·临床检验研究论著·

孕中期产前筛查标志物在正常双胎妊娠与单胎妊娠中关系分析

王　莉，郭秀仪，姚春松
（广东省广州市番禺区中心医院检验科　511400）

摘　要：目的　分析孕妇孕中期血清甲胎蛋白（AFP）、游离人绒毛膜促性腺激素 β-亚单位（Free-β-hCG）、游离雌三醇（μ-E3）3 项标志物水平在双胎妊娠与单胎妊娠中的分布与关系，为合理建立双胎妊娠产前筛查中位数提供依据。**方法**　回顾性分析本院 2010 年 10 月至 2012 年 8 月孕中期双胎妊娠与单胎妊娠孕妇血清学标志物水平产前筛查结果，将不同孕周双胎血清学标志物分别与同孕周单胎血清学标志物及单胎血清学标志物的 2 倍比较，分析其差异有无统计学意义。**结果**　51 例双胎与 4 844 例单胎比较，16、17 周 μ-E3 双胎与单胎水平的 2 倍比较差异有统计学意义（$P=0.023$，$P=0.018$）；19、20～21 周 Free-β-hCG 双胎与单胎比较差异无统计学意义（$P=0.057$，$P=0.319$）；20～21 周 AFP 双胎与单胎比较差异无统计学意义（$P=0.114$）。其余各组均符合双胎与单胎水平比较差异有统计学意义（$P<0.01$），双胎与单胎水平的 2 倍比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　孕中期双胎孕妇血清学标志物水平不完全为单胎孕妇的 2 倍，应收集大量双胎孕妇孕中期 3 项指标数据，建立中国人群双胎中位数数据库，提高双胎妊娠产前筛查的效率。

关键词：产前筛查；　甲胎蛋白类；　绒毛膜促性腺激素，β 亚单位，人；　雌三醇；　妊娠，多胎；　双生
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.020　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2013)03-0305-02

Analysis of prenatal screening markers in nomal twin and singleton of middle period pregnancy

Wang Li, Guo Xiuyi, Yao Chunsong
(*Department of Clinical Laboratory, Panyu Central Hospital of Guangzhou City, Guangzhou, Guangdong* 511400, *China*)

Abstract: Objective　To analyze the distribution and relationship of alpha fetoprotein (AFP), free-β-human chorionic gonadotropin (free-β-hCG) and free estriol (μ-E3) in nomal twin and singleton of middle period pregnancy, and to provide reference for the establishion of prenatal screening median of twin pregnancy. **Methods**　To compare the levels of serum markers of twin pregnant women in different gestational ages with the serum markers' concentrations and their double of singleton pregnant women in the same gestational ages through retrospective analysis of the results of prenatal screening from October 2010 to August 2012 in the hospital. **Results**　Compared 51 cases of twin pregnant women and 4 844 cases of singleton pregnant women, μ-E3 value in twin pregnant women was significantly different from twice of that in singleton pregnant women in 16 and 17 pregnant weeks ($P=0.023$, $P=0.018$). There were no significant difference of free-β-hCG values beteen twin and singleton pregnant women in 19, 20, and 21 pregnant weeks ($P=0.057$, $P=0.319$). There were no significant difference of AFP values between twin and singleton pregnant women in 20 and 21 pregnant weeks ($P=0.114$). There were significant difference of serum marker's levels between twin and singleton pregnant women in other gestational week groups ($P<0.01$), while there were no significant difference between the levels of serum markers in twin pregnant women and twice of those in singleton pregnant women ($P>0.05$). **Conclusion**　Prenatal screening marker values in nomal twin pregnant women were not as twice as those of singleton pregnant women completely. It suggested that collecting median of prenatal screening markers in Chinese twin pregnancy and create database is necessary.

