

正常双胎和单胎妊娠孕中期母血清的总游离 β -人绒毛膜促性腺激素、 α -甲胎蛋白和游离雌三醇水平

钱源 肖雪 鲁玲 张兰 马润玫

(昆明医学院第一附属医院 妇产科细胞遗传室, 云南 昆明 650032)

【摘要】 目的 研究昆明地区单胎妊娠和双胎妊娠母体血清中总游离 β -人绒毛膜促性腺激素(total free- β HCG), 甲胎蛋白(AFP)和游离雌三醇(uE3)水平的差异。**方法** 对 62 名正常双胎妊娠和同期 2009 名单胎妊娠妇女, 在怀孕 15~21 孕周, 用贝克曼 Access 化学发光系统检测孕妇血清总游离 β -HCG、AFP 和 UE3 的水平。在相同孕周下比较单胎和双胎的标志物的水平。**结果** 研究表明, 单胎孕妇血清总游离 β -HCG、AFP 和 UE3 水平与双胎之间有明显差异。母血清中总游离 β -HCG、AFP 和 UE3 水平与孕期体重在单胎妊娠中具有显著相关性($P < 0.05$)。但在双胎妊娠中, 两者之间没有显著相关性。**结论** 不同孕周母血清总游离 β -HCG、AFP 和 uE 3 水平在正常双胎妊娠中的水平并非单胎妊娠的 2 倍。用单胎风险计算软件来筛查双胎可能是不合理的。

【关键词】 双胎; 唐氏综合征; 母血清

Second-trimester Maternal Serum Total- β -human Chorionic Gonadotropin α -fetoprotein Levels and Unconjugated Estriol 3 Levels in Normal Twin and Singleton Pregnancies

Qian Yuan, Xiao xue, Lu ling, Zhang lan, Ma Run-mei.

Cytogenetics lab of O&G department of 1st affiliated hospital of Kunming medical college, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Objective The compared study the differences of concentration of total free- β HCG, AFP and uE3 in maternal serum between singleton and twin pregnancies in local region of Kunming. **Methods** The level of total free- β HCG, AFP and uE3 in maternal serum in 62 normal twin pregnancy and 2009 singleton pregnancy at gestational weeks from 15 to 21 were measured by Access Immunoassay system of Beckman Coulter. The level of markers were compared between the twins and singletons in specific gestations. **Results** Significant differences were found between the levels of total free- β HCG, AFP and uE3 in twins and twice of those in singletons. There was significant correlation between the levels of maternal serum total free- β HCG, AFP and uE3 and maternal weights ($P < 0.05$) in most gestational weeks (from 16w to 20w). While, in twin pregnancies there were no significant correlations between them. **Conclusions** The gestational age-specific levels of maternal serum total free- β HCG, AFP and uE 3 in normal twin pregnancies are not as twice as those of singletons. The weight-correction software of singletons may be not resonable for the screening of twins.

【Key words】 twin; Down's syndrom; maternal serum

在孕 11~14 周, 结合胎儿颈部半透明区(nuchal translucency, NT)厚度、孕妇血清游离 β -HCG 和妊娠相关血浆蛋白 A(regnancy-associated

plasma protein-A, PAPP-A)浓度的联合筛查方案被证明是目前有效的早孕期 21 三体综合征筛查方案。据报道显示这个联合筛查方案的检出率近

90%,假阳性率仅为5%^[1,2]。

通常,孕中期产前筛查结果的获得是通过,首先根据正常同孕周孕妇期望正常中位数值将血清生化指标浓度转化为中位数倍数(multiples of the median, MoM);其次根据已知的影响因素如体重、种族和胎儿数量等校正获得 MoMs 值^[3-5]。

双胎妊娠占有妊娠总数的1%,其中2/3为双卵双胎,1/3为单卵双胎。单卵双胎妊娠中,2个胎儿可能不同时患唐氏综合征,也可能同时患唐氏综合征。与单胎妊娠相同,染色体异常的发生率随着孕妇年龄增加而增加。与孕妇年龄相关的染色体异常发生风险在双卵双胎妊娠的每个胎儿发生率与单胎妊娠相同。因此,至少有一个胎儿发生染色体缺陷的风险是相同年龄孕妇单胎妊娠发生风险的2倍。双卵双胎的发生率随着孕妇年龄增加而增加。此外,随着辅助生殖技术的广泛应用,双卵双胎妊娠的平均孕妇年龄也随之增加。因此,与单胎妊娠相比,双卵双胎妊娠发生染色体缺陷的总发生率较高。所以,双胎妊娠的产前筛查和产前诊断尤为重要^[6,7]。

