

[7] 马丽苹, 高义, 王晓鹏. 瑞舒伐他汀联合普罗布考对老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化、血脂及炎症因子的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3): 335~338.

[8] 张建强, 高红安, 宋程光, 等. 普罗布考联合阿司匹林溶解治疗颈动脉斑块脑梗死的临床效果观察[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(5): 129~132.

[9] 任琳, 王国俊. 普罗布考对脑梗塞进展期患者 APTT、纤维蛋白原及血液流变学的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 119~122.

[10] Manli Z, Lunzhong Z, Zeying W, et al. Dynamic analysis

of blood pressure changes in progressive cerebral infarction [J]. Int Health, 2015, 7(4): 293~297.

[11] 张冰, 马金国, 吴刚, 等. 普罗布考对心衰大鼠心肌 MMP-3、TIMP-3 及 OPN 表达的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 115~120.

[12] Gwon JG, Kwon TW, Cho YP, et al. Analysis of risk factors for cerebral microinfarcts after carotid endarterectomy and the relevance of delayed cerebral infarction [J]. Clin Neurol, 2017, 13(1): 32~37.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0615-05

孕中期四联筛查唐氏综合征的参考价值

朱艳菊, 阚长利, 肖艳平, 付久园

(承德医学院附属医院产科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨孕中期绒毛膜促性腺激素(HCG)+甲胎蛋白(AFP)+未结合雌三醇(uE3)+抑制素 a 四联筛查唐氏综合征的参考价值,为推算唐氏儿的风险率及根据其风险率高低进行更深层次的筛查与诊治提供理论与实践依据。**方法:**回顾性分析本院 2017 年 3 月至 2018 年 3 月接受孕中期唐氏综合征筛查并随访成功的 201 例单胎孕妇(7 例胎儿有唐氏综合征)作为本次实验的研究对象,检测 AFP、HCG 及 uE3、抑制素 A 浓度,唐氏综合征风险值的三联及四联筛查均采用 SURUSS 相关参数计算,并统计、分析其不同切割值水平对唐氏综合征筛查效果。**结果:**201 例受试者中不同年龄段的 MOM 值总异常率为 24.88%(50/201),其中 HCG、AFP、uE3 及抑制素 A 异常率为 8.96%、9.95%、1.99% 及 3.98%。羊水穿刺胎儿染色体检测时发现,共 7 例(3.48%)染色体异常,其中孕母血清学 MOM 值 ≥ 1 项异常者 5 例,占 71.43%,MOM 值正常者胎儿的染色体异常发病率 1.32%(2/151)较 MOM 值异常者胎儿染色体异常发病率 10.00%(5/50)低,两者相比差异显著($P < 0.05$)。SURSS 计算发现,切割值水平(引自满婷婷:1/100、1/250 和 1/380)时四联(AFP+uE3+HCG+抑制素 A)筛查的假阳性率各 3.12%、5.75% 和 7.68%,较三联筛查低 0.85%、2.01% 和 3.52%。而在切割值相同时,四联筛查的假阳性率均显著低于二联筛查和单项筛查,差异显著($P < 0.05$)。经 Pearson 分析发现,抑制素 A 与 HCG、AFP 有相关性,其中胎儿正常孕妇的抑制素 A 与 HCG、AFP 呈正相关,胎儿为唐氏综合征的孕妇的抑制素 A 与 HCG、AFP 呈负相关,差异显著($P < 0.05$),而抑制素 A 与 uE3 则无相关性($P > 0.05$)。**结论:**在唐氏综合征的孕中期筛查过程中,科学、合理的予以 HCG+AFP+uE3+抑制素 A 四联筛查的有效性更高,有良好的临床应用与推广价值。

【关键词】 绒毛膜促性腺激素; 甲胎蛋白; 未结合雌三醇; 抑制素 A; 唐氏综合征

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.021

The Reference Value of Quadruple Screening Down's Syndrome in the Second Trimester

