

广东省中山地区孕中期产前筛查 血清标志物中位数方程的建立*

梁培松, 王结珍, 王伟佳, 陈康, 卢建强

(中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨中山地区孕中期产前筛查血清标志物中位数方程的建立。方法 采用德国 SIEMENS 公司生产的 IMMULITE2000 全自动化学发光免疫分析系统对 11 779 例 105~146 孕天妇女进行甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素、游离雌三醇(AFP, HCG, uE3)浓度检测;采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,采用 spearman 相关分析法分析孕龄、体重及年龄与 AFP, HCG 和 uE3 浓度的相关性;采用加权回归分析法,构建中山地区血清标志物中位数曲线方程及体重校正曲线方程;采用配对 *t* 检验进行中山地区数据与 Prisca4 风险评估软件内置数据进行比较。结果 体重与 AFP, HCG, uE3 呈低度相关;孕龄与 AFP/HCG/uE3 呈中度相关;中山地区的 AFP, HCG, uE3 浓度中位数与软件内置数据差异有统计学意义;中山地区的 AFP-MOM, HCG-MOM 和 uE3-MOM 体重校正中位数与软件内置数据差异有统计学意义;中山地区人群模型所得 AFP-mMOM, HCG-mMOM 和 uE3-mMOM 值更接近 1。结论 建立中山地区孕中期孕妇的血清标志物中位数方程及体重校正方程是产前筛查实验室质量控制的保证,势在必行。

关键词:孕中期;产前筛查;甲胎蛋白;人绒毛膜促性腺激素;游离雌三醇;中位数

中图分类号:R715.3;R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)05-046-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.013

Establishment of the Median Equation of Prenatal Screening Serum Marker of the Second Trimester in Zhongshan of Guangdong Province

LIANG Pei-song, WANG Jie-zhen, WANG Wei-jia, CHEN Kang, LU Jiang-qiang

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Sun Yat-sen Hospital
of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhongshan 528403, China)

Abstract: **Objective** To study and establish the median equation of prenatal screening serum marker of the second trimester in Zhongshan region. **Methods** Used IMMULITE2000 automatic chemiluminescence immunoassay system to detect the concentration of alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol 3 (AFP, HCG, uE3) of 11 779 cases women with pregnant 105~146 days. Used SPSS19.0 software to analyze all the data. Used the spearman correlation analysis to analyze the correlation of age, weight and gestational age with the concentration of AFP, HCG and uE3. Using the weighted regression analysis method to establish the serum marker median equation and the weight calibration equation of Zhongshan, and using paired *t* test to compare the data of Zhongshan with the built-in data of the Prisca4 risk evaluation's software. **Results** Weight and AFP, HCG and uE3 concentration were appeared low correlation. Gestational age and AFP, HCG and uE3 were appeared moderate correlation. The difference of the median of AFP, HCG, uE3 concentration of Zhongshan and the software built-in data was statistically significant. The difference of the weight corrected median of AFP-MOM, HCG-MOM and u3-MOM of Zhongshan and the software built-in data was statistically significant. The AFP-mMOM, HCG-mMOM and uE3-mMOM of the crowd model in Zhongshan were closer to 1. **Conclusion** To establish the median equation and the weight correction equation of the prenatal screening serum marker of the second trimester pregnant women in Zhongshan region is the guarantee of prenatal screening laboratory quality control and imperative.

Keywords: second trimester; prenatal screening; alpha-fetoprotein; human chorionic gonadotropin; unconjugated estriol 3; median

染色体异常是人类常见的重大出生缺陷,其中以唐氏综合征(又名 21-三体综合征)最为常见,其出生率约占新生儿的 1/600~1/800^[1]。不仅会给社会、家庭带来沉重的经济负担,还会严重影响到我国的出生人口素质。现今,进行产前筛查和产前

诊断是防止染色体异常患儿出生最有效的手段^[2]。而产前血清标志物的检测及产前筛查风险评估是最为常用的产前筛查和产前诊断手段,但不同的实验室条件,不同的人群特征都有可能产生导致产前筛查血清标志物中位数的差异,最终导致孕妇血清标志

