

• 调查报告 •

# 孕中期血清学产前筛查的临床意义分析

王 铮<sup>1</sup>, 黄国香<sup>1</sup>, 杨 柳<sup>1</sup>, 桂俊豪<sup>1</sup>, 刘鸿春<sup>1</sup>, 余伍忠<sup>1</sup>, 陈 石<sup>2</sup>, 周 瑾<sup>2</sup>

(中国人民解放军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 研究孕中期产前筛查中血清标志物甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)、人绒毛膜促性腺激素游离  $\beta$ -亚单位(f- $\beta$ hCG)的临床意义。方法 用时间分辨荧光免疫分析技术测定孕妇血清中 AFP、UE3、f- $\beta$ hCG 水平,由 PE 公司提供的唐氏筛查内嵌软件得出产前筛查的风险值。以唐氏综合征(DS)风险大于 1:270 为筛查阳性,18-三体综合征,即爱德华综合征(ES)风险大于 1:350 为阳性,对筛查出的高危孕妇进行羊水穿刺或 B 超进行确诊,随访孕妇的妊娠经过及妊娠结果。结果 6 379 例孕妇中筛查出高危妊娠共 576 例,其中 35 岁以下孕妇筛查阳性率为 5.19%(285/5 484);35 岁以上孕妇筛查阳性 32.5%(291/895)。对高危组孕妇行羊水穿刺和 B 超检查共确诊 10 例,其中 5 例 DS 患儿,18-三体综合征患儿 3 例,NTDs 患儿 2 例。DS 检出率达 83.3%。结论 孕中期血清学筛查是一种较理想的产前检查模式,为了减少假阳性率,要密切随访观察,提高产前筛查的覆盖率能有效降低漏诊率。

**关键词:** 甲胎蛋白; 游离雌三醇; 人绒毛膜促性腺激素游离  $\beta$ -亚单位; 产前筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.12.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)12-1545-02

## Clinical significance of prenatal screening in midtrimester

Wang Zheng<sup>1</sup>, Huang Guoxiang<sup>1</sup>, Yang Liu<sup>1</sup>, Gui Junhao<sup>1</sup>, Liu Hongchun<sup>1</sup>, Yu Wuzhong<sup>1</sup>, Chen Shi<sup>2</sup>, Zhou Jin<sup>2</sup>

(1. Institute of Clinical Medicine; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Urumqi Military General Hospital of Lanzhou Chinese People's Liberation Army, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the clinical significance of prenatal screening of maternal serum markers including alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3) and beta subunit of human free chorionic gonadotropin (f- $\beta$ hCG) in midtrimester. **Methods** Time-resolved fluorescence immunoassay was employed to detect the maternal serum levels of AFP, UE3 and f- $\beta$ hCG. Value-at-risk of prenatal screening was obtained by using embedded software for Down's syndrome screening provided by PE company. Value-at-risk of Down's syndrome screening over 1:270 and that of trisomy 18 syndrome, also named Edward syndrome, over 1:350 were recognized as positive. Amniocentesis or B ultrasound examination were performed in high-risk pregnant women who had been screened out to confirm the diagnosis and the women's pregnant process and results were followed up. **Results** 576 in 6 379 pregnant women were screened to be high-risk pregnancies. The screening positive rate of 5.19% (285/5 484) was found in pregnant women under the age of 35 years, while 32.5% (291/895) in those over 35 years old. 10 cases, including 5 children with DS, 3 children with trisomy 18 syndrome and 2 children with NTDs, were diagnosed definitely by amniocentesis and B ultrasound examination in pregnant women in high-risk group, with DS detection rate of 83.3%. **Conclusion** Serum screening in midtrimester is an ideal prenatal examination mode. Close follow-up observation should be taken to reduce the false positive rate, and improving the coverage rate of prenatal screening may effectively decrease the rate of misdiagnosis.