Key words: prenatal screening;　alpha-fetoproteins;　chorionic gonadotropin, beta subunit, human;　estriol;　pregnancy, multiple;　twins

目前国内产前筛查软件中的双胎数据都是基于单胎数据所建立的，有文献报道，不同孕周母体血清甲胎蛋白（AFP）、游离人绒毛膜促性腺激素（Free-β-hCG）、游离雌三醇（μ-E3）水平在正常双胎妊娠中的水平并非单胎妊娠的 2 倍，用单胎风险计算软件来筛查双胎可能是不合理的[1]。所以目前国内有些医院只做单胎孕中期筛查，不做双胎。为探讨产前筛查风险软件是否适用于双胎，笔者分析了本院 2010 年 10 月至 2012 年 8 月孕中期产前筛查双胎与单胎血清标志物水平，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本院 2010 年 10 月至 2012 年 8 月门诊产检各项指标正常，孕 14～21 周孕妇共 4 895 例，其中双胎孕妇 51 例，年龄 20～40 岁，平均 27.94 岁；单胎孕妇 4 844 例，年龄 16～45 岁，平均 27.22 岁，年龄差异无统计学意义。共检测孕中期孕妇 4 895 例，其中单胎 4 844 例，双胎 51 例，按孕周分组，因为 14 周双胎只有 1 例，与 15 周合并，20、21 周双胎共 2 例，并为一组。

1.2　标本　孕妇空腹抽血 3 mL，室温静置 30 min，3 000 r/min 离心 10 min，上机检测，排除溶血标本。

1.3　仪器与试剂　美国贝克曼公司 UniCel DxI800 免疫分析仪及原装配套试剂、定标液；美国百乐公司质控品、试剂、定标液。质控品均在有效期内使用，质控结果在控，室内质控 $CV<10\%$。

1.4　软件　上海腾程医学科技信息有限公司的风险评估软件系统，唐氏截断值 1/380，OSB 截断值 2.00，18-三体截断值 1/334，单、双胎均适用，单胎做唐氏综合征（简称唐氏）、开放性脊柱裂、爱德华氏综合征（简称爱德华氏）筛查，双胎做唐氏、开放

作者简介：王莉，女，副主任检验技师，主要从事免疫学检验研究。

性脊柱裂筛查。

1.5　统计学处理　SPSS 统计软件 17.0 版，Wilcoxon 秩和检验，显著性检验水准为 $\alpha=0.05$。

2　结　果

2.1　不同孕周分组中双胎 AFP、Free-β-hCG、μ-E3 中位数均高于单胎，单、双胎变化趋势一致，见表 1。单、双胎 AFP、μ-E3 水平均随孕周增加而升高，单、双胎 Free-β-hCG 水平随孕周增加而降低，见图 1～3。16、17 周 μ-E3 双胎与单胎 2 倍比较差异有统计学意义（$P=0.023$，$P=0.018$）；19 周 Free-β-hCG 双胎与单胎比较差异无统计学意义（$P=0.057$）；20～21 周 AFP、Free-β-hCG 双胎与单胎比较差异无统计学意义（$P=0.114$，$P=0.319$）。其余结果均为相同孕周时，双胎与单胎比较差异有统计学意义（$P<0.01$），双胎与单胎 2 倍比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1　不同孕周分组 AFP、Free-β-hCG、μ-E3 中位数

孕周（周）	单胎				双胎			
	n	AFP(ng/mL)	Free-β-hCG(mIU/mL)	μ-E3(ng/mL)	n	AFP(ng/mL)	Free-β-hCG(mIU/mL)	μ-E3(ng/mL)
14～15	1 003	40.51	44 628.00	1.019 0	13	81.95	91 757.00	2.144 0
16	1 184	44.47	33 959.00	1.312 5	12	93.78	84 858.00	2.053 5
17	1 057	52.35	28 388.00	1.650 0	11	110.23	52 221.00	2.856 0
18	733	60.05	24 336.00	1.988 0	9	131.43	49 974.00	3.692 0
19	517	71.21	23 906.00	2.368 0	4	119.51	42 979.50	3.683 5
20～21	350	83.94	21 182.00	2.655 5	2	157.29	31 291.50	4.150 5

