

2015年全国中孕期母血清 产前筛查相关指标的调查与分析*

何法霖, 王 薇, 钟 堃, 袁 帅, 王治国

(北京医院 国家老年医学中心 卫生部临床检验中心/北京市临床检验工程技术研究中心, 北京 100730)

摘要:目的 调查全国477家产前筛查实验室半年的数据,分析产前筛查现状,为质量控制提供建议。方法 要求参加2015年全国中孕期母血清产前筛查室间质量评价计划的实验室回报目前使用的风险软件名称,阳性截断值,每月的标本数量,AFP, HCG, β -HCG, free β -HCG, uE3项目MOM中位数(mMOM),每个月筛查21-三体,18-三体和神经管缺陷的阳性率,并对各个指标进行统计分析。结果 ①筛查方案多样:73.48%(133/181)实验室使用二联筛查,24.31%(44/181)实验室使用三联筛查,2.21%(4/181)实验室使用四联筛查。②风险软件情况:350家实验室没有修改过风险软件参数,89家实验室参数是由厂家修改,24家实验室参数由该实验室修改。③21-三体,18-三体和神经管缺陷截断值使用不一致:59.91%(275/459)实验室21-三体风险截断值为1/270,66.22%(296/447)实验室18-三体风险截断值为1/350。96.52%(361/374)实验室神经管缺陷MOM截断值分布在2~2.5。④各指标mMOM的情况:AFP, HCG, β -HCG, free β -HCG, uE3 mMOM 6个月都在0.90~1.10内的百分数分别为46.69%(155/332),20.0%(4/20),29.17%(28/96),15.66%(31/198)和4.82%(11/228),6个月都在0.95~1.05范围内的百分数分别为14.16%(47/332),0%(0/20),4.17%(4/96),12.63%(25/198)和4.82%(11/228)。⑤阳性率情况:21-三体阳性率最高,其次为神经管缺陷阳性率,最少的为18-三体阳性率。各实验室21-三体各月之间的阳性率变化差异不一致。结论 目前产前筛查实验室筛查方案多样、技术平台不一、重要的参数选择随意、质量控制良莠不齐,单一使用某一个质量指标进行评判很难发现实验室问题,使用多个质量指标进行产前筛查实验室的质量控制是一种适合国情且行之有效的方法。

关键词: 产前筛查; 质量控制; 中位数倍数

中图分类号: R714.7; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)01-154-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.043

Survey and Analysis for Maternal Serum Marker of Prenatal Screening in Second Trimester in 2015

HE Fa-lin, WANG Wei, ZHONG Kun, YUAN Shuai, WANG Zhi-guo

(National Center for Clinical Laboratories/Beijing Engineering Research Center for
Clinical Laboratory, Beijing Hospital, National Center for Gerontology, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To investigate the dates of 477 Chinese prenatal screening centers for previous half year analyse prenatal screening status and provide recommendations for quality control. **Methods** All China prenatal screening centers were sent the data via the National Quality Assessment Scheme. This covered the software used, the risk cut-offs, monthly sample throughput, monthly median MoM of AFP, hCG, β -HCG, free β -HCG and uE3, monthly screening positive rate for trisomy 21, trisomy 18 and Open Neural Tube Defect. **Results** Screening protocol were versatile, with 73.48% (133/181) used two-marker model, 24.31% (44/181) used three-marker model and 2.21% used four-marker model. About the software used, 350 laboratories never updated the screening parameters, 89 laboratories had updated their median or parameter by manufacturers, 24 laboratories had updated the parameters by themselves. Cut-offs differed between laboratories. 59.91% (275/459) used 1/270 as their cutoffs for trisomy 21. 66.22% (296/447) used 1/350 as their cutoff for trisomy 18 and 96.52% (361/374) used cutoffs between 2.0~2.5 MOM for ONTD. Results of monthly median MOM: the percentage of laboratories that all six monthly median MOM within the target of 0.90~1.10 was 46.69% (155/332) for AFP, 20.0% (4/20) for hCG, 29.17% (28/96) for β -HCG, 15.66% (31/198) for free β -HCG and 4.82% (11/228) for uE3. The percentage of laboratories that all six monthly median MOM within the target of 0.95~1.05 was 14.16% (47/332) for AFP, 0% (0/20) for hCG, 4.17% (4/96) for β -HCG, 12.63% (25/198) for free β -HCG and 4.82% (11/228) for uE3. About screening positive rate, there were difference of trisomy 21 positive rate in the same laboratory within the six month. **Conclusion** There were variations types of screening protocol, different kinds of soft platform, randomness of choice or update of medians or other important parameters and great difference in awareness of quality control. It would be taken effective and practical quality control measures to help laboratories improve quality control.

