

• 调查报告 •

乌鲁木齐地区妊娠中期妇女唐氏筛查血清标记物水平分析及研究

王 铮¹, 杨 柳¹, 桂俊豪¹, 刘鸿春¹, 黄国香¹, 杨 曦¹, 余伍忠¹, 陈 石², 周 璞²

(兰州军区乌鲁木齐总医院: 1. 临床医学研究所; 2. 妇产科, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨在唐氏筛查时对孕妇血清中甲胎蛋白(AFP)、游离 β 绒毛膜促性腺激素(F- β HCG)和游离雌三醇(uE3)参数评估时的实用意义。方法 根据 2009~2011 年就诊的孕妇各孕周 AFP、F- β HCG、uE3 中位数, 计算出 AFP、F- β HCG、uE3 的 MoM 值并进行风险评估, 分析体重分组及孕龄分组时血清学的变化。结果 正常母血中的 AFP 与 F- β HCG 标记物水平与母亲体重成负相关($P<0.01$), 另外血清 AFP、uE3 水平中位数与孕周呈正相关($P<0.01$), 而孕妇血清 F- β HCG 水平与孕周呈负相关($P<0.01$)。本地区孕中期妇女的 AFP 平均水平比软件内嵌参数源人群(欧洲白人)AFP 平均水平要高出 10%, 游离 F- β HCG 要高出 10%, uE3 高出 12%, 经过软件校正后的血清标记物 MoM 值均接近 1。结论 孕中期高水平血清学标记物与唐氏综合征(DS)患儿相关, 经过分析得出新疆地区人群的血清指标与软件内嵌的参数源人群的血清平均水平接近, 应用内嵌软件校正后能够有效的筛查出本地区的 DS 患儿。

关键词:唐氏综合征; 产前诊断; 甲胎蛋白类; β -人绒毛膜促性腺激素; 游离雌三醇

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)21-2612-02

The study on the maternal serum marker in second trimester prenatal screening for Down's syndrome in Urumqi

Wang Zheng¹, Yang Liu¹, Gui Junhao¹, Liu Hongchun¹,

Huang Guoxiang¹, Yang Xi¹, Yu Wuzhong¹, Chen Shi², Zhou Jin²

(1. Clinical Medicine Institute; 2. Department of Obstetrics & Gynaecology, Urumqi

General Hospital of PLA Lanzhou Command, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of screening Down's syndrome by maternal serum markers with alpha fetal protein(AFP), free chorionic gonadotropin beta subunit(F- β HCG), unconjugated oestriol (uE3) in mid-pregnancy. **Methods** Serum AFP, F- β HCG and uE3 were detected in pregnant women of 14—20 weeks from 2009 to 2011, then the specific median and the calculated MoM values were used to screen Down's syndrome among the pregnant women. The cases were divided into groups according to the age and weight of the prenatal screening people, serum markers including AFP, F- β HCG and uE3 were analysed. **Results**

The average level of serum AFP and F- β HCG has a significant negative correlation with weight ($P<0.01$). The gestational age is highly positive correlated with the level of serum AFP and uE3($P<0.01$), and highly negative correlated with the level of serum F- β HCG($P<0.01$). Before the adjustment by weight, the average level of AFP, F- β HCG and uE3 in Urumqi increased 10%, 10% and 12% than those of pregnant women in European respectively. After software correction the serum markers' MoM value were all close to 1. **Conclusion** The high level serum markers in the second trimester are related to Down's syndrome. There was no difference of corrected MoM levels between the crowd in Xinjiang and European in MultiCalc software. Adjusting MoM values of local populations can screen out the local fetuses with Down's syndrome more effectively.

Key words: Down's syndrome; prenatal diagnosis; alpha-fetoproteins; β -human chorionic gonadotropin; unconjugated estriol

