

• 临床检验研究论著 •

孕中期唐氏综合征的血清学二联与三联产前筛查的比较分析*

李 剑, 骆建云, 漆洪波

(重庆医科大学附属第一医院妇产科产前诊断中心, 重庆 400016)

摘 要:目的 比较妊娠中期孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、游离 β 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)二联和 AFP、 β -hCG 及游离雌三醇(uE3)三联筛查对唐氏综合征(DS)的检出价值。方法 采用时间分辨荧光免疫法测定 6 094 例单胎孕妇血清 AFP、 β -hCG 及 uE3, 应用 Risks 2T 分析软件, 分别采取二联和三联筛查方案评估胎儿 DS 风险度。分析两种筛查方法的筛查阳性率、检出率和假阳性率。结果 二联及三联筛查的阳性率分别为 7.89%(481/6 094)和 5.35%(326/6 094), 差异有统计学意义($P<0.05$)。二联筛查 DS 检出率为 71.43%(5/7), 假阳性率为 7.82%(476/6 089); 三联筛查 DS 检出率为 85.71%(6/7), 假阳性率为 5.26%(320/6 088)。三联筛查 DS 风险度均高于二联筛查($P<0.05$)。结论 孕中期血清学三联筛查对 DS 的检出优于二联筛查。

关键词:唐氏综合征; 绒毛膜促性腺激素, β 亚单位, 人; 甲胎蛋白; 雌三醇; 产前筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)23-3138-02

Comparative analysis of double and triple prenatal serum screening for Down's syndrome during the second trimester*

Li Jian, Luo Jianyun, Qi Hongbo

(Prenatal Diagnosis Center, Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract:Objective To compare the detection value of double serum screening of alpha-fetoprotein(AFP) and free β -human chorionic gonadotrophin(β -hCG) and triple serum screening of AFP, β -hCG and unconjugated estriol(uE3) for Down syndrome (DS) during the second trimester pregnancy. **Methods** Serum AFP, β -hCG and uE3 of 6 094 singleton pregnant women were detected by time-resolved fluorescence immunoassay and analyzed by Risks 2T analysis software. Double and triple screening were employed to evaluate fetal degrees of DS risk. Screening positive rates, detection rates and false positive rates of the two methods were analyzed. **Results** The positive rates of double and triple screening were 7.89%(481/6 094) and 5.35%(326/6 094), respectively, with statistically significant($P<0.05$). The detection rate and false positive rate of double screening for DS were 71.43%(5/7), 7.82%(476/6 089), respectively, and those of triple screening were 85.71%(6/7) and 5.26%(320/6 088), respectively. The risk degree of triple screening for DS was higher than that of double screening($P<0.05$). **Conclusion** Triple serum screening for DS is superior to double screening during the second trimester pregnancy.

Key words: Down syndrome; chorionic gonadotropin, beta subunit, human; alpha-fetoprotein; estriol; prenatal screening

产前筛查是通过经济、简便、无创性的检测方法, 评估胎儿是否有先天性缺陷的高风险。其中, 唐氏综合征(DS)又称 21-三体或先天愚型, 是一种常见的染色体异常引起的先天缺陷性疾病, 发生比率为 1/600~1/800^[1], DS 患儿有严重的智力低下, 生活完全不能自理, 至今无有效的治疗方法, 给家庭和社会带来很大的心理和经济负担。因此, 采取有效的产前筛查方法检出高风险孕妇, 再做进一步产前诊断, 可防止 DS 患儿的出生, 有效降低人口的出生缺陷^[2]。近年来, 孕中期血清学二联和三联筛查方法已经广泛开展, 甲胎蛋白(AFP)和游离 β 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)联合即二联筛查, AFP、 β -hCG 与游离雌三醇(uE3)联合即三联筛查^[3]。笔者对 2011 年 12 月至 2012 年 12 月 6 094 例孕中期孕妇进行血清学产前筛查, 分别用二联和三联筛查方案评估胎儿的 DS 风险度, 探讨 2 种筛查方法在临床的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 12 月至 2012 年 12 月在本院进行产前筛查的单胎孕妇 6 094 例, 年龄 19~34 岁, 孕 15~19⁺₆ 周, 记录抽血时体质量、出生日期、末次月经时间、B 超双顶径核准的孕周、胰岛素依赖型糖尿病史及吸烟史等相关信息, 同时孕妇签署知情同意书。

