

• 临床检验研究论著 •

非结合雌三醇在孕中期产前筛查中的应用价值分析

郭 辉,卓坚臻,霍 梅,龚文胜,林琳华,任景慧

(深圳市人民医院,广东深圳 518020)

摘 要:目的 通过对孕中期产生化筛查中三联筛查与二联筛查效率的比较,评估非结合雌三醇(uE3)在产前筛查中的应用价值。**方法** 应用时间分辨荧光检测技术,采集中孕期单胎妊娠孕妇血清标本,进行产生化筛查检测,分别计算三联筛查和二联筛查的风险值,比较两种联合筛查风险结果(灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率)的差异,并对 uE3 单项指标水平与妊娠结局的关联进行分析。**结果** 在 1 839 例随访到妊娠结局的孕妇中,当唐氏综合征筛查风险截断值为 1/270 时,二联筛查的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别是 57.1%、94.5%、3.81%、94.1%、94.3%,三联筛查依次是 85.7%、93.8%、4.96%、93.7%、93.7%。三联筛查的灵敏度和阳性预测值明显高于二联筛查($P < 0.05$)。单项 uE3 指标异常 176 例,对各类异常妊娠检出率为 25.6%。**结论** 临床应用上,加入 uE3 的三联筛查的效率高于二联筛查;uE3 单一指标对染色体异常综合征和其他异常妊娠的产前筛查辅助诊断具有一定的提示意义。

关键词: 产前筛查; 非结合雌三醇; 二联筛查; 三联筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.07.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)07-0819-03

The value of unconjugated estriol in the second trimester prenatal screening

Guo Hui, Zhuo Jianzhen, Huo Mei, Gong Wensheng, Lin Linhua, Ren Jinghui

(Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of unconjugated estriol (uE3) in the second trimester prenatal screening, by comparing the screening efficiency of the double test and the triple test. **Methods** The serum samples of singleton pregnant women were detected by time-resolved fluoroimmunoassay, and the risk values of double test (AFP + free β -HCG) and triple test (AFP + free β -HCG + uE3) were calculated. The screening results were compared between the double test and the triple test, and the association of uE3 level and pregnant outcome were analyzed. **Results** 7 cases of Down's syndrome were detected among 1 839 cases followed-up pregnant women. When the cut-off value at risk was set at 1/270, the sensitivities, specificities, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of double test and triple test were 57.1%, 94.5%, 3.81%, 94.1%, 94.3% and 85.7%, 93.8%, 4.96%, 93.7%, 93.7% respectively. 176 cases was detected with the uE3 level below 0.72, including 25.6% all kinds of abnormal pregnancies. **Conclusion** The triple test is a more effective screening method for Down's syndrome screening than the double test in clinical. On some extent, single uE3 level is valuable for the prenatal supplementary diagnosis.

Key words: prenatal screening; unconjugated estriol; double test; triple test

产前筛查是用比较经济、简便、对胎儿无损伤的检测方法,通过母体血清生化指标和超声等检查,筛查出异常妊娠的高危孕妇,再对这些高危妊娠孕妇通过羊膜腔穿刺或者脐静脉穿刺方法获得胎儿细胞进行染色体核型分析进一步确诊,这样既能减少盲目性,又能降低漏检率^[1]。孕中期产前筛查通过检测母血清中相关生化指标,如甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP),游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(free human chorionic gonadotropin β subunit, free β -HCG),非结合雌三醇(unconjugated estriol, uE3)等,结合孕妇妊娠信息,计算怀有异常染色体胎儿的风险度。采用的方法有三联筛查(AFP+free β -HCG+uE3)和二联筛查(AFP + free β -HCG)等,而 uE3 在产前筛查中的应用价值还存在不同看法^[2]。本研究对本院门诊产检的孕 14+0^d 至 20+6^d 周的孕妇进行三联和二联筛查,并对 uE3 单项水平与异常妊娠的关联进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在本院产科门诊就诊的孕 14+0^d 至 20+6^d

周单胎孕妇,在知情同意情况下,接受孕中期筛查,并在预产期后随访妊娠结局,共随访到 1 839 例。

1.2 仪器与试剂 测定方法采用时间分辨免疫荧光法,试剂由芬兰 Wallac 公司提供,所用仪器为 Wallac 公司生产的 VIC-TOR31420 时间分辨荧光免疫分析仪,测定方法参照相关说明书进行;风险值采用 Wallac 公司提供的软件进行计算。

