

# 血清高糖基化 hCG 检测在 21-三体综合征 产前筛查中的意义探讨

徐晓姘 朱宇宁 吕时铭\*

(浙江大学医学院附属妇产科医院,浙江省产前诊断中心,浙江 杭州 310006)

**【摘要】** 目的 初步探讨孕母血清高糖基化 hCG(HhCG)用于孕中期产前筛查 21-三体的临床意义。  
方法 采用 Nichols 全自动化学免疫发光分析仪测定 115 例孕 15~20 周的孕妇(包括 17 例 21-三体妊娠和 98 例正常妊娠)的血清高糖基化 hCG 水平。  
结果 17 例 21-三体妊娠的孕妇 HhCG MoM 值中位数为 10.11,约是正常妊娠中位数值(3.55)的 3 倍。将 115 例孕妇按 AFP、F-β-hCG 筛查结果分成 21-三体妊娠者和高风险、低风险正常妊娠 3 组,3 组数据呈对数正态分布,组间比较,21-三体妊娠孕妇 HhCG MoM 值高于高风险、低风险正常妊娠( $P<0.02$ 、 $P<0.001$ )。除此,17 例 21-三体妊娠者 HhCG MoM 值均大于 2.9(文献提示的 21 三体高风险判断阈值);2 例 AFP、F-β-hCG 产前筛查为假阴性患者其 HhCG MoM 值分别为 7.5、10.11,均大于 2.9。  
结论 21-三体妊娠者孕中期血清 HhCG 较正常妊娠升高,血清 HhCG 指标有产前筛查的应用价值。

**【关键词】** 高糖基化 hCG(HhCG); 21-三体综合征(DS); 产前筛查

## Detection of Maternal Serum Hyperglycosylated hCG ( HhCG ) in Trisomy 21 during the Second Trimester

Xu Xiao-cha, Zhu Yu-ning, Lv Shi-ming\*.

(Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the screening performance of serum HhCG in the second trimester for Down's Syndrome (DS). **Methods** Nichols chemiluminometric assay were used to detect HhCG concentration in 115 cases between 15 to 20 weeks of gestation (including 17 DS, 98 unaffected pregnancies). **Results** The median HhCG in 17 DS was 10.11MoM, almost 3 multiples higher than 3.55 MoM, the median of 98 normal cases. And, 115 cases were divided three groups: DS, high-risk, low-risk population. The data of HhCG MoMs fit a logarithmic gaussian distribution in three groups, t-test shows HhCG MoMs in DS were higher than high-risk, low-risk normal cases ( $P<0.02$ ,  $P<0.001$ ). Then, HhCG MoM of 17 DS were all above 2.9 (a suggested threshold value for DS high-risk population); As well, there were 2 DS patients that AFP, F-β-hCG screening showed false-negative, their HhCG MoM were respectively 7.5, 10.11, both more than 2.9. **Conclusion** HhCG increased in DS, the serum HhCG level indicated a valuable marker in prenatal screening for DS.

**【Key words】** Hyperglycosylated HCG(HhCG); Down's Syndrome (DS); Prenatal screening

21-三体综合征,又称唐氏综合征(Downs Syndrome, DS)或先天愚型,是最常见的染色体病之一。患者的智力低下并可能伴多发畸形,一旦出生

即给家庭与社会带来沉重的负担。世界各国一直致力于通过产前筛查来减少 21-三体儿的出生,采用的主要筛查方法为孕期母外周血血清标志物检测。目前所用的血清标志物有 AFP、F-β-hCG、uE3 等,

\* 通讯作者:吕时铭. E-mail: lusm@zju.edu.cn

在5%假阳性率下,一般检出率在65%~75%,这意味着即使进行了筛查,仍有30%左右的孕妇漏诊。寻求新指标或方法提高21-三体儿产前筛查的检出率,一直是产前筛查诊断领域的研究热点。

高糖基化 hCG (hyperglycosylated hCG, HhCG) 是 hCG 的一个变体,已有研究发现,妊娠期 HhCG 的改变可以预示母体或胎儿的一些病理状态<sup>[1]</sup>,有望作为筛查 21-三体综合征的一个候选标志物。本文收集孕中期母外周血标本 115 例,检测血清 HhCG 水平,探讨产前筛查中加入 HhCG 指标分析是否有助于提高产前 21-三体的发现率。

