

# 5 091 例产前筛查结果分析及筛查标志物中位数的建立<sup>\*</sup>

关幼华,刘世平,萧志超

(广东省佛山市南海区人民医院检验科 528200)

**摘要:**目的 通过较大样本人群血清学筛查,分析筛查结果,确立筛查标志物(AFP、 $\beta$ -hCG、uE3)的中位数,评价筛查软件适用性。方法 用 Beckman Coulter 公司 Access 化学发光免疫分析系统对 5 091 例孕 14~21<sup>+</sup><sub>6</sub> 周单胎孕妇者检测血清中 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 水平,通过配套软件进行风险计算,必要时作产前诊断,利用加权回归计算并建立各孕周 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 中位数。结果 共筛查出各类高危孕妇者 367 例,阳性率 7.21%,其中唐氏综合征高危 158 例,确诊唐氏综合征 3 例;神经管缺陷(OSB)高危 162 例,确诊神经管缺陷(OSB)4 例;18-三体综合征高危 47 例,确诊 18-三体综合征 1 例,另有 13 例怀有各类畸形或缺陷儿。筛查低危的 4 724 例中发现 1 例唐氏综合征,未发现 OSB 及 18-三体综合征,5 例怀有各种畸形或缺陷儿。建立的各孕周 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 中位数与原筛查软件内嵌参考值比较,差异有统计学意义( $P_{\text{AFP}} < 0.05$ 、 $P_{\beta\text{-hCG}} < 0.05$ 、 $P_{\text{uE3}} < 0.01$ ),经修正后的中位数重新分析,4 例唐氏综合征全部检出。结论 产前筛查是提高人口素质的有效措施,建立血清标志物中位数对提高筛查效率很有必要,各实验室应尽快建立自己的中位数并核实软件适用性。

**关键词:**产前诊断; 妊娠中期; 血清标志物; 中位数

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.042

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2011)01-0089-03

唐氏综合征(DS)和 18-三体综合征都是染色体疾病,DS 更常见,发病率约为 1/1 000~2/1 000,迄今无法治疗,唯一的避免方法是进行产前筛查和产前诊断,查出后立即终止妊娠,所以此疾病一直是产前筛查的重点<sup>[1]</sup>。神经管缺陷绝大部分是开放性神经管缺陷(OSB),且没有家族史,也是筛查的重点项目。在产前筛查中,健康人群筛查标志物中位数的确立都是求得中位数倍数(MOM)的关键数据,而  $\beta$ -hCG、AFP、uE3 的中位数可因地域、人种、实验方法的不同而有所差异<sup>[2]</sup>。因此,建立一套适合本地区孕妇者血清标志物浓度中位数数据是进行有效筛查的基本依据。现观察本地区发病情况,初步建立本地区 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 的中位数并对现用软件作出评价。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008 年 6 月至 2010 年 2 月本院门诊孕 14~

21<sup>+</sup><sub>6</sub> 周的(以末次月经计算,月经紊乱者以 B 超双顶径确定孕周)单胎孕妇者 5 091 例,年龄 17~42 岁。大于 35 岁 137 例,小于 35 岁 4 954 例。抽血 3 mL 送检,2 h 内测定,超出 2 h 测定的分离血清-20℃保存备检。

**1.2 仪器及试剂** 美国 Beckman Coulter 公司 Access 全自动微粒子化学发光免疫分析仪及其配套 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 化学发光试剂盒。

**1.3 风险计算** 结合孕妇者年龄、体质量、孕周、糖尿病史等把所测数据输入,由软件计算风险值。

**1.4 统计学处理** 排除确诊的 5 例染色体异常、4 例 OSB 及 18 例各种畸形缺陷儿孕妇者资料,对其余的 5 064 例孕妇者按孕周分组,将各组筛查标志物的测定值作为观察值进行加权回归,建立 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 中位数,用 Wilcoxon 符号秩和检验与原筛查软件内嵌参考值比较。

<sup>\*</sup> 基金项目:广东佛山市医学科学技术项目(2009213)。

2 结 果

2.1 DS、OSB、18-三体综合征分别以风险率大于或等于 1∶380、1∶1000、1∶334 为高危。5 091 例孕妊者筛查高危 367 例,其中 DS 高危 158 例,OSB 高危 162 例,18-三体综合征高危 47 例,阳性率 7.21%,年龄大于或等于 35 岁占 46 例。共作产前诊断 51 例(本院及外院),确诊 DS 2 例,1 例 DS 高危孕妊者未作产前诊断,孕 6 个月时 B 超发现胎儿肝、肾脏畸形引产并

作染色体检查证实为 DS。所有 OSB 高危孕妊者均行 B 超检查并确诊 4 例 OSB 患儿(2 例无脑儿,脊柱裂和脑膨出各 1 例)且均作了终止妊娠处理。1 例 18-三体综合征高危孕妊者未行产前诊断,孕 5 个月时发现胎儿发育迟缓引产,染色体检查证实为 18-三体综合征。筛查低危孕妊者中发现 1 例新生儿为 DS 患儿,未发现 OSB 及 18-三体综合征患儿。