ZHU Yanju, KAN Changli, XIAO Yanping, et al

(The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China)

【Abstract】Objective: To explore the reference value of Down's syndrome screening with AFP, HCG, UE3 and inhibin A in the second trimester of pregnancy, so as to provide theoretical and practical basis for predicting the risk rate of pregnant women and children with Down's syndrome and for further screening and

diagnosis and treatment according to the risk rate. **Methods:** A retrospective analysis was made of 201 singleton pregnant women (7 fetuses with Down's syndrome) who were successfully screened and followed up in our hospital from March 2017 to March 2018. To detect HCG, AFP and uE3, inhibin A. the three- and four-way screening of Down's syndrome risk values were calculated by suss related parameters, and the effect of different cut value levels on Down's syndrome screening was analyzed. **Result:** In 201 subjects, the total abnormal rate of mom in different age groups was 24.88%, in which the abnormal rates of HCG, AFP, uE3 and inhibin A were 8.96%, 9.95%, 1.99% and 3.98% respectively. There were 7 cases (3.48%) of chromosomal abnormalities in amniocentesis. Among them, 5 cases (71.43%) had abnormal mom value ≥ 1 . The incidence of chromosomal abnormalities in normal mom was 1.32% (2/151) which was 10.00% (5/50) higher than that in abnormal mom ($P < 0.05$). the SURSS calculation showed that the false-positive rate of AFP+uE3+HCG+Inhibin A was 3.12%, 5.75% and 7.68% respectively, which was 0.85%, 2.01% and 3.52% lower than that of triple screening. The false positive rate of quadruple screening was significantly lower than that of double screening and single screening ($P < 0.05$). Pearson's score showed that Inhibin A was positively correlated with HCG and AFP in normal pregnant women, but negatively correlated with HCG and AFP in Down's syndrome pregnant women ($P < 0.05$), There was no correlation between inhibin A and uE3 ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the mid pregnancy screening of Down's syndrome, scientific and reasonable HCG+AFP+uE3+inhibin A quadruple screening is more effective and has good clinical application and promotion value.

[Key words] Chorionic gonadotropin; Alpha fetoprotein; Unconjugated estriol; Inhibin A; Down's syndrome

唐氏综合征(Down's syndrome)主要是由染色体异常(21号染色体多一条)而引起的出生缺陷,21号染色体异常临床上大致将其分成三体、易位及嵌合三种类型^[1]。而发病原因则与孕妇年龄大小相关,孕妇年龄越大及卵子老化越严重发生该病的概率则越高^[2]。血清绒毛膜促性腺激素(Chorionic gonadotropin, HCG)、甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)、未结合雌三醇(Unconjugated estriol, uE3)三种血清标记物作为产前(孕周>13周)筛查中的重要指标之一,在唐氏综合征的临床筛查中已应用多年,对该病的判断极有价值。国外有专门针对抑制素A(Inhibin A)在中孕期筛查的相关研究报道,但国内与之相关的研究情况较少,故对其进行研究十分必要。本文选取本院2017年3月至2018年3月收治的201例来本院进行唐氏综合征筛查并随访成功的孕妇作为研究对象,探讨AFP、HCG、uE3及抑制素A四联筛查在唐氏综合征中的整体应用效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取本院2017年3月至2018年3月201例来本院进行唐氏综合征筛查并随访成功的孕妇作为研究对象,其中胎儿为唐氏综合征者共7例为病例组,平均孕龄(17.23±3.04)周(据Hadlock标准曲线确定其顶臀径或双顶径,即CRL或BPD),孕妇平均年龄(29.45±3.42)岁,同时选194例正常妊娠产妇作为

