:①已知遗传病史;②孕期出现严重并发症;③孕期使用可能影响胎儿发育的药物。研究经医院医学伦理委员会审批(No: 2025017)。

1.2 方法

1.2.1 四维超声 使用多普勒超声诊断仪(美国GE公司, Voluson E8型)进行胎儿检查,其探头频率4.0~8.0 MHz。检查过程中孕妇采取仰卧位,检查医师通过多切面、多角度清晰显示胎儿的CNS结构。此外,也对胎儿的四肢、胸腹部、颈部、头部、脊柱、颜面部、心脏及脑部的不同切面进行详细检查。诊断工作由3位经验丰富的医师分别进行检查,各自独立评估胎儿的CNS发育状况。若诊断意见不一致,则由会诊医师作出最终判断。为保证诊断一致性,采用Kappa检验评估3位医师的一致性,结果Kappa值为0.82,提示一致性良好,具备较高的诊断可信度。

1.2.2 酶联免疫吸附试验检测母体血清PAPP-A水平 从孕妇静脉采集血液样本,分离出血清,使用酶联免疫吸附试验对血清样本进行检测(试剂盒购自上海心语生物科技有限公司),使用酶标仪(美国伯乐公司,型号Model 680)测量颜色强度,根据标准曲线计算PAPP-A水平,并将结果报告给医生进行综合评估。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计数资料以率(%)表示,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,比较用 t 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四维超声诊断结果

以病理诊断诊断为金标准,四维超声的敏感性为 80.00%(8/10)(95% CI:0.444,0.975),特异性为 87.57%(155/177)(95% CI:0.818,0.920)。见表 1 和图 1、2。

表 1 2 种方法的诊断结果 例

四维超声	病理诊断		合计
	畸形	非畸形	
畸形	8	22	30
非畸形	2	155	157
合计	10	177	187

2.2 两组母体血清 PAPP-A 水平比较

畸形组与非畸形组母体血清 PAPP-A 水平分别为 (2.34 ± 0.68) 和 (3.76 ± 1.17) mIU/L,经 t 检验,差异有统计学意义($t = 6.119, P = 0.000$);畸形组母体血清 PAPP-A 水平低非畸形组。

2.3 四维超声联合母体血清 PAPP-A 水平对孕中期胎儿 CNS 畸形的诊断价值

ROC 曲线结果显示,四维超声联合血清 PAPP-A

表 2 四维超声联合母体血清 PAPP-A 水平诊断孕中期胎儿 CNS 畸形的效能分析

项目	截断值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			上限	下限		上限	下限		上限	下限
四维超声	0.500	0.838	0.691	0.985	80.0	0.444	0.975	87.6	0.818	0.920
母体血清 PAPP-A 水平	2.935 mIU/L	0.851	0.774	0.928	90.0	0.555	0.997	74.6	0.675	0.808
联合诊断		0.954	0.879	1.000	90.0	0.555	0.997	97.2	0.935	0.991

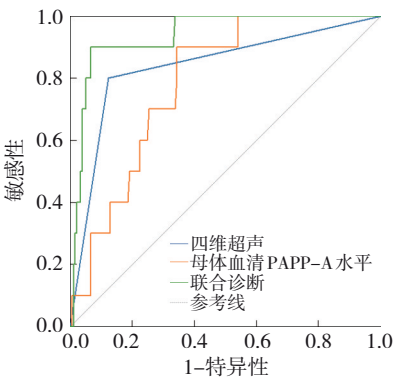


图 3 四维超声联合母体血清 PAPP-A 水平诊断孕中期胎儿 CNS 畸形的 ROC 曲线

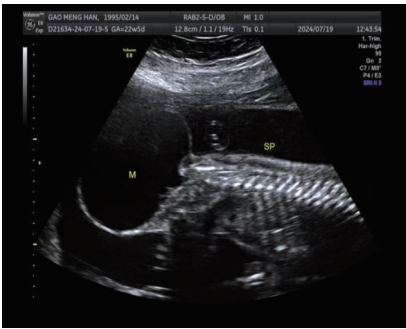


图 1 骶尾部畸胎瘤四维超声图像

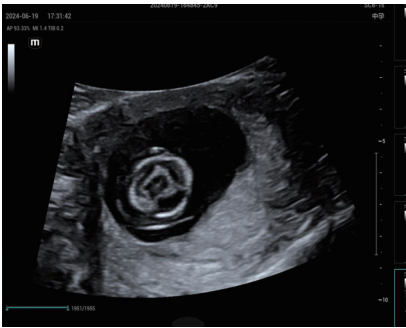


图 2 胎儿全前脑超声图像

水平诊断孕中期胎儿 CNS 畸形的敏感性为 90.0%(95% CI: 0.555, 0.997),特异性为 97.2%(95% CI: 0.935, 0.991),曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.954(95% CI: 0.879, 1.000)。见表 2 和图 3。