* 作者简介: 何法霖(1981-),女,硕士,助理研究员,从事实验室质量控制与管理, Tel: 18611385201, E-mail: hefalin@126.com。
通讯作者: 王治国(1964-),男,教授,硕士生导师,研究方向: 实验室质量控制与管理, Tel: 010-58115055, E-mail: zgwang@ncl.org.cn。

Keywords: prenatal screening; quality control; MOM

20 世纪 90 年代引进国外数据库开始产前筛查以来^[1],发展的速度很快,各省(自治区)、市相继开展了中孕期母血清的产前筛查。在过去 20 多年中,筛查的指标从经典的二联筛查发展到多指标联合筛查,例如增加游离雌三醇(uE3)、抑制素 A(InhA)的检测,能在维持假阳性率不变的基础上,提高约 10% 的检出率,近年又发展了早孕期筛查及早、中孕期联合筛查等策略。资料显示,产前筛查降低了中国唐氏患儿的出生率,减轻了家庭、国家负担,提高了人口素质^[2]。

随着技术的普及、推广和应用,管理者发现对于不同的筛查机构来说,同样体系的筛查效率(主要由检出率和假阳性率来代表)常常有很大的不同。大家逐步认识到,母血清标志物产前筛查不像一般生化指标,而是一项涉及门诊咨询、实验室管理、数据分析及结果随访等多个环节,以及妇产科医生、实验室人员、护士及标本转运人员等多种医疗技术人员参与的系统工程。筛查的最终效果在很大程度上取决于这个综合体系的运转情况和各个环节的工作质量^[3]。本研究通过调查全国 477 家产前筛查实验室半年的数据,分析目前我国产前筛查实验室的现状。

1 材料与方法

1.1 研究对象 卫生部临床检验中心要求参加 2015 年全国中孕期母血清产前筛查室间质量评价计划的实验室回报使用的风险软件、阳性截断值、每月的标本数量,AFP, HCG, β -HCG, free β -HCG, uE3 项目 MOM 中位数(mMOM)、每月筛查 21-三体、18-三体和神经管缺陷的阳性率。

1.2 统计学分析 参加此次调查的实验室共 477 家。剔除未填报检测系统的数据和各组明显填报错误的的数据,使用 Microsoft Excel 2007 软件按照不同厂家进行分析(检测系统小于 10 家的实验室不参与统计),使用 Minitab16.0 软件进行统计描述。

2 结果

2.1 实验室筛查方案分析 73.48%(133/181)实验室使用二联筛查(AFP + β hCG/hCG/free β hCG),24.31%(44/181)的实验室使用三联筛查(AFP + uE3 + β hCG/free β hCG),2.21%(4/181)的实验室使用四联筛查(AFP + uE3 + β hCG + InhA),各检测系统配套软件及筛查方案统计见表 1。其中 PE 系统 35.91%(65/181)实验室使用 AFP+free β hCG 筛查,64.09%(116/181)实验室使用 AFP + uE3 + free β hCG 筛查,Beckman 系统 13.95%(18/129)实验室使用 AFP + β hCG,82.95%(107/129)实验室使用 AFP + uE3 + β hCG。