1.2 标本采集 空腹抽取孕妇静脉血 4 mL, 2 000 r/min 离心 5 min, 分离血清于一 20 ℃ 冰箱保存, 1 周内检测, 避免反复冻融。

1.3 主要仪器与试剂 采用美国 PerkinElmer 公司提供的 VICTOR2TM1420 型多标记免疫分析系统及检测试剂盒(AFP、 β -hCG、uE3)。

1.4 检测方法和质控 采用时间分辨荧光免疫法测定, 操作严格按试剂说明书进行。室内质控品采用美国 BIO-RAD 公司产品, 每次试验测定高、中、低 3 个不同水平定值质控血清。每年参加卫生部临检中心室内质评, 成绩合格。

1.5 判断标准 应用 Risks 2T 分析软件分别采取二联和三联筛查方案评估胎儿 DS 风险度, 其风险切割值为 1/270。结果判定 DS 高风险的孕妇在知情同意的情况下建议做羊水或脐血染色体核型分析。

1.6 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析, 计数资料用率表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 二联及三联筛查阳性率比较 接受筛查的 6 094 例孕妇, 以 1/270 作为风险切割值时, 二联方法筛查出高风险孕妇

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(201101ckZD)。 作者简介: 李剑(1979~), 女, 学士, 主要从事产前筛查及产前诊断相关的实验工作。

481 例,三联方法筛查出高风险孕妇 326 例。2 种方案的筛查阳性率分别为 7.89%和 5.35%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 二联及三联方案检出率和假阳性率的比较 6 094 例孕妇中 7 例为 DS 胎儿。二联筛查 481 例高风险孕妇中,确诊 DS 胎儿 5 例,检出率为 71.43%(5/7),假阳性率为 7.82%(476/6 089);三联筛查 326 例高风险孕妇中,确诊 DS 胎儿 6 例,检出率为 85.71%(6/7),假阳性率为 5.26%(320/6 088)。二联

筛查检出率明显低于三联筛查($P<0.05$,假阳性率高于后者($P<0.05$)。

2.3 uE3 在三联筛查中的作用 三联筛查在二联筛查的基础上加入了标记物 uE3,其在 DS 妊娠孕中期母血中较同孕周正常水平降低。表 1 显示 7 例确诊为 DS 胎儿的孕妇母血筛查情况,由于 uE3 的加入,三联筛查 DS 风险度均高于二联筛查($P<0.05$)。

表 1 7 例 DS 胎儿的母体血清筛查情况

序号	孕妇年龄 (岁)	筛查时孕周(w ⁺ d)	胎儿核型	uE3(nmol/L)	中位数倍数	DS 风险度	
						二联筛查	三联筛查
1	30	17 ⁺ 3	47,XY,+21	4.21	0.791	1/140	1/120
2*	25	16	47,XY,+21	2.57	0.673	1/600	1/240
3	32	18 ⁺ 1	47,XX,+21	3.96	0.679	1/250	1/100
4	26	17 ⁺ 3	47,XX,+21	3.93	0.704	1/40	1/30
5	32	16 ⁺ 6	47,XX,+21	3.67	0.832	1/110	1/100
6	29	16 ⁺ 3	47,XX,+21	3.33	0.798	1/190	1/160
7 [△]	26	15 ⁺ 3	47,XX,+21	3.25	0.720	1/340	1/290

