·短篇论著·

# 孕中晚期 PIGF、sFlt-1、sEng 的 MoM 参考值区间研究*

张　翀，赵翠生，贺　锐，王红洲
（甘肃省妇幼保健院临床检验中心，甘肃兰州 730050）

**摘　要：目的**　探讨建立兰州市人群孕中晚期妊娠期高血压疾病（HDCP）筛查指标血清胎盘生长因子（PIGF）、可溶性血管内皮生长因子受体 1（sFlt-1）和可溶性内皮糖蛋白（sEng）的中位数倍数（MoM）参考值区间。**方法**　选取 2013 年 7 月至 2016 年 12 月该院孕期正常的 629 例孕妇作为研究对象，按孕周分为 20～23 孕周组、24～27 孕周组、28～31 孕周组、32～35 孕周组及 36～40 孕周组，检测各组 20～40 孕周血清 PIGF、sFlt-1、sEng 水平，分析其与孕周变化关系，并构建回归模型，确定 MoM 参考值区间。**结果**　不同孕周组 PIGF、sFlt-1、sEng 水平差异有统计学意义（$P<0.05$）；PIGF、sFlt-1、sEng 的孕周中位数与孕周呈现明显的二次回归关系（$R^2$ 值分别为 0.982、0.989、0.992）；PIGF、sFlt-1、sEng 的 MoM 参考值区间分别为：1.00（0.98～1.03）、1.00（0.98～1.04）、1.00（0.92～1.12）。**结论**　建立的 PIGF、sFlt-1、sEng 的 MoM 参考值区间适合兰州市区人群孕中晚 HDCP 的产前筛查。

**关键词：**妊娠期高血压；　胎盘生长因子；　可溶性血管内皮生长因子受体 1；　可溶性内皮素；　中位数倍数

**DOI：**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.022　　**中图法分类号：**R714.5

**文章编号：**1673-4130（2018）06-0710-04　　**文献标识码：**B

中位倍数（MoM）法是一种简单实用的数据标准化方法，在产前疾病的筛查中得到广泛应用[1-2]。妊娠期高血压疾病（HDCP）是以妊娠期血压增高为基础的一类疾病的总称，包括妊娠期高血压、子痫前期-子痫、妊娠合并慢性高血压和慢性高血压并发子痫前期。近年来，有关子痫前期（PE）筛查、预测预后为主的生物学标记物的研究已成为国内外研究热点[3-4]，但孕期各种生物学标记物变化与孕周关系密切，因此，建立适合各孕周的参考值区间是生物学指标发挥作用的关键，而且由于检测系统的差异、人群的不同，建立适合自身实验室的参考值区间更是当务之急。鉴于此，本研究对进行产前检查并最终证实为整个孕期健康的孕妇进行回顾性分析，构建了兰州市人群 HDCP 产前筛查指标的 MoM 正常参考值区间，作为筛查的参考基础。

## 1　资料与方法

**1.1**　一般资料　选取 2013 年 7 月至 2016 年 12 月本院孕期正常的 629 例孕妇进行研究，按孕周分为 20～23 孕周组（105 例）、24～27 孕周组（111 例）、28～31 孕周组（129 例）、32～35 孕周组（131）及 36～40 孕周组（153 例）。所有研究对象年龄 23～39 岁，平均（28.6±3.7）岁。为了尽可能减少其他因素的干扰，研究对象均为中国汉族人群，并符合以下排除标准：异常分娩、吸烟、多胎妊娠、孕期糖尿病、过度肥胖、孕期甲状腺功能异常、急慢性肝脏疾病等内外科合并症及妊娠并发症。

**1.2**　仪器与试剂　RT-6500 酶标分析仪购自美国雷杜公司，酶联免疫吸附试验（ELISA）检测试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司。

**1.3**　方法　采集孕妇空腹静脉血 4 mL，以 2 000×g 离心 10 min，取上层血清置－70 ℃冰箱中保存待用。采用 ELISA 定量检测血清胎盘生长因子（PIGF）、可溶性血管内皮生长因子受体 1（sFlt-1）和可溶性内皮糖蛋白（sEng）水平，分析各指标随孕周的变化趋势及分布情况，并对各指标在各孕周检测值中位数与孕周关系进行回归曲线估计，确定孕中晚期以上各筛查指标在各孕周校正的中位数值，从而建立各指标 MoM 参考值区间。各指标各孕周的校正中位数依据各指标与孕周的回归方程计算，同时可消除由于样本量等造成的干扰，MoM 参考值计算方法为：MoM 参考值＝孕周标记物检测值/同孕周标记物的中位数[5]，其中孕周标记物的中位数为校正后的值。

