

论 著

MRI联合血清MMP-9、AFP在凶险型前置胎盘产前诊断中的应用价值

周 西¹ 王 忠^{1,*} 杨 伟¹
温凌宇¹ 王 丹²

1.电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院介入科(四川 绵阳 621000)
2.电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院妇产科(四川 绵阳 621000)

【摘要】目的 分析磁共振成像(MRI)联合血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、甲胎蛋白(AFP)在凶险型前置胎盘(PPP)产前诊断中的应用价值。方法 选取2017年1月-2022年1月我院收治的疑似PPP患者206例,经产后病理检测为PPP患者的有124例即为PPP组,其中胎盘植入组62例和胎盘未植入组62例。选取同期我院收治的无胎盘前置的健康孕妇60例即为对照组;酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清MMP-9、AFP水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清MMP-9、AFP在PPP患者产前诊断中价值;以四格表分析MRI联合血清MMP-9、AFP检测对PPP的诊断效能。结果 与对照组相比,PPP组患者血清中MMP-9、AFP水平显著升高($P<0.05$)。与对照组相比,胎盘植入组和胎盘未植入组血清中MMP-9、AFP水平显著升高;与胎盘未植入组相比,胎盘植入组MMP-9、AFP水平显著升高($P<0.05$)。三组间胎盘内信号混杂、胎盘与子宫肌层分界不清、子宫外突、低 T_2WI 信号、胎盘内血管多、粗和膀胱突起数量比较差异具有显著性($P<0.05$)。与对照组相比,胎盘植入组和胎盘未植入组的胎盘厚度显著升高;与胎盘未植入组相比,胎盘植入组的胎盘厚度显著升高($P<0.05$)。MMP-9和AFP联合诊断PPP的曲线下面积显著高于MMP-9、AFP单独诊断($P<0.05$)。MRI联合血清MMP-9、AFP诊断PPP的灵敏度、准确度均最高($P<0.05$)。结论 MRI联合血清MMP-9、AFP检测可提高PPP的诊断价值。

【关键词】磁共振成像;基质金属蛋白酶-9;甲胎蛋白;凶险型前置胎盘
【中图分类号】R44.2
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.041

The Value of MRI Combined with Serum MMP-9 and AFP in Prenatal Diagnosis of Dangerous Placenta Previa

ZHOU Xi¹, WANG Zhong^{1,*}, YANG Wei¹, WEN Ling-zi¹, WANG Dan².
1.Department of Interventional, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, Sichuan Province, China
2.Department of Gynaecology and Obstetrics, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

ABSTRACT
Objective To analyze the value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and alpha-fetoprotein (AFP) in prenatal diagnosis of dangerous placenta previa (PPP). **Methods** A total of 206 suspected PPP patients admitted to our hospital from January 2017 to January 2022 were selected, 124 patients with PPP were identified as PPP group by pathological examination after parturition, including 62 patients in placental implantation group and 62 patients in placental non-implantation group. 60 healthy pregnant women without placenta previa admitted to our hospital were regarded as the control group; the serum levels of MMP-9 and AFP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the value of serum MMP-9 and AFP in the prenatal diagnosis of PPP patients was analyzed by the ROC curve; the diagnostic efficacy of MRI combined with serum MMP-9 and AFP detection for PPP was analyzed with a four-grid table. **Results** Compared with the control group, the serum levels of MMP-9 and AFP in the PPP group were obviously higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the serum levels of MMP-9 and AFP in the placental implantation group and the placental non-implantation group were obviously higher; the levels of MMP-9 and AFP in placental implantation group were obviously higher than those in placental non-implantation group ($P<0.05$). there were obvious differences among the three groups in the number of mixed signals in the placenta, unclear demarcation between the placenta and the myometrium, extrauterine process, low T_2WI signal, multiple blood vessels in the placenta, thick and bladder processes ($P<0.05$). Compared with the control group, the placental thickness of the placental implantation group and the placental non-implantation group increased obviously; the placental thickness of the placental implantation group was obviously higher than that of the placental non-implantation group ($P<0.05$). The area under the curve of MMP-9 combined AFP in the diagnosis of PPP was obviously higher than that of MMP-9 and AFP alone diagnosis ($P<0.05$). MRI combined with serum MMP-9 and AFP had the highest sensitivity and accuracy in diagnosing PPP ($P<0.05$). **Conclusion** MRI combined with serum MMP-9 and AFP can improve the diagnostic value of PPP.
Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Matrix Metalloproteinase-9; Alpha-fetoprotein; Pernicious Placenta Previa