## 1 材料和方法

1.1 标本组成 回顾性收集-70℃低温保存2年内的孕15~20周的母血清产前筛查标本115例:17例确诊为21-三体妊娠(其中2例产前筛查为假阴性,风险率分别为1/860、1/1000),作为21-三体妊娠组;48例来自随机抽取的21-三体高风险但产前诊断确诊正常的同批产前筛查孕妇血清,作为高风险正常妊娠组;50例来自随机抽取的21-三体低风险但随访确诊正常的同批产前筛查孕妇血清,作为低风险正常妊娠组。所用母血清产前筛查指标是AFP和Free-β-hCG的二联检测,通过专用软件并结合孕妇年龄、孕周、体重等计算21-三体征的风险率,以1/270为21-三体高风险的切割值,>1/270为21-三体高风险妊娠。高风险妊娠通过羊水细胞核型检查确诊,低风险妊娠随访追踪至产后。

1.2 HhCG 的检测 使用美国 Nichols Diagnostics 公司生产的 Nichols 全自动化学免疫发光分析仪检测。原理为双位点夹心法:B152 抗体为检测抗体,特异结合 HhCG;B207 抗体为标记抗体,对 hCGβ 亚基特异,结合在 HhCG 的另一个相应位点,然后通过光谱仪检测标记物的信号,根据定标浓度转化为 HhCG 的浓度。AFP、F-β-hCG 的测定使用 Wallac 时间分辨荧光免疫系统,试剂盒均为美国 PE 产品。

1.3 分析方法 采用国外文献<sup>[2]</sup>中的计算公式:
$$\text{median HhCG} = 26.8483 \times e^{[-0.112138 * (\text{days}-98)]} +$$

8.97,计算不同孕周正常妊娠的 HhCG 中位数,以确定本实验人群的 HhCG MoM 值。该计算公式用于亚洲人群需要校正种族差异,校正值为 1.32。由于本实验例数有限,HhCG 筛查 21-三体高风险的切割值以 Pandian R 等<sup>[3]</sup>在 2004 年对 21-三体孕妇血清 HhCG 水平的研究结果作为参考,即在 5% 假阳性率前提下,设定 HhCG MoM 值大于 2.9(正常妊娠的 95 百分位点)为 21-三体高风险,据此作为单独 HhCG 产前筛查指标的风险判断标准。

## 2 结果

2.1 hCG 的 MoM 值 115 例实验对象的 HhCG MoM 值分布见图 1。其中 21-三体孕妇的 HhCG 水平明显升高,82%(14/17) 21-三体孕妇的 HhCG MoM 值大于 7.14MoM(本实验 98 例正常妊娠的 95 百分位点);100%(17/17)大于 2.9MoM。

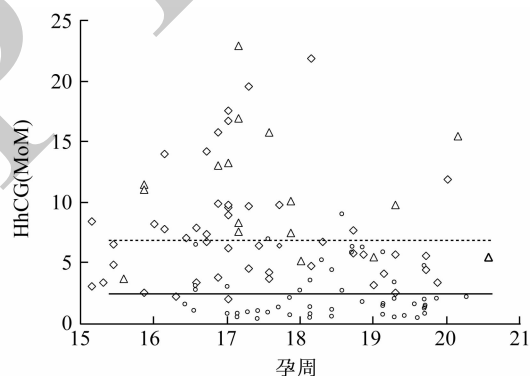


图 1 115 例实验对象 HhCG(MoM) 的分布  
注:△:21 三体;◇:高风险正常妊娠;○:低风险正常妊娠。  
虚线:7.14MoM(正常妊娠 95 百分位点)。  
实线:2.9MoM(高风险判定限)

21-三体妊娠、高风险正常妊娠和低风险正常妊娠 3 组数据对数转化呈正态分布(表 1),通过成组设计几何均数的 t-检验比较,发现 21-三体妊娠孕妇的 HhCG 水平高于高风险正常妊娠( $P < 0.02$ )和低风险正常妊娠( $P < 0.001$ )。