3 讨论

胎儿 CNS 畸形,如无脑症和脊柱裂,代表着一种严重的先天性异常,不仅对婴儿的健康构成威胁,还给家庭带来深远的心理和经济压力^[6-9]。这些疾病可能导致从轻微的发育障碍到严重的身体和智力残疾,甚至可能影响婴儿的生存^[10]。因此,准确地在孕期早期诊断这些畸形具有重要意义,不仅可以帮助家庭做出知情的决策,还可能通过早期干预来改善患儿的预后。在临床实践中,超声检查是评估胎儿健康状况的主要手段^[11-13]。尤其是随着四维超声技术的发展,医生现在可以获

得更高质量的胎儿图像,从而更准确地检测 CNS 畸形^[12,14-17]。然而,仅靠影像学检查可能不足以做出精确的诊断。因此,结合生物化学标志物的检测,如母体血清 PAPP-A 水平,可以提高诊断的敏感性和特异性^[18-20]。PAPP-A 水平异常提示胎儿发育可能存在问题,尤其是与 CNS 相关的畸形^[21-22]。尽管超声检查和生物化学检测的结合为提高诊断准确性提供了新的可能,但也带来了新的挑战。因此,在考虑使用这些诊断工具时,医生需要平衡信息的准确性和对孕妇心理健康的潜在影响。

研究表明,四维超声在诊断发生者母体中的胎儿 CNS 畸形方面显示了一定的有效性。从结果来看,四维超声能够在发生者母体中检测出 12 例 CNS 畸形,这表明四维超声对于辨识此类畸形具有重要的临床价值。然而,也有胎儿 CNS 畸形被诊断为非畸形组,这可能表明即使是先进的四维超声技术也存在一定的漏诊率。这种漏诊可能源于超声检查的局限性,例如孕妇腹壁厚,胎儿在检查时的体位,羊水少等原因,加之对于图像的解读理解。这一结果与关三丽等^[23]的研究相符,其详细探讨了四维超声在胎儿 CNS 畸形诊断中的优势和局限性。该研究强调了四维超声提供高分辨率图像的能力。畸形组血清 PAPP-A 水平显著低于非畸形组。这一发现提示 PAPP-A 水平降低可能与胎儿 CNS 畸形的发生有关。PAPP-A 是一种与胎儿发育密切相关的蛋白,其低水平可能反映胎盘功能不足或胎儿发育受阻。这一点在安俊芹等^[24]的研究中也得到了支持,其深入分析了低 PAPP-A 水平与胎儿发育问题之间的关联。低水平的 PAPP-A 可能影响胎儿的养分和氧气供应,从而增加发育异常的风险。ROC 曲线结果显示,四维超声与母体血清 PAPP-A 水平的联合检测在诊断孕中期胎儿 CNS 畸形方面表现出较高的敏感性和特异性。这表明 2 种方法联合使用时,可以相辅相成,提高诊断的准确性。联合检测的高效能可能是因为四维超声提供详细的形态学信息,而 PAPP-A 水平则提供了生物化学方面的线索。这种多模态诊断方法能够更全面地评估胎儿的健康状况,减少漏诊和误诊的风险。陈美毅等^[25]的研究指出,联合应用不同的诊断方法可以提高胎儿 CNS 畸形的诊断准确率。该研究强调通过将形态学和生物化学指标结合,可以

更全面地评估胎儿的健康状况,同时该研究也指出,实施这种联合检测方法需要高水平的技术支持和经验丰富的医疗团队,这种联合诊断方法在临床实践中的潜在心理和经济影响强调了为孕妇提供全面咨询和支持的重要性。

综上所述,四维超声联合母体血清 PAPP-A 水平在孕中期胎儿 CNS 畸形的诊断中具有较高的敏感性和特异性,两者互为补充,提升了筛查准确性。四维超声提供形态学信息,PAPP-A 反映生物化学指标,联合应用具有较高临床价值。但本研究为单中心小样本研究,存在一定选择偏倚,PAPP-A 水平亦可能受孕妇年龄、体重、孕周等因素影响,且未行多因素校正分析,结果的稳定性仍需多中心大样本进一步验证。

参 考 文 献:

- [1] 张连香,贾秋桦,孙美英.核磁共振联合超声及母体血清筛查在胎儿中枢神经系统畸形中的诊断价值[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(7): 882-885.
- [2] 胡李琪,袁洪亮.产前超声诊断胎儿中枢神经系统畸形特征及基因型分析[J].中国计划生育学杂志,2023,31(8): 1991-1994.
- [3] 陈风云,李仲均,黄素然,等.四维彩色多普勒超声联合唐氏筛查诊断胎儿生长受限的临床价值[J].中国现代医学杂志,2022,32(22): 44-48.
- [4] MASSELLI G, VACCARO NOTTE M R, ZACHARZEWSKA-GONDEK A, et al. Fetal MRI of CNS abnormalities[J]. Clin Radiol, 2020, 75(8): 640.e1-640.e11.
- [5] MANGANARO L, BERNARDO S, ANTONELLI A, et al. Fetal MRI of the central nervous system: state-of-the-art[J]. Eur J Radiol, 2017, 93: 273-283.
- [6] 李登峰,喻韬,罗蓉,等.胎儿中枢神经系统非特异性发育异常研究进展[J].四川医学,2022,43(10): 1037-1040.
- [7] 孙玲玲,季春亚,张俊,等.早孕期胎儿中枢神经系统五切面联合筛查的临床价值[J].中华超声影像学杂志,2025,34(5): 383-390.
- [8] 谭筱檀,袁红霞.胎儿动静脉畸形的产前超声诊断研究[J].中国全科医学,2022,25(29): 3691-3697.
- [9] 董燕,朱宏,赵蓉,等.小波阈值降噪的超声多普勒技术在胎儿中枢神经系统畸形筛查中的临床应用价值[J].现代生物医学进展,2022,22(10): 1928-1931.
- [10] 黄红倩,苏家荪,覃再隆.胎儿中枢神经系统畸形的遗传学诊断现状[J].中国计划生育和妇产科,2023,15(5): 52-54.
- [11] 宋曼,王晓红,陈识.核磁共振检测胎儿脑组织结构畸形和中枢神经系统异常情况及侧脑室增宽与中枢神经异常的相关性分析[J].中国妇幼保健,2023,38(3): 571-574.
- [12] 董亚男,庞远,李海朋,等.超声与MRI在胎儿中枢神经系统先天畸形诊断中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(6):

- 34-36.
- [13] 谭梦伟, 周文柏, 孙宁. 四维超声在产前胎儿肢体畸形筛查中的应用研究[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(11): 1871-1874.
- [14] 李伟, 王宏桥, 李华林. 超声检查胎儿中枢神经系统畸形与染色体异常的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 358-361.
- [15] 杨纯, 张振显, 石海梅, 等. 超声检查早孕期胎儿中枢神经系统畸形的临床分析[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(9): 1475-1478.
- [16] 罗妙云, 林爱芹, 陈静. 四维超声在胎儿心脏畸形诊断中的应用[J]. 岭南心血管病杂志, 2024, 30(2): 181-184.
- [17] 古力斯坦·卡迪尔, 娜菲莎·艾力, 古力加哪提·吾斯曼, 等. 多模态超声成像联合母体血清 AFP、F- β -HCG 水平对胎儿中枢神经系统畸形的诊断价值分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(8): 120-124.
- [18] 劳力, 梁娇, 蒙浣婷, 等. 血浆游离胎儿 DNA 浓度联合血清妊娠相关血浆蛋白-A、 β -人绒毛膜促性腺激素检测对孕妇不良妊娠结局的预测价值[J]. 中国性科学, 2024, 33(3): 91-95.
- [19] 孙玲玲, 胡蓉, 胡晶晶. 快速 MRI 联合母体血清标志物诊断孕中期胎儿 CNS 发育畸形[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(3): 659-664.
- [20] 张晓丽, 杨莉芹, 王琴琴, 等. 孕中期血清 PAPP-A、inhibitin A、Adam12 联合 NIPT 在胎儿唐氏综合征筛查中的应用[J]. 海南医学, 2024, 35(12): 1745-1748.
- [21] 植剑芳, 冯清华, 李海玲, 等. 孕晚期超声多血管血流参数对宫内生长受限胎儿的检测意义及对妊娠结局的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(12): 1799-1802.
- [22] YAN J M, ZHOU C Y, YE F, et al. Diagnosis of fatal central nervous system malformations based on prenatal colour doppler ultrasound[J]. Neurosci Lett, 2020, 733: 135140.
- [23] 关三丽, 乔敏霞, 王君, 等. 四维超声筛查孕中期胎儿畸形及胎儿畸形的母体妊娠期可能因素研究[J]. 中国医学装备, 2021, 18(11): 90-93.
- [24] 安俊芹. 分析实时动态四维彩超联合母体血清叶酸和维生素 B12 水平检测在孕中期胎儿中枢神经系统畸形的诊断[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(3): 334-336.
- [25] 陈美毅, 赵云霞, 李渊渊, 等. 实时动态四维彩超联合母体血清叶酸和维生素 B12 水平检测在孕中期胎儿中枢神经系统畸形的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(10): 1241-1243.
- (童颖丹 编辑)

本文引用格式: 张雪睿, 欧兴密, 张银玲, 等. 四维超声联合母体血清妊娠相关血浆蛋白 A 水平对孕中期胎儿中枢神经系统畸形的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(18): 72-76.

Cite this article as: ZHANG X R, OU X M, ZHANG Y L, et al. Diagnostic value of four-dimensional ultrasound combined with maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A for mid-pregnancy fetal central nervous system malformations[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(18): 72-76.