唐氏综合征(DS)又称 21 三体综合征, 是新生儿中最多见的染色体异常疾病, 其发生率约占活产新生儿的 1/800~1/600。目前对孕中期妇女进行胎儿 DS、爱德华综合征(ES)、神经管畸形(NTDs)等疾病产前筛查, 查出高风险人群, 再进行产前诊断。国际目前通用的中孕期筛查方法为时间分辨荧光法检测孕妇血清中 AFP、F- β HCG 和 uE3, 结合孕妇临床资料用计算机软件进行分析^[1]。而许多文献报道 DS 的发生与孕妇的年龄、体质、孕周、糖尿病史、种族和是否吸烟等等因素都有密切的关系^[2-4]。因此有必要分析孕妇血清标记物水平的影响因素, 进一步探讨 DS 筛查的方法在本地区孕中期妇女中的运用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2011 年 7 月在本院产科门诊进行产前检查, 经 B 超确诊胎儿双顶径 28~48 mm, 孕周为 14~20 周的孕妇, 年龄 18~48 岁, 根据知情选择签字的原则, 接受 DS 产前筛查。详细询问孕妇的既往史, 如: 本人妊娠期是否感染、服药或接触过有害物质, 有无胰岛素依赖性糖尿病

等。记录孕妇姓名、年龄、体重、孕周、筛查日期、联系电话等, 并签订产前筛查自愿协议书。后期跟踪随访共 6 764 例确定为非 DS 婴娠, 纳入中位数计算。

1.2 方法 取外周血 2 mL, 分离血清, 严格按照试剂盒(Perkin Elmer 公司提供)说明书进行操作, 用时间分辨荧光免疫分析技术测定孕妇血清 AFP、F- β HCG、uE3 浓度, 得出各孕周血清指标的中位数, 通过计算出的中位数得出相应的 MoM 值。目前采用的 MoM 值由(PE)公司提供的 DS 筛查内嵌软件 MultiCalc 得出。对筛查出的高危孕妇进行羊水检测和随访。

1.3 统计学处理 对随访孕妇的年龄分布进行正态性检验, 符合正态性分布, 再用方差分析比较各组的年龄构成有无差异。用 MultiCalc 得出中位数并进行比较。

2 结 果

2.1 本地区孕妇年龄分布 后期跟踪随访共 6 986 例, 孕妇平均年龄为 29.57 岁, 年龄中位值为 29.37 岁, 其中 18~35 岁人数为 6 559 例, 35 岁以上 427 例。以 DS 风险大于或等于 1:270 为筛查阳性, 18~35 岁孕妇阳性率为 2.4%, 而 35~50 岁

孕妇筛查阳性率为 13.9%。最后确定为非 DS 妊娠 6 764 例。随访孕妇年龄符合正态性分布, 见图 1。

2.2 体质量与血清标记物水平的相关分析 经随访确定为非 DS 妊娠的血清值纳入中位数的计算。通过对 6 764 例孕妇进行孕中期血清 AFP、F-βHCG 及 uE3 三联筛查, 体质量分组显示, 母血中的 AFP 与 F-βHCG 标记物水平与母亲体质量呈负相关(r 值分别为 -0.768, -0.612, $P < 0.01$), 而 uE3 标记物水平与母亲体质量无相关性($P > 0.05$), 见表 1。

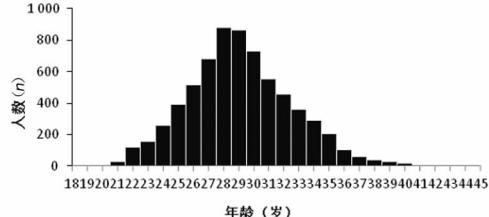


图 1 随访孕妇年龄分布($n=6764$)

表 1 各体重组血清指标的中位数

体质量分组(kg)	例数	AFP 中位数 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	F-βHCG 中位数 (IU/L)	uE3 中位数 (ng/L)
≤44	238	53.2	17.8	3.0
>44~≤50	983	48.5	16.5	3.3
>50~≤55	1 857	43.6	13.6	3.8
>55~≤60	1 683	38.5	11.9	4.5
>60~≤65	1 198	38.8	11.3	3.9
>65~≤70	485	35.4	10.5	3.6
>70	320	32.7	13.0	2.9

表 2 孕中期妇女标化前后各孕周 AFP 的中位数($\mu\text{g}/\text{L}$)

孕周	例数	软件内嵌 中位数	本地人群 中位数	比率 (本地/内嵌)	校正后本地 人群中位数
14	3	24.5	37.4	1.52	24.38
15	23	27.6	25.5	0.92	27.46
16	290	30.6	30.9	1.00	30.45
17	990	34.2	36.1	1.05	34.03
18	3 290	39.3	41.7	1.06	39.10
19	1 726	45.8	46.8	1.02	45.57
20	298	50.8	55.01	1.08	50.55
21	144	59.4	62.5	1.05	59.10