* 基金项目:2017 年度中山市社会公益科技研究项目(2017B1024)。

作者简介:梁培松(1976—),男,本科,副主任技师,主要从事临床检验免疫学工作和研究, E-mail: mark113388@163.com。

通讯作者:王伟佳,男,主任技师,博士后,硕士研究生导师, E-mail: xuelangchichao@163.com。

物中位数倍数(multiple of median, MOM)以及产前筛查风险评估结果的改变。各地区各实验室应建立自己的血清标志物中位数方程,以提高筛查效率^[3~5]。本研究拟对11 779例孕中期孕妇筛查数据进行分析,建立本地区孕中期产期筛查血清标志物中位数方程及体重校正方程,并研究其与各影响因素的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2015~2017年临床信息及标本采集均来自中山市各医院产前检查孕妇,纳入标准:①对本研究患者知情同意;②超声影像学检查确定孕龄在105~146天内,单胎,并排除异常胎儿;③排除染色体异常生育史、死胎妊娠史孕妇;④孕妇年龄<35岁;⑤孕妇均追踪随访至确认产下健康婴儿。共纳入11 779例孕中期妇女,孕妇年龄 26 ± 3.86 岁,体重为 53 ± 8.29 kg。

1.2 试剂和仪器 采用德国SIEMENS公司生产的IMMULITE2000全自动化学发光免疫分析系统进行甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)和游离雌三醇(unconjugated estriol 3, uE3)的检测;所需试剂盒为德国SIEMENS公司的配套试剂;本实验室已经通过了ISO15189认证,所有操作均严格按照本实验室操作规程要求执行。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:标本采集前由护士与孕妇核对填写的产前筛查申请单上的信息,包括姓名、出生日期、末次月经、体重、采样日期等,孕龄的确定:月经规律者以末次月经推算,不规律者以双顶径(BPD)测量值为准。空腹采集孕妇非抗凝血3 ml,静止1 h,3 000 r/min离心分离血清,24 h内完成标本检测,检测完毕后 -70°C 保存3年。

1.3.2 结果分析:本实验室采用Prisca4软件进行产前筛查风险评估,21-三体综合征截断值为1/270,18-三体综合征截断值为1/350,开放性神经管缺陷截断值为2.5MOM。

1.4 统计学分析 使用SPSS 19.0软件进行数据的统计分析,采用spearman相关分析法分析孕龄、体重及年龄与AFP、HCG和uE3浓度的相关性;采用百分位数法确定中位数值;通过加权回归分析法,拟合不同曲线方程模型(指数、抛物线、对数、幂、线性、倒数曲线模型),建立最佳曲线模型;本地化数据与软件内置数据进行比较采用配对t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕龄、体重及年龄与AFP、HCG、uE3浓度的

相关性分析 孕龄与AFP、HCG和uE3中度相关(AFP: $r=0.545$, $P=0.000$; HCG: $r=-0.515$, $P=0.000$; uE3: $r=0.761$, $P=0.00$);体重与AFP、HCG和uE3低度相关(AFP: $r=-0.373$, $P=0.000$; HCG: $r=-0.316$, $P=0.000$; uE3: $r=-0.206$, $P=0.00$);年龄与AFP、HCG和uE3相关性极低,基本不相关(AFP: $r=-0.050$, $P=0.000$; HCG: $r=-0.044$, $P=0.000$; uE3: $r=-0.103$, $P=0.134$)。

2.2 建立中山地区AFP、HCG和uE3浓度中位数方程 检测本地孕妇AFP、HCG和uE3浓度值,并通过百分位数法找出不同孕龄的原始AFP、HCG和uE3浓度中位数,通过加权回归分析法拟合曲线模型,分别计算各自的校正决定系数,从中选择最佳拟合曲线方程,见表1;并计算出相应的105~146孕天的本地AFP、HCG和uE3浓度中位数,本地不同孕龄AFP、HCG和uE3浓度中位数与软件内置数据比较差异有统计学意义(AFP: $T=17.042$, $P=0.000$; HCG: $T=2.217$, $P=0.032$; uE3: $T=2.444$, $P=0.019$)。

表1 最佳AFP、HCG、uE3浓度中位数曲线拟合方程

项目	曲线模型	曲线方程	决定系数
AFP	指数曲线	$Y=4.222\ 9e^{0.020\ 8X}$	0.983
HCG	抛物线	$Y=12.613X^2-3\ 659.5X+279\ 801$	0.976
uE3	抛物线	$Y=0.000\ 25X^2-0.026\ 64X+0.477\ 87$	0.993