2.2 修改过风险软件参数情况 350 家实验室没有修改过风险软件参数,89 家实验室参数是由厂家修改,47.19%(42/89)实验室月平均样本量在 500 以上,其中 14 家月平均样本量在 1 000 以上。24 家实验室参数由本实验室修改,79.17%(19/24)实验室平均月样本量在 500 以上,其中 12 家实验室月样本量在 1 000 以上。还有少部分实验室不知道谁修改参数(14/477),35.71%(5/14)实验室平均样本量在 500 以上,其中 1 家实验室月平均样本量在 1 000 以上。具体的比例见图 1。

表 1 各检测系统配套软件及筛查方案

检测系统	数量	软件名称	筛查方案
PE	181	lifecyle4.0	AFP+free β hCG/AFP+uE3+free β hCG
		lifecyle3.2	
		lifecyle3.0	
		2T-risk	
Beckman	129	上海腾程	AFP+ β hCG/AFP+uE3+ β hCG/AFP+uE3+ β hCG+InhA
DPC	36	Prisca	AFP+uE3+hCG
Roche	29	艾博罗	AFP+ β hCG
Abbott	6	艾博罗	AFP+ β hCG
广州达瑞	16	达瑞	AFP+uE3+free β hCG
广州丰华	52	PRSoft	AFP+uE3+free β hCG
其他	28	其他	AFP+hCG/AFP+ β hCG/AFP+uE3+hCG/AFP+uE3+free β hCG

2.3 截断值情况 21-三体风险截断值:实验室使用截断值为 1/270 占 59.91%(275/459),8.50%(39/459)实验室的截断值大于 1/270,31.59%(145/459)实验室的截断值小于 1/270。18-三体风

险截断值:实验室截断值使用 1/350 占 66.22%(296/447),截断值大于 1/350 的实验室占 28.41%(127/447),截断值小于 1/350 的实验室占 5.37%(24/447)。神经管缺陷 MOM 截断值

96.52%(361/374)分布在2~2.5, MOM 截断值为3的实验室占1.60%(6/374)。

2.4 各指标 mMOM 的情况 回报 AFP, HCG, β -HCG, free β -HCG, uE3 项目的实验室数量分别为 332, 20, 96, 198 和 228 家。AFP, HCG, β -HCG, free β -HCG, uE3mMOM 6 个月都在 0.90~1.10 内的百分数分别为 46.69% (155/332), 20.0%(4/20), 29.17%(28/96), 15.66%(31/198) 和 4.82%(11/228), 6 个月都在 0.95~1.05 范围内的百分数分别为 14.16%(47/332), 0%(0/20), 4.17%(4/96), 12.63%(25/198) 和 4.82%(11/228)。实验室在 0.90~1.10 和 0.95~1.05 具体数量见图 1。