表 3 孕中期妇女标化前后各孕周 F-βHCG 的中位数(IU/L)

孕周	例数	软件内嵌 中位数	本地人群 中位数	比率 (本地/内嵌)	校正后本地 人群中位数
14	3	23.1	26.2	1.13	20.84
15	23	19.0	21.9	1.15	17.14
16	290	15.4	14.9	0.96	13.89
17	990	13.0	12.6	0.96	11.73
18	3 290	10.8	10.5	0.97	9.74
19	1 726	8.9	9.5	1.06	8.03
20	298	8.0	9.1	1.13	7.22
21	144	7.5	7.9	1.04	6.77

2.3 血清标记物的 MOM 值分析 通过孕龄分组显示, 孕妇

血清 AFP、uE3 水平中位数与孕周呈正相关(r 值分别为 0.982, 0.993, $P < 0.01$), 而孕妇血清 F-βHCG 水平与孕周呈负相关($r = -0.966$)。据表 2~4 计算得出, 本地区孕中期孕妇的 AFP 平均水平比软件内嵌参数源人群(欧洲白人)AFP 平均水平要高出 10%, 比游离 F-βHCG 高出 10%, 比 uE3 高出 12%, 而经过校正后的 AFP、F-βHCG 及 uE3 平均 MOM 值均接近 1。

表 4 孕中期妇女标化前后各孕周 uE3 的中位数(ng/L)

孕周	例数	软件内嵌 中位数	本地人群 中位数	比率 (本地/内嵌)	校正后本地 人群中位数
14	3	1.17	1.89	1.61	1.25
15	23	2.32	3.56	1.53	2.48
16	290	3.46	4.18	1.20	3.70
17	990	4.60	5.27	1.14	4.91
18	3 290	5.74	6.33	1.10	6.13
19	1 726	6.88	7.34	1.06	7.35
20	298	8.02	8.57	1.06	8.57
21	144	9.16	9.67	1.05	9.78

3 讨论

由于血清标记物水平在母亲血液中处于动态变化, 产前筛查需结合孕妇完整的信息, 通过专业的软件计算分析出风险值。通过对 6 764 例孕妇进行孕中期血清 AFP、F-βHCG、uE3 的三联筛查, 得出本地区筛查年龄呈正态分布, 各孕周年龄、孕次分布等差异无统计学意义。本研究得出的拟合曲线显示, 母血中的 AFP、F-βHCG 标记物水平与母亲体质量成反比关系, 而 uE3 在各体质量组中未发现差别, 说明体质量是影响母血清 AFP、F-βHCG 的一个质量要素, 需对所测值进行校正。文献报道妇女孕期体质量越大其血容量也越高, 由于血容量的稀释作用, 血清标记物的浓度与孕妇的体质量之间呈负相关^[2]。

有关孕中期母体血清指标中位数是否有种族差异一直存在着争议^[3]。因此, 引用软件内嵌中位数时必须考虑本地人群分布的离散度是否与所引用的中位数源人群一致。通过分析发现本地区孕中期孕妇的 AFP 平均水平比软件内嵌参数源人群(欧洲白人)AFP 平均水平要高出 10%, F-βHCG 高出 10%, uE3 高出 12%, 这一结果未经过体质量校正, 与国内报道一致^[4]。如果用内嵌软件中所用的各孕周血清指标的正常值估算本地孕妇的危险系数则孕中期假阳性率将增加, 而经过校正后的平均 AFP、F-βHCG 及 uE3 的 MOM 值均接近 1, 得出新疆地区人群的血清指标与软件内嵌的参数源人群的血清平均水平接近。用校正后的中位数对 6 764 例孕妇重新分析, 可以检出校正前漏筛的孕妇, 说明准确的中位值对风险结果的评估至关重要, 适合被测人种和实验室实验条件的中位数对筛查结果具有决定性的意义。本研究在长期原始数据积累和大样本统计分析的基础上, 建立了本地区妊娠筛查指标参考值, 创建了部分产前筛查血清指标数据资料, 验证了本地区人群孕中期孕妇血清 AFP、F-βHCG 和 uE3 变化趋势, 为孕中期产前筛查方案的探索和建立提供了理论依据。