对照组,平均年龄(28.95±3.25)岁。两组产后均随访1年,且年龄等常规资料相比均无显著差异($P > 0.05$)。经本院医学伦理委员会批准执行。

1.2 方法

1.2.1 孕妇血清AFP、HCG、uE3及抑制素A检测:所有受试者均在空腹状态下抽取其外周血3mL后编号并将其静置于37℃的水浴箱中,3~5min,接着离心处理(离心速率:3500c/s,离心时间:2min)后取上清液;①采用时间分辨免疫荧光法(Time-resolved fluoroimmunoassay, TRFLA)检测AFP、HCG及uE3浓度;在上述三项指标检测完毕后将剩余的上清液装入ependorf管并置于冰箱(-20℃)储存。②采用酶联免疫化学发光分析法(Enzyme linked immunochemiluminescence analysis, ELISA)检测抑制素A:将储存于冰箱(-20℃)中的上清液标本取出,并于正常室温环境中解冻后轻轻摇匀,接着将其装入测量杯中待检。

1.2.2 测量值处理及风险计算:①测量值处理:将血清标志物AFP、HCG、uE3和抑制素A的检测浓度转换为中位数的倍数(Multiple of median, MOM)后用孕妇的年龄、体重、种族对MOM值进行校正,从而得到某一种族的孕妇在特定年龄、孕周(具体到天)和体重时的血清标志物浓度。②风险计算:唐氏筛查风险=背景风险×LRPAPP×LRHCG×LRNT×……;唐氏筛查风险计算软件:上海腾程科技公司(基于SURSS参数)。

1.3 观察指标与诊断标准

1.3.1 观察指标:①不同年龄段的 MOM 值异常情况;②异常胎儿染色体母体检查时的血清学 HCG、uE3 及抑制素 A 水平;③血清 HCG、uE3 及抑制素 A 的单项及并联筛查效果;④抑制素 A 与血清 HCG、AFP、uE3 的相关性。随访时间为 1 年。

1.3.2 诊断标准:A FP、HCG、uE3 及抑制素 A 的 MOM 值正常范围为: $0.65 \leq AFP(MOM) \leq 2.5$; $HCG(MOM) \leq 2.5$; $0.5 \leq uE3(MOM) \leq 2.0$; $150.0 \leq$ 抑制素 A(MOM) ≤ 850.0 。21-三体高风险切割值为 1/250; 18-三体高风险切割值为 1/350; NTD 高风险切割值为 1/250。

1.4 统计学方法:建立 Excel 数据库,将 201 例接受孕中期唐氏综合征筛查并随访成功的单胎孕妇(7 例胎儿有唐氏综合征)各项基线资料与研究数据纳入 SPSS21.0 软件处理。计数资料采用 χ^2 检验,使用率(%)表示。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 不同年龄段 MOM 值异常情况:201 例受试者中不同年龄段的 MOM 值总异常率为 24.88%(50/201),其中 HCG、AFP、uE3 及抑制素 A 异常率各 8.96%、9.95%、1.99% 及 3.98%。见表 1。

表 1 不同年龄段的 MOM 值异常情况 n(%)

| 异常指标 | 年龄分组 | | | 合计 |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| | <20 岁 | 20~35 岁 | >35 岁 | |
| HCG | 1(7.69) | 15(9.15) | 2(8.33) | 18(8.96) |
| AFP | 2(15.38) | 16(9.76) | 2(8.33) | 20(9.95) |
| uE3 | 0(0.00) | 3(1.83) | 1(4.17) | 4(1.99) |
| 抑制素 A | 1(7.69) | 4(2.44) | 3(12.50) | 8(3.98) |

2.2 7 例异常胎儿母体染色体检查时的血清学 HCG、uE3 及抑制素 A 水平:经羊水穿刺胎儿染色体检测时发现,共 7 例(3.48%)染色体异常,其中孕母血清学 MOM 值 ≥ 1 项异常者 5 例,占 71.43%,MOM 值正常者