唐氏综合征筛查在单胎妊娠中的应用已有很长一段时间了。计算发生唐氏综合征的风险主要基于以下因素:孕妇年龄、体重、孕产史、孕期是否吸烟、孕期有无糖尿病以及血清生化指标的浓度。对于双胎筛查来说,唐氏综合征发生风险是基于双胎妊娠的血清生化指标浓度是单胎妊娠的2倍这样一个假设来进行的。目前,在假阳性率为5%时,检出率仅达近50%。

直到现在,中孕期单胎妊娠和双胎妊娠的孕妇血清生化指标浓度的关系仍不清楚。利用孕妇血清生化指标进行双胎妊娠唐氏综合征筛查仍存在争议,因为目前双胎妊娠的唐氏综合征筛查基于以下假设:在正常双胎妊娠中,与孕妇年龄特异性相关的孕妇血清总游离 β -HCG、AFP和uE3浓度是单胎妊娠的2倍。

此外,在单胎妊娠中,种族因素也被列为唐氏综合征筛查的一个风险因子,事实上,筛查方案的结果并未包括种族背景风险。许多研究结果显示不同种族的孕妇其血清生化指标浓度有明显差异^[9],在将

来,还需要获得更多相关数据用于支持进一步研究双胎妊娠唐氏综合征筛查方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2009~2010年,对62名双胎孕妇在妊娠15~21孕周时进行母体血清标志物检测。所有的双胎妊娠都为自然妊娠,不包括人工辅助生殖受孕的情况。将相同时期2009名单胎妊娠妇女作为对照组。根据胎儿头臀长、双顶径或者是末次月经确定胎龄大小。所有孕妇均无唐氏儿生育史。

1.2 方法 取孕妇的静脉血5 ml,所有样本于12小时内分离并贮存于-70℃。用贝克曼 ACCESS 化学发光仪检测母体血清生化标志物浓度。使用腾程 TC-SOFT 软件,根据母亲年龄、体重和血清总游离 β -HCG、AFP和uE3浓度,计算胎儿患唐氏综合征的风险。

1.3 统计学方法 数据统计使用 SPSS11.5 软件。Mann-Whitney 检验比较双胎母血清总游离 β -HCG、AFP和uE3水平是否为单胎水平的2倍。Spearman 相关分析计算母血清标记物水平和体重的相关性。

2 结果

所有孕妇产后1年均被随访,以确定研究中没有包括唐氏儿。这些孕妇均为昆明医学院第一附属医院妇产科门诊正常保健人群。在本研究中,2009个单胎孕妇根据孕周由小到大分别被分成7个组。每组的人数、年龄、体重和标记物水平见表1和表2。62例双胎怀孕妇女均为自然受孕,故未根据怀孕方式分组。

表1 15~21周孕周平均孕龄(岁)及平均体重(千克)

孕周	单胎			双胎		
	人数	平均年龄	平均体重	人数	平均年龄	平均体重
15周	61	29	53	1	26	54
16周	576	29	54.5	21	30	53
17周	652	29	54.75	16	30.5	56
18周	330	24	56	12	28	54.5
19周	216	29	57	7	26	63
20周	124	27	55.75	2	26	56.25
21周	50	28	56	3	32	57

表2 7个不同孕周单胎妊娠与双胎妊娠的游离

β -HCG(mIU/ml)、甲胎蛋白(ng/ml)及
游离雌三醇(ng/ml)中位数水平

分组	血清指标	单胎	双胎
15周	AFP	42.18	101.86
	totalfree- β HCG	37 253	113 920
	uE 3	1.097	2.377
16周	AFP	46.37	88.03
	totalfree- β HCG	30 157	78 221
	uE 3	1.2845	2.310
17周	AFP	49.85	104.27
	totalfree- β HCG	25 484.5	49 990
	uE 3	1.528	2.694
18周	AFP	57.94	99.89
	totalfree- β HCG	24 414	43 310
	uE 3	1.860 5	3.272
19周	AFP	54.54	117.9
	totalfree- β HCG	25 123	49 729
	uE 3	1.927	3.782
20周	AFP	78.07	140.92
	totalfree- β HCG	20 666.5	84 452.5
	uE 3	2.579 5	3.706 5
21周	AFP	95.945	179.79
	totalfree- β HCG	18 886	37 193
	uE 3	2.780 5	4.631

图1~3显示了不同孕周总游离 β -HCG、AFP和uE 3的正常中位数。单胎和双胎母血清AFP和uE 3中位数从15~21周呈现逐渐上升的趋势,而单胎和双胎母血总游离 β -HCG中位数从15~21周呈现逐渐下降的趋势,除双胎孕20周突然升高。

