

1200 例孕中期产前筛查结果的回顾性分析 *

张慧敏 丘文君 黎 青 孙筱放[△]

(广州医学院第三附属医院妇产科 广东 广州 510150)

摘要 目的:评价孕妇血清标记物(甲胎蛋白 AFP、 β -绒毛膜促性腺激素 β -hCG 和雌三醇 uE3)的孕中期三联筛查在临床中的应用价值。方法:采用酶联免疫吸附法(ELISA)对 1200 例孕中期(14~22 周)孕妇进行血清标记物 AFP、 β -hCG 和 uE3 的检测,结合孕龄、孕周、体重等因素,经专门的筛查分析软件,计算唐氏综合征、18 三体及神经管缺陷(NTD)的风险率。如孕妇为高风险,则进行胎儿的超声检查和染色体核型分析的产前诊断。结果:在 1200 例孕妇中,筛查高风险的孕妇有 73 例,其中唐氏综合征、18 三体、NTD 高风险孕妇分别为 65 例、5 例和 3 例,假阳性率为 6.08%(73/1200)。其中 59 例接受了产前诊断,占高风险孕妇的 80.8%(59/73)。共检出 1 例唐氏综合征儿和 1 例无脑儿,未发现 18 三体,检出率为 100%(2/2),未有漏诊的情况。妊娠不良结局在筛查高风险组和低风险组的比率分别为 17.1%和 1.32%,两组有显著性差异($P<0.01$)。结论:利用孕妇血清标记物(AFP、 β -hCG 和 uE3)的孕中期无创性产前筛查,结合产前诊断,对减少出生缺陷儿的出生,具有重要意义,并且高风险的筛查结果对胎儿的预后有一定的提示作用。

关键词 唐氏综合征;出生缺陷;产前筛查

中图分类号:R714.55 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)05-893-03

Prenatal Screening in Mid-Pregnancy Women: Analysis of 1200 Cases*

ZHANG Hui-min, QIU Wen-jun, LI Qing, SUN Xiao-fang[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou, 510150, China)

ABSTRACT Objective: To assess the value of triple test with three maternal serum markers α -fetoprotein (AFP), free- β -human chorionic gonadotrophin (free- β -hCG) and unconjugated estriol (uE3) in the second trimester prenatal screening. **Methods:** Prenatal serum screening were offered to the 14~22 weeks pregnant women by measuring the serum AFP, free- β -hCG and uE3 with ELISA and calculating the risk by special software. If the risk is high, the pregnant women were advised to do prenatal diagnosis. **Results:** Within 1200 cases of women, the cases in high risk are 73, including 65 cases in Down's syndrome, 5 cases in 18-trisomy and 3 cases in neural tube defect. The false positive rate were 6.08%, and the detect rate were 100%(2/2). 1 case was confirmed the Down's syndrome by cytogenetics analysis, another 1 case was diagnosed the neural tube defect via ultrasonography. adverse obstetric outcome between high risk group and the low risk group were 17.1% and 1.32%, the difference was significant ($P<0.01$). **Conclusion:** The prenatal screening with maternal serum markers: AFP, Free- β -hCG and uE3 is an effective and safe screening strategy, and the high risk result is helpful in obstetric outcome.

Key words: Down's syndrome; Birth defect; Prenatal screening

Chinese Library Classification: R714.55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)05-893-03

前言

据全国人口和计划生育科学技术大会的最新数字表明:中国是世界上出生缺陷婴儿的高发国家之一,在每年 2000 万左右的新生儿中,约有 1.1~3.3%的缺陷儿出生。而在所有出生缺陷中,唐氏综合征(又称先天愚型或 21 三体综合征)是最常见的原因之一,其发生率约为 1.23%^[1],严重的智力障碍并伴各种先天性畸形,给家庭和社会带来十分沉重的精神和经济负担。目前无有效的治疗。唐氏综合征的发病风险随着孕妇年龄的增加而升高,超过 35 岁更明显,因此将 35 岁以上的孕妇作为产前筛查的重点人群。但目前现代社会严重的环境污染直接或间接

地影响人体,使孕妇的发病年龄趋于“年轻化”。因此,有必要通过一种简便易行、有效、无创伤的手段对所有的孕妇进行筛查。现对三种母血清指标物(甲胎蛋白 AFP、 β -绒毛膜促性腺激素 β -hCG 和游离雌三醇 uE3)相结合的孕中期筛查的临床应用情况进行评估。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2006 年 1 月至 2006 年 12 月来广州医学院第三附属医院就诊的 1200 名孕妇(孕周为 14~22 周,年龄为 21~42 岁),所有的孕妇均签署了产前筛查知情同意书。