**Key words:** AFP; UE3; F- $\beta$ hCG; prenatal screening

产前筛查是采用无创的方法对发病率高的遗传性疾病或先天畸形进行产前检查,筛查出可疑者再进一步确诊,是防治出生缺陷的重要步骤。唐氏综合征(DS)、18-三体综合征,即爱德华综合征(ES)是常见的染色体病,发病率分别为 1/800~1/600、1/3 500~1/8 000,而神经管畸形(NTDs)是人类出生缺陷中最常见和最严重的一组畸形,也是一组高发的严重先天畸形,占总先天畸形的 20%~25%<sup>[1]</sup>。中国是出生缺陷高发国家,每年有 20 万至 30 万的先天畸形儿出生,给家庭和社会带来极大的负担。在产前尽早发现胎儿先天缺陷,对优生优育,降低围产儿死亡率具有重大意义。运用非侵入性的母血三项生化指标进行产前筛查,减少不必要的侵入性操作,减轻患者的经济负担和痛苦,从而避免先天愚型的出生,对提高人口素质具有重要意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2009 年 5 月至 2011 年 12 月在本院产科

门诊进行产前检查,经 B 超确诊孕周为 14~20 周的 6 379 例孕妇,采用知情选择签字的原则,接受产前血清学筛查,年龄 18~48 岁,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、体质量、孕周、筛查日期、联系电话等,并签订产前筛查愿检协议书。

**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甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)、游离人绒毛膜促性腺激素  $\beta$ -亚单位(f- $\beta$ hCG)浓度,通过计算出的中位数得出相应的 MOM 值,由(PE)公司提供的筛查内嵌软件得出筛查的风险值。以 DS 风险大于 1:270 为筛查阳性,ES 风险大于 1:350 为阳性,对筛查出的高危孕妇进行羊水穿刺进行确诊,NTDs 高风险血清学筛查切割值(cutoff)选用国际标准<sup>[2]</sup>,所有筛查孕妇随访至产后 1 个月。

1.3 统计学处理 产前筛查风险值由随机筛查统计分析专用软件连机统计分析。

2 结 果

2.1 产前筛查高风险阳性情况 在 6 379 例孕妇中筛查出高危妊娠共 576 例,其中 DS 高风险 254 例,ES 高风险 176 例,NTDs 高风险 146 例,见表 1。筛查出 DS 及 ES 高风险人群,均建议进行羊水穿刺进行进一步确诊。NTDs 高风险妊娠者,均进行 B 超检查。经过孕妇本人及家属知情同意,最后有 330 例孕妇接受羊水细胞 FISH 及细胞培养检查。

表 1 产前筛查高风险阳性率及羊水穿刺确诊阳性率						
筛查项目	高风险 [n(%)]	羊膜腔穿刺 [n(%)]	确诊 [n(%)]	漏检 (n)*	检出率 (%)	漏检率 (%)
DS	254(3.98)	201(79.13)	5(2.48)	1	83.33	16.67
ES	176(2.76)	129(73.30)	3(2.32)	1	75.00	25.00

\*:漏检例数为低风险妊娠妇女检出的患儿例数。

2.2 不同年龄段孕妇产前筛查情况 35 岁以下孕妇 5 484 例,筛查阳性 285 例,阳性率 5.19%;35 岁以上孕妇者 895 例,阳性例数 291 例,阳性率 32.5%。

2.3 高风险人群的确诊率 以 DS 大于 1:270 为筛查阳性,ES 风险大于 1:350 为阳性,对筛查出的高危孕妇进行羊水穿刺进行确诊,检出 DS 患儿 5 例,ES 患儿 3 例,经过 B 超确诊,检出 NTDs 患儿 2 例,见表 2。

表 2 异常儿孕妇产前筛查情况							
编号	年龄 (岁)	孕周	夫妇长期 吸烟喝酒	病毒感 染史	DS 风险值	ES 风险值	NTDs 风险值
1	29	19 <sup>+2</sup>	否	否	1/146	1/5 000	NEG
2	38	18 <sup>+4</sup>	是	否	1/90	1/1 000	NEG
3	36	18 <sup>+5</sup>	否	否	1/220	1/3 600	NEG
4	27	17 <sup>+3</sup>	否	否	1/270	1/5 000	NEG
5	22	18 <sup>+5</sup>	否	否	1/150	1/5 000	NEG
6	35	19 <sup>+2</sup>	否	否	1/300	1/80	NEG
7	22	20 <sup>+4</sup>	否	否	1/2 800	1/10	NEG
8	27	18 <sup>+2</sup>	否	否	1/200	11/310	NEG
9*	31	20 <sup>+1</sup>	是	否	1/600	11/1 200	NEG
10*	30	18 <sup>+2</sup>	否	否	1/860	1/900	NEG
11	28	20 <sup>+1</sup>	否	是	1/2 000	11/5 000	120
12	26	17 <sup>+3</sup>	是	否	1/4 000	11/5 000	90