表 1 5 例染色体异常结果分析

编号	年龄(岁)	孕周	风险率	修正后风险率	细胞染色体核型	妊娠结果
1	27	17+1	DS1/260	DS1/114	47,XY+21	引产
2	31	18+3	DS1/150	DS1/121	47,XX,+21	引产
3	25	16+2	DS1/121	DS1/92	47,YX,+21	发现畸形并引产
4	29	19+1	DS1/442	DS1/361	47,XY,+21	新生儿
5	28	17+4	18-三体 1/295	18-三体 1/261	47,XY,+18	发育迟缓引产

另外,发现怀有各种畸形缺陷儿共 18 例,高危孕妊者占 13 例,低危孕妊者占 5 例,其中心脏畸形 2 例,胎儿水肿 3 例,唇腭裂 3 例,胸腔腹腔积液 2 例,多发畸形 2 例,多囊肾、腹裂、四肢短小、足外翻、脐膨出、颅骨发育异常各 1 例,这些畸形儿中只有 1 例唇腭裂新生儿出生,其余均作引产处理并行染色体检查,核型未见异常。

2.2 各孕周中位数及各孕周 AFP、β-hCG、uE3 的中位数与原筛查软件内嵌参考值统计分析,经配对 Wilcoxon 符号秩和检

验 AFP、β-hCG、uE3 的中位数与原筛查软件内嵌参考值间的差异均有统计学意义( $P_{AFP}<0.05$ 、 $P_{\beta-hCG}<0.05$ 、 $P_{uE3}<0.01$ )。经修正中位数后重新分析,5 091 例样本检出高危 395 例,增加的 28 例中,1 例为唇腭裂,1 例原来筛查为低危而胎儿水肿的畸形儿,1 例孕晚期出现先兆子痫,其余 25 例孕妊者及胎儿均正常。也就是说经修正后的中位数重新分析,4 例 DS 儿全部检出,见表 1、2。

表 2 各孕周中位数计算和统计结果

孕周	例数 (n)	AFP			β-hCG			uE3		
		观察值(M <sub>1</sub> )	内嵌值(M <sub>2</sub> )	变异(%)	观察值(M <sub>1</sub> )	内嵌值(M <sub>2</sub> )	变异(%)	观察值(M <sub>1</sub> )	内嵌值(M <sub>2</sub> )	变异(%)
14	87	34.51	33.70	2.35	56.75	64.90	14.36	0.80	0.66	17.50
15	556	41.87	38.90	7.09	45.92	47.70	3.88	1.00	0.80	20.00
16	972	47.33	44.89	5.16	35.27	36.70	4.05	1.30	0.98	24.62
17	1 194	54.65	51.70	5.40	31.61	29.80	5.73	1.60	1.20	25.00
18	1 039	62.70	59.60	4.94	26.65	25.30	5.07	2.00	1.47	26.50
19	785	71.49	68.70	3.90	23.93	22.50	5.98	2.22	1.80	18.92
20	363	82.48	79.20	3.98	21.64	20.70	4.34	2.50	2.20	12.00
21	68	104.52	91.30	12.65	21.09	19.60	7.06	2.60	2.69	3.46

注:M 表示中位数。

3 讨 论

染色体疾病是严重的出生缺陷疾病,DS 是当今世界范围内发生率较高的新生儿严重出生缺陷疾病之一,一直受到各国医学工作者的关注,DS 的主要特征为严重的先天智力障碍,特殊的面容并常伴有各种先天畸形,此病迄今无法治疗。据估计,每一新发 DS 患者的经济负担是人民币 45 万元,对社会及家庭都是一个巨大的经济负担和精神负担,因此产前筛查与产前诊断是十分必要的<sup>[3]</sup>。在妊娠期间可以通过无创性产前筛查的方法查出疑有 DS 的高危个体再进行产前诊断。本组 5 091 例孕妊作产前筛查,共筛查各类高危 367 例,产前诊断确诊 2 例 DS,B 超确诊 4 例 OSB 均立即作了终止妊娠处理,另有 2 例高危孕妊者未作产前诊断但在筛查高危的警示作用下密切观察胎儿发育并发现胎儿异常,引产后经染色体检查证实为

