

孕 15~20⁺⁶周正常单胎和双胎妊娠孕妇血清学产前筛查结果分析

朱姝 苏洁 章锦曼 黎冬梅 银益飞 曹永久 李旗 何毅明 李苏云 丰娜 朱宝生*

(云南省第一人民医院、昆明理工大学附属医院 医学遗传科,云南 昆明 650032)

【摘要】 目的 分析孕 15~20⁺⁶周的孕妇血清标志物 AFP、Free β -HCG、uE₃ 在双胎和单胎妊娠孕妇体内的分布及中位数值水平的差异,为合理建立双胎妊娠各血清标志物各孕周中位数值提供依据。**方法** 回顾性分析在本院就诊,知情同意行血清学产前筛查的孕 15~20⁺⁶周的双胎妊娠孕妇和妊娠结局正常的单胎妊娠孕妇,比较单胎妊娠孕妇体内各标志物的分布和中位数值差异。**结果** 782 例妊娠结局正常的双胎妊娠与 15738 例单胎妊娠的孕妇比较,双胎妊娠孕妇血清中各标志物变化趋势与单胎相似,AFP、Free β -HCG、uE₃ 的中位数值比单胎分别高 2.05、2.05、1.8。观察到的单双胎校正系数仅 AFP 和 Free β -HCG 有显著性差异($P<0.05$)。**结论** 孕 15~20⁺⁶周双胎妊娠孕妇各血清标志物水平不完全为单胎妊娠孕妇的 2 倍,且与单胎妊娠中位数值无比例关系。基于单胎数据的筛查软件在对双胎筛查时应对不同孕周各标志物及孕妇体重进行合理校正。

【关键词】 双胎妊娠;孕中期;孕妇血清;产前筛查;唐氏综合征

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To analyze the distribution and median level of serum markers AFP, Free β -HCG and uE3 in pregnant women between 15~20⁺⁶ weeks in twins and singletons. The median value of each gestational age of serum markers in pregnancy provides a basis. **Methods** Retrospective analysis of the hospital from January 2, 2013 to December 31, 2015, pregnant women with informed consent for prenatal screening for 15~20⁺⁶ weeks of pregnancy and normal pregnancy outcomes Pregnant women with singleton pregnancy compared the distribution and median value of each marker in pregnant women with single pregnancy. **Results** 782 cases of twin pregnancy with normal pregnancy outcomes compared with 15738 single-pregnancy pregnant women, the trend of each marker in serum of pregnant women with twin pregnancy was similar to that of singleton, and the median ratio of AFP, Free β -HCG and uE3 The single tires were 2.05, 2.05, and 1.8 respectively. The observed single-double fetal correction coefficient was only significantly different between AFP and Free β -HCG ($P<0.05$). **Conclusions** The serum levels of pregnant women in 15-20⁺⁶ weeks of twin pregnancy are not completely twice that of pregnant women with singleton pregnancy, and there is no proportional relationship with the median value of singleton pregnancy. Screening software based on single-fetal data should be properly calibrated for each marker and the weight of the pregnant woman during screening for twins.

【Key words】 twin pregnancy; second trimester; maternal serum; prenatal screening; Down syndrome

随着辅助生殖技术(assisted reproductive tech-

nology, ART)的普及,使得双胎妊娠的发生率逐年上升^[1],双胎妊娠染色体非整倍体异常发生率高于单胎妊娠^[2],但双胎妊娠的产前筛查与诊断远比单胎复杂。目前各国双胎妊娠孕中期血清学产前筛查