\*:漏筛 2 例。

2.4 漏筛及 DS 患儿出生情况 根据后期跟踪随访,未做羊水穿刺的高风险妊娠妇女中有 2 例分娩出 DS 患儿。筛查阴性的孕妇经随访有 1 例 DS 患儿出生,其夫妇有长期饮酒史,另外筛查阴性孕妇经随访出生 1 例 ES 患儿。

3 讨 论

本研究通过连续 2 年的大范围开展唐氏综合征产前筛查服务,经统计孕期胎儿的 DS 发生率为 1/1 063,18-三体综合征发生率为 1/1 612,与国内所报道的自然发生率不同,推测仍可能存在取样误差及地域民族原因。神经管缺陷发病率为 1/3 225,略低于国内外报道,推测与近几年孕龄妇女主动补充叶酸相关,根据知情同意书统计得出孕龄期妇女主动补充叶酸

者占 2/3,而孕前及孕早期补充叶酸可降低 NTDs 风险。

多年来国内一直把 35 岁以上的孕妇作为高危人群,对其直接做羊膜腔穿刺进行 DS 产前诊断,却仅能检出 20%的 DS 胎儿。若以预产期年龄为单一指标进行产前筛查,如表 1 所示,5 例 DS 患儿中,母亲年龄大于 35 岁者 2 例,小于 35 岁者 3 例。说明近年来发生 DS 患儿的母亲年龄趋于年轻化,这与文献报道一致[3]。

目前中国仍存在孕母血筛查策略的低覆盖率、羊膜腔穿刺产前诊断接受率低,导致了一些产前诊断中的漏诊。本研究显示 2009 年在本院分娩患者中,接受孕中期生化三联产前筛查的孕妇为 1 028 例,覆盖率为 41.2%,其中 1 例 DS 被漏诊。而 2011 年本院的产前筛查覆盖率上升至 90.1%,目前未追踪到漏诊病历。

通过追踪随访发现 DS 和 18-三体综合征高危组表现出较高的其他出生缺陷,故提示血清中的这三项指标在筛查其他类的出生缺陷时也有重要意义。β-hCG 作为 DS 筛查的主要标志物,在妊娠中期的检出率更高[4]。有研究表明,DS 母血清游离 β-hCG 平均水平为 1.9 MoM,健康母血为 1.0 MoM,且高水平游离 β-hCG 与一些产科并发症有关。最早由英国科学家研究发现低母体血清 AFP 与胎儿 DS 相关[4],且研究者发现孕妇体重和血清 AFP 水平存在负相关。AFP 是诊断 NTDs 的一个重要生化标志物,NTDs 发病率为 0.2%~0.6%,主要表现为无脑儿和脊柱裂,部分孕期超声可检出,少数要到出生后才能发现。NTDs 的胎儿大多数不能成活,即使成活,也存在严重的残疾[5]。血清 AFP 升高可作为 NTDs 筛查阳性指标,且阳性检出率可达 85%[6],为目前其他标志物无法取代的血清筛查标志物。uE3 是一种由胎儿肾上腺皮质、肝脏和胎盘合成的女性雌激素[7],与胎儿代谢相关。有研究结果显示,DS 母体血清的 uE3 比健康孕妇的水平要低 25%[8]。且文献报道非结合型雌激素三醇的降低和 hCG 升高与胎儿 DS 相关。本研究对孕妇血清筛查指标分别进行了体质量校正,避免了体质量对筛查风险预测带来的误差。