胎儿的染色体异常检出率 1.32%(2/151)较 MOM 值异常者胎儿染色体异常检出率 10.00%(5/50),两者相比差异有统计学意义($\chi^2 = 7.055, P = 0.008, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 7 例异常胎儿母体染色体检查时的血清学 HCG uE3 及抑制素 A 水平 n(%)

| 年龄(岁) | 孕周 | 血清标记物的中位数(MOM) | | | | 四联筛查结果(风险率) | 胎儿染色体 |
|-------|------|----------------|------|------|---------|--------------|-----------|
| | | HCG | AFP | uE3 | 抑制素 A | | |
| 35 | 17+4 | 1.19 | 0.72 | 0.61 | 671.24 | 21-三体(1/11) | 47,XY,+21 |
| 24 | 19+5 | 0.32 | 1.03 | 1.33 | 912.31 | 18-三体(1/24) | 47,XX,+21 |
| 26 | 18+6 | 2.64 | 0.60 | 0.59 | 678.54 | 21-三体(1/67) | 47,XX,+21 |
| 21 | 18+3 | 2.11 | 3.01 | 0.57 | 912.37 | 21-三体(1/11) | 47,XY,+21 |
| 20 | 16+4 | 2.67 | 0.58 | 1.01 | 1563.21 | 21-三体(1/82) | 47,XX,+21 |
| 32 | 17+2 | 3.03 | 0.45 | 0.95 | 678.35 | 21-三体(1/67) | 47,XX,+21 |
| 22 | 17+3 | 4.72 | 0.72 | 1.34 | 1008.56 | 21-三体(1/101) | 47,XY,+21 |

2.3 血清 HCG、uE3 及抑制素 A 的单项及组合筛查效

果比较:经 SURSS 参数重新计算发现,切割值水平(引

自满婷婷:1/100、1/250和1/380)时四联(AFP+uE3+HCG+抑制素A)筛查的假阳性率各3.12%、5.75%和7.68%,较三联筛查低0.85%、2.01%和3.52%。而在切割值相同的前提下,四联筛查的假阳性率均显著低于二联筛查和单项筛查,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 血清HCG uE3及抑制素A的单项及组合筛查假阳性率比较

| 筛查方式 | 切割值 | | |
|------|--|----------------------|-------|
| | 1/100 | 1/250 | 1/380 |
| 四联 | 3.12 | 5.75 | 7.68 |
| 三联 | 3.97 | 7.76 | 11.20 |
| 二联 | 62.85 ^{***} | 44.82 ^{***} | |
| 单项 | HCG=46.17% ^{####} , AFP=20.42% ^{###} , uE3=4.85% ^{##} , 抑制素A=63.88% ^{###} | | |

注:四联筛查=AFP+uE3+HCG+抑制素A,三联筛查=AFP+uE3+HCG,二联筛查=AFP+HCG,二联筛查时的切割值分别取1/100和1/250,而单项筛查时的切割值均取1/100,四联与三联相比,* $P < 0.05$,四联与二联相比,# $P < 0.05$,四联与单项相比,& $P < 0.05$,三联与二联相比,** $P < 0.05$,三联与单项相比,## $P < 0.05$,二联与单项相比,&& $P < 0.05$

2.4 抑制素A与血清HCG、AFP、uE3的相关性:经Pearson分发现,抑制素A与HCG、AFP有相关性,其中胎儿正常孕妇的抑制素A与HCG、AFP呈正相关,而胎儿为唐氏综合症的孕妇的抑制素A与HCG、AFP呈负相关,相关性有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 抑制素A与血清HCG AFP uE3的相关性比较

| 标志物 | 胎儿正常孕妇 | | 胎儿为唐氏综合症的孕妇 | |
|----------|--------|-------|-------------|-------|
| | r | P | r | P |
| 抑制素A与HCG | 0.497 | 0.001 | 5.13 | 0.056 |
| 抑制素A与AFP | 0.221 | 0.003 | -0.501 | 0.090 |
| 抑制素A与uE3 | 0.031 | 0.095 | -0.214 | 0.547 |