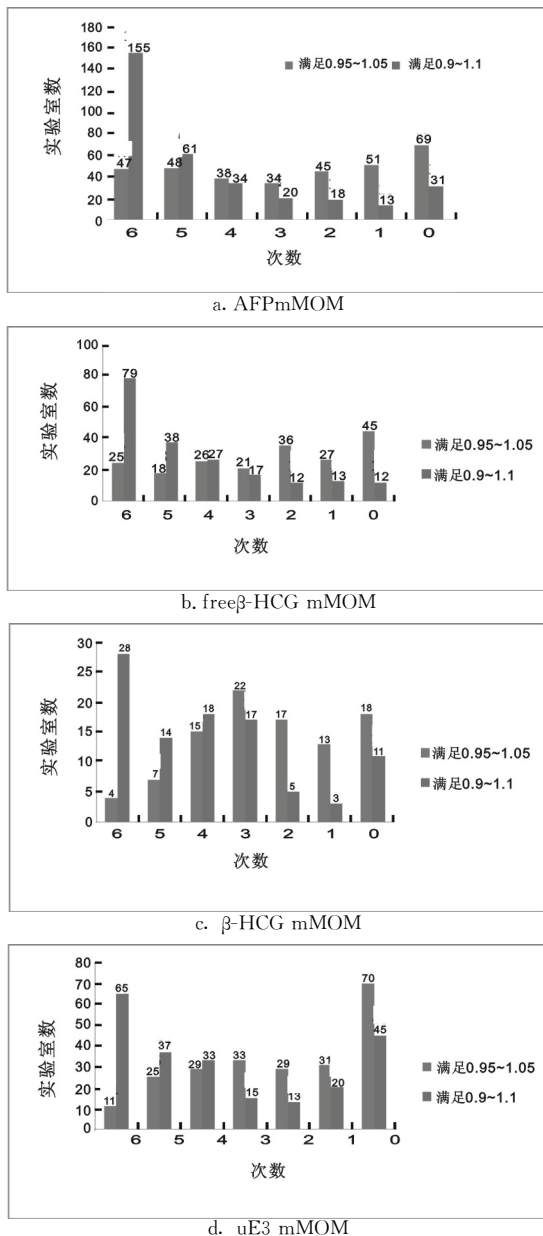


图1 各项目 mMOM

2.5 阳性率的情况 各实验室半年筛查出 21-三

体、18-三体、神经管缺陷月平均阳性率分布见图 2。其中 21-三体阳性率最高,其次为神经管缺陷阳性率,最少的为 18-三体阳性率。各实验室 21-三体各月之间的阳性率变化差异不一致,其中 24.80% (62/250)家实验室各月 21 三体阳性率基本一致,6 个月阳性率的标准差 (s) 分布在 0.04~0.50, 21.20%(53/250)家实验室 6 个月 21-三体阳性率差异较小,6 个月数据的标准差分布在 0.60~1.00, 54.80%(137/250)家实验室 6 个月 21-三体阳性率差异很大,6 个月标准差分布在 1.00~7.79。

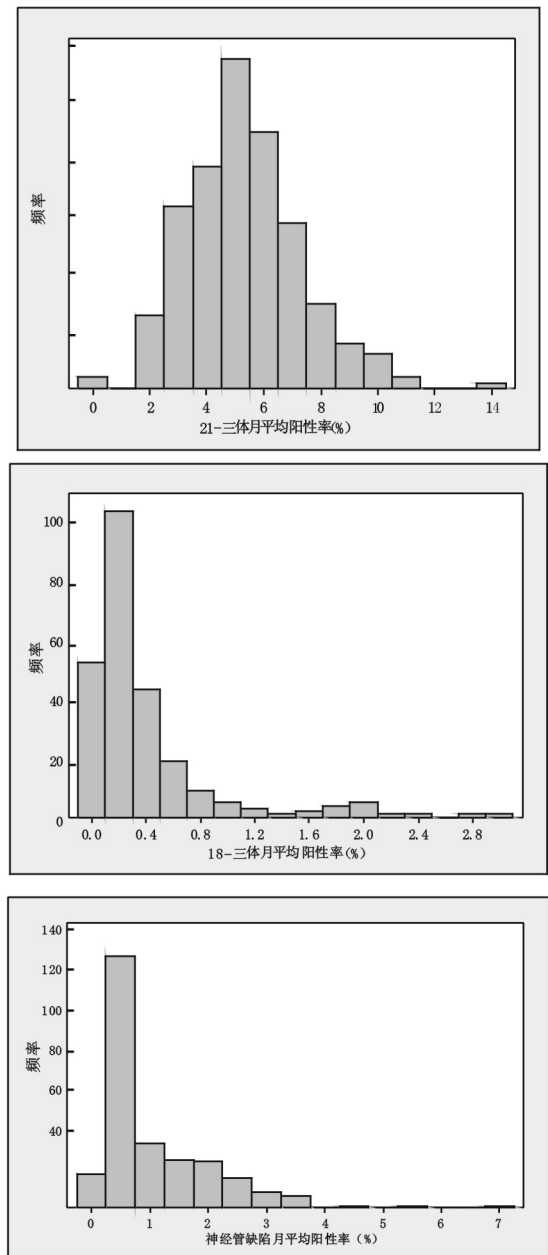


图2 21-三体、18-三体、神经管缺陷月平均阳性率频数直方图

3 讨论 本次调查了全国 447 家开展中孕期产前筛查的实验室,涉及 30 个省、

(下转 164 页)

