

# 广东省中山地区孕早期血清 F- $\beta$ HCG 和 PAPP-A 水平中位数系统的建立及对唐氏综合征产前筛查的监测与相关性分析

梁培松, 王结珍, 陈 康, 王伟佳 (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 探讨广东中山地区孕早期产前筛查血清标志物游离  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素 (F- $\beta$  HCG) 和妊娠血清相关蛋白-A (PAPP-A) 中位数系统的建立及对唐氏综合征产前筛查的监测与相关性分析。方法 采用 IMMULITE2000 全自动化学发光免疫分析系统对 11 566 例孕 63~97 天孕妇进行 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 浓度检测, 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 通过加权回归分析法构建中山地区孕早期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 软件内置数据进行比较。结果 建立了中山地区人群模型的孕早期血清标志物中位数系统, 中山地区的 F- $\beta$  HCG 浓度中位数均高于软件内置中位数, 平均高出 7%; 中山地区的 PAPP-A 浓度中位数均低于软件内置中位数, 平均低出 13%; 中山地区人群模型所得的中位数倍数数值中位值 (mMOM) 稳定在 0.95~1.05 范围内, 假阳性率为 5.0%。结论 建立的中山地区孕早期孕妇血清标志物中位数系统更符合该地区人群特点, 更能提高该实验室产前筛查的质量。

**关键词:** 孕早期; 妊娠相关蛋白 A; 游离  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素; 中位数

中图分类号: R714.55; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 01-044-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.011

## Establishment of Median System of Serum Markers F- $\beta$ HCG and PAPP-A for Prenatal Screening in Early Pregnancy and Monitoring of Prenatal Screening and Analysis of the Correlation for Down's Syndrome in Zhongshan of Guangdong Province

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

(Center of Medical Laboratory, Zhongshan People's Hospital Affiliated Zhongshan University, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**Abstract: Objective** To establish a median system of serum markers F- $\beta$  HCG and PAPP-A for prenatal screening in early pregnancy and monitoring of prenatal screening and analysis of the correlation for Down's syndrome in Zhongshan of Guangdong Province. **Methods** Used IMMULITE2000 automatic chemiluminescence immunoassay system to detect the concentration of F- $\beta$  HCG and PAPP-A of 11 566 pregnant women (gestational days: 63~97 days), and used SPSS19.0 software to analyze all the data. Used the weighted regression analysis method to establish the early pregnancy serum marker median equation and the weight calibration equation of Zhongshan, and used paired  $t$ -test to compare the data of Zhongshan with the built-in data of the Prisca4 risk evaluation's software. **Results** The serum marker median system in early pregnancy of crowd model in Zhongshan was established. The median F- $\beta$  HCG concentration of Zhongshan was 7%, higher than the software built-in average, and the median PAPP-A concentration of Zhongshan was 13%, lower than the software built-in average. The mMOM obtained by the median system of crowd model in Zhongshan was stable in the range of 0.95 to 1.05, and the false positive rate was 5.0%. **Conclusion** The median system of serum markers of pregnant women in early pregnancy in Zhongshan region established is more in line with the characteristics of local population, which is conducive to improving the quality of prenatal screening.

**Keywords:** early pregnancy; pregnancy-associated protein A; free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; median

产前筛查和诊断是防止唐氏综合征患儿出生的有效方法<sup>[1-3]</sup>。我国产前筛查与诊断发展的比较晚, 现基本使用国外的仪器设备和软件进行产前血清学检查和评估<sup>[4]</sup>。有研究发现, 不同设备及不同实验

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工作和研究, E-mail: mark113388@163.com。