**1.4**　统计学处理　采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理，计量资料以 $M(P_{25}～P_{75})$ 表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验，应用回归方法进行曲线估计及曲线拟合，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　　果

**2.1**　不同孕周组 PIGF、sFlt-1、sEng 水平比较　不同孕周组 PIGF、sFlt-1 和 sEng 水平差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

*　**基金项目：**甘肃省卫生行业科研计划项目（GSWST2013-09）。

**本文引用格式：**张翀，赵翠生，贺锐，等. 孕中晚期 PIGF、sFlt-1、sEng 的 MoM 参考值区间研究[J]. 国际检验医学杂志，2018，39（6）：710-713.

**表 1　不同孕周组 PIGF、sFlt-1、sEng 水平[$M(P_{25}\sim P_{75})$]**

| 组别 | $n$ | PIGF(pg/mL) | sFlt-1(pg/mL) | sEng(ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 20～23 孕周组 | 105 | 369.0(226.5～499.5) | 1364.5(1150.8～1786.2) | 4.54(4.21～5.17) |
| 24～27 孕周组 | 111 | 688.0(562.3～798.0) | 1224.0(1027.3～1668.0) | 4.89(4.34～5.85) |
| 28～31 孕周组 | 129 | 906.0(812.0～1018.8) | 1446.0(1168.0～1909.5) | 6.20(4.93～7.84) |
| 32～35 孕周组 | 131 | 772.0(621.0～902.7) | 2021.0(1544.3～2869.5) | 9.62(7.03～12.62) |
| 36～40 孕周组 | 153 | 332.0(223.3～511.8) | 4004.0(2945.5～5130.5) | 16.89(11.97～24.36) |
| $P$ | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

**2.2　PIGF、sFlt-1、sEng 孕周中位数与孕周变化的关系**　由于各孕周组 PIGF、sFlt-1、sEng 水平分布不服从正态分布，因此先将它们进行对数转换。曲线拟合结果显示，孕中晚期各孕周组 PIGF、sFlt-1、sEng 水平经对数转换后，其孕周中位数与孕周的回归方程以二次模型最优，回归方程参数见表 2，二次回归模型曲线见图 1～3，其中孕周为自变量，对数转化后的各指标检测值为因变量，b1 为一次方常数，b2 为二次方常数。

**表 2　PIGF、sFlt-1、sEng 孕周中位数与孕周二次回归模型**

| 指标 | b1 | b2 | 常数 | $R^2$ | $F$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PIGF | −0.007 | 0.414 | 3.205 | 0.982 | 912 | 0.000 |
| sFlt-1 | 0.003 | −0.136 | 4.785 | 0.989 | 1001 | 0.000 |
| sEng | 0.002 | −0.065 | 1.291 | 0.992 | 1816 | 0.000 |