3 讨论

绒毛膜促性腺激素(HCG)作为一种糖蛋白,主要由 α 和 β 二聚体分泌(胎盘的滋养层细胞)而来,它的功能较多,如维持月经黄体的寿命时其功能与卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone,FSH)和黄体生成素

(Luteinizing hormone,LH)相近,而在HCG还可吸附于滋养细胞表面而防止母体淋巴细胞攻击胚胎滋养层细胞。而近年来的相关研究也证实^[3],HCG还能与母体甲状腺细胞的促甲状腺素(Thyroid-stimulating hormone,TSH)受体结合而刺激甲状腺活性。甲胎蛋白(AFP)属白蛋白家族,主要由胎儿肝细胞及卵黄囊合成。作为一种糖蛋白,它在胎儿的血液循环中的浓度较高,但当其出生后,AFP则会逐渐下降并被白蛋白所替代。它的生理功能较多,如运输功能、调节功能等,在多种疾病中均呈高表达。雌三醇(Estriol,E3)是雌二醇和雌酮的代谢产物,它在非妊娠期时的含量极低,在胎儿宫内发育过程中有较好的调节作用。未结合雌三醇(Unconjugated estriol,uE3)作为E3的一种常见状态之一,同样在孕妇妊娠过程发挥着重要作用,其合成途径主要为胎盘及胎儿肾上腺、肝脏,而uE3减少时,则可证明前体硫酸脱氢表雄酮合成减少,是判定胎儿肾上腺皮质发育不良及其他疾病的重要指标之一^[4]。抑制素A主要由卵巢和胎盘分泌而来,属异二聚体糖蛋白范畴。在妊娠早期,其来源则主要由卵巢黄体所提供,当至妊娠中晚期时,大量的抑制素则由胎盘分泌而来。

既往实验表明^[5],当以上这些蛋白或激素逐渐进入妊娠期母体的外周血中时,则会逐渐参与胎儿与母体的活动而反映出胎儿与其相关体征,这对判定胎儿是否患有疾病有十分重要的参考价值,从而降低出生缺陷。但是,因为AFP、HCG、uE3及抑制素A会随着孕妇年龄、孕周的变化而改变,所以引入中位数(MOM)倍数这一标化方法,对提升妊娠期血清筛查效能无疑具有举足轻重的意义。研究表明^[6],采用MOM可以很好的消除各种不利因素对AFP、HCG、uE3及抑制素A值的影响,使计算指标更加符合正态。本文中的羊水穿刺胎儿染色体检测时发现,在其纳入的201例受试者中有7例(3.48%)染色体异常,其中孕母血清学MOM值 ≥ 1 项异常者5例(有1例出现孕妇属高龄范畴,但其血清指标MOM值在正常范围之内,异常率14.29%(1/7)较高),提示染色体异常在血清指标MOM值正常状态下也可发生,故为了获取更准确的判断结果,还必须在此基础上加入其它的指标才行。同时在本研究中也发现,有1.32%(2/151)的MOM值正常者胎儿有染色体异常现象,较MOM值异常的胎儿染色体异常发病率10.00%(5/50)相对偏低,两者相比差异显著($\chi^2 = 7.055, P = 0.008, P < 0.05$)。另外,在本文中我们还发现,在其染色体异常的7例胎儿中,有1例筛查显示21-三体风险(1/82),有1例筛查显示21-三

体(1/101),两者各为染色体47,XX,+21和47,XY,+21,上述两位染色体异常的胎儿其母体年龄各为20岁和22岁。证明单纯将年龄作为羊水穿刺指证依旧可能存在染色体漏诊的现象,故将MOM值作为判定唐氏综合征的有效指标之一是有迹可循的。