通讯作者: 王伟佳, 男, 博士后, 主任技师, E-mail: weijiawangcn@163.com。

室条件中位数系统有显著差异,因此建议自建更适合当地情况的中位数系统<sup>[5-6]</sup>。但国内使用自建中位数系统的实验室仍属少数<sup>[7]</sup>,且主要为孕中期血清标志物,严重影响了风险评估的质量<sup>[8-9]</sup>。因此为弥补国内孕早期血清标志物自建中位数研究的不足,本研究通过回顾分析2016年~2017年广东省中山地区进行孕早期产前筛查的孕妇资料,建立适合本实验室的游离 $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素(free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, F- $\beta$  HCG)和妊娠血清相关蛋白A(pregnancy-associated protein A, PAPP-A)的中位数系统,并探讨新建的参数是否更适用。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 2016年~2017年来自广东省中山地区行孕早期产前检查的孕妇,纳入标准:①孕妇对本研究知情同意;②超声影像学检查确认孕龄在63~97天内,单胎,排除异常胎儿;③排除染色体异常生育史,死胎妊娠史;④孕妇年龄<35岁,无妊娠糖尿病或吸烟史;⑤所有孕妇均追踪随访至确认生下健康婴儿;共纳入11 566例孕早期妇女,年龄为 $27.64 \pm 3.76$ 岁,体重为 $52.25 \pm 8.62$ kg,孕龄为 $86.58 \pm 5.03$ 天。

**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F- $\beta$  HCG和PAPP-A检测,所需试剂均购于德国SIEMENS公司,本实验室已通过ISO15189认证,所有实验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 标本采集及检测:**护士抽血前核对孕妇申请单上信息(包括姓名、年龄、孕龄、体重等)准确无误后,采集空腹非抗凝血3ml,立即送检。标本静止1h,3 000r/min离心分离血清,24h内进行检测(所需试剂均购于德国SIEMENS公司),检测完毕后-70℃保存三年。

**1.3.2 结果分析:**采用Prisca4软件进行孕早期产前筛查风险评估21-三体综合征截断值为1/270,18-

三体综合征截断值为1/350。中位数倍数(multiple of median, MOM)的中位值(median MOM, m-MOM):0.95~1.05范围表示正常波动,如果波动超出10%应引起重视,提示某种误差在发生,可引起产前筛查检出率和假阳性率的改变。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,采用百分位数法确定中位数值,采用spearman相关分析法进行相关性分析;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、线性、倒数曲线模型),建立最佳回归曲线模型,在此基础上建立体重校正模型;新建的中山地区中位数系统所得数据与软件内置数据比较采用配对 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 孕龄、体重及年龄与F- $\beta$  HCG, PAPP-A浓度的相关性分析** 年龄与F- $\beta$  HCG和PAPP-A极弱相关,基本不相关(F- $\beta$  HCG:  $r = -0.078$ ,  $P = 0.000$ ; PAPP-A:  $r = -0.040$ ,  $P = 0.000$ );体重与F- $\beta$  HCG和PAPP-A弱负相关(F- $\beta$  HCG:  $r = -0.312$ ,  $P = 0.000$ ; PAPP-A:  $r = -0.430$ ,  $P = 0.000$ );孕龄与F- $\beta$  HCG中度负相关,与PAPP-A中度正相关(F- $\beta$  HCG:  $r = -0.508$ ,  $P = 0.000$ ; PAPP-A:  $r = 0.627$ ,  $P = 0.000$ )。

**2.2 建立中山地区新的F- $\beta$  HCG和PAPP-A浓度中位数方程** 检测本地区孕妇F- $\beta$  HCG和PAPP-A浓度值,通过百分位数法找出不同孕龄的原始F- $\beta$  HCG, PAPP-A浓度中位数,通过加权回归分析法拟合不同回归曲线方程,分别计算出各自校正决定系数,选出最优拟合曲线方程,见表1,并计算新的中位数数据库;新的不同孕龄F- $\beta$  HCG中位数均高于软件内置中位数,平均高出7%;新的不同孕龄PAPP-A中位数均低于软件内置中位数,平均低出13%;孕龄校正后所得F- $\beta$  HCG-MOM和PAPP-A-MOM值与孕龄的相关系数差异无统计学意义(F- $\beta$  HCG-MOM:  $r = 0.008$ ,  $P = 0.477$ ; PAPP-A-MOM:  $r = -0.013$ ,  $P = 0.213$ );与体重的相关系数差异有统计学意义(F- $\beta$  HCG-MOM:  $r = -0.248$ ,  $P = 0.000$ ; PAPP-A-MOM:  $r = -0.369$ ,  $P = 0.000$ 。)