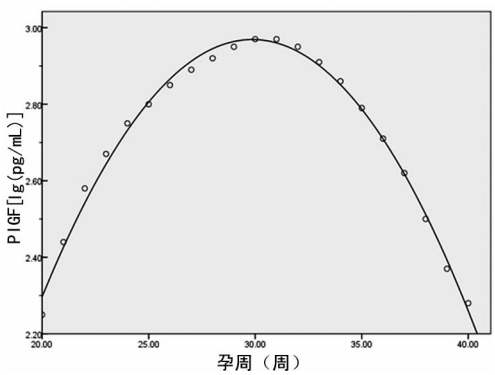



**图 1　PIGF 的孕周中位数与孕周二次回归模型曲线**

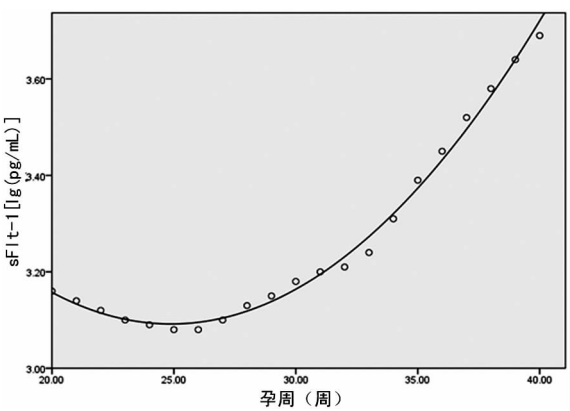



**图 2　sFlt-1 的孕周中位数与孕周二次回归模型曲线**

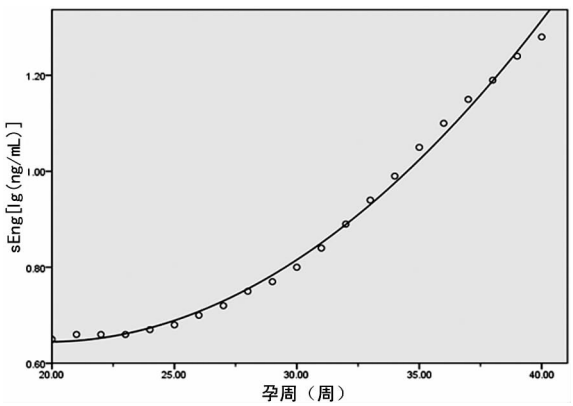



**图 3　sEng 的孕周中位数与孕周二次回归模型曲线**

**表 3　不同孕周 PIGF、sFlt-1、sEng 检测值的中位数及校正后的中位数[lg($M$)]**

| 孕周 | PIGF | | sFlt-1 | | sEng | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 检测值 | 校正值 | 检测值 | 校正值 | 检测值 | 校正值 |
| 20 | 2.246 | 2.296 | 3.160 | 3.157 | 0.655 | 0.646 |
| 21 | 2.441 | 2.426 | 3.136 | 3.133 | 0.656 | 0.649 |
| 22 | 2.580 | 2.542 | 3.119 | 3.115 | 0.658 | 0.654 |
| 23 | 2.675 | 2.644 | 3.104 | 3.102 | 0.659 | 0.663 |
| 24 | 2.749 | 2.732 | 3.091 | 3.094 | 0.667 | 0.675 |
| 25 | 2.799 | 2.806 | 3.081 | 3.092 | 0.681 | 0.690 |
| 26 | 2.848 | 2.866 | 3.079 | 3.096 | 0.102 | 0.709 |
| 27 | 2.892 | 2.913 | 3.102 | 3.105 | 0.719 | 0.731 |
| 28 | 2.925 | 2.946 | 3.126 | 3.119 | 0.745 | 0.756 |
| 29 | 2.947 | 2.965 | 3.154 | 3.139 | 0.774 | 0.785 |
| 30 | 2.969 | 2.970 | 3.176 | 3.164 | 0.803 | 0.816 |
| 31 | 2.969 | 2.961 | 3.196 | 3.195 | 0.839 | 0.851 |
| 32 | 2.949 | 2.980 | 3.214 | 3.231 | 0.886 | 0.890 |
| 33 | 2.908 | 2.901 | 3.240 | 3.273 | 0.938 | 0.931 |
| 34 | 2.855 | 2.851 | 3.310 | 3.321 | 0.994 | 0.976 |
| 35 | 2.792 | 2.787 | 3.387 | 3.373 | 1.047 | 1.024 |
| 36 | 2.714 | 2.709 | 3.455 | 3.432 | 1.099 | 1.076 |
| 37 | 2.619 | 2.617 | 3.522 | 3.495 | 1.148 | 1.131 |
| 38 | 2.498 | 2.511 | 3.584 | 3.565 | 1.194 | 1.189 |
| 39 | 2.365 | 2.391 | 3.637 | 3.639 | 1.238 | 1.250 |
| 40 | 2.275 | 2.258 | 3.685 | 3.719 | 1.282 | 1.315 |

**2.3** PIGF、sFlt-1、sEng 的 MoM 参考值区间　见表　3、4。

表 4　PIGF、sFlt-1、sEng MoM 参考值区间

| 项目 | PIGF | sFlt-1 | sEng |
|---|---|---|---|
| MoM 参考值区间[$M(P_{25}\sim P_{75})$] | 1.00(0.98～1.03) | 1.00(0.98～1.04) | 1.00(0.92～1.12) |
| 95%*CI* | 0.77～1.17 | 0.89～1.10 | 0.56～1.27 |