胎盘是人体血管最丰富的器官之一^[1]。妊娠28周后,胎盘仍附着在子宫下段,下缘达到或超过宫颈内口,或位置低于胎儿暴露,称为前置胎盘^[2]。凶险型前置胎盘(PPP)是一种特殊类型的前置胎盘,胎盘附着在先前的剖宫产疤痕上,可造成母体产后大出血,其在产科实践中仍然是一个挑战^[3-4]。磁共振成像(MRI)具有,重复性和多向多参数成像,视野大的优点,并且不受肠气和腹壁厚度的影响,但其检测也具有一定的局限性^[5]。因此,需要更准确的检测手段来提高PPP的产前诊断率。基质金属蛋白酶(MMP)是锌依赖性内肽酶,可降解细胞外基质的不同成分,在各种组织和器官的重塑以及许多生理过程和病理状况中发挥作用^[6]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是滋养层细胞分泌的唯一有效的水解酶,可以消化细胞外基质^[7]。MMP-9在排卵期、月经周期和妊娠期的子宫内膜组织重塑中发挥作用^[8]。甲胎蛋白(AFP)是产前筛查的重要指标^[9],也是胎儿血清中最常见的球蛋白,用于评估胎盘屏障功能^[10]。因此本研究旨在研究MRI联合血清MMP-9、AFP在PPP产前诊断中的应用价值,为临床提高PPP的产前检出率提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2022年1月我院收治的疑似PPP患者206例,经产后病理检测为PPP患者的有124例即为PPP组,年龄在25-35岁,平均年龄为(30.25±3.42)岁,平均身体质量指数(BMI)为(23.72±2.60)kg/m²,孕周在30-40周,平均孕周为(34.25±3.43)周,孕次在1-2次,平均孕次为(1.50±0.25)次;其中在术后病理检测证实为胎盘植入和胎盘未植入均为62例患者即为胎盘植入组和胎盘未植入组。选取同期我院收治的无胎盘前置的健康孕妇60例即为对照组,年龄在26-34岁,平均年龄为(30.25±3.42)岁, BMI为(23.65±2.42)kg/m²,孕周在30-41周,平均孕周为(35.00±3.48)周,孕次为1-2次,平均孕次为(1.45±0.25)次。两组一般资料比较差异没有显著性,可以进行比较($P>0.05$),见表1所示。

【第一作者】周 西,男,副主任医师,主要研究方向:介入诊疗与影像诊断。E-mail: krik20@163.com
【通讯作者】王 忠,男,主任医师,主要研究方向:介入诊疗与影像诊断。E-mail: wz2234786@163.com

表1 一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕周(周)	孕次(次)
胎盘植入组	62	30.50±3.48	25.52±2.63	34.50±3.41	1.50±0.24
胎盘未植入组	62	30.00±3.35	25.92±2.57	34.00±3.45	1.50±0.26
对照组	60	30.25±3.42	25.65±2.42	35.00±3.48	1.45±0.25
F	-	0.332	0.399	1.284	0.808
P	-	0.718	0.672	0.280	0.447

表2 两组血清中MMP-9、AFP水平比较(ng/mL)

组别	例数	MMP-9	AFP
PPP组	124	2.04±0.30	7.94±1.44
对照组	60	1.50±0.29	6.08±1.40
t	-	11.569	8.287
P	-	<0.001	<0.001

表3 三组间血清中MMP-9、AFP水平比较(ng/mL)

组别	例数	MMP-9	AFP
胎盘植入组	62	2.25±0.31 [#]	8.62±1.45 [#]
胎盘未植入组	62	1.82±0.28 [*]	7.25±1.42 [*]
对照组	60	1.50±0.29	6.08±1.40
F	-	100.352	48.672
P	-	<0.001	<0.001

注：与对照组相比，^{*}P<0.05；与胎盘未植入组相比，[#]P<0.05。

PPP患者纳入标准为：符合《凶险性前置胎盘诊断和处理的再认识》有关PPP的诊断标准^[11]；经过病理检测确诊。排除标准：患有妊娠期其他疾病的患者；患有恶性肿瘤的患者；患有免疫性疾病以及心血管疾病的患者；胎儿出现畸形的患者。所有研究对象均自愿签署知情同意书，本院伦理委员会获得研究审批。

