

· 论 著 ·

湘西自治州妊娠中期妇女唐氏筛查血清标记物水平分析及研究^{*}

李 佳, 崔亚兰, 侯世敏, 林 彤[△]

(湘西自治州人民医院产前诊断中心, 湖南吉首 416000)

摘 要:目的 建立湘西自治州地区孕中期唐氏筛查血清学标志物: 甲胎蛋白(AFP)与人绒毛膜促性腺激素(HCG)的中位数方程, 探讨新的中位数值对本地筛查结果的影响。方法 应用电化学发光免疫测定技术, 对 2 619 例正常妊娠的孕中期孕妇血清进行 AFP 及 HCG 水平的测定, 计算各个孕周 AFP 及 HCG 的中位数, 并运用统计学软件建立本地区孕期与 AFP 及 HCG 中位数的回归方程, 利用本研究数据对原产筛数据重新进行风险评估, 并将结果与软件内置中位数评估结果进行对比分析。结果 正常妊娠孕妇血清 AFP 浓度与孕周呈正相关($P<0.01$), HCG 水平与孕周呈负相关($P<0.01$); AFP/HCG 浓度与孕妇体质量呈负相关($P<0.01$)。在体质量校正前, 与软件内置人源血清标志物相比, 湘西地区孕中期妇女血清中 AFP 平均高 6.73%, HCG 平均高 31.54%, 且差异具有统计学意义, 软件经过校正后, 筛查假阳性率大幅降低。结论 建立湘西地区孕中期人群的血清标志物中位数, 能提该地区产前筛查中心实验室高筛查效率, 从而能更有效地筛查出该地区的唐氏综合征患儿。

关键词:唐氏筛查; 中位数; 甲胎蛋白; 人绒毛膜促性腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0805-03

Analysis and study on serum marker level in second trimester Down's syndrome screening in Xiangxi area^{*}

LI Jia, CUI Yalan, HOU Shimin, LIN Tong[△]

(Prenatal Diagnosis Center, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou, Hunan 416000, China)

Abstract:Objective To establish the median equation of second trimester Down's syndrome (DS) screening maternal serum markers, alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin (HCG), in Xiangxi area and to investigate the influence of new median values on the local screening results. **Methods** The electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) was applied to detect the serum AFP and HCG levels in 2 619 second-trimester normal pregnant women, the medians of AFP and HCG in each gestational week were calculated, and the regression equation between gestational period and the medians of AFP and HCG were established by using the statistical software, then the results were compared with the evaluation results of software built-in medians. **Results** Serum AFP level was positively correlated with the gestational week ($P<0.01$), the HCG level was negatively correlated with the gestational week ($P<0.01$); the AFP and HCG levels were negatively correlated with the body weight of pregnant woman ($P<0.01$). Before correcting the body weight, compared with software built-in human source serum markers, the average levels of serum AFP and HCG in Xiangxi area increased by 6.73% and 31.54% respectively, the differences were statistically significant, after correcting the software, the screening false positive rate was remarkably decreased. **Conclusion** The establishment of serum maker medians for second trimester pregnant woman in Xiangxi area can increase the efficiency of the second trimester DS screening, thus effectively screens out the DS fetus in local area.

Key words: Down's syndrome; median; alpha-fetoprotein; human chorionic gonadotropin

唐氏综合征是最常见的染色体数目畸变导致的疾病, 患儿除智力低下、发育迟缓以外, 常伴先天性心脏病、白血病、肌张力减退等。唐氏综合征的发生率约占活产新生儿的 1/700~1/800。唐氏综合征患儿给社会 and 患者家庭带来了巨大的精神以及经济负担^[1]。据研究报道, 孕有唐氏综合征患儿的孕妇血清甲胎蛋白(AFP)以及人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平与普通健康孕妇有明显区别^[2], 以 AFP 以及 HCG 等作为血清标志物, 结合孕妇年龄、体质量、孕周、生活习惯及病史等, 利用专业的风险评估软件对唐氏综合征进行产前筛查是目前常用的一种产前筛查策略。各地区不同研究报道的正常孕中期妇女血清 AFP 与 HCG 浓度中位数值有显著差异^[3-5], 因此, 为提高本地区孕中期唐氏综合征的筛查效率, 降低出生缺陷的发生, 有必要建立湘西地区产前筛查血清标志物的中位数值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入研究者湘西自治州地区 2014 年 5 月至