方案多是建立在单胎数据和数学模型的基础之上,且假设双胎妊娠孕妇体内的血清标志物中位数浓度为单胎妊娠的2倍。当前国情下,国内大部分医院仍以唐氏综合征血清学产前筛查为一线筛查,但可开展双胎妊娠血清学产前筛查的医疗机构较少,本研究回顾性分析2013年1月2日至2015年12月31日孕15~20⁺周的1670例双胎妊娠和15738例单胎妊娠孕妇的血清学三联筛查结果,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2013年1月2日至2015年12月31日期间到云南省第一人民医院产前诊断中心就诊,孕15~20⁺周知情同意行血清学产前三联(AFP、Free β -hCG、uE3)标志物筛查的双胎妊娠孕妇1670例,经产后随访证实妊娠结局正常的单胎妊娠孕妇15738例,详细记录孕妇病历信息。

1.2 纳入标准 ①B超提示宫内双胎妊娠且双胎儿存活;②妊娠结局正常的单胎妊娠孕妇并非排除孕早期并发症和遗传病家族史;③孕妇知情同意并签署知情同意书。

1.3 样本采集 孕15~20⁺周孕妇,抽取空腹静脉血2~3ml于真空干燥管或促凝管中,室温(18~28℃)静置约1h,3500rpm离心5min,分离血清,24h内完成测定。

1.4 仪器与试剂 美国PerkinElmer公司1235AutoDELFIA全自动时间分辨荧光免疫分析仪及配套检测试剂及标准品,中国BIO RAD公司质控品。实验室所有检测严格按照SOP文件操作规范进行。

1.5 研究方法

1.5.1 血清学筛查 AFP、Free β -hCG、uE3三联血清标志物检测。

1.5.2 结果判读使用PE公司Auto DELFIA数据处理系统配套的风险评估软件LifeCycle 4.0,单双胎妊娠的风险值截断值采用:唐氏综合征 $\geq 1:270$,18-三体综合征 $\geq 1:350$ 。

1.5.3 产前诊断和随访对筛查高风险的孕妇建议行介入性产前诊断;对所有孕妇进行临床随访,详细记录妊娠结局。

1.6 统计学方法 采用Excel电子表格记录相关数据,用Lifecycle4.0软件进行数据库管理。用SPSS19.0统计分析软件完成,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差表示,非正态分布资料以中位数表示。用多重线性回归分析进行数据拟合,分析比较双胎妊娠与单胎妊娠中位数的差异。

2 结果

2.1 一般资料

2.1.1 入选本研究的双胎妊娠孕妇1670例、分娩结局正常的单胎孕妇15738例。双胎妊娠孕妇中有绒毛膜性记录的49例(2.9%),其中包括单绒毛膜单羊膜囊1例、单绒毛膜双羊膜囊14例、双绒毛膜双羊膜囊34例。双胎与单胎妊娠孕妇人群孕产期年龄、孕妇体重、孕天、种族、受孕方式(IVF)、糖尿病史(IDDM)、吸烟史的统计学描述及对比见表1。

表1 孕中期双胎和单胎妊娠孕妇资料的统计学描述及对比

项目	双胎妊娠	单胎妊娠
数量(例)	1670	15738
体重(均数 \pm SD)	56.7 \pm 9.0	55.6 \pm 8.3
孕天(均数 \pm SD)(天)	120.0 \pm 9.8	121.7 \pm 10.2
预产年龄(均数 \pm SD)(岁)	29.2 \pm 4.2	27.6 \pm 4.4
种族	0	0
IVF-ET[例(%)]	396(2.4)	47(0.3)
IDDM[例(%)]	0(0)	1(0.0)
吸烟[例(%)]	1(0.1)	56(0.4)

孕中期双胎妊娠孕妇的年龄明显高于单胎,有显著差异($P<0.01$),体重亦高于单胎($P<0.05$)。通过IVF-ET受孕的双胎高于单胎妊娠。

2.1.2 1670例双胎妊娠孕妇中,预产期年龄 ≥ 35 岁者185例(11.1%)。DS高风险147例(8.8%)。双胎儿有NT测定值345例(20.6%)。

