

[文章编号] 1000-2200(2010)05-0510-03

· 检验医学 ·

孕中期母体血清标志物筛查唐氏综合征价值探讨

高 玮,李俊华,王 倩,张秀峰,谢卫芳

[摘要] **目的:**探讨孕中期母体血清标志物对筛查唐氏综合征(Down's Syndrome, DS)胎儿的临床意义。**方法:**采用时间分辨免疫荧光法检测孕中期妇女血清甲胎蛋白(AFP)和游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)浓度,再根据孕妇年龄、孕周、体重等因素,通过国产DS筛查软件输出中位数值倍数(MOM)计算风险概率。**结果:**3 117例孕中期妇女接受筛查,其中高危177例,高危率5.68%,比用进口软件算出的高危率低。177例高危中有82例接受羊水穿刺细胞学检查,3例确诊DS,95例未接受羊水穿刺细胞学检查,有2例未足月就自发流产;筛查阴性的孕妇中皆没有DS患儿出生。 ≥ 35 岁的孕妇组异常发生率高于35岁以下孕妇组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**孕中期母血清中检测AFP和游离 β -hCG二联指标,采用国产DS软件进行风险评估,是目前较为可行、容易被孕妇接受的产前筛查技术。国产软件输出的MOM更适合中国人群,对于降低筛查假阳性率、减少医疗资源浪费有重要作用。

[关键词] 唐氏综合征;产前筛查;甲胎蛋白;人绒毛膜促性腺激素

[中国图书资料分类法分类号] R 714.53 **[文献标识码]** A

Serum maker for Down's syndrome screening at the metaphase of pregnancy

GAO Wei, LI Jun-hua, WANG Qian, ZHANG Xiu-feng, XIE Wei-fang

(Family Planning Service Center in Nanshan District of Shenzhen, Shenzhen Guangdong 518052, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical significance of serum marker at the metaphase of pregnancy in screening fetus Down's syndrome (DS). **Methods:** The concentration of alpha-fetoprotein (AFP) and free β -subunit of human chorionic gonadotrophin (β -hCG) in the serum of women at the metaphase of pregnancy were tested by time-resolved fluoroimmunoassay. Multiples of the median (MOM) and the risk probability were calculated concerning the age, gestation and weight of the women by homemade DS screening software. **Results:** Three thousand and one hundred and seventeen women at the metaphase of pregnancy were screened; 177 of them were in high risk of DS, and the high-risk rate was 5.68%, which was lower than that calculated by imported analysis software. Eighty-two of the 177 high risk cases received chromosome test by amniotic fluid puncturation and 3 cases were confirmed. Two of the remaining 95 cases which failed to take amniotic fluid test resulted in spontaneous abortion, and no DS newborns were delivered in women with negative screening results. The group over the age of 35 had a higher positive rate than that below 35. The difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusions:** The double-marker test with AFP and free β -hCG in serum of women at the metaphase of pregnancy using homemade analysis software is a feasible prenatal screening technology easily accepted by pregnant women. The MOM output by homemade software is more suitable to the Chinese, which may reduce the false positive rate of screening and diminish the waste of medical resources.

[Key words] Down's syndrome; pregnancy diagnosis; alpha-fetoprotein; human chorionic gonadotrophin

[收稿日期] 2009-11-06

[作者单位] 广东省深圳市南山区计划生育服务中心, 518052

[作者简介] 高 玮(1963-), 女, 副主任检验师。

据国家计划生育委员会资料统计,我国目前有60万以上唐氏综合征(Down's syndrome, DS)患儿,每年均有26 000个DS患儿出生^[1]。自1984年

[3] Rashid M, Hussain SS, Aslam R, et al. A comparison of two fascio cutaneous flaps in the reconstruction of defects of the weight-bearing heel[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2003, 13(4): 216-218.

[4] Hallock GG. Evaluation of fasciocutaneous perforators using color duplex imaging[J]. Plast Reconstr Surg, 1994, 94(5): 644-651.

[5] Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, et al. Anatomic variations and technical problems of the anterolateral thigh flap; a report of 74 cases[J]. Plast Reconstr Surg, 1998, 102(5): 1517-1523.

[6] Shieh SJ, Chiu HY, Yu JC, et al. Free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck defects following cancer ablation [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105(7): 2349-2357.

[7] Ao M, Uno K, Maeta M, et al. De-epithelialised anterior (anterolateral and anteromedial) thigh flaps for dead space filling and contour

correction in head and neck reconstruction [J]. Br J Plast Surg, 1999, 52(4): 261-267.

[8] Wei FC, Jain V, Celik N, et al. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps [J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 109(7): 2219-2226.

[9] Celik N, Wei FC, Lin CH, et al. Technique and strategy in anterolateral thigh perforator flap surgery, based on an analysis of 15 complete and partial failures in 439 cases [J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 109(7): 2211-2216.

[10] Li HY, Chang YS, Li BW, et al. Ultrasonographic detection of dorsoulnar artery of the thumb [J]. Chin J Hand Surg, 2005, 21(3): 134-135.