1.3 方法 在孕 14+0^d 至 20+6^d 周取孕妇静脉血 2 mL,分离血清,测定 AFP、free β -HCG、uE3 水平。核对末次月经确定孕周,或采用 B 超检查,根据胎儿头臀长(早孕期)或双顶径(中孕期)来估算孕龄。将 3 项测定结果导入风险计算软件,综合孕妇的年龄、体质量、孕周等相关信息来计算风险值。设定唐氏综合征风险截断值为 1/270,即大于 1/270 为高危孕妇。对 21-三体综合征、18-三体综合征高风险孕妇知情同意后进行羊水或脐血染色体核型分析。单项指标的中位数倍数切割值分别为 AFP MOM(小于 0.6 或大于 2.5)、free β -HCG MOM(小于 0.4 或大于 2.4)和 uE3 MOM(< 0.73)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计学分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 筛查结果 在 1 839 例随访到妊娠结局的孕妇中,二联筛查结果唐氏综合征高风险 105 例,筛查阳性率为 5.7%(105/1 839);三联筛查结果唐氏综合征高风险 121 例,筛查阳性率为 6.6%(121/1 839)。uE3 单项指标异常 176 例,筛查阳性率为 9.6%(176/1 839)。

2.2 随访结果 1 839 例随访妊娠结局中,共发现异常妊娠

43 例,包括唐氏综合征 7 例、18-三体综合征 1 例、13-三体综合征 1 例、45,X 3 例、臂间倒位 2 例、缺失 3 例、遗传多态 5 例,重型地贫 2 例、无脑畸形 1 例、先天性肾病综合征 1 例,其他不良结局 17 例(包括早产、死胎、羊水过少、围生儿死亡、胎儿结构异常、妊娠高血压综合征、先天肢体畸形等)。

2.3 妊娠结局为唐氏综合征的 7 例样本产前筛查结果 风险截断值为 1/270 时,二联产前筛查检出 4 例,检出率为 57.1%;三联产前筛查检出 6 例,检出率为 85.7%。见表 1。

表 1 妊娠结局为唐氏综合征的 7 例样本产前筛查结果

序号	染色体核型	孕妇年龄(岁)	AFP(MOM)	uE3(MOM)	HCG(MOM)	风险截断值	
						二联筛查	三联筛查
1	47,XY,+21	37	0.952	0.789	0.858	1/1 100	1/990
2	47,XY,+21	42	0.689	0.758	1.279	1/80	1/60
3	47,XY,+21	37	0.666	0.733	1.686	1/160	1/120
4	47,XY,+21	37	0.564	0.547	1.719	1/120	1/60
5	47,XY,+21	36	0.369	0.644	1.930	1/60	1/40
6	47,XX,+21	29	0.387	0.152	1.154	1/480	1/200
7	47,XX,+21	29	0.516	0.718	2.061	1/340	1/260

2.4 两种检测方法比较 分别计算三联筛查和二联筛查的唐氏综合征风险值,在风险截断值为 1/270 时比较两种方法的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值与准确率。其中三联筛查的灵敏度和阳性预测值明显高于二联筛查($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两种检测方法比较(%)

方案	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
二联筛查	57.1	94.5	3.81	94.1	94.3
三联筛查	85.7*	93.8	4.96*	93.7	93.7

*: $P<0.05$,与二联筛查比较。

2.5 uE3 筛查结果 43 例异常妊娠孕妇中,共有 11 例阳性,筛查阳性率为 25.6%,见表 3。7 例唐氏综合征患儿中有 4 例 uE3 筛查阳性(57.1%),uE3-MOM 为 0.62 ± 0.22 ;而 1 832 例非唐氏综合征患儿中有 172 例 uE3 筛查阳性(9.4%),uE3-MOM 为 1.18 ± 0.70 。唐氏综合征患儿母亲 uE3 筛查阳性率明显高于非唐氏综合征患儿母亲,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 uE3 筛查结果

序号	染色体	uE3(MOM)
1	45,X	0.631
2	46,XX,-21,+der(21)(qter-p12)	0.654
3	47,XY,+13	0.703
4	47,XX,+18	0.186
5	Bart's 水肿胎	0.31
6	46,XY,15ps+	0.594

续表 3 uE3 筛查结果

序号	染色体	uE3(MOM)
7	先天性心脏病房缺室缺	0.322
8	47,XY,+21	0.547
9	47,XY,+21	0.644
10	47,XX,+21	0.152
11	47,XX,+21	0.718

3 讨 论

孕早、中期孕妇血清标志物联合筛查技术为唐氏综合征及其他严重出生缺陷儿的产前筛查与诊断提供了依据,降低了产前诊断的盲目性,是一种简单、无创、有效的产前筛查技术体系。

本研究结果显示,当唐氏综合征风险截断值为 1/270 时,三联筛查灵敏度高于二联筛查,同时三联筛查提高了阳性预测值。基于临床应用,联合 uE3 检测的三联筛查在灵敏度和阳性预测值较二联筛查存在优势。

1988 年 Canick 等^[3]最先报道受唐氏综合征患儿影响的孕妇血清 uE3 水平明显降低,提出在孕中期测定 uE3 水平是一项有效的指标。唐氏综合征胎儿的部分或全部器官发育不成熟会导致 uE3 合成前体 16- α 硫酸去氢表雄酮合成减少,从而使 uE3 减少,唐氏综合征母体血清的 uE3 比正常孕妇的水平要低 25%。本研究结果显示,唐氏综合征组的 uE3-MOM 值为 0.62 ± 0.22 ,明显低于非唐氏综合征组。表 1 中,第 6、7 例二联筛查为低风险(1/480、1/340),但因 uE3 为 0.152 MOM、0.718 MOM,所以三联筛查为高风险(1/200、1/260)。有研究发现使用单一指标在孕中期筛查唐氏综合征,5%