孕妇的糖尿病史、种族和是否吸烟等等因素均影响着 DS 筛查综合征的发生^[5-7]。其中 1 型糖尿病患者母亲 AFP、F-βHCG、uE3 等标记物水平普遍比健康母亲低^[8], 而通过专业的计算机分析软件, 使受多种因素影响和制约的标记物水平经过复杂计算得出比较准确的预测这些数据和胎儿患 DS 之间的关系。DS 妊娠的特征为母体血清 AFP 水平降低, F-βHCG 水平高于预期水平, uE3 水平降低^[9-10]。母亲(下转第 2615 页)

表 1 肝素钠抗凝血浆与血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

项目	n	血浆值(x)	血清值(y)	$x-y$	P
K^+	70	4.05 ± 0.30	4.29 ± 0.33	-0.24	<0.01
Na^+	70	141.94 ± 1.63	143.36 ± 1.49	-1.42	<0.01
Cl^-	70	104.69 ± 1.67	105.63 ± 1.51	-0.94	<0.01

3 讨论

测定电解质传统的方法是使用血清标本,而在冬天分离血清标本费时长,部分细胞内 K^+ 渗出至细胞外液易产生肉眼不易察觉的溶血,使血清 K^+ 升高。血清标本易形成纤维蛋白丝,容易堵塞仪器的加样针,导致加样量不足,产生错误的检验结果。肝素是一种含有硫酸基团的黏多糖,与抗凝血酶Ⅲ结合,促进其对凝血因子Ⅶ、Ⅺ、Ⅸ、Ⅹ 和凝血酶活性的抑制,抑制血小板的聚集从而达到抗凝。肝素钠抗凝能更快地分离血浆,避开血液凝固过程,特别适合于急诊。

肝素钠抗凝血浆对钾测定的影响:本实验结果表明,血浆 K^+ 浓度值较血清平均低 0.24 mmol/L,林平等^[3]报道低 0.25 mmol/L、胡婧红和王黎华^[4]报道低 0.27 mmol/L、赵小平^[2]报道低 0.28 mmol/L,而谭云昌等^[5]、王清云等^[6]报道血浆与血清无差异。分析原因可能与测量仪器、试剂、测量时的室温、标本放置时间等有关。肝素钠抗凝血浆对钠、氯的影响:肝素抗凝血浆中钠、氯浓度较血清分别低 1.42 mmol/L、0.94 mmol/L,相对偏差均小于 1%,在临床并无实际意义;肝素钠属于一种阴离子多聚电解质,肝素与阳离子的相对亲和力依次为 $Ca^{2+} > Mg^{2+} > K^+ > Na^+$,因此理论上讲,肝素抗凝的标本 Na^+ 浓度值均应下降,本文结果显示,Na⁺ 的测定值比血清值低,与理论相符。血浆氯浓度略低于血清,原理尚不清楚。

几乎所有临床书籍中电解质的正常参考值均是血清标本,而血浆标本的正常参考值能否沿用血清标本,从理论和实际上讲都是不能的,但现实是使用血浆标本的医院绝大多数都是使用的血清标本的正常参考值,导致低钾患者多,甚至贻误手术。由于作参考值研究是一项非常复杂的工作,所以关于血浆标本

(上接第 2613 页)

年龄的因素,被整合进筛查系统之中时,多标志筛查大约能够识别 35 岁以下所有 DS 妊娠的 60%,一旦通过超声确定了孕龄,筛查呈阳性的孕妇就应当进行羊膜腔穿刺和羊水细胞染色体核型分析。而对 35 岁以上的孕妇,多个标记物的筛查能够检测出超过 75% 的 DS 妊娠^[11],而筛查阳性率增加至大约 25%。因此 35 岁以上孕妇无论筛查结果如何都建议接受羊膜腔穿刺,而其他年龄孕妇则依据血清学筛查结果帮助她们做出选择是否接受有创检查。由于多种因素影响筛查效率,为避免漏检的情况,各实验室必须建立本地域人群 DS 筛查指标的中位数值,建立完善的质量控制体系,加强室内和室间质量控制,从而提高 DS 筛查的检出率和准确率。

参考文献

- 李文典. 唐氏胎儿妊娠筛查血清标志物妊娠相关血浆蛋白 A 研究进展[J]. 国外医学:妇幼保健分册, 2000, 11(1): 13-16.
- 卓乐雯, 廖灿, 宋淑本, 等. 唐氏综合征产前筛查研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(7): 414-416.
- 屠宇平. 美国 1968-1997 年唐氏综合征患者平均死亡年龄的种族差异[J]. 疾病监测, 2002, 17(2): 76-78.
- Wang YY, Luo J, Zhu MW, et al. Second-trimester double or triple screening for Down syndrome: a comparison of Chinese and Caucasian populations[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 94(1): 67-72.