Merkatz 等^[2]证实孕母体血清中一些标志物如 AFP 水平低与 21-三体综合征有密切关系以来,应用孕中期母血中甲胎蛋白(AFP)和游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)来评估胎儿患 DS 的风险,在国内外已有广泛报道。但是应用国产设备、试剂及软件筛查的报道不多。我中心自 2004 年底启动了出生缺陷干预工程,对常见的几种出生缺陷,包括 DS 在内的 5 个病种进行了免费筛查及咨询的综合干预。2007 年 1 月至 2009 年 7 月,我院对 3 117 例孕中期母血清中检测 AFP 和游离 β -hCG 二联指标,采用国产 DS 筛查软件输出中文数值倍数(MOM)计数风险概率,现作报道。

1 资料与方法

1.1 调查对象 深圳市南山区常住户口、孕中期妇女(14~21 周),同意进行 DS 筛查的孕妇共 3 117 例。年龄 19~42 岁,其中年龄 ≥ 35 岁 152 例(4.88%), <35 岁 2 965 例(95.12%)。

1.2 方法 调查对象先填写 DS 产前筛查知情同意书,抽取孕妇空腹静脉血 2 ml,离心后,取血清存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测,每周集中测定 1 次。用时间分辨免疫荧光法检测孕中期母血清 AFP 和游离 β -hCG 浓度。试剂及仪器由广州丰华生物工程有限公司提供。综合孕妇的年龄、体重、孕周等数值,采用珠海艾博罗生物技术有限公司所提供的南方版软件,计算胎儿患 DS 风险概率。

1.3 判断标准 以风险概率 $\geq 1/250$ 为筛查阳性的高危孕妇;对所有筛查阳性者,用 B 超核实孕周,排除双胞胎,必要时重新计算。

1.4 追踪随访 对最终判定为高风险的孕妇,先调查其对产前筛查知识的了解情况及心理健康状况,并进行心理疏导,在知情同意条件下,建议到有产前诊断资质的医院进行羊水或脐静脉血染色体核型分析。用电话联系方式对筛查对象进行追踪随访至出生后。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 筛查阳性情况 在 3 117 例孕妇中,筛出高危 177 例,高危率为 5.68%。其中,25 岁及以下人群比例高危率为 1.92%(4/208),26~35 岁人群的高危率为 5.33%(147/2 757),35 岁以上人群高危率为 17.11%(26/152)。各年龄的高危率随年龄上升而上升;而且,从 35 岁起,高危比例随年龄上升明显。对 35 岁及以上、35 岁以下高危率两年龄段的孕妇组胎儿数据分层分析表明,35 岁或以上的孕妇

组高危人数高于 35 岁以下孕妇组($\chi^2 = 38.95, P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 各年龄组孕妇筛查高危情况

年龄(岁)	n	低危人数	高危人数	高危率(%)
≤ 25	208	204	4	1.92
26	231	222	9	3.90
27	394	376	18	4.57
28	446	424	22	4.93
29	520	493	27	5.19
30	422	400	22	5.21
31	323	304	19	5.88
32	185	173	12	6.49
33	162	150	12	7.41
34	74	68	6	8.11
35	72	63	9	12.50
36	36	29	7	19.44
>36	44	34	10	22.73
合计	3 117	2 940	177	5.68

2.2 核型和血清标志物情况 在 DS 高危孕妇的 177 人中,有 82 例(46.3%)接受羊水穿刺细胞学检查,发现染色体异常 3 例,经羊水染色体检查证实,均为 DS。3 例 DS 的核型和血清标志物情况见表 2。

表 2 3 例 DS 胎儿的孕妇核型及血清标志物情况

病例编号	年龄(岁)	孕周(周)	体重(kg)	核型	AFP(MOM)	游离 β -hCG(MOM)	风险率
1	27	20 ⁺¹	53	47,XY+21	0.94	3.61	1/33
2	32	19 ⁺¹	52.5	47,XY+21	1.89	3.6	1/129
3	40	17 ⁺⁵	45	47,XY+21	1.59	5.53	1/10

3 讨论

3.1 DS 的产前筛查 DS 又称 21-三体综合征、先天愚型、先天痴呆,是最常见的遗传性智力障碍病,患儿不仅体貌异常、智力低下,而且疾病繁多,寿命短暂。目前无法预防,更无法治疗。唯一有效的方法是进行产前筛查,明确诊断后,终止妊娠。DS 最佳筛查时间是 14~20 周,因此期 AFP 浓度呈线性增高,20 周逐渐下降,孕中期 AFP 过低与 DS 发生有关,当 AFP 过低时反映出胎儿肝脏或肾脏异常^[3]。

3.2 筛查要选用符合国情的检测指标及适合软件 研究显示,采用血清学 AFP 和游离 β -hCG 两项指标的孕中期 DS 筛查,检出率可达 57%~67%(假阳