2.1.3 1670例双胎妊娠孕妇全部随访,排除妊娠结局为分娩单胎、不良妊娠结局和失访者,得到分娩正常双胎的782例孕妇。

2.2 分析统计

2.2.1 将782例双胎妊娠和15738例分娩结局正常的单胎妊娠孕妇AFP、Free β -HCG和uE₃的浓度值分别按孕天计算出每天对应的观察中位数及回归中位数。根据双胎和单胎妊娠孕妇血清AFP、Free β -HCG、uE₃浓度中位数画出观察中位数的散点图,依据AFP、Free β -HCG、uE₃的生物学特性和

散点图选择线性模型进行方程模拟,得到校正决定系数(R²)较高的二次方曲线模型,将二次方曲线模型转化为线性后,得到最优回归方程 $y = \exp(ax +$

b)。详见图 1~6(绿色圆点表示观察到的中位数,即回归原始点,蓝色线条表示拟合线)。

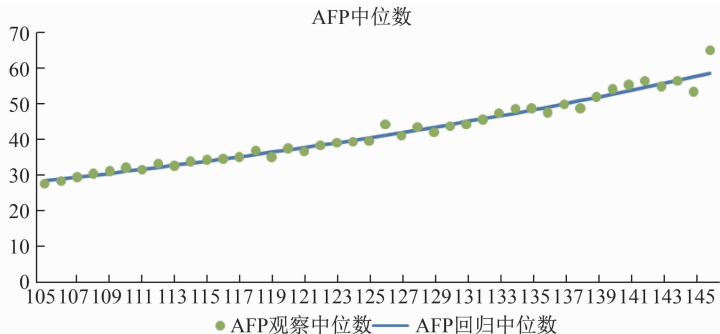


图 1 单胎妊娠 AFP 中位数与孕龄(天)的回归模型

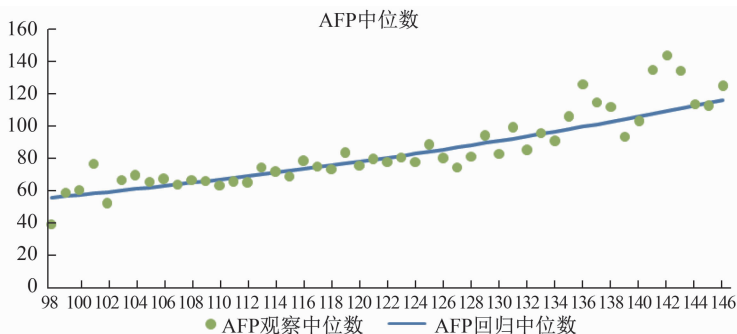


图 2 双胎妊娠 AFP 中位数与孕龄(天)的回归模型

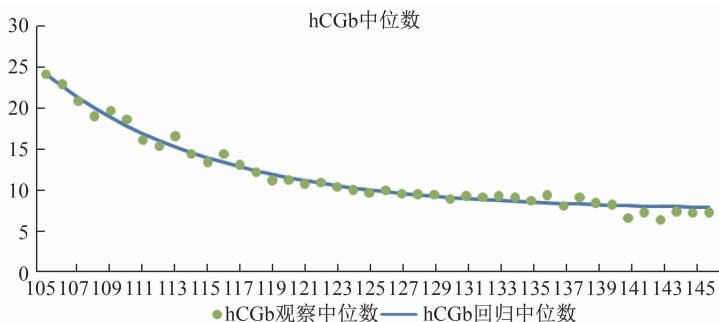


图 3 单胎妊娠 Freeβ-HCG 中位数与孕龄(天)的回归模型

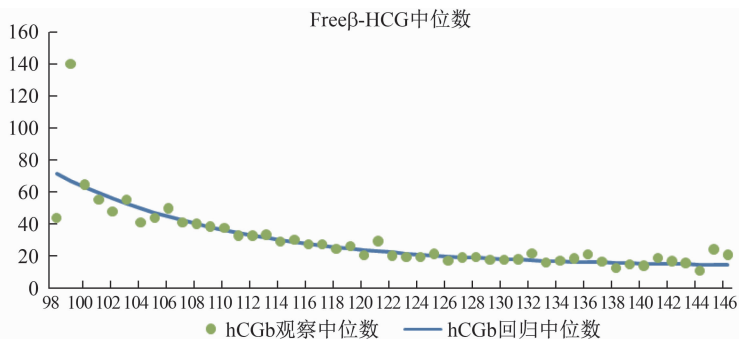


图 4 双胎妊娠 Freeβ-HCG 中位数与孕龄(天)的回归模型