电解质的正常参考值报道甚少。笔者测定过 2011 年 12 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日和 2012 年 4 月 15 日至 2012 年 5 月 17 日共 1739 例健康体检者电解质的测定结果,标本无溶血,无明显脂血($TG < 3.0 \text{ mmol/L}$),剔除 1 例 K^+ 偏高、 Na^+ 、 Cl^- 偏低的结果, K^+ 为 $(3.97 \pm 0.35) \text{ mmol/L}$; Na^+ 为 $(142.7 \pm 2.4) \text{ mmol/L}$; Cl^- 为 $(105.0 \pm 2.9) \text{ mmol/L}$ 。如果按常规以 $\bar{x} \pm 2s$ 为正常参考质范围则 K^+ 为 $3.27 \sim 4.67 \text{ mmol/L}$; Na^+ 为 $137.9 \sim 147.5 \text{ mmol/L}$; Cl^- 为 $99.2 \sim 110.8 \text{ mmol/L}$ 。我们认为 Na^+ 、 Cl^- 的参考值与血清差异不大,但 K^+ 的有较大的差异。血清 K^+ 公认的参考值是 $3.5 \sim 5.5 \text{ mmol/L}$,而笔者统计的血浆值是 $3.27 \sim 4.67 \text{ mmol/L}$ 。血浆与血清正常参考值低值的差异用上述表 1 的数据及相关报道能够解释^[1-3],但高值的差异较大,还需作更进一步的大样本的系统研究。笔者认为肝素是一种较理想的电解质抗凝剂,适合于电解质的测定,但是血浆 K^+ 明显低于血清 K^+ ,不能沿用血清的正常参考值,在未有公认的血浆钾正常参考值出来之前,各实验室应建立自己的正常参考范围。

参考文献

- 黄龙, 刘志伟, 郑定容. 血清和肝素钠抗凝血浆电解质测定浓度的比较[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(14): 4547-4548.
- 赵小平, 穆海霞, 董爱萍. 肝素钠抗凝血浆与血清测定结果比较[J]. 实用医技杂志, 2001, 8(6): 425-426.
- 林平, 刘丽军, 倪小勤. 肝素抗凝血浆在急诊生化检验中的应用[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(6): 167.
- 胡婧红, 王黎华. 肝素抗凝血测定生化指标的结果分析[J]. 西部医学, 2011, 23(11): 2220.
- 谭云昌. 血清与血浆常规生化指标测定结果分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(19): 4522.
- 王清云, 陶黎岚, 衡二虎. 常规生化项目检测在血清和血浆中的结果比较[J]. 淮海医学, 2011, 29(6): 533.

(收稿日期:2012-05-09)

- Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, et al. The effect of cigarette or sheesha smoking on first-trimester markers of Down syndrome [J]. BJOG, 2007, 114(11): 1397-1401.
- 王树玉, 兰永连, 吕巍, 等. 孕妇年龄、孕周、体重、吸烟、产次对孕妇甲胎蛋白和 β -绒毛膜促性腺激素的影响[J]. 北京医学, 2006, 28(1): 11-14.
- Khandekar R, Jaffer Y. Incidence and determinants of birth defects and enzyme deficiencies among live births in oman: a review of the 2005 national register[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2010, 10 (1): 23-30.
- Rohrer TR, Hennes P, Thon A, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1070-1075.
- 汤冬玲, 李栋, 邵华, 等. 应用 AFP, Free β -HCG 和 μ E3 联合筛查孕中期唐氏综合征的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(4): 49-51.
- 梁雄, 朱锋, 朱兰芳, 等. 3195 例孕中期唐氏综合征的血清筛查和产前诊断临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(20): 3079-3081.
- Reynolds T, Vranken G, Van Nueten J, et al. Down's syndrome screening: population statistic dependency of screening performance[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(5): 639-647.

(收稿日期:2012-04-09)