假阳性率时 AFP 的检出率为 24%, free β -HCG 的检出率为 50%, uE3 则为 40%。本研究结果显示 uE3 对唐氏综合征的异常检出率为 57.1%(4/7), 与二联筛查的检出率(57.1%)持平, 低于三联筛查(85.7%, 6/7), 可见将 uE3 作为联合筛查指标, 能够明显的提高筛查的检出率。

有研究显示, uE3 在孕中期筛查中对 18-三体综合征的检出效果优于 free β -HCG^[4]。本研究结果显示, 样本中仅有的 1 例 18-三体综合征阳性孕妇的血清 uE3-MOM 为 0.186, 远远低于 uE3-MOM 的截断值(0.73)。

由于 uE3 几乎全部来源于胎儿和胎盘, 故可作为胎儿代谢变化的敏感指标, 如无脑儿和脊柱裂胎儿可能存在肝脏等器官发育不成熟而导致 uE3 合成减少, 从而使母体血清 uE3 水平降低^[5], 胎儿的宫内发育迟缓也可造成孕妇血清 uE3 明显下降^[6], 对胎儿的早产预测有一定价值^[7]。作为单项指标, uE3 在对唐氏综合征的辅助判断中有较好的预示意义, 同时在其他染色体易位、缺失、多态等遗传疾病及先天性心脏病等异常妊娠时 uE3 也有一定的提示作用^[8-10]。本研究的 43 例异常妊娠中, 有 11 例 uE3-MOM 水平降低, 筛查阳性率为 25.6%。

uE3 是在孕中期水平变化较大的指标, 正确核对孕周以及建立本系统人群的中位数值是计算风险值的必要条件。此外, 在检测过程中标本的质量对 uE3 的检测也有不同程度的影响, 如黄疸、脂血等标本。因此在规范操作、减少人为因素影响的前提下, 三联产前筛查及 uE3 单项指标对产前筛查辅助诊断有一定的提示意义。

参考文献

[1] Wright D, Bradbury I, Benn P, et al. Contingent screening for Down's syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(10): 762-766.

[2] Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Unconjugated estriol values between 14 and 22 weeks of gestation in relation to prenatal

screening for Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(3): 299-301.

[3] Caniek JA, Kaisht GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome[J]. Br J Obstet Gynecol, 1988, 95(4): 330-333.

[4] 袁晖, 王晨虹, 张黎, 等. 孕妇血清 PAPP-A、AFP、free β -HCG、uE3 联合筛查法在产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(4): 46-47, 66.

[5] 戴红英, 赵淑萍, 汤秀明, 等. 孕妇血清 AFP、uE₃ 和 β -hCG 水平与严重胎儿缺陷的关系[J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(1): 18-22.

[6] Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, et al. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine-growth-restriction[J]. Am J Perinatol, 2006, 23(6): 363-367.

[7] 李旭明, 郭锡熔, 顾筱琪, 等. 孕晚期血清游离雌三醇水平预测早产的价值[J]. 江苏医药, 2012, 38(6): 705-706.

[8] Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Second trimester maternal serum markers and a predictive model for predicting fetal hemoglobin Bart's disease[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(2): 146-149.

[9] Chen CP, Su YN, Lin SP, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo interstitial duplication of 11q (11q22.3-->q23.3) associated with abnormal maternal serum biochemistry[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(1): 120-124.

[10] Chen CP, Huang KS, Su HY, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo interstitial duplication of 14q (14q31.3-->q32.12) associated with abnormal maternal serum biochemistry[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(1): 125-128.

(收稿日期: 2014-01-08)

(上接第 818 页)

[3] Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W. IL-22, not simply a Th17 cytokine[J]. Immunol Rev, 2013, 252(1): 116-132.

[4] Winslow GM, Cooper A, Reiley W, et al. Early T-cell responses in tuberculosis immunity[J]. Immunol Rev, 2008, 225(2): 284-299.

[5] Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort[J]. AIDS, 2005, 19(18): 2109-2116.

[6] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults[J]. Blood, 2008, 112(5): 1557-1569.

[7] Kaufmann SH, Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions[J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(4): 441-449.

[8] Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(9): 2263-2273.

[9] Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6[J]. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1310-1316.

[10] Huang Z, van Velkinburgh JC, Ni B, et al. Pivotal roles of the interleukin-23/T helper 17 cell axis in hepatitis B[J]. Liver Int, 2012, 32(6): 894-901.

[11] Tian T, Yu S, Ma D. Th22 and related cytokines in inflammatory and autoimmune diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(2): 113-125.

[12] Leung JM, Loke P. A role for IL-22 in the relationship between intestinal helminths, gut microbiota and mucosal immunity[J]. Int J Parasitol, 2013, 43(3/4): 253-257.

(收稿日期: 2013-11-08)