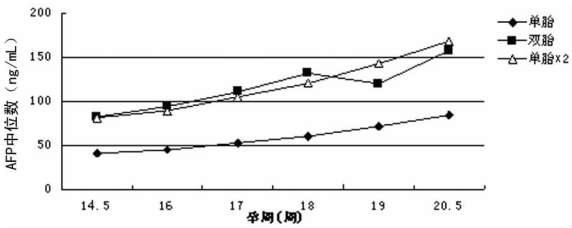


图 1　不同孕周 AFP 中位数

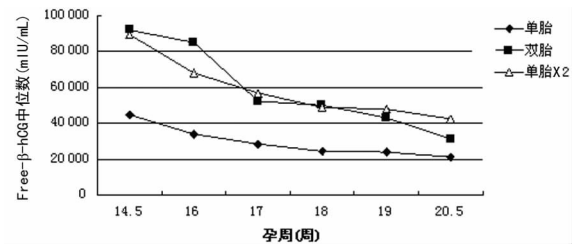


图 2　不同孕周 Free-β-hCG 中位数

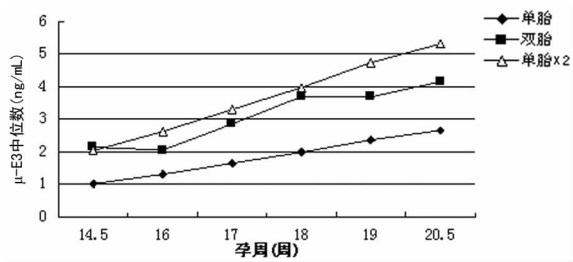


图 3　不同孕周 μ-E3 中位数

3　讨　论

产前筛查已成为产前诊断的必要手段，在世界范围内广泛开展。目前已建立了中国人群的单胎中位数数据库，对单胎妊娠已形成了比较成熟有效的产前筛查系统。随着辅助生殖技术的开展，双胎妊娠例数有所增加，辅助生殖孕妇年龄较大，染色体异常与孕妇的年龄有明显相关性[2]，但人工受孕和自然受孕双胎的 AFP 和 β-hCG 无差别[3]，所以本研究未对受孕方式分组。文献报道，双胎中至少一胎为染色体异常的发生率较同年龄组单胎高 1.5 倍，单卵双胎中胎儿畸形的发生率是双卵双胎的 2～3 倍[4]。所以，寻找有效的双胎产前筛查指标十分必要。目前，双胎筛查是基于双胎妊娠的血清生化指标浓度是单胎妊娠的 2 倍这样一个假设，乘以相关系数来进行，检出率仅为 50%。

本组结果显示，双胎妊娠血清学标志物高于单胎，与单胎 2 倍接近，变化趋势与单胎一致，孕妇血清学标志物随孕周增加发生变化的趋势结果也与文献相似[5-7]。本研究统计显示，18 周以下除 16、17 周 μ-E3 水平双胎与单胎 2 倍差异有统计学意义，其他均符合双胎与单胎差异有统计学意义，双胎与单胎 2 倍差异无统计学意义的观点。19 周 Free-β-hCG、20～21 周 AFP、Free-β-hCG 双胎与单胎比较差异无统计学意义，可能因为双胎 19 周只有 4 例，20～21 周只有 2 例，例数太少导致统计学分析结果有所偏倚。

双胎妊娠孕妇孕中期血清 AFP、Free-β-hCG、μ-E3 水平与单胎孕妇水平有一定相关性，但与文献[8-10]报道的双胎妊娠时母体血中各指标水平均显著增加，约为单胎的 2 倍这一结论并非完全符合，建议风险筛查软件生产商联合医院，收集中国人群双胎妊娠孕妇血清标志物数据，建立双胎孕中期产前筛查血清标志物数据库，结合相关因素计算筛查风险值，提高双胎产前筛查的效率。

参考文献

[1] 钱源，肖雪，鲁玲，等. 正常双胎和单胎妊娠孕中期母血清的总游离 β 人绒毛膜促性腺激素、α-甲胎蛋白和游离雌三醇水平[J]. 中国产前诊断杂志，2011，3(4)：22-25.