表1 中山地区新的中位数方程与软件内置中位数方程

类别	曲线名	曲线方程	校正系数
新的F- $\beta$ HCG	指数曲线	$Y = 606.500 0 \cdot \exp(-0.029 1X)$	0.923
内置F- $\beta$ HCG	S型曲线	$Y = \exp(6.306 9 - 0.026 9X)$	
新的PAPP-A	二次曲线	$Y = 32.922 1 - 0.969 9x + 0.007 5X^2$	0.992
内置PAPP-A	二次曲线	$Y = 25.184 0 - 0.769 6x + 0.006 3X^2$	

**2.3 建立中山地区新的F- $\beta$  HCG-MOM和PAPP-A-MOM体重校正方程** 根据新的不同孕龄F- $\beta$  HCG和PAPP-A中位数,将孕妇F- $\beta$  HCG和PAPP-A浓度值换算成MOM值,并通过百分位数

法找出各体重相应中位数值,通过加权回归的方法拟合不同回归曲线方程,分别计算出各自校正决定系数,从中选出最佳F- $\beta$  HCG-MOM体重校正曲线方程为倒数曲线:  $Y = 40.620 3/X + 0.205 6$ ; PAPP-

A-MOM 体重校正曲线方程为倒数曲线:  $Y=64.158/X-0.171$ 。体重校正后 F- $\beta$  HCG-MOM 和 PAPP-A-MOM 值与孕龄的相关系数差异无统计学意义 (F- $\beta$  HCG-MOM:  $r=0.009$ ,  $P=0.379$ ; PAPP-A-MOM:  $r=-0.006$ ,  $P=0.601$ ) ; 体重校正后 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A-MOM 值与体重的相关系数无统计学意义 (F- $\beta$  HCG-MOM:  $r=-0.003$ ,  $P=0.797$ ; PAPP-A-MOM:  $r=0.002$ ,  $P=0.873$ ) 。

2.4 中山地区人群模型所得的新的不同时间段 F- $\beta$  HCG-mMOM 和 PAPP-A-mMOM 与软件内置数据所得结果比较 分析 2016~2017 年于我院进行孕早期产前筛查的结果, 中山地区人群模型所得到的 F- $\beta$  HCG-mMOM 和 PAPP-A-mMOM 基本在 0.95~1.05 范围内波动, 而软件内置数据所得的 F- $\beta$  HCG-mMOM 和 PAPP-A-mMOM 范围则较宽, 波动在 0.87~1.21 范围内。2016~2017 年不同月份新中位数系统所得 F- $\beta$  HCG-mMOM 和 PAPP-A-mMOM 与软件内置中位数系统所得结果比较, 差异有统计学意义 (F- $\beta$  HCG -mMOM 为:  $t=23.810$ ,  $P=0.000$ ; PAPP-A-mMOM 为:  $t=-10.028$ ,  $P=0.000$ ) 。

2.5 两种中位数系统所得筛查结果比较 利用软件内置中位数系统对 11 566 例孕妇进行产前筛查, 高风险 711 例, 高风险率为 6.15%, 检出率为 84.62%, 假阳性为 6.05%; 采用新中位数系统进行产前筛查, 高风险 589 例, 高风险率为 5.10%, 检出率为 84.62%, 假阳性为 5.0%。