(上接 156 页)覆盖三级综合/专科、二级综合/专科医院产前筛查实验室,较能反映 2015 年我国产前筛查实验室质量控制的现状。目前全国的唐氏综合征产前筛查工作存在筛查方案多样、技术平台不一、重要的参数选择随意、各指标 mMOM 值变化幅度大、筛查效率良莠不齐等问题。

产前筛查整个过程的诸多环节都会最终影响到筛查的准确性,其中一个有效的指标是 mMOM 值,它能最先反映我们的检测系统是否处于一个稳定状态^[4,5]。mMOM 值指一段时间内(月)该指标的所有检测者 MOM 值的中位数。监测 mMOM 值是否长期稳定在 0.95~1.05 之间是实验室调整风险参数和评判修正效果的重要依据。筛查的阳性率同样是重要监测的手段。一般而言在一个特定的筛查方案中,如果孕妇群年龄变化不大,唐氏儿的发现率一般应该在一个明确的范围内。如果发现率显著降低,或假阳性明显偏高,意味着筛查质量管理出现偏差^[6]。本次调查,54.80%家实验室 6 个月 21-三体阳性率的标准差分布在 1.00~7.79,而这些实验室月平均样本量小于 300,且 90%未修改过风险参数,说明这些实验室风险参数可能存在问题或者截断值设置不当。

没有质量控制的服务比完全没有服务更危险,对于一个具体的临床产前筛查中心来说,定期评估本单位的临床筛查结果,将有助于不断提升产前筛查水平。英国 2002 年在产前筛查实验室检查中发现各实验室对产前筛查的风险评估存在差异,可能是风险计算过程导致。2004 年启动了 DQASS 计划,要求实验室提供 6 个月的数据,并对其进行分析,帮助实验室发现问题。我国于 2003 年开展中孕期母血清产前筛查室间质量评价计划,通过发放不同浓度的质控品发现实验室间的检测差异,但由于我国产前筛查起步较晚,实验室数量多、技术水平存在地区差异、筛查方案多样性等方面无疑增加质量控制的难度,单一使用某一个质量指标进行评判很难发现实验室问题,而全部照搬国外经验并非适宜。在这种情况下,使用多种质量指标进行产前筛查实验室的质量控制可能是一种适合国情且行之有效的办法。

参考文献:

- [1] 吕时铭. 选择适合我国现状的唐氏综合征产前筛查和诊断模式[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(5): 413-417.
Lü SM. Pattern of prenatal screening and diagnosis for Down syndrome suitable to current state in China [J]. Journal Diagnostics Concepts and Practice, 2010, 9(5): 413-417.
- [2] 吕时铭, 沈凤贤. 产前筛查与诊断的质量控制与热点问题[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(1): 1-5.
Lü SM, Shen FX. Quality control and hot issues of maternal serum prenatal screening in China [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2013, 36(1): 1-5.
- [3] 胡娅莉. 再论产前筛查质量控制的重要性[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(2): 68-69.
Hu YL. Prenatal screening bad quality control is worse than nothing [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2011, 14(2): 68-69.
- [4] 蒋宇林, 刘俊涛, 边旭明. 唐氏综合征产前筛查指标中位数倍数中位数的监测和质量评级方法[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(2): 84-86.
Jiang YL, Liu JT, Bian XM. The application instance of monitoring and audit of median values of MOM in prenatal screening of Down's Syndrome [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(2): 84-86.
- [5] Nix B, Wright D, Baker A. The impact of bias in M-OM values on patient risk and screening performance for Down syndrome [J]. Prenat Diagn, 2007, 27(9): 840-845.
- [6] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down's syndrome [J]. Journal of Medical Screening, 1997(4): 181.
- [7] 何法霖, 王 薇, 钟 堃, 等. 2004 至 2013 年全国中孕期母血清产前筛查室间质量评价[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 270-275.
He FL, Wang W, Zhong K, et al. External quality assessment of maternal serum prenatal screening in second trimester during 2004~2013 in China [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(4): 270-275.