## 3　讨　论

MoM 法是一种简单实用的数据标准化方法，在产前疾病的筛查中得到了广泛应用[1-2]，主要依据是产前筛查指标水平变化与孕周的密切关系，采用该方法能较好地消除孕周、数据偏态分布等对指标值的影响[6]。一些研究表明，血管形成因子和抗血管形成因子的不平衡与 PE 的发生相关，其中以 PIGF、sFlt-1、sEng 的研究最多，而且研究指出这些筛查指标具有临床预测价值[7-9]。同时，由于 PIGF、sFlt-1、sEng 在孕期中的变化与孕周密切相关，呈非线性关系。因此临床在使用这些指标时均采用了 MoM 方法。

目前，国内对妊娠期高血压筛查指标的研究也有报道[10]，但采用 MoM 方法的应用尚不多见，这可能由于该方面的研究仍处于初期阶段。由于种族、地域、孕妇体质量分布、检测体系等的不同，直接运用国外筛查指标的中位数值及 MoM 参考范围并不符合国内实际需要，如唐氏筛查就存在国外、国内中位数值差异的情况[11-12]。因此，建立适合自身的 HDCP 筛查指标的参考中位数是有必要的，这也是筛查指标能真正运用到临床的前提条件。

本研究结果显示，HDCP 筛查指标 PIGF、sFlt-1、sEng 水平与孕龄变化存在明显非线性关系，将各指标孕周中位数值经对数转换及曲线拟合后发现，各筛查指标孕周中位数与孕周呈现明显的二次回归关系，且二次回归模型的 $R^2$ 值均达到 0.98 以上。同时，本研究依据回归方程调整 PIGF、sFlt-1、sEng 的孕周中位数，并计算它们的 MoM 参考值区间，结果分别为：1.00(0.98～1.03)、1.00(0.98～1.04)、1.00(0.92～1.12)。

综上所述，MoM 方法是一种在产前筛查中能够有效地消除孕周对筛查指标水平影响的标化方法。本研究通过对 HDCP 筛查指标原始检测数据进行对数转换及曲线拟合，确立了兰州市人群孕中晚期 PIGF、sFlt-1 和 sEng 的孕周中位数与孕周变化的二次曲线模型，初步建立了各筛查指标的 MoM 参考值区间，为在产前筛查中的有效应用打下了基础。

## 参考文献


[1] LEE J H, PARK Y, SUH B, et al. Performance characteristics of the UniCel DxI 800 immunoassay for the maternal serum quadruple test including median values for each week of gestation, in Korean women[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(2): 126-132.

[2] 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，2006，6(128)：349-352.

[3] KLEINROUWELER C E, WIEGERINCK M M J, RISSTALPERS C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2012, 119(7): 778-787.

[4] CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, SAVASAN Z A, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia[J]. J Matern Fetal Med, 2011, 24(10): 1187-1207.

[5] 聂良华，沈其君. 产前筛查试验中 MoM 方法的原理及其应用[J]. 中国医院统计，2006，13(4)：302-304.

[6] REYNOLDS T, NIX B, DUNSTAN F. Use of MoMs in medical statistics[J]. Lancet, 1993, 341(8836): 59.

[7] ROMERO R, NIEN J K, ESPINOZA J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(1): 9-23.

[8] EREZ O, ROMERO R, ESPINOZA J, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(5): 279-87.

[9] KUSANOVIC J P, ROMERO R, CHAIWORAPONGSA T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(11): 1021-1038.

[10] 苑洪菲，王晓蓉，于波，等. 血管内皮生长因子与胎盘生长因子在妊娠期高血压患者血清中的表达[J]. 中华保健医学杂志，2012，14(4)：292-293.
[11] 何兵，沈其君. 中位倍数法及其在产前筛查中的应用[J]. 中华妇产科杂志，2004，39(6)：428-429.
[12] WANG YY，LUO J，ZHU M W，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.