* 基金项目 广州市科技攻关重大项目课题(2004E1-E0013)

作者简介 张慧敏(1977-),女,主管技师,硕士,主要研究方向:生殖与遗传

[△]通讯作者 孙筱放,电话:020-81292013, E-mail: xiaofangsun@hotmail.com。

(收稿日期:2010-11-13 接受日期:2010-12-08)

1.2 材料与方

1.2.1 取材 抽取孕妇静脉血 2 ml, 离心分离出血清, -20 ℃保存 5 天内检测。

1.2.2 方法 采用意大利 personal LAB 型多标记酶联免疫分析系统, 检测 AFP、β-hCG、uE3(美国 DSL 公司)三项指标, 操作步骤严格按照说明书。应用专门的筛查 HIT 软件, 将筛查指标的生化值、孕妇的出生日期、末次月经(LMP)、B 超推算的孕周、采样日期、体重、有无糖尿病史、吸烟史、是否双胎输入电脑, 然后计算其风险值。

1.2.3 标准 唐氏综合征、18 三体、NTD 的风险切割(cut-off)值分别设定为 1:250、1:350、AFP 中倍数(MOM)的 2.5 倍。如风险率大于上述 cut-off 值时, 则为高风险孕妇。对高风险的孕妇, 建议其进行胎儿的染色体检查和超声检查。追踪妊娠结局, 统计不良妊娠结局的例数, 包括自然流产、宫外孕、低 Apgar 评分、早产、死胎、羊水过少、围生儿死亡、胎盘异常、胎儿结构异常、妊娠高血压疾病等。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 采用 χ^2 检验, 统计分析不良妊娠结局在高风险孕妇组和低风险孕妇组之间的

差别。

2 结果

2.1 筛查结果

在 1200 例孕妇中, 高龄(≥ 35 岁)孕妇 75 例, 占筛查总数的 6.26%(75/1200), 孕周主要分布在孕 14~20 周, 占所有产前筛查孕妇的 89.39%, 与国内外所确认的筛查孕周基本相符。总共筛查出高风险孕妇 73 例, 其中唐氏综合征、18 三体、NTD 高风险孕妇分别为 65 例、5 例和 3 例, 假阳性率为 6.08%(73/1200)。有 59 例接受了产前诊断, 占高风险孕妇的 80.8%(59/73)。

2.2 妊娠结局及随访情况

超声检查确诊 1 例无脑儿, 染色体核型分析确诊 1 例唐氏综合征儿, 未有 18 三体, 检出率为 100%(2/2), 未发生漏诊的情况。

筛查高风险组与低风险组中不良妊娠结局的比较见表 1。73 例筛查高风险孕妇中不良妊娠结局的发生率为 17.8%, 以胎儿畸形、羊水过多、死胎最为常见, 明显高于 1127 例筛查低风险孕妇中不良妊娠结局的发生率(1.32%), 经 χ^2 检验, 二组有显著性差异($P<0.01$)。

表 1 筛查高风险组与低风险组中不良妊娠结局的比较

Table 1 Comparison of adverse obstetric outcome between the high risk group and the low risk risk group				
Group	adverse obstetric outcome	Normal obstetric outcome	Total	Abnormal rate
	(case)	(case)	(case)	(%)
low risk group	15	1112	1127	1.32
high risk group	13	60	73	17.8

Note : $P<0.01$ high risk group compared with low risk group.

3 讨论

国外对唐氏综合症的产前筛查最早开始于上世纪 80 年代, 英国学者在产前神经管缺陷 (NTD) 筛查母血甲胎蛋白 (AFP) 的过程中发现怀有唐氏综合征胎儿的孕妇血清 AFP 浓度下降^[2], 其观点得到后来研究的证实^[3,4]。随后相继找到了多种与唐氏综合征胎儿相关的孕中期标记物(β-hCG、uE3、抑制素 A 等), 不同的孕周, 正常胎儿与唐氏综合征或 18 三体胎儿的检测值是不同的^[5], 其中以 AFP、β-hCG 和 uE3 结合的孕中期“三联筛查”^[6]最出名, 应用最广泛, 此后的许多方案都是以该方案为基础进行改良或组合的。我国从 1998 年开始逐步推广应用将此孕中期三联筛查, 目前已逐渐被广大孕妇所接受。