1.2 方法

1.2.1 血清MMP-9、AFP水平检测 抽取所有患者的入院次日静脉血8mL，在4℃下以4500rpm离心20min，离心半径为10cm，取其离心上清液放置于-80℃冰箱内冻存待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清MMP-9、AFP水平，使用仪器为多功能酶标仪(货号：CS-Sunrise，购自于湖南中瑞互信医疗科技有限公司)，试剂盒货号分别为XY6135S(购自于上海烜雅生物科技有限公司)和MM-0419H2(购自于武汉益普生物科技有限公司)，根据试剂盒说明书进行试验。

1.2.2 MRI检查 使用的MRI仪器型号为RK-100，购自于世博研科技有限公司。在行MRI检查前让所有研究人员充盈膀胱，躺卧状，从横膈到耻骨处进行扫描，T₁WI扫描参数为TE 15ms、TR 360ms、矩阵240×180、层厚6mm。T₂WI的扫描参数为TE 1.45ms，TR 3.5ms，层厚6mm。MRI影像结果由两位资深影像学医师来判定PPP。胎盘信号不均匀、低信号T₂WI、胎盘内血管异常多、粗等判定为PPP阳性。

1.2.3 联合检测 以病理检测为金标准，确诊PPP为阳性，正常为阴性。MRI、血清MMP-9、AFP检测任意一项或一项以上诊断为阳性即三者联合检查为阳性。

1.2.4 统计学方法 研究数据采用SPSS 25.0分析。以“例(%)”表示计数资料，行卡方检验；血清MMP-9、AFP水平等计量资料符合正态分布，以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，方差齐，两组间比较行t检验；多组间比较采用单因素方差分析，两两比较用SNK-q法进行。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清MMP-9、AFP在PPP患者产前诊断中价值；以四格表分析MRI联合血清MMP-9、AFP检测对PPP的诊断效能。P<0.05代表存在统计学差异。

2 结果

2.1 两组血清中MMP-9、AFP水平比较 与对照组相比，PPP组患者血清中MMP-9、AFP水平显著升高(P<0.05)，见表2所示。

2.2 三组间血清中MMP-9、AFP水平比较 与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组血清中MMP-9、AFP水平显著升高；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组MMP-9、AFP水平显著升高(P<0.05)。见表3所示。

2.3 三组患者MRI特征比较 三组间胎盘内信号混杂、胎盘与子宫肌层分界不清、胎盘厚度、子宫外突、低T₂WI信号、胎盘内血管多、粗和膀胱突起数量比较差异具有显著性(P<0.05)。与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组的胎盘厚度显著升高(P<0.05)；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组的胎盘厚度显著升高(P<0.05)。见表4所示。

2.4 血清MMP-9、AFP在PPP患者产前诊断中的价值 使用ROC曲线分析MMP-9、AFP在PPP患者产前诊断中的价值。MMP-9和AFP产前诊断PPP的曲线下面积分别为0.838(95%CI: 0.774~0.903)和0.777(95%CI: 0.707~0.847)，最佳截断值为1.631ng/mL和7.185ng/mL，敏感度分别为78.95%和74.07%，特异度分别为44.94%和42.11%；二者联合诊断的敏感度和特异性分别为90.10%和38.50%，曲线下面积为0.928(95%CI: 0.841~0.939)显著高于MMP-9、AFP单独诊断的(Z=29.900，P<0.001；Z=18.548，P<0.001)，图1。

2.5 MRI联合血清MMP-9、AFP检测对PPP患者的诊断价值 以病理检测为金标准，MRI、血清MMP-9、AFP检测任意一项或一项以上诊断为阳性即三者联合检查为阳性。以血清MMP-9、AFP诊断PPP的截断值1.631ng/mL和7.185ng/mL为界，分别以≥1.631ng/mL和≥7.185ng/mL判定为阳性。MRI联合血清MMP-9、AFP检测产前诊断PPP的灵敏度、准确度均最高。见表5、6所示。