（收稿日期：2017-06-03　修回日期：2017-09-03）

**·短篇论著·**

# 不同性能规范下西格玛水平评价及质量控制的改进*

刘海娟，田琳琳，高　选△
（山东大学生殖医学研究中心，山东济南 250001）

**摘　要：目的**　采用不同性能规范分别评价实验室检测项目的西格玛（σ）水平，对其使用的质量控制方法进行评价和改进。**方法**　收集 2016 年该中心实验室游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）、促甲状腺素（TSH）、黄体生成激素（LH）、卵泡刺激素（FSH）、催乳素（PRL）、睾酮（TO）、雌二醇（$E_2$）、胰岛素（INS）、孕酮（P）和人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位（β-HCG）11 个内分泌项目室内质控及室间质量评价的数据，采用卫生部临床检验中心内分泌室间质评性能规范和基于生物学变异导出的性能规范，分别计算各项目的 σ 水平和质量目标指数（QGI），评价检验项目分析性能，设计质量控制方案，查找导致性能不佳的主要原因，提出优化改进方法。**结果**　在两种性能规范下，FT3、INS、TSH、PRL、FSH、LH、P 和 β-HCG 检测项目的 σ 水平均大于 5，可采用 $1_{3S}$ 规则，每批质控测定值个数可选择为 2 个；TO 在两种性能规范中较小的 σ 水平介于 4～5，可采用 $1_{2.5S}$ 的规则，每批质控测定值个数可选择为 2 个；$E_2$、FT4 在两种性能规范中较小的 σ 水平小于 4，可采用 Westgard 多规则质控方法，每批质控测定值个数可选择为 4 个。LH 的 QGI 介于 0.8～1.2，需改进正确度和精密度，其他 10 个检验项目 QGI 均小于 0.8，需改进精密度。**结论**　使用 6σ 管理办法能对自动化检测项目的性能进行量化，可确定每一项目采用的室内质控规则和质控水平数，对质量控制进行优化。

**关键词：**六西格玛；　允许总误差；　偏倚；　变异系数；　质量控制
**DOI：**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.023　　**中图法分类号：**R446
**文章编号：**1673-4130(2018)06-0713-03　　**文献标识码：**B

六西格玛质量管理法起源于美国 20 世纪 80 年代，最早应用于摩托罗拉公司，经过不断发展，现已成为非常有用的质量管理理念[1-2]。NEVALAINEN 最早将西格玛管理引入检验医学，通过检查过程的结果和计算缺陷数量，将实验室差错率或缺陷率转化为西格玛（σ）水平，用以描述检验过程的质量[3]。本研究通过分析不同性能规范条件下测量过程的集中趋势和变异来预测检验项目的 σ 水平，对游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）、促甲状腺素（TSH）、黄体生成激素（LH）、卵泡刺激素（FSH）、催乳素（PRL）、睾酮（TO）、雌二醇（$E_2$）、胰岛素（INS）、孕酮（P）和人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位（β-HCG）11 个内分泌项目进行评价，并通过选择设计室内质量控制方法对当前实验室采用的质控规则进行优化，进一步发现问题，指导质量改进，为有效提高实验室质量水平提供依据。

## 1　材料与方法

**1.1**　数据来源　收集 2016 年本实验室室内质控及室间质量评价的数据进行研究。

**1.2**　仪器与试剂　Cobas 6000 电化学发光分析仪及原装试剂、定标液购自瑞士罗氏公司，复合免疫分析非定值质控品购自上海昆涞生物科技有限公司。

**1.3**　方法

**1.3.1**　计算项目的 σ 水平　项目的 σ 水平计算公式为 $\sigma=(TEa-Bias)/CV$，其中 $TEa$ 为项目的允许总误差，$Bias$ 和 $CV$ 分别为测量程序测到的正确度和不精密度。$TEa$ 分别采用卫生部临床检验中心（NCCL）内分泌室间质评性能规范和基于生物学变异导出的性能规范；$Bias$ 采用本实验室参加 2016 年第 2 次 NCCL 室间质量评价的结果来计算，由于每次室间质

*　**基金项目：**山东省计生委项目（2012 年第 2 号）。
△　**通信作者**，E-mail：gaoxuan@sduivf.com。
**本文引用格式：**刘海娟，田琳琳，高选. 不同性能规范下西格玛水平评价及质量控制的改进[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(2)：713-715.