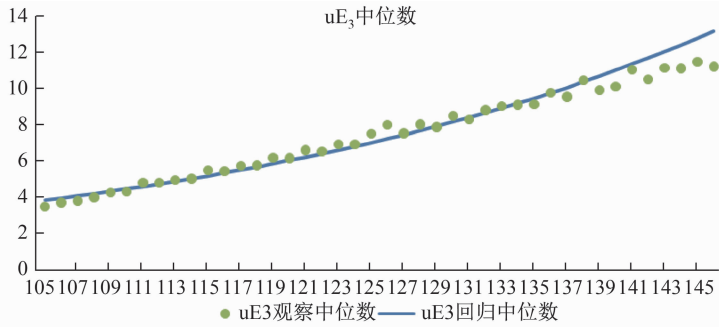


图 5 单胎妊娠 uE₃ 中位数与孕龄(天)的回归模型

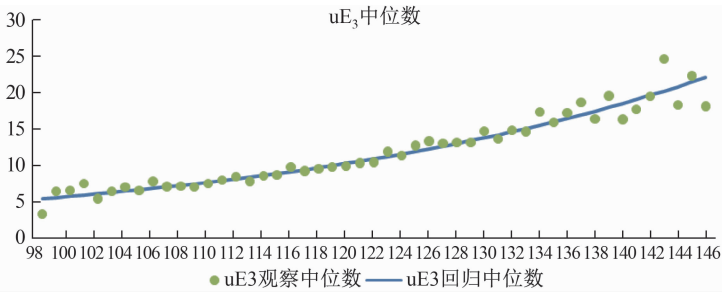


图 6 双胎妊娠 uE₃ 中位数与孕龄(天)的回归模型

图 1~6 显示,双胎妊娠孕妇体内 AFP、Freeβ-HCG、uE₃ 与单胎妊娠的变化趋势相似,且均与孕龄有曲线关系。

2.2.2 双胎妊娠孕妇血清 AFP、Freeβ-HCG、uE₃ 与 2 倍单胎水平比较(红色线条代表单胎妊娠,紫色线条代表双胎妊娠),见图 7~9。

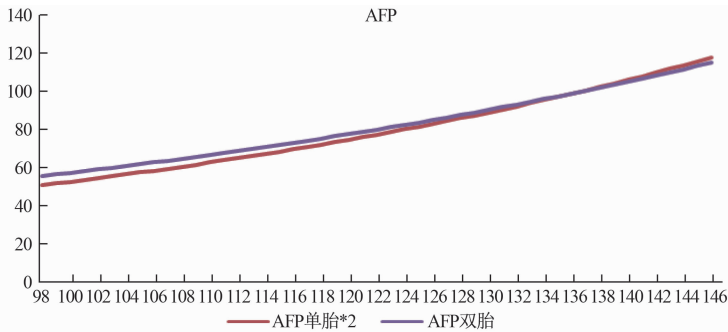


图 7 双胎妊娠 AFP 中位数与 2 倍单胎比较

图 7 显示,AFP 在孕 105~146 天范围内,单胎妊娠 2 倍 AFP 中位数比双胎妊娠小 2%~9%。整

体 AFP 双胎妊娠校正系数略大于 2,约为 2.05,差异随孕周的变化较小,可用系数直接校正。

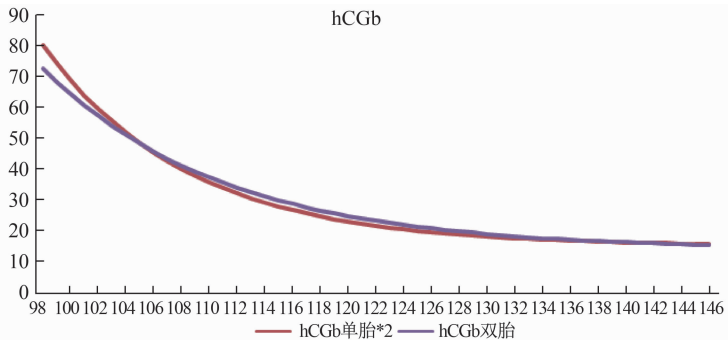


图 8 双胎妊娠 Freeβ-HCG 中位数与 2 倍单胎比较

图 8 显示,Free β -HCG 在孕 105~146 天范围内,单胎妊娠 2 倍 Free β -HCG 中位数比双胎妊娠小

1%~7%。整体 hCG 双胎校正系数略大于 2,约为 2.05,差异随孕周的变化较小,可用系数直接校正。