本院产前筛查率从 2009 年的 41.2%提高到 2011 年的 90.1%,发展产前筛查机构对建立产前筛查网络有积极作用,能迅速及持续实现筛查人群最大化,达到降低本地区出生缺陷,对提高人口素质具有重要意义。有资料显示在检出高龄孕妇的胎儿 DS 方面,产前筛查组和羊膜腔穿刺组的有效性一致,采用血清学筛查阳性后再行羊膜腔穿刺术方案的效价比高于全部行羊膜腔穿刺术方案,这对于节省中国十分有限的卫生资源具有重要的现实意义[9-10]。

资料显示本地区 DS、ES 发病率较高,而参加正规的产前筛查及确诊的孕妇出生缺陷检出率也极高,为此大大减少了国家用于抚养患儿的经济费用,也减轻了患儿家庭的负担和精神痛苦。所以开展产前筛查先天缺陷儿的工作是利国利民的好事,具有十分重要的意义。进一步说明正规产前筛查的必要性和重要性。

参考文献

[1] Xiao KZ,Zhang ZY,Su YM,et al. Central nervous system congenital malformations,especially neural tube defects in 29 provinces,metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program[J]. Int J pidemiol, 1990, 19 (4):978-982.

[2] Benn PA,Chapman AR. Practical and ethical (下转第 1548 页)

**2.4 不同性状粪便标本中 RV 检测结果** RV 患儿的粪便以蛋花汤样便和水样便的感染率较高,见表 2。

表 2 不同性状粪便标本中 RV 检测结果			
标本	检测(n)	阳性(n)	阳性率(%)
糊状便	155	0	0.00
黏液便	232	17	7.33
水样便	862	212	24.59
蛋花汤样便	1 123	490	43.63
其他	263	22	8.37

3 讨 论

轮状病毒为 RNA 病毒,根据病毒基因结构和抗原性,可分为 A、B、C、D、E、F、G 7 组,其中 A 组主要引起婴幼儿腹泻,对婴幼儿健康危害较大。轮状病毒引起的儿童腹泻具有季节性,多发于秋冬季节,俗称“秋季腹泻”。若治疗不及时或治疗方法不正确,会导致严重并发症,甚至危及生命<sup>[2]</sup>。因此,婴幼儿腹泻患者进行轮状病毒检测,对诊断轮状病毒肠炎与及时治疗提供重要参考价值。

本研究结果显示,婴幼儿腹泻患儿 RV 总阳性率为 28.12%,与国内有关报道基本一致<sup>[3-4]</sup>。>1~2 岁患儿 RV 阳性率为 41.95%,0~1 岁非母乳喂养组患儿阳性率高达 42.74%。这些患儿在混合喂养与停止母乳喂养后,致母体的获得性抗体逐渐消失,而自身的免疫力还没有建立,机体抵抗力减弱,而容易感染 RV 相关<sup>[5]</sup>。而 0~1 岁母乳喂养组阳性率较低,可能是由于通过母体获得的特异性 IgG 抗体和从母乳获得的分泌型 IgA 抗体对 RV 的拮抗作用,能增强新生儿的抗感染能力<sup>[6]</sup>。>2~6 岁幼儿 RV 阳性率较低,可能是该年龄段患儿自身免疫系统逐渐完善,抵抗能力增强。同时既往感染过 RV 后,患儿血清及小肠分泌液中 RV 抗体可能是防止感染的重要因素。通过对不同喂养方式的调查,发现母乳喂养患儿 RV 阳性率明显低于非母乳喂养者,进一步证实了母乳喂养对婴幼儿抗 RV 感染具有重要保护作用<sup>[7-8]</sup>。

本组研究提示感染主要集中于秋冬季节,与国内其他有关文献基本一致<sup>[9-10]</sup>。主要因为室内湿度温度相对较低,有利于病毒形成气溶胶而促进其播散,并且在低温环境下病毒相对稳定,存活时间较长。从而致轮状病毒腹泻在秋冬季节发生更多。做好预防工作,应重视环境卫生管理,保持空气流通<sup>[11]</sup>。