### 3 讨论

目前用于产前筛查与诊断的方法主要有超声影像学检查、血清标志物的检测和无创 DNA 检测<sup>[10]</sup>等, 然而使用最多的产前筛查方法有超声影像学检查及血清标志物的检测<sup>[11-12]</sup>。孕早期血清学产前筛查能在胎儿发育早期作出指导性建议, 有利于染色体异常及畸形胎儿的早期检出, 降低了孕妇的心理负担, 减少了家庭和社会的经济压力, 提升了出生人口的质量<sup>[13-14]</sup>。据资料显示孕早期产前筛查血清学标志物对孕妇发生妊娠性糖尿病<sup>[15]</sup>、妊娠子痫和胎儿生长发育受限<sup>[16-17]</sup>等情况也有着重要的预测作用<sup>[18]</sup>。只有根据本地中位数系统所得的早期产前筛查数据才会真实可信, 提高检出率, 减少假阳性, 因此建立本地孕早期产前筛查血清标志物中位数系统势在必行。

本研究通过比较孕龄、体重及年龄与 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 的浓度相关性发现, 在 <35 岁单胎孕妇中, 年龄与 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 基本不相关; 体重与 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 有弱负相关性; 孕龄与 F- $\beta$  HCG 有中度负相关性, 与 PAPP-A 有中度正相

关性, 因此在这个年龄阶段的血清标志物不必进行年龄的校正, 但必须进行体重和孕龄校正, 因其更有利于提高产前筛查的质量。KHAMBALIA 等<sup>[19]</sup>人发现如染色体异常的孕妇孕早期筛查结果未经体重校正, 漏检率将达到 0.84%。

本研究通过建立新的 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 中位数系统发现, 不同孕龄妇女血清的 F- $\beta$  HCG 浓度中位数高于软件内置中位数, 平均高出 7%, PAPP-A 浓度中位数低于软件内置中位数, 平均低出 13%。日本 HASEGAWA 等<sup>[20]</sup>人研究同样发现自建 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 的浓度中位数值均高于高加索人, 研究结论与本研究结论基本一致, 均表明不同的人群和实验室 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 中位数可能存在不同的差异, 可见立足本地建立起新的 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 中位数系统尤为重要。研究显示通过孕龄校正后的各孕妇 F- $\beta$  HCG-MOM 和 PAPP-A-MOM 与体重仍弱相关, 当进一步进行体重校正后各孕妇 F- $\beta$  HCG-MOM 和 PAPP-A-MOM 与孕龄和体重均基本不相关。

本研究分析 2016~2017 年孕早期血清标志物 mMOM 发现, 新中位数系统所得的不同时间段 mMOM 值基本波动在 0.95~1.05 范围内, 而软件内置中位数系统得到的 mMOM 值波动范围较大, 在 0.87~1.21 范围内且所得曲线恒定偏离一侧; 可见由新中位数系统得到的 mMOM 值更稳定。利用新中位数系统进行评估得到的高风险患者比软件内置的少, 虽然检出率相同, 但假阳性率降低到了 5.0%。

综上所述, 盲目套用软件内置中位数系统会出现 F- $\beta$  HCG-MOM 和 PAPP-A-MOM 不同程度的偏差, 出现 mMOM 值的不稳定, 不利于染色体异常及畸形胎儿的检出, 导致假阳性增高, 加重孕妇的心理负担、家庭和社会的经济负担。因此建立新的实验室 F- $\beta$  HCG 和 PAPP-A 中位数系统极其重要, 势在必行。

### 参考文献:

- [1] PHADKE S R, PURI R D, RANGANATH P. Prenatal screening for genetic disorders: Suggested guidelines for the Indian Scenario[J]. The Indian Journal of Medical Research, 2017, 146(6): 689-699.
- [2] 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-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2016, 123(3): 12-22.
- [3] KAGAN K O, SONEK J, WAGNER P, et al. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities[J]. Archives of Gynecology (下转第 57 页)