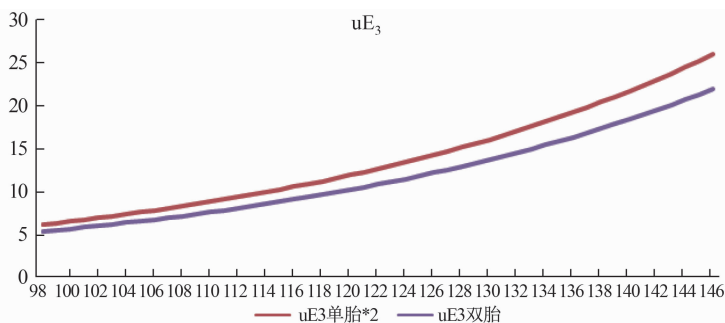


图 9 双胎妊娠 uE₃ 中位数与 2 倍单胎比较

图 9 显示,uE₃ 在孕 105~146 天范围内,单胎妊娠 2 倍 uE₃ 中位数比双胎妊娠大 16%~19%。整体 uE₃ 双胎校正系数小于 2,约为 1.8,差异随孕周的变化较小,可用系数直接校正。

观察校正系数与软件当前使用的校正系数进行比较,AFP、Free β -HCG 有统计学差异($P < 0.05$),uE₃ 无统计学差异($P > 0.10$)。说明基于单胎数据的筛查软件在对双胎筛查时应针对不同孕周的标志物进行合理校正,每个实验室应建立每一个孕周的双胎校正系数,以降低假阳性率,提高双胎妊娠唐氏综合征的检出率。

2.3 双胎与单胎妊娠各血清学指标校正系数观察值比较,见表 2。

由于双胎病例数量有限且不易获得、不良妊娠结局高于单胎等原因,故只要满足孕 15~20⁺周做过产前筛查的双胎妊娠孕妇均纳入研究。结果显示 DS 假阳性率为 8.8%,高于单胎妊娠,与运用全球双胎妊娠人群观察到中位数的筛查阳性率 8.05% 非常接近^[8],分析原因,应与本实验室良好的实验室质量控制相关,病例数量也可能是一个原因。

表 2 双胎与单胎妊娠各血清学指标校正系数观察值比较

	当前使用校正系数	观察值(双胎 MoM /单胎 MoM)	差异 (%)	P
AFP	2.23	2.16	3	<0.05
Free β -HCG	2.08	2.17	4	<0.05
uE ₃	1.61	1.83	12	>0.10