2015 年 10 月于本院(湘西自治州人民医院)行孕中期唐氏筛查(15~20⁺6 周)的患者, 共 2 729 例, 平均年龄 27.67 岁, 均为单胎妊娠, 所有孕妇均由门诊医生告知筛查事项后签署知情同意书, 同时记孕妇的体质量、年龄、末次月经、既往病史、妊娠史、是否合并糖尿病、是否有吸烟史等。在 2 729 例孕妇中, 以 1:270 为截断值筛查阳性率为 9.89%, 经羊水细胞染色体核型分析确诊为 21 三体综合征 2 例, 跟踪随访丢失的孕妇 108 例, 最终确定正常妊娠孕妇为 2 619 例。通过羊水染色体核型分析确诊为 21 三体综合征胎儿的孕妇有 2 例, 后期跟踪随访丢失的孕妇 108 例, 最终 2 619 例确定为正常妊娠的孕妇标本被纳入数据统计, 用于本地区孕中期正常妊娠孕妇血清标志物研究, 其余样本予以排除。参加研究的孕妇均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 本次研究得测定方法为电化学发光(ECL), AFP、HCG 试剂盒以及质控品均由罗氏公司提供, 检

^{*} 基金项目:湘西自治州科技局项目(州财企指[2015]18 号)。 作者简介:李佳,男,技师,主要从事产前诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:171079782@qq.com。

测仪器为罗氏 Cobas601 电化学发光免疫仪。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和处理 上述纳入研究的孕妇均于清晨空腹抽取静脉血 3~5 mL,并于 37 ℃ 水浴温浴 30~60 min,以 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清。将抽取、分离后的血清标本置于温度为-20 ℃ 的冰箱中待用,在分离后 1 周内完成检测。使用罗氏 Cobas 601 电化学发光免疫测定仪对受检者血清 AFP、HCG 水平进行测定。

1.3.2 孕妇资料收集 由门诊医生填写孕妇出生日期(公历)、末次月经(公历)、月经周期、采样日体质量、采样日期等,并填写早期 B 超信息用于核对孕周以及用于月经不规律者的孕周推算。

1.4 统计学处理 利用 SPSS20.0 统计学软件计算检测水平的中位数,并建立孕周与 AFP、HCG 检测水平中位数的回归模型;根据新模型计算出各孕周 AFP、HCG 中位数,再根据新的中位数值,将唐氏筛查风险计算软件的中位数参数进行校正后,重新评估原数据的风险值;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 湘西地区正常妊娠的孕中期妇女血清 AFP、HCG 浓度中位数与孕周关系对 2 619 例正常妊娠的孕中期孕妇的 AFP、HCG 两项联合筛查结果进行统计分析,孕周与 AFP 浓度呈正相关($r=0.969, P<0.01$),与 HCG 浓度呈负相关($r=-0.936, P<0.01$),见表 1

表 1 湘西地区正常妊娠孕妇 AFP、HCG 水平中位数随孕周的变化情况

孕周(周)	<i>n</i>	AFP(ng/mL, M)	HCG (IU/L, M)
14~<15	25	30.47	56 978
15~<16	212	36.63	42 690
16~<17	560	39.96	35 503
17~<18	704	46.52	28 256
18~<19	536	51.33	24 371
19~<20	329	58.39	21 371
20~<21	197	66.34	19 285
21~<22	53	86.20	19 405
22~<23	3	96.16	13 924

2.2 湘西地区孕妇体质量与孕中期血清标志物浓度的关系体质量分组显示,在 2 619 例正常妊娠的孕中期妇女血清 AFP ($r=-0.973, P<0.05$)与 HCG($r=-0.973, P<0.05$)水平均与母亲体质量呈负相关,见表 2。

