

• 论 著 •

中期孕妇血清中 AFP、uE3、游离 β -hCG 检测的临床意义及影响因素分析

刘爱胜, 陈荣贵, 文 艳

(广东省深圳市宝安区观澜人民医院 518110)

摘 要:目的 研究中期孕妇血清中甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)、游离人绒毛膜促性腺激素 β -亚单位(β -hCG)水平的临床意义及影响因素分析。方法 用全自动免疫发光分析仪检测 5 308 例 14~20 周孕妇血清 AFP、uE3、游离 β -hCG 水平,对所测的 AFP、uE3、游离 β -hCG 各项结果进行风险分析,唐氏综合征(DS)风险率 1:380 属于高危,18-三体综合征(Trisomy 18)风险率 1:334 属于高危,开放性脊柱裂(OSB)风险率 1:1 000 属于高危。高危组建议行羊水穿刺或 B 超检查,全程随访 5 308 例孕妇的妊娠经过及妊娠结果。结果 5 308 例中期孕妇中,唐氏筛查阳性共 275 例,占 5.2%(275/5 308),随后进行羊水穿刺经染色体核型分析、B 超或待分娩后进行随访,确诊 11 例,阳性确诊率为 5.8%(16/275),而低危组中有 3 例,假阴性率为 0.06%(3/5 033)。高危组主要分布在 35 岁以上,随着年龄增加,筛查的阳性率增高。35 岁以上及 35 岁以下筛查阳性率分别为 12.9%(174/1 345)和 2.5%(101/3 963),两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),但两组间高危组中确诊阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。高危、低危组间唐氏综合征发病率比较,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 中期孕妇血清中 AFP、uE3、游离 β -hCG 指标联合检测是筛查唐氏综合征、18-三体综合征、开放性脊柱裂准确且无创伤性的方法,可作为较理想的产前检查模式,但有一定的假阳性率。为了减少假阳性,高危孕妇要及时进行羊水和 B 超检查。孕妇年龄与检出阳性率呈正相关。因此,建议在 30 岁前计划生育,减少或杜绝高危出生的缺陷患儿。

关键词: 甲胎蛋白类; 唐氏综合征; 游离雌三醇; 产前筛查; 游离人绒毛膜促性腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.18.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)18-2059-02

Clinical significance and influencing factors of serum level of AFP, uE3 and Free β -hCG in woman at intermediate stage of pregnancy

Liu Aisheng, Chen Ronggui, Wen Yan

(Guanlan People's Hospital of Baoan District, Shenzhen Guangdong 518110, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance and influencing factors of serum level of alpha fetoprotein(AFP), free estriol(uE3) and free β -human chorionic gonadotropin(free β -hCG) in woman at intermediate stage of pregnancy. **Methods** Completely automatic immunity illumination analysis was performed for the detection of serum AFP, uE3 and free- β -HCG in 5 308 cases of woman at 14-20 week during pregnancy. The diagnostic criterion of high-risk was 1:380 for Down's syndrome(DS), 1:334 for Trisomy 18 and 1:1 000 for open spina bifida (OSB). Amniotic fluid puncture or ultrasound inspection were performed for high-risk group. Follow-up visit was carried out for all 5 308 cases of pregnant women during whole process of pregnancy. **Results** Among all subjects, 5.2%(275/5 308) were positive for DS screening, among which 5.8%(16/275) were definitely diagnosed for DS by amniotic fluid puncture, ultrasound inspection or follow-up visit after parturition. In low-risk group, 3 cases were definitely diagnosed for DS with the false negative rate of 0.06%(3/5 033). Subjects in high-risk group were mainly above 35 years old, and the positive rate of screening increased with the raise of age. There was significant difference of positive rate of screening between pregnant women more than 35 years old[12.9%(174/1 345)] and those less than 35 years old[2.5%(101/3 963)] ($P<0.01$), but there was no significant difference for high risk group of the tow age groups ($P>0.05$). The difference of incidence rate of DS during high-risk and low-risk group was significant ($P<0.01$). **Conclusion** Combined detection of serum AFP, uE3 and free- β -hCG was ideal for the screening of DS, Trisomy 18 and OSB without traumatic occlusion, but with certain false positive rate. In order to reduce false positive rate, amniotic fluid puncture and ultrasound inspection should performed for pregnant women with high-risk factors. There was positive correlation between age of pregnant woman and positive rate of screening. Therefore, birth control should be carried out before 30 years old to reduce or avoid the brith of infants with defection.