2.2 21-三体儿检出率比较 比较 HhCG 单项检查与 AFP、F-β-hCG 筛查 21-三体的可靠性(表 2),两项筛查效果有显著差异( $P < 0.01$ )。其中,AFP + F-β-hCG 二联筛查 21-三体漏诊的 2 例标本的 HhCG MoM 值分别是 7.5 和 10.11,均为高风险。

表1 21-三体妊娠与高风险正常妊娠、低风险正常妊娠的 HhCG MoM 值水平

组别	例数	中位数(数值范围)	几何均数	对数均值
21-三体妊娠	17	10.11(3.64~22.91)	9.55	0.98
高风险正常妊娠	48	6.46(2.04~21.85)	6.46	0.81
低风险正常妊娠	50	1.43(0.33~8.98)	1.62	0.21

表2 HhCG 单筛查指标与 AFP+F-β-hCG 二联筛查指标的筛查效果比较

筛查指标	筛查阳性例数	确诊阳性例数/检出率(%)	筛查阴性例数	确诊阴性例数/假阳性率(%)
HhCG	75	17/100%	40	40/50%
AFP+F-β-hCG	63	15/88%	52	50/42%

### 3 讨论

HhCG 是 hCG 在血、尿中存在的其中一种形式,主要由细胞滋养层细胞分泌产生。HhCG 最初是在滋养细胞疾病的诊断和监测中得到关注<sup>[4]</sup>,随着对胎盘发育的认识发展,研究发现 HhCG 在 21-三体筛查、早期流产风险预测等方面也有一定价值<sup>[5,6]</sup>。Cole LA 等<sup>[7,8]</sup>两次比较了 21-三体妊娠孕妇与正常妊娠早、中期尿 HhCG 的水平,提出 21-三体妊娠者尿 HhCG 水平明显升高,MoM 值中位数达 7.8 和 9.5,是正常妊娠的 7~9 倍,在 5%的假阳性率下,检出率可达 78%~80%。之后,许多学者<sup>[9-12]</sup>相继对 21-三体妊娠者的孕早、中期的血、尿 HhCG 水平做进一步的研究,尽管 MoM 值、中位数各有不同,在 5%假阳性率下的检出率也各有差异,但都证实了 21-三体妊娠者孕早、中期的血、尿 HhCG 水平高于同期正常妊娠。2007 年,Palomaki、GE 等在一项大样本(21 641 例)早、中孕期产前筛查研究中加入了血清 HhCG 指标,认为 HhCG 可以以一定的方式,如目前在用的游离 βHCG 替代用于产前筛查<sup>[13]</sup>。鉴于目前国内尚无 HhCG 在产前筛查中的研究报道,本研究选择了 115 例已知妊娠结局的孕妇血清作 HhCG 测定,初步探讨 HhCG 在中国人群 21-三体产前筛查中的价值。

本研究中的 17 例 21-三体妊娠者的血清 HhCG MoM 值的中位数为 10.11,均高于 Pandian R 等报道的正常妊娠 95 百分位点 2.9MoM,提示均为血清 HhCG 单指标高风险。该组标本的血清 HhCG MoM 显著高于根据 AFP+F-β-hCG 二联筛查划分

的高风险正常妊娠组和低风险正常妊娠组,提示血清 HhCG 指标可能具有一定的独立性。在 21-三体妊娠组中有 2 例是 AFP+F-β-hCG 二联产前筛查假阴性者(21-三体的风险率分别是 1/860 与 1/1 000),而他们的 HhCG MoM 值分别为 7.5 和 10.11,表现为血清 HhCG 单指标高风险,说明增加 HhCG 测定可能是减少 21-三体产前筛查假阴性的方法之一。