从轮状病毒感染的粪便性状看,以水样便和蛋花汤样便感

染率最高,达到 24.59%和 43.63%。是因为轮状病毒在小肠绒毛细胞内增殖,其微绒毛肿胀,排列紊乱和变短,使细胞发生空泡变性和坏死,受累的肠膜上皮细胞脱落,遗留不规则的裸露病变,致使肠黏膜回收水分和电解质的能力受损,肠液在肠腔内大量积聚而引起腹泻。由轮状病毒感染所致腹泻的患儿粪便:次数多,水样或蛋花样便,镜检可见数量不等的脂肪球,白细胞较少或无<sup>[12]</sup>。

综上所述,了解本地区 RV 感染情况和流行病学特点,并及时进行 RV 筛查,为临床及时提供诊断治疗依据,对预防 RV 感染有重要作用。

参考文献

[1] 郑玉强,张明辉,刘岚,等. 婴幼儿腹泻的病原学分析[J]. 重庆医学,2010,39(7):844-846.

[2] 郑建新,杨慧,傅启华. 腹泻患儿轮状病毒感染情况调查[J]. 检验医学,2010,25(8):652-654.

[3] 张斗星,胡安群,袁舟亮. 安徽省安庆地区婴幼儿腹泻轮状病毒的检测及流行病学特征[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(9):1080-1081.

[4] 李庆,邱毓华. 婴幼儿轮状病毒腹泻检测及结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(14):1707-1708.

[5] 张静,刘庆玲,熊德栋,等. A 群轮状病毒的检测对于婴幼儿腹泻的重要性研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):1001-1002.

[6] 朱科伦,朱郇惘,曾文铤,等. 母乳喂养与感染性疾病[J]. 广州医药,2009,40(2):1-3.

[7] 沈蕙,李海,张钧,等. 母乳喂养对婴幼儿轮状病毒腹泻的影响[J]. 上海预防医学,2003,15(4):175-176.

[8] 姜金吐,张世新. 婴幼儿腹泻病原体检测结果分析[J]. 浙江预防医学,2008,20(4):10-11.

[9] 黄英英. 轮状病毒的快速检测与临床应用[J]. 实验与检验医学,2010,28(5):38-39.

[10] 何昭霞,向小红,付小平. 重庆市丰都县腹泻患儿粪便中 A 群轮状病毒抗原检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(1):52-53.

[11] 张健. 432 例小儿轮状病毒肠炎临床分析[J]. 中国妇幼保健杂志,2011,26(4):640.

[12] 李宏魁,邹掌玉,吴雄. 轮状病毒感染致婴幼儿腹泻的检测分析[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(11):1582.

(收稿日期:2012-11-08)

(上接第 1546 页)

considerations of noninvasive prenatal diagnosis[J]. JAMA,2009,301(20):2154-2156.

[3] 邱锦,李明勋,朴锦丹. 妊娠中期检测血 AFP 和游离绒毛膜促性腺激素对唐氏综合征筛查的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2008,12(2):240-242.

[4] Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities[J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 148(7): 886-894.

[5] 李佩珍,卢祖洵,杨艳芳,等. 出生儿神经管缺陷发病相关因素的病例对照研究[J]. 疾病控制杂志,2005,9(4):296-298.

[6] 商敏,马彦彦. 唐氏综合症血清筛查[J]. 中华围产医学杂志,2003,6(3):190-192.

[7] Wald N, Cuckle H, Boreham J, et al. The effect of maternal weight on maternal serum alpha- fetoprotein levels [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1981, 88(11): 1094-1096.

[8] 胡序怀,彭左旗,罗军,等. uE3 在唐氏综合征孕中期多指标联合筛查风险预测中的效果评估[J]. 中国计划生育学杂志,2006,14(6):349-352.

[9] 周希亚,戚庆炜,蒋宇林,等. 高龄孕妇胎儿唐氏综合征中孕期产前筛查和产前诊断的卫生经济学分析[J]. 生殖医学杂志,2012,21(3):209-213.

[10] 宋桂宁,梁梅英,张颜秋,等. 妊娠中期唐氏筛查在高龄孕妇产前诊断中必要性探讨[J]. 中国实验诊断学,2011,15(5):877-879.

(收稿日期:2013-01-12)