本文中的SURSS计算发现,切割值水平(1/100、1/250和1/380)不同时,四联(AFP+uE3+HCG+抑制素A)筛查的假阳性率各3.12%、5.75%和7.68%,较三联筛查低0.85%、2.01%和3.52%。而在切割值相同时,四联筛查的假阳性率均显著低于三联筛查和单项筛查($P<0.05$),说明四联筛查的有效性与传统三联(AFP+uE3+HCG)、二联(AFP+HCG)及单项筛查相比均更高。当然在相关学者的研究结果证实,通过母体AFP、HCG、uE3的检测来预测胎儿21-三体,18-三体及开放性神经管缺陷的发生几率已被证明是确实有效的,同时这在本文中的21-三体和18-三体中也证实母体AFP、HCG、uE3检测同样有效,只是上述几项血清指标对胎儿其他畸形是否也有预测价值仍有待更深层次的研究佐证。另外,国外某些研究结果也证实^[5],当胎儿的染色体异常(非整倍体)时,如三体、Turner,s综合征等状态时,其胎儿生长受限等情况下的AFP下降。另外,在本文Pearson分析发现,抑制素A与HCG、AFP有相关性,其中胎儿正常孕妇的抑制素A与HCG、AFP呈正相关,而胎儿为唐氏综合征的孕妇的抑制素A与HCG、AFP呈负相关,差异显著($P<0.05$)。这可能与妊娠期间母体血清中HCG、AFP和抑制素A均主要来源于胎盘合体滋养层细胞(AFP主要来源于胎儿肝细胞及卵黄囊^[6],而HCG主要来源于胎盘绒毛膜的合体滋养层),而在循环中存在的HCG、AFP在一定程度上与刺激抑制素A的产生有关,但HCG、AFP及抑制素A的相互作用机制到底如何仍有待更多的研究佐证。

综上所述,在唐氏综合征的孕中期筛查过程中科学、合理的予以HCG+AFP+uE3+抑制素A四联筛查的有效性更高,有良好的临床应用与推广价值。但单就本文研究情况而言,由于其研究时间不长,样本筛选较

少等因素的影响,仍旧存在局限性。但值得肯定的是,本文对发掘孕中期唐筛血清学指标异常背后的其它意义还是有价值的。

【参考文献】

- [1] 邹彦,陈璐,夏隽.初产妇BMI、AFP、 β -HCG、uE3水平与妊娠结局的相关性分析[J].中国实用医刊,2018,45(7):96-99.
- [2] Zhang X, Wang W, He F, et al. Proficiency testing of maternal serum prenatal screening in second trimester in China, 2015[J]. Biochemia Medica, 2017, 27(1):114-121.
- [3] 万晓华,文江平,宋新.7647名正常单胎妊娠孕中期孕妇AFP和 β -hCG及uE3水平分析[J].中华检验医学杂志,2013,36(7):3014-3017.
- [4] Allred S K, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening[J]. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2017, 3(3): CD012600.
- [5] 孟繁琪.孕早期超声、甲胎蛋白、游离绒毛膜促性腺激素及游离雌三醇联合应用检测唐氏儿准确性评估[J].中国医师进修杂志,2018,41(4):347-349.
- [6] 李玉琴,郭红.联合检测PAPP-A、AFP和uE3对孕早中期子痫前期的预测价值[J].中国妇幼保健研究,2017,28(12):1574-1576.
- [7] 张敏,段爱雄,江启安.血管内皮抑制素联合培美曲塞及顺铂对晚期肺癌患者相关肿瘤因子水平的影响[J].海南医学院学报,2017,23(20):2846-2849.
- [8] Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, et al. Second trimester screening for down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A[J]. Clin Endocrinol, 2016, 44(22):17-21.
- [9] Maymon R, Howard Cuckle, Arie Herman. Maternal serum inhibin levels in twin and singleton pregnancies conceived by assisted reproduction [J]. Human Reproduction, 2016, 21(22):1305-1308.
- [10] 李霞.妊娠中期AFP、Free β -HCG、uE3联检对胎儿唐氏综合征筛查的影响分析[J].中国优生与遗传杂志,2015,32(5):56-57.

欢 迎 投 稿 欢 迎 指 正