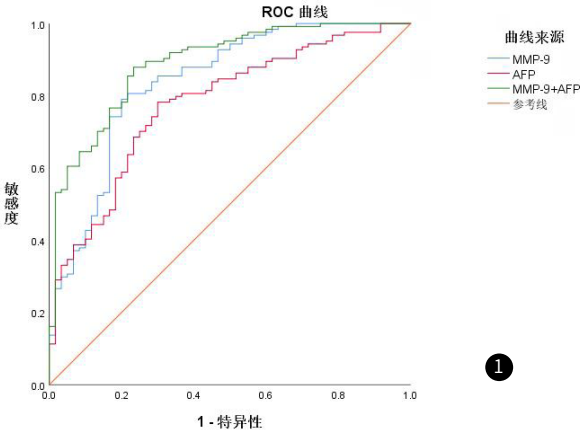


图1 血清MMP-9、AFP在PPP患者产前诊断中的价值

表4 三组患者MRI特征比较

影像表现	胎盘植入组(n=62)	胎盘未植入组(n=62)	对照组(n=60)	F/ χ^2	P
胎盘内信号混杂(是/否)	5/57	20/42	34/26	33.067	<0.001
胎盘与子宫肌层分界不清(是/否)	48/14	30/32	4/56	62.339	<0.001
胎盘厚度(cm)	4.85±0.54 [#]	4.10±0.52 [*]	3.65±0.53	80.006	<0.001
子宫外突(是/否)	40/22	50/12	13/47	45.807	<0.001
低T ₂ WI信号(是/否)	45/17	38/24	2/58	67.398	<0.001
胎盘内血管多、粗(是/否)	48/14	30/32	1/59	72.551	<0.001
膀胱突起(是/否)	15/47	36/26	50/10	43.451	<0.001

注：与对照组相比，^{*}P<0.05；与胎盘未植入组相比，[#]P<0.05。

表5 MRI联合血清MMP-9、AFP检测对PPP的诊断结果

金标准	MRI		MMP-9		AFP		MRI+MMP-9+AFP		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	85	39	75	49	80	44	90	34	124
阴性	15	45	20	40	28	32	5	55	60
合计	100	84	95	89	108	76	95	89	184

表6 MRI联合血清MMP-9、AFP检测对PPP的诊断效能

诊断方法	灵敏度(%)	特异性(%)	准确度(%)	约登指数
MRI	85.00	53.57	70.65	0.386
MMP-9	78.95	44.94	62.50	0.239
AFP	74.07	42.11	60.87	0.162
MRI+MMP-9+AFP	94.74	61.80	78.80	0.565

3 讨 论

随着剖宫产率的提高，PPP的发生率逐渐升高，导致分娩时胎盘夹层困难，引起难治性出血和子宫切除率高，严重威胁母婴临床结局^[12-13]。MRI具有无创、可重复、无电离辐射等优点，但价格相对昂贵，成像速度慢^[14]。因此寻找与PPP产前相关的生物学指标以及有效诊断方法具有重要的临床价值。

在孕早期滋养层中，MMP-9表达的降低抑制滋养层细胞侵袭能力，证明了MMP-9在滋养层侵袭中的作用^[15]。与非分娩样本相比，MMP-9是由正常足月分娩获得的胎盘白细胞产生的，MMP-9在胎儿膜、胎盘、羊水和子宫肌层中的表达随着足月或在分娩期间增加^[16]。胎盘组织中MMP-9主要分布在滋养层细胞、血管内皮细胞和绒毛间充质细胞的细胞质中，但各组表达强度不同，随着PPP严重程度的加重，MMP-9阳性表达增加^[17]。本次研究表明，与对照组相比，PPP组患者血清中MMP-9水平显著升高，与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组血清中MMP-9水平显著升高；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组MMP-9水平显著升高，表明MMP-9参与PPP发展的进程。

胎盘前置患者蜕膜发育缺陷，滋养细胞侵入子宫肌层，此时胎儿血液中的AFP进入母体循环，导致孕妇血清AFP水平升高^[18]。胎盘植入患者的血清AFP水平高于非胎盘植入组^[19]。此外，胎盘植入组间分析表明，随着胎盘植入严重程度的增加，患者血清AFP水平逐渐升高，这些结果表明，血清AFP水平对胎盘植入的诊断很有价值^[10,20]。本次研究表明，与对照组相比，PPP组患者血清中AFP水平显著升高，与前人研究结果一致，与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组血清中AFP水平显著升高；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组AFP水平显著升高，与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组血清中AFP水平显著升高；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组AFP水平显著升高，提示AFP参与PPP的发生。

三组间胎盘内信号混杂、胎盘与子宫肌层分界不清、子宫外突、低T₂WI信号、胎盘内血管多、粗和膀胱突起数量比较差异具有显著性，与对照组相比，胎盘植入组和胎盘未植入组的胎盘厚度显著升高；与胎盘未植入组相比，胎盘植入组的胎盘厚度显著升高，和前人研究一致，MRI是PPP的有效检测方式。MMP-9和AFP联合诊断的曲线下面积显著高于MMP-9、AFP单独诊断，