2.3 建立中山地区AFP-MOM、HCG-MOM和uE3-MOM体重校正曲线方程 将本地孕妇AFP、HCG和uE3浓度换算成MOM值,并通过百分位数法找出各体重相应中位数,通过加权回归分析法拟合不同曲线模型,决定系数最大者即为最佳的体重校正曲线方程,具体见表2;通过校正方程计算出本地AFP-MOM、HCG-MOM和uE3-MOM相应的35 kg~120 kg体重校正中位数。本地AFP-MOM、HCG-MOM和uE3-MOM的不同体重校正中位数与软件内置数据比较差异有统计学意义(AFP-MOM: $T=-3.907$, $P=0.000$; HCG: $T=-312.784$, $P=0.000$; uE3: $T=9.915$, $P=0.000$)。

表2 体重校正最佳拟合曲线模型

项目	曲线模型	相关系数	最佳拟合曲线方程
AFP-MOM	倒数曲线	0.983	$Y=0.160+44.015/\text{体重}$
HCG-MOM	倒数曲线	0.980	$Y=0.373+32.436/\text{体重}$
uE3-MOM	倒数曲线	0.967	$Y=0.568+23.793/\text{体重}$

2.4 中山地区人群模型所得 AFP-mMOM, HCG-mMOM 和 uE3-mMOM 值与软件内置数据所得比较 分析 2015~2017 年于我院进行孕中期产前筛查的结果,中山地区人群模型所得 AFP-mMOM, HCG-mMOM 和 uE3-mMOM 值分别为:1.00, 1.00 和 0.99;软件内置数据所得 AFP-mMOM, HCG-mMOM 和 uE3-mMOM 值分别为:1.07, 0.92 和 1.04。

3 讨论 本研究通过分析年龄、体重和孕龄与血清标志物浓度之间的相关性,发现年龄与 AFP, HCG 和 uE3 相关程度弱,基本不相关;体重与 AFP, HCG 和 uE3 呈低度相关;孕龄与 AFP, HCG 和 uE3 呈中度相关,较龙耀等^[4]人研究的结果不同,可能因人群、检测方法不同导致。从研究结果表明,在小于 35 岁的孕妇内部可以忽略年龄对三种血清标志物的影响,而体重和孕龄与三种血清标志物浓度呈现出低到中度的相关性,因此进行标准化后除去体重和孕龄的影响,更易于检查结果的评估分析。

目前研究发现,产前筛查血清标志物结果的高低不仅与胎儿染色体异常有关,而且与胎儿特纳综合征不良产科结果^[6]、孕妇子痫前期的预测^[7]、新生儿高胆红素血症的预测^[8]等也有一定的相关性。但血清标志物浓度的高低不仅受孕妇体重和孕龄的影响,而且受不同的实验室条件、不同人群特征和仪器试剂等的影响^[9~11]。据何法霖等^[12]人调查分析显示,2015 年全国 477 家孕中期产前筛查实验室中竟有 350 家实验室未建立修改过产前筛查风险评估软件参数,严重影响了产前筛查的质量。本研究通过对 11 779 例孕中期妇女三种血清标志物检测结果的回顾分析,计算出了本地区 105~146 孕天的原始血清标志物中位数,并建立了本地区最佳的孕中期血清标志物浓度中位数方程。本地区不同孕龄的 AFP, HCG 和 uE3 浓度中位数与软件内置数据比较差异有统计学意义。在血清标志物浓度中位数数据库建立的基础上进行体重校正,建立本地区本实验室的 AFP-MOM, HCG-MOM 和 uE3-MOM 体重校正方程,本地区不同体重 AFP-MOM, HCG-MOM 和 uE3-MOM 中位数与软件内置数据比较差异也有统计学意义。

分析表明,软件内置中位数存在一定的偏差,应建立本地区,本实验室的 AFP, HCG 和 uE3 浓度中位数方程及体重校正方程。

中位数倍数值中位数 (median MOM, mMOM) 是指一段时间内筛查指标的所有检测样本 MOM 值的中位数。长期监测其数值的稳定性可以作为实验室一个重要而又有效的全面产前筛