*:孕妇采用二联筛查为低风险,三联筛查为高风险;△:孕妇采用二联和三联筛查均漏筛。

3 讨 论

近年来,随着国内各地产前筛查中心的建立,产前筛查方法已广泛应用于临床^[4]。筛查方法也不断优化,国内从 1996 年开始进行孕中期(15~19⁺6 周)母体血清二联筛查,检测 AFP 和 β-hCG^[5],其后有研究显示胎儿染色体异常的妊娠中,孕中期母血清 uE3 水平显著降低^[6],进而发展为增加 uE3 进行三联筛查。

uE3 是由胎儿肾上腺皮质和肝脏提供前身物质,最后由胎盘合成的一种重要雌激素,它以游离形式直接由胎盘分泌进入母体循环。于孕 7~9 周开始,在孕中期,母体血清 uE3 水平随孕周增加而上升,故该指标可用于监测孕期胎儿的生长状态。DS 胎儿母体于中孕期 uE3 水平降低,可能与胎儿发育迟缓有关^[7]。美国妇产科学院于 1994 年向全美医学界正式推荐三联筛查方法。中国卫生部于 2010 年颁布实施了《胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准》(WS322.1-2010),该标准提出中孕期血清学筛查的目标为:二联筛查检出率大于 60%,三联筛查检出率大于 70%,四联筛查检出率大于 80%,并对产前筛查的多个环节进行了规范和质控^[8]。Reynolds 等^[9]研究表明,DS 妊娠的孕妇血清 uE3 为正常妊娠同孕周孕妇的 0.78 倍,引入 uE3 的三联筛查效率高于二联筛查。

本研究对 6 094 例孕妇进行孕中期血清学筛查,应用 Risks 2T 分析软件分别通过二联和三联筛查方案评估胎儿 DS 风险度,结果显示,二联方法筛查阳性率高于三联筛查,而假阳性率增加了 2.56%($P<0.005$),这意味着与三联筛查比较,481 例二联筛查高风险的孕妇中,增加了 155 例孕妇承担不必要的羊膜腔穿刺风险,而羊膜腔穿刺术后引起的胎儿流产率为 0.2%~0.6%^[10-11],同时也增加了孕妇因筛查高危结果带来的焦虑感。其次,二联筛查筛出 481 例 DS 高风险孕妇,确诊 5 例 DS 胎儿,漏筛 2 例;而三联筛查虽只筛出 326 例 DS 高风险孕妇,但确诊 6 例 DS 胎儿,只漏筛 1 例。6 094 例孕妇二联筛查和三联筛查的检出率分别为 71.43%和 85.71%,与国内报道一致^[12]。

研究表明,孕中期 AFP、β-hCG 结合 uE3 的三联筛查相较于二联筛查,能有效提高 DS 的检出率,降低假阳性率和漏

筛率,减少进行侵入性产前诊断的数量。因此,选择合理的产前筛查方案,可有效减少出生缺陷的发生,减轻家庭和社会的负担,达到优生、提高人口素质的目的。

参考文献

[1] 边旭明.实用产前诊断学[M].北京:人民军医出版社,2008.
[2] 王和,刘珊玲.先天愚型的产前筛查[J].实用妇产科杂志,2000,16(1):6-7.
[3] Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free betahCG and PAPP-A[J].BJOG,2001,108(10):1043-1046.
[4] 石祖亮,易松.35961 例孕妇产前筛查结果回顾性分析[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(2):47-49.
[5] 鲍培忠,吴亚农,顾青.母血清标记物用于胎儿先天愚型的产前筛查[J].中华医学遗传学杂志,1998,15(5):320-321.
[6] Duric K,Skrablin S,Lesin J,et al. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2003,110(1): 12-15.
[7] 段红蕾,李洁.唐氏综合征产前筛查策略的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(6):7-9.
[8] 蒋宇林,边旭明.唐氏综合征产前筛查模式的发展[J].中华检验医学杂志,2011,34(11):1053-1056.
[9] 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.
[10] Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe[J]. Am J Obstet Gynecol,2004,191(2):607-615.
[11] Nassar AH,Martin D,González-Quintero VH, et al. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated[J]. Gynecol Obstet Invest,2004,58(2):100-104.
[12] 肖鸽飞,袁慧,孟小军,等.游离雌三醇在孕中期唐氏综合征筛查中的临床应用价值评估[J].现代检验医学杂志,2009,24(1): 123-125.