性率为2%~8%)^[4]。尽管关于联合筛查方案的辩论仍在不断进行,有二联法或三联法,甚至有四联、六联、七联,但采用哪些标志物联合筛查在国际上尚存在争论。从成本效益分析及我国国情出发,目前在临床实践中广泛应用的仍为孕中期血清学二联指标筛查方案。采用孕中期血清学二联指标筛查胎儿DS,可以明显提高筛查的产前诊断效率,获得较令人满意的筛查结果^[5]。因此我们用时间分辨免疫荧光分析法对3 117例孕中期孕妇血清中检测AFP和游离 β -hCG二联指标进行筛查,并采用国产DS软件进行风险评估,是完全符合国情的检测指标及适合软件。从实验结果看,高危率为5.68%,比国内其他文献^[6]报道用进口软件筛查高危率7.3%低,这主要是我们选用的国产软件所用的中位数更适合中国人群,且参与筛查阴性的孕妇中皆没有DS患儿出生(假阴性率为零),故用国产软件输出的MOM值对于降低筛查假阳性率,减少医疗资源浪费有重要作用。

3.3 注重对各年龄段孕妇筛查 尽管有报道^[7]称35岁以上孕妇发生率为1/300,35岁以下为1/800。本研究也发现高危比例随年龄上升而上升。产生原因是由于高龄初产妇女染色体分裂减弱,可造成染色体畸变。近年来,发达国家大面积筛查结果表明,约有80%DS患儿出生于35岁以下的妇女^[8]。这是因为实际工作中<35岁的孕妇占孕妇总数的绝大多数。如果只根据孕妇年龄(高龄孕妇)作为母体血清学筛查人群,会使80%的DS妊娠被漏检。本研究<35岁占95.12%,且被确诊的3例染色体异常者有2例年龄在35岁以下,因此必须系统地对各年龄段孕妇进行筛查。

3.4 重视高风险孕妇心理状况 产前筛查结果对高风险孕妇来说,是一个强大的心理应激源,故产前筛查高风险孕妇的心理健康状况应该受到医护人员的高度重视。在本次调查的177例高风险孕妇中有85%以上感到紧张害怕,易产生焦虑心理,临床研究和实验室研究已经显示,孕妇长期及较高水平的焦虑与某些妊娠分娩并发症的发生有密切联系^[9]。作为医护人员,将风险告知孕妇的同时,特别要说明产前筛查只是对筛查疾病风险率的估计,而不是确定诊断,即使是高风险,孕妇也不要紧张恐惧。据有关文献^[10]报道,DS真正的发病率为1.0%~1.4%,绝大多数孕妇所怀胎儿是正常的。

同时,要使孕妇及其家属理解产前诊断的重要性和必要性,在满足知情同意的条件下,尽量做好羊水确诊工作。在筛查出的177例高风险人群中,只有82例(46.3%)同意接受进一步的产前诊断,3例确诊为染色体异常,有95例不愿意接受进一步的产前诊断,但在随访中发现这95例中有2例不到足月就自发流产,是否与DS胎儿有关不得而知。这就要求从事优生优育工作的医务工作者广泛宣传,加强社会因素的支持,使整个社会都了解产前筛查的知识。当孕妇出现产前筛查高风险时获得更多的社会支持,一方面有利于减轻孕妇的焦虑心理,另一方面提高产前诊断率,减少先天缺陷儿的出生。因此,探讨影响产前筛查高风险孕妇焦虑程度的心理社会因素,并采取有效措施控制这些因素的不良影响,将有助于提高产前筛查以及产前诊断率。产前筛查与产前诊断是降低DS儿出生、提高人口素质的有效措施。

[参 考 文 献]

- [1] 周林峰,路自杨,贺爱军,等.唐氏综合征产前筛查与诊断的研究[J].中国妇幼保健杂志,2005,20(14):1728-1729.
- [2] Merkratz IR, Nitowsky HM, Macn 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.
- [3] 廖世秀,王应太.甲胎蛋白、游离雌三醇及绒毛膜促性腺激素测定在产前诊断DS中的应用[J].中华妇产科杂志,1997,32(11):655-658.
- [4] Hsu JJ, Shieh TT, Hsien FJ. Down syndrome screening in an Asian population using alpha-fetoprotein and free β -hCG: a report of the Taiwan Down syndrome screening group [J]. Obstet Gynecol, 1996, 87(6):943-947.
- [5] 边旭明,刘俊涛,戚庆伟,等.对孕中期妇女血清学二联指标筛查胎儿唐氏综合征的多中心前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,2008,43(11):805-809.
- [6] 孙尚军,李君.3 000例孕中期唐氏综合征神经管缺陷筛查分析与产前诊断[J].中国妇幼保健杂志,2005,20(18):2329.
- [7] Mathew BC, Biju RS, Thapalia N. An overview of electrochemiluminescent (ECL) technology in laboratory investigations [J]. Kathmandu Univ Med J, 2005, 3(1):91-93.
- [8] Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers [J]. Semin Perinatol, 2005, 29(4):203-208.
- [9] 傅春萍.产前筛查高风险孕妇的心理及干预效果分析[J].心理护理,2006,14(4):217.
- [10] 廖亚平,鲍明升,梁玉华,等.叶酸代谢相关基因多态性与Down综合征发生的关系[J].蚌埠医学院学报,2009,34(10):949-951.