查质量控制手段。一个理想的稳定的指标应该稳定在 0.95~1.05 范围内^[13]。通过分析 2015~2017 年所有孕妇 MOM 值,发现内置软件所得的孕妇 AFP-mMOM 偏离了 1.05 的高限及 0.95 的低限,而运用新的数据库所得的 AFP-mMOM, HCG-mMOM 和 uE3-mMOM 值分别为 1.00, 1.00 和 0.99,结果更接近 1.00。分析说明本地区所得的数据更能实现 0.95~1.00 的长期稳定。

综上所述,建立符合中山地区的孕中期妇女产前筛查标志物中位数方程及其体重校正方程是产前筛查实验室质量控制的保证,势在必行。

参考文献:

- [1] 郭玲仟,张 学. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:97-105.
Wu LQ, Zhang X. Medical Genetics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016:97-105.
- [2] Duan Y, Li Y, Xue Q. Serological prenatal screening and diagnosis for Down's syndrome[J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2014(41)5: 572-574.
- [3] 姜淑芳,符玉荣,马 莹,等. 9 033 例孕中期血清学筛查唐氏综合征模拟调整结果分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(4): 342-346.
Jiang SF, Fu YR, Ma Y, et al. Simulati analysis of 9 033 cases of secnd trimester maternal serum screening for Down's syndrome[J]. Medical Journal of Chinese PLA, 2017, 42(4): 342-346.
- [4] 龙 耀,刘艳秋,马鹏鹏,等. 江西省中北部地区孕中期唐氏综合征筛查血清标志物中位数的构建[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(7): 831-835.
Long Y, Liu YQ, Ma PP, et al. Establishment of medians for maternal serum markers in Down's syndrome screening during the second trimester of pregnancy in north-central region of Jiangxi province[J]. Journal of Central South University(Medical Scienc), 2017, 42(7): 831-835.
- [5] 苏 立,倪 敏,赵德华,等. 河南地区孕中期唐氏综合征筛查人群中位数研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1576-1578.
Su L, Ni M, Zhao DH, et al. Study on the median number of Down's syndrome screening population in Henan Province[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(8): 1576-1578.
- [6] Alvarez-Nava F, Soto M, Lanes R, et al. Elevated second-trimester maternal serum β -human chorionic gonadotropin and amniotic fluid alpha-fetoprotein as indicators of adverse obstetric outcomes in fetal Turner syndrome[J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015, 41(12): 1891-1898.
- [7] Gu W, Lin J, Hou Y. The value of maternal first and

- second trimester serum data of β -hCG, PAPP-A, AFP and uE3 in the prediction of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(2): 101-107.
- [8] Celik HG, Celik E, Yildirim G, et al. Do triple test results predict risk for neonatal hyperbilirubinemia? [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(4): 979-983.
- [9] 李华锋, 张艳丽, 杨海林, 等. 临沂地区孕中期产前筛查血清标志物中位数方程的建立及其与体重相关性研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2014, 36(6): 401-408.
- Li HF, Zhang YL, Yang HL, et al. To establish the median equation of prenatal screening serum marker of the second trimester and study of its correlation with weight in Linyi region[J]. Journal of Shandong Medical College, 2014, 36(6): 401-408.
- [10] Tu S, Rosenthal M, Wang D, et al. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2016, 123(Suppl 3): 12-22.
- [11] Yang F, Wang H, Shi JC, et al. Validity of different methods to prenatal screening for Down's syndrome during first and second trimester pregnancy of Chinese women[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(2): 87-93.
- [12] 何法霖, 王薇, 钟堃, 等. 2015 年全国中孕期母血清产前筛查相关指标的调查与分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 154-156, 164.
- He FL, Wang W, Zhong K, et al. Survey and analysis for maternal serum marker of prenatal screening in second trimester in 2015[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 154-156, 164.
- [13] 蒋宇林, 刘俊涛, 边旭明. 唐氏综合征产前筛查的质量控制专题讨论: 唐氏综合征产前筛查指标中位数倍数值中位数的监测和质量评价方法[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(2): 84-86.
- Jiang YL, Liu JT, Bian XM. The panel discussion of the quality control of down syndrome prenatal screening: Monitoring and quality evaluation method of median value of prenatal screening index for Down's syndrome[J]. Journal of Practical Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(2): 84-86.

收稿日期: 2018-06-20

修回日期: 2018-07-11