表 2 各体质量孕妇血清 AFP、HCG 的水平

体质量(kg)	AFP(ng/mL, M)	HCG(IU/L, M)	例数(<i>n</i>)
<40	53.96	32 279	13
40~<50	52.83	31 953	634
50~<60	49.52	28 503	1 261
60~<70	42.43	25 813	564
70~<80	38.15	21 125	133
80~<90	33.53	24 339	13
90~<100	32.70	19 149	7
≥100	32.14	16 497	1

2.3 建立湘西地区孕中期不同孕周的孕妇 AFP、HCG 中位数的本地人源数据库本地区孕中期孕妇的 AFP 水平高于软件内嵌人群数据 6.73%($P<0.05$),HCG 水平比内嵌人群数据高 31.54%($P<0.05$)。根据两种筛选标志物在各个孕周的分布规律,通过 SPSS 软件建立本地人群 AFP、HCG 与孕周的最佳数学模型,从中选取拟合程度最高的方程作为本地区人群 AFP、HCG 水平中位数的曲线方程,根据方程校正后的 AFP、HCG 见表 2、3。经过校正后计算的 AFP 及 HCG 平均 MOM 值相对于未校正的数据更均接近 1。孕周为 14~<23 周,AFP 的三次模型与 HCG 的 S 曲线模型拟合效果最好。以 AFP 中位数、HCG 中位数为因变量,对孕龄(GA)确定回归方程的系数,得到以下回归方程。三次方程:AFP(M)=48-0.394GA²+0.022GA³,R²=0.989;S 曲线方程:HCG(M)=e^{7.376+49.556/GA},R²=0.980。

表 3 湘西地区孕中期妇女标准化前后各孕周 AFP 水平(ng/mL, M)

孕周(周)	<i>n</i>	原始 AF P 水平	内嵌 AFP 中位数	AFP 内嵌 中位数	校正后本地 人群 AFP 水平
14~<15	25	30.47	28.21	1.08	31.14
15~<16	212	36.63	33.75	1.09	33.60
16~<17	560	39.96	39.25	1.02	37.25
17~<18	704	46.52	44.14	1.05	42.22
18~<19	536	51.33	50.66	1.01	48.65
19~<20	329	58.39	58.67	1.00	56.66
20~<21	197	66.34	68.13	0.97	66.40
21~<22	53	86.20	76.41	1.13	77.99
22~<23	3	96.16	76.41	1.26	91.56

表 4 湘西地区孕中期妇女标准化前后各孕周 HCG 中位数(IU/L, M)

孕周 (周)	<i>n</i>	原始 HCG 水平	内嵌 HCG 中位数	HCG 内嵌 中位数	校正后本地 人群 HCG 水平
14~<15	22	56 978	37 283	1.53	55 034
15~<16	205	42 690	31 660	1.35	43 466
16~<17	528	35 503	24 826	1.43	35 357
17~<18	688	28 256	20 751	1.36	29 468
18~<19	518	24 371	18 371	1.33	25 062
19~<20	315	21 371	16 732	1.28	21 681
20~<21	194	19 285	15 221	1.27	19 031
21~<22	53	19 405	14 490	1.34	16 913
22~<23	6	13 924	14 490	0.96	15 192

2.4 原产前筛查结果与校正后的结果比较唐筛风险计算软件在未校正 AFP、HCG 中位数值情况下,以唐氏综合征风险大于或等于 1:270 为筛查阳性,阳性率为 9.89%,非唐氏儿妊娠 2 619 例,通过胎儿羊水核型分析确定胎儿为唐氏综合征患者有 2 例,校正 AFP、HCG 中位数值后,对原筛查进行重新计算,得出阳性率为 2.60%,其中确诊为唐氏综合征的孕妇,筛查仍为阳性。通过校正后,软件筛查的假阳性率由 9.82%降至 2.52%。

3 讨 论

由于唐氏综合征目前临床尚缺乏有效的治疗手段,那么预防此类缺陷儿的出生显得尤为重要。1987 年,由 Cuckle 等^[6]首先提出唐氏综合征的孕妇血清学筛查方案^[6],基于此原理的筛查方案一直沿用至今。目前 AFP 与 HCG 二联筛查方案是我国的孕中期妇女常用的筛查体系之一,国内目前唐氏筛查风险评估软件常采用欧洲人作为内嵌人源来计算本地区人群的风险值,但近年相继有研究报道表明,血清标志物有明显的种族以及地域差异性,因此利用唐氏筛查软件风险评估系统时,需考虑软件内嵌的健康人群标志物中位数是否能适用于本地区人群。