Key words: alpha-fetoproteins; down syndrome; F- β -hCG; prenatal screening; uE3

唐氏综合征(down syndrome, DS)又称 21-三体综合征或先天愚型,为人类最先确认、也是最为常见的一种染色体病。其发病率约为 1:600~1:800。主要特征是严重的先天智力障碍,特殊面容,并常伴有各种先天畸形。既往都是以孕妇年龄(≥ 35 岁)作为 DS 高风险的筛选指标,其检出率约 20%,检出率偏低,单纯以年龄指标的筛选方法使低龄孕妇一直处于预防 DS 患儿的盲区,而常用的胎儿染色体检查方法有一定的创伤性及并发症(如出血、感染、流产及胎儿致残等),使孕妇不易接受。80 年代以来,研究发现胎盘产生的甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)和人绒毛膜促性腺激素 β -亚单位(Free- β -hCG)

能进入母体血清中,当胎儿患 DS、开放性神经管损伤及其他染色体异常时,母体血液中上述指标的水平发生相应变化。在此基础上建立用母体血清 AFP、uE3 和 Free- β -hCG 指标联合应用,并结合年龄、孕周等因素进行唐氏综合征的产前筛查,检出率可达 60%~80%^[1]。该方法简便易行,无创伤性,便于在孕妇中进行大规模的筛查。现对 5 308 例孕妇 DS 血清标志物进行筛查分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用知情选择的原则,随机选取 2009 年 8 月至 2011 年 2 月来该院围产保健门诊的单胎孕妇共 5 308 例,

年龄 19~45 岁,其中小于 35 岁 3 963 例,占筛查总人数的 74.7%(3 963/5 308),大于或等于 35 岁者 1 345 例,占筛查总人数的 25.3%(1 345/5 308)。孕周 14~20 周(月经规律者,以末次月经计算,月经不规律者,由 B 超确定孕周),并记录体质质量、妊娠史、既往病史、妊娠用药等情况。

1.2 仪器与试剂 美国贝克曼-库尔特 DXL800 型全自动免疫发光分析仪及配套试剂盒。

1.3 方法 空腹抽取孕妇 3 mL 静脉血,分离血清于-20 ℃保存,2 d 内完成检测。采用化学发光免疫法测定血清中 AFP、uE3 和 Free-β-hCG。测定方法严格按说明书进行。

1.4 结果判断 运用仪器配套的分析软件,结合孕妇的年龄、孕周、体质质量、吸烟、糖尿病及妊娠史等因素综合评估孕妇 DS、神经管缺陷、18-三体综合征的风险值。DS 风险率大于 380、开放性脊柱裂风险率大于 1 000,18-三体综合征风险率大于 334 为高危。对筛查结果有疑问时,再用超声对胎龄重新进行计算。判定为高风险的孕妇建议进行羊水细胞或脐静脉血染色体核形分析或 B 超随访,排除 DS 或其他染色体异常。

1.5 随访 对每例被筛查的孕妇进行随访,对孕期死胎而引产的胎儿进行相关检查以确诊,对新生儿行常规体格检查。

2 结 果

2.1 筛查结果 在接受筛查的 5 308 例孕妇中,共筛查出高风险孕妇 275 例,阳性率 5.2%(275/5 308)。其中,DS 阳性率 3.3%(175/5 308),开放性脊柱裂阳性率 1.36%(72/5 308),18-三体综合征阳性率 0.53%(28/5 308)。所有阳性孕妇均建议进行羊水穿刺及 B 超等临床随访监测措施。经跟踪随访,所有阳性孕妇中有 59 例自愿行羊水穿刺检查,确诊 5 例,其他通过 B 超或分娩情况追踪随访,确诊 11 例,阳性确诊率为 5.8%(16/275)。筛查低风险值的孕妇经随访,有 3 例为 DS 患儿,即筛查阴性结果也可出现假阴性,假阴性率为 0.06%(3/5 033)。

2.2 不同年龄段孕妇唐氏筛查情况 35 岁以下孕妇 3 963 例,阳性 101 例,阳性率 2.5%(101/3 963);35 岁以上者 1 345 例,阳性 174 例,阳性率 12.9%(174/1 345)。两组之间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 不同年龄段孕妇染色体异常筛查情况[n(%)]			
年龄(岁)	DS	开放性脊柱裂	18-三体综合征
19~25	26(14.9)	11(15.3)	5(17.9)
25~35	34(19.4)	18(25.0)	7(25.0)
35~45	115(65.7)	43(59.7)	16(57.1)