[2] 杜娟，覃靖，甘腾华，等. 11359 例唐氏综合征筛查高危孕妇产前诊断结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志，2009，7(17)：38-49.

[3] 罗艳敏，方群，林绮文，等. 双胎妊娠血清 AFP 和 β-hCG 的变化[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2005，26(3)：337-340.

[4] Rustico MA，Baietti MG，Coviello D，et al. Managing twins discordant for fetal anomaly[J]. Prenat Diagn，2005，25(6)：766-771.

[5] Xie Z，Lu S，Zhu Y，et al. Second-trimester maternal serum free-β-human chorionic gonadotropin and α-fetoprotein levels in normal twin and singleton pergnancies：a report of local Chinese population[J]. Prenat Diagn，2008，28(6)：735-738.

[6] Wang YY，Luo J，Zhu MW，er 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.

[7] 金昱，沈敏，吕时铭. 孕中期双胎妊娠与单胎妊娠(下转第 308 页)

恢复期除 1 例胆囊萎缩未能复原外，其余 18 例心、肝、胆和脾 B 超检查均正常。

2.4 心电图　发病初期：窦性心率不齐 1 例，窦性心动过速 1 例；边缘心电图（非特异性 ST 抬高）5 例，异常心电图（长 QTC 间期或短 PR 间期）3 例。急性期：边缘心电图（非特异性 ST 抬高）3 例，异常心电图（房室传导阻滞或右室传导阻滞）2 例。恢复期除 1 例非特异性 ST 抬高外，均为正常心电图。

表 1　19 例 DMLT 患者实验室检查结果[中位数(低值～高值)]

项目	初期	急性期	恢复期	正常参考值
ALT($U \cdot L^{-1}$)	378(20～1815)*△	155(41～564)*	24(10～42)	20(0～40)
AST($U \cdot L^{-1}$)	148(22～1270)*△	43(17～191)*	23(14～33)	23(0～45)
LDH($U \cdot L^{-1}$)	458(135～1200)*△	258(109～578)*	167(101～236)	160(100～220)
α-HBDH($U \cdot L^{-1}$)	310(119～560)*△	177(91～420)*	138(80～168)	127(72～182)
CK($U \cdot L^{-1}$)	148(20～253)*△	19(8～100)*	53(27～104)	97(24～170)
CK-MB($U \cdot L^{-1}$)	41(11～107)*△	10(3～76)	16(18～53)	12(0～24)

与恢复期比较，*：$P<0.01$；与急性期比较，△：$P<0.01$。

3 讨　论

DMLT 以皮肤损伤为主要表现，同时出现程度不同的肝损伤[1-4]。本文资料显示，19 例患者发病初期均出现皮疹，黄疸 17 例(89.5%)，ALT 水平明显升高，19 例患者 ALT 平均水平为 378 U/L，最高可达 1 815 U/L，且肝、胆、脾脏 B 超检查多呈现不同程度的病理性改变。ALT 水平逐渐降低，恢复期降至正常水平，且肝、胆、脾脏 B 超检查在恢复期基本恢复正常，说明在发病初期 TCE 即对肝脏损伤严重。原因在于，肝脏是人体代谢过程中重要的解毒器官，进入人体的 TCE 主要经肝脏处理后排出体外。同时 TCE 经细胞色素 P450 和谷胱甘肽氧化，产生三氯乙酸、三氯乙醇和二氯乙酸等[5]，其靶器官主要为肝脏[6-8]，因此表现为肝脏形态及功能的异常。随着 TCE 的不断排出，肝脏形态及功能逐渐恢复正常。