在本研究 1200 例孕妇的筛查中, 高龄(≥ 35 岁)孕妇仅占筛查总数的 6.26%, 绝大多数孕妇的年龄在 35 岁以下, 说明目前大家都认识到出生缺陷对家庭和社会的危害, 产前筛查已被广大孕妇所接受。扩大对低龄孕妇的筛查面, 才能发现更多异常的胎儿, 有效地防止染色体病患儿的出生。1200 例孕妇中, 共筛查出 73 例高风险孕妇, 假阳性率为 6.08%, 与国际 5% 以下假阳性率的标准相接近。希望通过方法的完善, 将假阳性率控制在 5% 以下的同时, 提高其检出率。最后确诊了 1 例无脑儿和 1 例唐氏综合征儿, 检出率为 100%, 未有漏诊的情况。因本实

验的数据不够多, 孕中期三联筛查在临床上的价值还有待更多数据的进一步评估。由表 1 看出, 筛查高风险组的孕妇中易出现胎儿畸形、羊水过多、死胎等的妊娠结局, 该结果在多个研究^[7,8,9]中都曾报道, 可能与不正常的妊娠导致胎儿胎盘分泌激素异常有关。此结果也给临床预防不良妊娠结局提供了一定的参考意义。

在孕中期产前筛查中存在多个相关的影响因素^[10]。(1)孕周的推算: 如分别按末次月经(LMP)和超声测量值推算孕周, 有些孕妇会相差 10 天以上, 而最后的风险值大小与孕周关联的中位数值密切相关。用超声测量值来推算孕周, 可使风险值的计算更科学。(2)血清标记物的检测时间: 从样本采集、血清分离到检测的间隔, 不能超过 6 天, 否则上述标记物(特别是 uE3)的检测值会不稳定^[11]。(3)筛查时期的选择: 虽然目前孕早期筛查逐步成为热点^[12], 但作为超声指标的颈部半透明层厚度(NT)对超声医生的技术水平要求很高, 检出率的波动很大, NT 测量值的准确与否和质控好坏是影响孕早期筛查检出率的关键因素^[13]。与孕早期筛查相比, 孕中期筛查在国内发展地更成熟、可靠, 并且推广度和接受程度都更高, 而且很多患胎在妊娠早期已发生流产。(4)筛查软件的选择: 目前国内应用的软件大部分为国外引进, 各种标记物的中倍数均来源于西方人群, 和中国人群的正常值存在一定差异, 其计算出的风险值最终也会

不同,因此迫切需要建立一种积累中国人群数据库的筛查软件,以降低假阳性率,提高检出率^[14]。

孕中期母血清标记物(AFP、 β -hCG 和 uE3)结合的三联筛查方法,具有有效、无创、简便、经济、筛查范围广的特点,并且在妊娠结局的监测方面展示了广阔的发展前景,结合产前诊断,对减少出生缺陷儿的出生,保证优生,提高人口素质具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Deb S, Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome [J]. J Intellect Disabil Res, 1999, 43 (Pt 5):400-7
- [2] Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome [J]. Lancet, 1984, 1(8383):926-9
- [3] Wang ZP, Li H, Hao LZ, et al. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis [J]. Prenat Diagn, 2009, 29 (10): 960-5
- [4] Wang ZP, Li H, Hao LZ, et al. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis [J]. Prenat Diagn, 2009, 29 (10): 960-5
- [5] Marcus-Braun N, Birk O, Manor E, et al. Dependence of maternal serum [AFP]/[hCG] median ratios on age of gestation: comparison of trisomy 21 to euploid pregnancies [J]. Prenat Diagn, 2009, 29 (12): 1130-4
- [6] Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy [J]. BMJ, 1988, 297(6653): 883
- [7] Huang T, Hoffman B, Meschino W, et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome [J]. Prenat Diagn, 2010, 30(5):471-7
- [8] Hoffman JD, Bianchi DW, Sullivan LM, et al. Down syndrome serum screening also identifies an increased risk for multicystic dysplastic kidney, two-vessel cord, and hydrocele [J]. Prenat Diagn, 2008, 28 (13):1204-8
- [9] Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2009, 36(4):237-40
- [10] Pihl K, Larsen T, J'nnsson L, et al. Quality control of prenatal screening [J]. Ugeskr Laeger, 2008, 170(35):2691-5
- [11] Lambert-Messerlian GM; Eklund EE; Malone FD; et al. Stability of first- and second-trimester serum markers after storage and shipment [J]. Prenat Diagn, 2006, 26(1):17-21
- [12] Del Carmen Saucedo M, DeVigan C, Vodovar V, et al. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(4):829-38
- [13] Cuckle H. Monitoring quality control of nuchal translucency [J]. Clin Lab Med, 2010, 30(3):593-604
- [14] Bian XM, Liu JT, Qi QW, et al. Second trimester maternal serum screening for Down's syndrome in mainland China: a multi-center prospective study [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008, 43 (11): 805-9