3 讨 论

3.1 产前筛查对于 DS、18-三体综合征和开放性脊柱裂诊断具有重要的临床参考价值。孕期血清学筛查方法简便易行,无创伤性,可以为产前诊断提供参考依据^[2]。在发达国家,产前筛查和诊断已被明确列入产前常规检查项目之一。本组筛查总阳性率为 5.2%,与张艳梅等^[3]报道的阳性率为 5.33%相一致,略低于国内其他报道的结果^[4-5]。其中,DS 阳性率 3.3%,开放性脊柱裂阳性率 1.36%,18-三体综合征阳性率 0.53%。本研究结果显示阳性确认率仅有 5.8%,假阳性率很高,假阴性仅为 0.06%,说明此方法敏感性很高,特异性比较低,这样不易漏检。但是,对阳性者要作进一步确诊检查,以免误诊。

3.2 表 1 结果显示,DS 筛查阳性率与年龄有密切的相关性,阳性率随着年龄增大而增高,特别孕妇超过 35 岁以后,阳性率增高趋势很大,与 35 岁以下各年龄段比较差异有统计学意义($P<0.01$),35 岁以下各年龄段比较,差异虽然无统计学意义($P>0.05$),但是本研究分析结果显示,DS 阳性率随年龄增大而呈增高趋势,这可能与孕妇随年龄增大以后,孕妇抵抗力降低,营养状态相对较差,自身其他疾病增多有关。其次是国际通行的 DS 筛查风险系数=年龄相关的风险系数×血清相关标志物的风险系数,在该公式里,年龄与 DS 风险系数呈正相关。对于女性而言,随年龄的增加,卵子会逐渐老化、胎儿畸形的发生率就逐会渐增高。特别是超过 35 岁,发生率会显著加快。因此,提倡尽量不要高龄孕育,尽可能在 30 岁以下孕育,确保优生优育,减少家庭经济负担和节约国家医疗资源。

3.3 本研究结果显示,DS 筛查假阳性率较高,占 94.2%(259/275),这可能与孕妇自身的其他疾病导致血清中 AFP、uE3 和 Free-β-HCG 水平异常增高或降低有关,通过分析软件分析评估后间接推出评估结果有关,对本方法而言,由于通过检测孕妇血清中标志物的水平,利用公式计算出孕妇患 DS 的风险值,即间接检测,具有局限性,而非非胎儿本身因素所导致的假阳性。因此,当 DS 筛查结果为高危人群时,孕妇要及时进行羊水穿刺或 B 超跟踪监测确诊,确诊后要果断地采取措施,杜绝患儿出生。同时,筛查也有一定的假阴性率,占 0.06%(3/5 033),有些异常的胎儿通过本方法检测有可能表现为低风险值。所以在做产前筛查时,应告知有漏检的可能,签知情同意书,以减少由此带来的医疗纠纷。因此,DS 筛查低危人群时,孕妇也要常到医院进行检查和随访,以确保胎儿安全。作为产科工作者要加强工作的责任心,明确告知孕妇产前诊断的作用,使孕妇自觉地接受产前诊断^[6]。

3.4 综上所述,因为 DS 胎儿的产生与环境因素及遗传、孕妇年龄有关。每一个孕妇都有分娩 DS 患儿的可能。相对于常用的胎儿染色体检查方法,血清标志物检测具有安全、便捷、经济等优点。DS 是偶发的,而且缺乏有效的治疗手段,给家庭带来严重的经济负担,同时也大大浪费国家医疗资源。因此,广泛开展产前筛查工作和产前诊断工作,防止此类患儿的出生具有非常重要意义。

参考文献

[1] Wald NJ,Kennard A,Hackshaw A,et al. Antenatal screening for Down's syndrome[J]. Med Screen,1997,4(9):181-246.
[2] 陆国辉,陈天健,黄尚志,等. 产前诊断及其在国内应用的分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2003,11(1):11-12.
[3] 张艳梅,杨亚滨,高立峰. 孕妇唐氏综合征产前筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(11):1490-1491.
[4] 陆建英,王天飞,杨惠珠,等. 7 059 例孕妇唐氏综合征筛查及羊水产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(7):24-25.
[5] 孙立宁,徐继秀,李艳. 11 400 例孕中期孕妇唐氏综合征的血清筛查和产前诊断分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2008,16(12):44-45.
[6] 范冬梅,许茜,张荣君. 妊娠期妇女健康教育状况及社会支持因素调查分析[J]. 齐鲁医学杂志,2008,24(2):149-150.