本研究通过对 2 619 名湘西地区正常孕中期妇女的血清学检测,结果显示,在孕中期(15~20⁺周),孕妇的孕周与血清 AFP 浓度呈正比,与 HCG 浓度呈反比,此外,血清 AFP、HCG 水平与孕妇体质质量呈反比,说明体质质量对 AFP、HCG 的浓度有稀释作用,在计算各标志物的 MOM 值时,需对测量值进行校准,消除体质质量对检测值得影响,这些结果与其他相关研究结果一致^[3]。有研究表明,不同人种之间血清标志物存在显著差异,故通过血清标志物筛查进行孕中期唐氏筛查需要考虑软件内嵌标志物中位数水平是否适应本地人群^[7-8]。本研究发现,本地区正常孕中期妇女血清的 AFP 中位数水平比内嵌参数人源人群高 6.73%,血清 HCG 水平比内嵌参数人源人群高 31.54%,如直接运用内嵌值计算出孕妇风险系数会增加唐氏筛查假阳性率,通过本地区数据建立新的 AFP、HCG 与孕周的拟合方程,进而推算得出本地区血清标志物中位数,校正后 AFP、HCG 的 MOM 均值接近于 1。以本研究中位数参数为分析软件内嵌值重新验证性分析 2 619 名正常妊娠结局数据时,新参数的应用能够有效降低本地区的产前筛查的阳性率及假阳性率,减少孕妇羊水穿刺的例数,大大减轻了孕妇的精神负担。

近年,新的产前筛查技术:无创产前 DNA 检测,以及 NIPT Plus 等技术,在国内得到了很好地推广,尤其是在经济发达的沿海地区以及各大中城市,此项技术能够较高效的筛查胎儿 3 种常见胎儿染色体非整倍体疾病,即 21-三体综合征、18-三体综合征以及 13-三体综合征^[9]。由于湘西地区地处偏远山区,经济发展较为落后,NIPT 技术近两年才刚被引入,但由于成本高,且不被纳入医疗保险,能承受此项检查费用的人群较少,故目前,孕中期孕妇血清筛查仍将作为筛查唐氏综合征等胎儿染色体并的主要手段,并且,血清 AFP 水平检测也对神经管缺陷的筛查有较好的敏感性^[10]。

本研究在大量数据积累的基础上,建立本地区唐氏筛查血清学动态指标,并随着筛查数量递增更新数据库,为孕中期产

前筛查大数据提供了本地地区的资料数据,对产前筛查的完善提供了相关理论依据。各种因素(年龄误差,孕周不准等)都会影响筛查效率,因此各个实验室必须建立相对完善的质量控制体系,严格执行室内质控和室间质控,从而降低漏筛的风险。

参考文献

- [1] 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):24-26.
- [2] Palomaki GE,Knight GJ,Mccarthy JE,et al. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States; a 1995 survey[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(5): 1046-1051.
- [3] 李华锋,张艳丽,杨海林,等.临沂地区孕中期产前筛查血清标志物中位数方程的建立及其与体质质量相关性研究[J].山东医学高等专科学校学报,2014,36(6):401-408.
- [4] 王瑞丽,王成东,于桂玉.潍坊地区孕中期唐氏综合征筛查血清标志物中位数值建立[J].中国妇幼保健,2014,29(25):4146-4148.
- [5] 王铮,杨柳,桂俊豪,等.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[J].国际检验医学杂志,2012,33(21):2612-2613.
- [6] Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a Woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-feto-protein level[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1987, 94(5): 387-402.
- [7] 屠宇平.美国 1968-1997 年唐氏综合征患者平均死亡年龄的各族差异[J].疾病监测,2002,17(2):76-78.
- [8] Wang Y, 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.
- [9] Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42(1): 15-33.
- [10] Aitken DA, Crossley JA. Neural tube defects/alpha-feto-protein/Down's syndrome screening[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 1997, 9(2): 113-120.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-20)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。