心肌酶是存在于心肌的多种酶的总称，主要包括 AST、LDH、α-HBDH、CK 和 CK-MB。心肌缺血坏死或心肌损伤后导致心肌细胞膜通透性增加，这些酶可释放到血液中。DMLT 不仅造成肝脏损伤，而且对心脏有明显的损伤[9-10]。本文数据显示（表 1），DMLT 患者心肌酶 AST、LDH、a-HBDH、CK 和 CK-MB 水平在发病初期即明显升高，且 11 例(57.9%)患者表现心悸，表明为 DMLT 患者在发病初期即存在明显心肌损伤。虽然在发病初期大多数患者心肌酶异常，但心电图仅出现应激性改变，3 例出现长 QTC 间期或短 PR 间期，5 例有非特异性 ST 抬高，与心肌酶的变化并不平行，心肌酶的变化更敏感[11-12]。DMLT 患者多数发病急，心电图出现明显变化时，提示心脏损伤已较严重。因此，在初期即动态观察其心肌酶的变化，对 DMLT 的治疗具有重要的指导意义。随着氨基转移酶水平的降低，心肌酶水平也逐渐下降趋于正常。但值得注意的是患者急性期 CK 和 CK-MB 水平一度低于恢复期，甚至 CK 水平低于正常参考值。分析其原因，可能和治疗中使用激素强的松有关，但还需进一步探讨。

参考文献

[1] 刘惠芳，梁伟辉，陈慈珊，等. 三氯乙烯药疹样皮炎肝损害的临床观察[J]. 中国工业医学杂志，2004，17(6)：342-344.

[2] 黄建平. 2002-2009 年某市三氯乙烯药疹样皮炎发生情况分析[J]. 中国职业医学，2010，37(4)：341-342.

[3] 吕文，常秀丽，周志俊. 三氯乙烯药疹样皮炎研究进展[J]. 职业卫生与应急救援，2009，27(4)：195-197.

[4] 张胜，王玉良. 三氯乙烯接触工人出现药疹样皮炎和肝脏损害的分析[J]. 职业与健康，2010，26(6)：619-620.

[5] Lash LH，Fisher JW，Lipcomb JC，et al. Metabolism of trichloroethylene[J]. Environ Health Perspect，2000，108(Suppl 2)：177-200.

[6] 梁金霞. 三氯乙烯中毒对肝脏的影响[J]. 实用医学杂志，2006，22(9)：1073-1074.

[7] 黄海燕，庄志雄，刘建军. 三氯乙烯中毒表现及其作用机制研究进展[J]. 环境与职业医学，2006，23(1)：79-81.

[8] 刘移民，Beverly D Lyn-Cook. 三氯乙烯对 3 种 P450 酶基因表达的影响[J]. 卫生毒理学杂志，2001，15(3)：140-143.

[9] 刘移民，艾宝民，王致. 我国三氯乙烯职业危害研究十年回顾[J]. 中国工业医学杂志，2007，20(2)：120-121.

[10] Kamjima M，Hisanaga N，Wang H，et al. Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities[J]. Int Arch Occup Environ Health，2007，80(5)：357-370.

[11] 刘丽萍，覃振晖. 急性三氯乙烯中毒性心血管系统损害和治疗对策[J]. 海南医学院学报，2011，17(6)：50-51.

[12] 王慧，周琳. 三氯乙烯致过敏性皮炎及多脏器损害 3 例[J]. 现代中西医结合杂志，2009，18(19)：2297-2298.

（收稿日期：2012-09-16）

（上接第 306 页）

孕妇血清 AFP 与 F-β-hCG 水平的比较[J]. 中国应用生理学杂志，2007，23(2)：147-149.

[8] Muller F，Dreux S，Dupoizat H，et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnanices：impact of chorionicity[J]. Prenat Diagn，2003，23(2)：331-335.

[9] Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A，combined with fetal nuchal translucency thickness[J]. Prenat Diagn，2000，20(1)：91-95.

[10] Wald NJ，Rish S，Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies[J]. Prenat Diagn，2003，23(5)：588-592.

（收稿日期：2012-09-09）