本组病例实验所得的 21-三体高风险者的 HhCG MoM 切割值为 7.14,显著高于 Pandian R 等研究所得的 2.9MoM,为后者的 3 倍,提示血清 HhCG 值水平可能具有人群差异。但由于本组病例数有限,尚不能代表国内 21-三体妊娠者的 HhCG MoM 值水平,因此仍以国外文献报道的 2.9MoM 值作为风险评价界限。根据该风险评价标准,虽然 21-三体的检出率达到了 100%(AFP+F-β-hCG 检出率为 88%),但假阴性率也高至 50%(AFP+F-β-hCG 为 40%),该结果与风险阈值设定以及单一使用 HhCG 筛查均可能有关,这需进一步研究讨论。

本研究只初步显示血清 HhCG 有用于产前筛查的潜在价值,能否作为一个新的筛查指标或筛查方法还需要进行大样本多中心的前瞻性研究。HhCG 和目前二联筛查中在用的 F-β-hCG 属于 hCG 的不同分子形式,前者主要由未成熟的细胞滋养层细胞分泌,而后者主要由成熟的合体滋养层细胞分泌产生,它们之间的相关性也需要在大样本基础上进一步探究。因此,期待样本量的扩大,建立更适合中国人群风险判断的 HhCG MoM 值,同时探

讨将 HhCG 指标以合适的形式纳入到 21-三体风险计算体系,以提高 21-三体产前筛查的准确率。

参 考 文 献

- [ 1 ] Birken S, Kovalevskaya G, O'Connor J. Immunochemical measurement of early pregnancy isoforms of HCG: potential applications to fertility research, prenatal diagnosis, and cancer[J]. Arch Med Res, 2001, 32: 635-643.
- [ 2 ] Palomaki GE, Knight GJ, Roberson MM, et al. Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) in second-trimester maternal urine as a marker for Down Syndrome: preliminary results of an observational study on fresh samples[J]. Clin Chem, 2004, 50: 182-189.
- [ 3 ] Pandian R, Cole LA, Palomaki GE. Second-Trimester Maternal Serum Invasive TrophoblastAntigen: A Marker for Down Syndrome Screening[J]. Clin Chem, 2004, 50: 1433-1435.
- [ 4 ] Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases[J]. Clin Obstet Gynecol, 2003, 46: 523-540.
- [ 5 ] Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures [J]. Fertil Steril, 2008, 89: 1781-1786.
- [ 6 ] Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7: 8.
- [ 7 ] Cole LA, Shahabi S, Oz UA, et al. Urinary Screening Tests for Fetal Down Syndrome : II. Hyperglycosylated hCG[J]. Prenat Diagn, 1999, 19: 351-359.
- [ 8 ] Cole LA, Shahabi S, Oz UA, et al. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down Syndrome screening[J]. Clin Chem, 1999, 45: 2109-2119.
- [ 9 ] Shahabi S, Oz UA, Bahado-Singh RO, et al. Serum Hyperglycosylated hCG: a Potential Screening Test for Fetal Down Syndrome[J]. Prenat Diagn, 1999, 19: 488-490.
- [10] Abushoufa RA, Talbot JA, Brownbill K, et al. The development of a sialic acid specific lectin-immunoassay for the measurement of human chorionic gonadotropin glycoforms in serum and its application in normal and Down Syndrome pregnancies[J]. Clin Endocrinol, 2000, 52: 499-508.
- [11] Spencer K, Talbot JA, Abushoufa RA. Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down Syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay[J]. Prenat Diagn, 2002, 22: 656-662.
- [12] Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, et al. Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down Syndrome during the second trimester[J]. Clin Chem, 2004, 50: 1804-1808.
- [13] Glenn E, Palomaki L, Louis M, et al. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy[J]. Prenat Diagn, 2007, 27: 808-813.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2010-03-08)

本期病例小测试答案:

胎儿宫内生长受限、小下颌、扁平鼻根、低位耳畸形(图 1)、室间隔缺损、主动脉缩窄、缓慢心律失常、轻微心包积液(图 2)、双侧肾盂积水、膀胱下段梗阻(图 3)。胎儿血液染色体分析显示 46,XY,rec(7)dup(7q)inv(7)(p22q11.2)mat。母亲核型为 46,XX,inv(7)(p22q11.2),父亲核型正常。经调查发现为堂兄妹近亲结婚。由于父母拒绝引产,于孕 38 周生产时胎儿死亡。

(王慧君 供稿)