DS 及 18-三体综合征,另有 13 例高危病例发现胎儿存在各种畸形,其中 12 例选择了引产,这大大减轻了社会负担,降低了缺陷儿的出生率,因此认为产前筛查除对筛查疾病有预警作用外,对其他畸形和缺陷也有着重要的提示作用。以往人们普遍认为产前筛查与产前诊断只需在高龄(≥35 岁)以及有异常家族史和妊娠史等高危人群才需进行,而从本组结果显示,5 例染色体异常孕妊者均小于 35 岁,显示 DS 发病率有年轻化趋势,与刘杰等<sup>[4]</sup>报道相符。4 例 OSB 孕妊者年龄也小于 35 岁,其他异常胎儿中也仅 2 例孕妊者年龄大于 35 岁,且均否认有家族史或异常妊娠史,因此认为先天缺陷病虽有孕妊者年龄越高生育风险越大的特点,但如果仅以年龄为标准进行产前诊断,在 35 岁以上的孕妊者中只能检出少数 DS 及其他缺陷,因此,进行有效的筛查以锁定高危人群进行产前诊断是很有必要

的,而不应只局限在高龄、有家族史或异常妊娠史中进行,应面向广大孕妇者<sup>[5]</sup>。筛查结果只表明胎儿的患病概率,并不是诊断结果,无论是高危或低危,都应给予正确的解释、抚慰,消除孕妇者及家属的思想顾虑,说明进一步检查的必要性,这样无论是否作产前诊断都可引起孕妇者及家属足够的重视,必定会多作检查,密切观察胎儿发育情况,这本身就可以减少一部分先天缺陷儿出生,对提高我国人口素质有着重要的意义。

在筛查体系中,风险率是通过血清标志物结合孕妇者年龄、体质量以及各种影响因素计算得到,血清标志物中位数的建立对于风险率计算有重要影响<sup>[6]</sup>。中位数的获得方法有 3 种:(1)直接排序,取每个孕周的观察值中位数;(2)将孕周与观察所得中位数进行加权回归,求得回归后各孕周的中位数;(3)使用筛查软件内嵌的中位数(即建立软件时所采纳资料来源人群指标的中位数),而不同地域、人种的血清标志物会有差异,而且实验方法也是影响中位数的重要因素,因此各筛查实验室应根据自己实验室累积的数据建立一套适合本实验室血清标志物浓度中位数,这是进行有效的、准确的筛查的基本依据<sup>[7]</sup>。经统计分析得出本地区人群三联筛查指标的中位数。据美国医学遗传实验操作委员会建议,标志物的正常值是取每个孕周 300~500 个样本的中位数,当实验中对照的样本偏差大于或等于 10%时,需要对该中位数进行适当的调整。本组除 14、21 周样本不足 300 个以外,其他孕周样本已足够,并且 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 的中位数与原始筛查软件内嵌参考值比较,差异有统计学意义( $P_{AFP} < 0.05$ 、 $P_{\beta\text{-hCG}} < 0.05$ 、 $P_{uE3} < 0.01$ )。对标志物的中位数进行了修正,修正后新增加高危 28 例,含漏诊的 1 例 DS,1 例原来筛查为低危而胎儿水肿的畸形儿,1 例孕晚期出现先兆子痫。有学者认为,多数筛查计算软件都声明可以支持若干种检测方法,但是由于软件的中位数来源所选择的检测方法是特定的,因此通常情况下只有这种方法是最优的<sup>[8]</sup>。因此本组认为准确的中位数值对提高筛查准确性非常重要,各实验室应根据自己的实际情况(包括检测方法、人群特点等)尽快建立适合本实验室的产前筛查中位数,并定期修正,提高筛查效率。有学者建议每 3 个月修正 1 次<sup>[9]</sup>。

综上所述,产前筛查应面向广大孕妇者,它是降低出生缺陷疾病的重要手段之一,不仅能发现预期筛查的疾病,对其他畸形和缺陷也有重要提示作用,但是不能发现所有发育异常的胎儿,必要时需结合其他方法才更有效。中位数是产前筛查风险率计算的关键数据,各实验室应在数据累积到一定程度时建立本室的中位数,与软件内嵌中位数参考值比较,核实两者差异,并定期修正以提高筛查准确性。

## 参考文献

- [1] 左伋. 医学遗传学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:159.
- [2] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州:广东科技出版社, 2002:161.
- [3] 王斌,陈英耀,石琦,等. 我国唐氏综合征的疾病经济负担研究[J]. 中国卫生经济, 2006, 25(3):24.
- [4] 刘杰,刘玉芝,谭凤钦,等. Down's 综合征母亲趋于年轻化分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(2):40.
- [5] 李玉红. 产前血清标志物筛查对胎儿染色体病检出的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2006, 7(21):13.
- [6] Muller F, Dreux S, Oury JF, et al. Down's syndrome maternal serum marker screening after 18 weeks gestation [J]. Prenatal Diagn, 2002, 22(11):1001-1004.
- [7] 张国强,赖有行,周永贺,等. 唐氏综合征产前血清筛查与染色体核型符合情况分析[J]. 广东医学院学报, 2007, 25(3):269-270.
- [8] 陈恩中,彭永正,江凌晓. 两种孕中期唐氏综合征产前筛查分析系统的比对分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(4): 656-658.
- [9] 朱文彪,何桂儿,黄志成,等. 中位值在唐氏综合征筛查中的重要性[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(4):721-722.