表明二者联合诊断PPP可以提高诊断效能。采用四格表评估发现MRI联合血清MMP-9、AFP检测诊断PPP的灵敏度、准确度均最高，表明三者联合诊断PPP的效果最佳。血清学指标结合MRI可为PPP的临床诊断提供新的方向。

综上所述，对于患PPP的孕妇，血清MMP-9、AFP水平异常升高。MRI联合血清MMP-9、AFP检查可提高PPP产前诊断的诊断效果，为临床诊疗提供重要参考。但本次研究的数量过少，后期将用大量的样本量深入研究。

参考文献

- [1] 严伟珍. 前置胎盘产妇产后出血相关因素研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(11): 64-66.
- [2] 潘文进. 磁共振对妊娠晚期子宫后壁前置胎盘的临床价值[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(11): 35-37.
- [3] 许兰花. 不同时机剖宫产时下推膀胱应用于凶险性前置胎盘手术中的效果对比[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(19): 3413-3415.
- [4] 刘小晖, 董燕, 刘小玲, 等. 凶险性前置胎盘合并胎盘植入的产前超声诊断及凶险预测研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(4): 539-543.
- [5] 吴惠凤, 何玉娥, 莫景雄, 等. 多模式多参数磁共振检查在胎盘植入诊断中的成像特征[J]. 磁共振成像, 2021, 12(6): 102-105.
- [6] 李娜, 刘春英, 王阳, 等. 基质金属蛋白酶-9、白细胞介素-1 β 和金属蛋白酶组织抑制因子-1在新生鼠脑缺血缺氧损伤中的动态表达及内在联系[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 45-49.
- [7] 邓海波, 李恭地, 陈冉, 等. 高糖环境基质细胞衍生因子-1对巨噬细胞基质金属蛋白酶-9及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(9): 1696-1699.
- [8] 屠文骆, 王森, 邱丽雅. VEGF Ki-67及MMP-9在子宫内膜息肉中的表达特点及意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1626-2629.
- [9] 陈永芊, 张德军, 敬文斌. 甲胎蛋白、癌胚抗原联合MSCT扫描对肝胆管细胞癌的诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(08): 83-85.
- [10] Cai SN, Wu YT, Zeng L, et al. Value of 3D ultrasound flow imaging combined with serum AFP, β -hCG, sFlt-1 and CK in the diagnosis of placenta accreta[J]. BMC Womens Health, 2022, 22(1): 556-567.
- [11] 何玉甜, 张敦金. 凶险性前置胎盘诊断和处理的再认识[J]. 中华围产医学杂志, 2015(7): 494-496.
- [12] 郑蔚然, 杨馨蕊, 孙瑾, 等. 前置胎盘附着于剖宫产子宫瘢痕部位或不伴胎盘植入对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 861-867.
- [13] 王小玲, 张红梅. 子宫动脉栓塞术应用于治疗前置胎盘剖宫产后出血患者对其应激反应、卵巢储备功能的影响分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(10): 59-61.
- [14] 王瑶, 李佳璐, 马煥, 等. 基于MRI-病理对照的动态增强磁共振成像定量参数评估骨肉瘤新辅助化疗肿瘤坏死率的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(19): 988-993.
- [15] Allen TK, Feng L, Nazzari M, et al. The effect of progestins on tumor necrosis factor α -induced matrix metalloproteinase-9 activity and gene expression in human primary amnion and chorion cells in vitro[J]. Anesth Analg, 2015, 120(5): 1085-1094.
- [16] Glaser K, Silwedel C, Fehrholz M, et al. Ureaplasma isolates stimulate pro-inflammatory CC chemokines and matrix metalloproteinase-9 in neonatal and adult monocytes[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194514.
- [17] Chen J, Ren Z, Zhu M, et al. Decreased homodimerization and increased TIMP-1 complexation of uteroplacental and uterine arterial matrix metalloproteinase-9 during hypertension-in-pregnancy[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 138(15): 81-95.
- [18] 张晓月, 邱晓茹, 吴欣欣. 母体外周血胎儿DNA量、肌酸激酶、甲胎蛋白在孕妇前置胎盘合并胎盘粘连或植入中的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(11): 1039-1045.
- [19] 李萍, 霍俊英, 李宛玲. 血清HCG、AFP水平联合MRI在前置胎盘植入及其分类诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(2): 84-117.
- [20] Zhang T, Wang S. Potential serum biomarkers in prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9(30): 186-193.

(收稿日期：2023-06-30)

(校对编辑：孙晓晴)