本组数据因获得妊娠结局为分娩正常双胎的病例数较少,尤其在分娩正常双胎孕妇中做过孕 11~13⁺周超声检查并提供绒毛膜性和两个胎儿 NT 值的孕妇数更少,未能将绒毛膜性质、NT 和 IVF 对双胎妊娠唐氏综合征产前筛查的影响单独进行分组讨论,是本研究的不足之处。今后仍需加大数据收集,不断完善实验室正常双胎妊娠各孕天不同血清学标志物的中位数数据库和筛查软件,以不断提高双胎产前筛查的效能。

3 讨论

参 考 文 献

本研究中,孕 15~20⁺周双胎妊娠孕妇年龄和体重均高于单胎,并具有统计学差异。分析原因,一是年龄偏大通过辅助生殖技术的双胎妊娠孕妇数量增加,二是前期因不孕不育或流产,后期针对性激素治疗、促排卵或 IVF-ET 等方式受孕,使之受孕体重和年龄增加。故基于单胎妊娠数据的筛查评估软件中的体重校正系数不适用于双胎妊娠,各实验室应建立符合双胎妊娠的特异性体重校正系数。

本研究结果显示,双胎妊娠孕妇血清中 AFP、uE₃ 中位数均随孕龄的增大而上升,Free β -HCG 中位数随孕龄的增大而下降,变化趋势与单胎相似且与孕龄呈曲线关系,与文献报道一致^[3-5]。AFP、Free β -HCG、uE₃ 的中位数值比单胎分别高为 2.05、2.05、1.8,且未发现倍数关系,并非为单胎的 2 倍,与文献报道差异不大^[6,7]。双胎与单胎比较得到的

[1] Khalil MI, Alzahrani M H, Ullah A. The use of cervical length and change in cervical length for prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies [J]. European Journal of Obstetrics Gynecology & Reproductive

- Biology, 2013, 169(2): 193-196.
- [2] Vink J, Wapner R, D'alton M E. Prenatal diagnosis in twin gestations[J]. Semin Perinatol, 2012, 36(3): 169-174.
- [3] XieZ, Lu S, Zhu Y, et al. Second-trimester maternal serum free- β -human chorionic gonadotropin and α -fetoprotein levels in normal twin and singleton pregnancies: a report of local Chinese population[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(6): 735-738.
- [4] Wang Y Y, Luo J, Zhu M W, et al. Second-trimester double or triple screening for Down syndrome: a comparison of Chinese and Caucasian populations[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 94(1): 67-72.
- [5] 金昱, 沈敏, 吕时铭. 孕中期双胎妊娠与单胎妊娠孕妇血清 AFP 与 Free β -HCG 水平的比较[J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 23(2): 147-149.
- [6] Bender W, Dugoff L. Screening for aneuploidy in multiple gestations: the challenges and options[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45(1): 41-53.
- [7] 张晓红, 王山米. 双胎妊娠产前筛查及产前诊断——一个新的挑战[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(3), 193-195.
- [8] SOGC. 双胎妊娠染色体非整倍体产前筛查及诊断[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(1): 47-54

(收稿日期: 2019-06-11)

编辑: 宋文颖

· 视频导读 ·

超声胎儿不当出生案法定不赔之代理及判例

袁安

(深圳市贝斯曼精密仪器有限公司法律顾问)

超声胎儿不当出生案 法定不赔之代理及判例

袁安

深圳市贝斯曼精密仪器有限公司法律顾问

随着胎儿医学和产前诊断技术的不断发展,以及孕妇及其家属维权意识的逐渐提高,为之产生的医疗纠纷也就越来越多,哪些该赔,哪些不该赔? 我们来听听第九届“中国胎儿医学大会上”来自深圳市贝斯曼精密仪器有限公司的法律顾问袁安律师怎么讲。

根据此次讲课,袁安医生也抽空撰写了一篇关于“不当出生法定不赔与合法的胎儿保健制度”的文章,发表在本期杂志“法与

伦理”栏目中,以期为广大从事产前诊断的医生提供临床参考。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.02.018