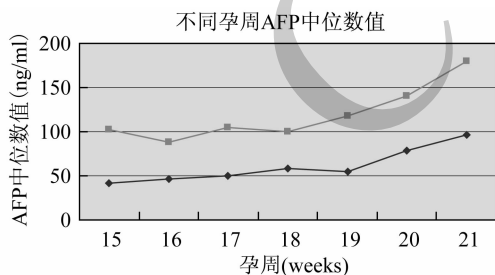


图1 单双胎中 AFP 中位数,红点代表单胎的,蓝点代表双胎的

双胎7个孕周的总游离 β -HCG、AFP和uE 3水平平均高于单胎($P<0.05$)。从孕15~21周,双胎母血清总游离 β -HCG与单胎的比率依次是3.06、2.59、1.96、1.77、1.98、4.08、1.97;AFP的比率依次是2.41、1.90、2.09、1.72、2.16、1.81、1.87;uE 3的比率依次是2.17、1.80、1.76、1.76、1.96、1.44、1.67。

在不同孕周组中,进行双胎AFP水平与2倍单胎AFP水平的比较,发现在孕17周和18周差异有

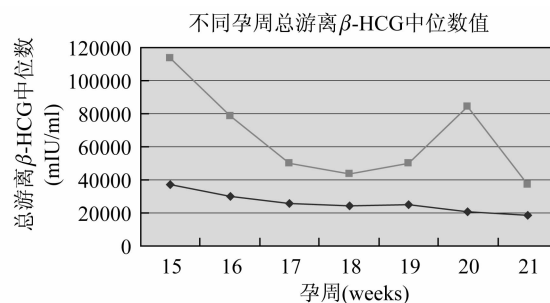
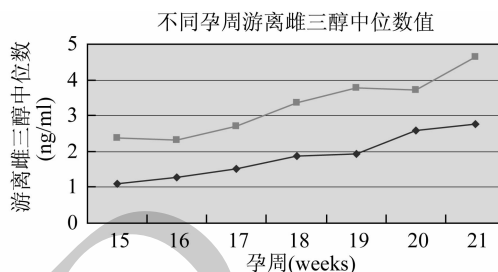
图2 单双胎中 β -HCG中位数,红点代表单胎的,蓝点代表双胎的

图3 单双胎uE3的中位数,红点代表单胎的,蓝点代表双胎的

显著性差异($P=0.043$, $P=0.011$);类似地,在孕16周双胎总游离 β -HCG与2倍单胎比较有显著性差异($P<0.001$);uE 3在孕18周两者间具有显著性差异($P=0.028$)。

7组孕周中,单胎母血清AFP(除20周)、总游离 β -HCG(除21周)和uE 3(除20周)水平与母体体重有明显相关性。双胎总游离 β -HCG、AFP和uE 3水平与母体体重在所有孕周组中均无相关性。

单胎和双胎的平均孕龄分别为28.71和29.23。对比2组年龄发现无显著性差异。

单胎中,血AFP值和母体体重的相关性有统计学意义($P<0.05$),除了15周和20周,总游离 β -HCG和uE 3水平与母体体重的相关性也有统计学意义,分别除了15周、21周和15周、20周。但是,不同孕期中双胎母血清总自由 β HCG,AFP和uE 3均值与母体体重的相关性没有统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

在中国,孕妇血清学标志已广泛应用于唐氏综合征筛查。血清三联筛查计算胎儿唐氏综合征风险时考虑了孕妇种族、妊娠年龄和体重、 β -HCG、AFP、uE3水平以及是否吸烟、孕产次、和是否有胰岛素依赖性的糖尿病,到目前,在假阳性率为5%时,检出率仅为60%。

但应用孕妇血清标志物进行双胎唐氏综合征筛

查仍有争议。前期的研究结果显示与单胎相比,这些指标在双胎中的敏感性和检出率均较低,推测其原因可能为双胎唐氏风险预测是基于双胎血清标记物标志水平是单胎的2倍这一假说。实际上,双胎和单胎妊娠孕妇中的血清标记物是有差异的^[8]。因为缺乏足够多的自然妊娠双胎相关数据,因此正常双胎妊娠标记物与单胎的关系并不明确。本研究即探讨昆明地区特定孕期正常单胎和双胎孕妇血清 β -HCG、AFP和uE3水平差异。考虑到双胎妊娠唐筛的低检出率,本研究仅收集1年的双胎病例,因此双胎妊娠病例有限。

本研究发现,双胎妊娠孕妇血清 β -HCG、AFP和uE3水平较单胎妊娠高($P<0.05$)。与AFP和uE3相比,双胎母血清总游离 β -HCG与单胎的比率在7个孕周中最高。这提示在这7个孕周中比较双胎和单胎妊娠标记物时,游离 β -HCG的差异性可能更明显。

在一部分孕周中,双胎妊娠的母血清标志物水平与单胎妊娠的2倍具有显著性差异。这提示目前国内使用的基于单胎数据修改使用的双胎筛查软件还需要完善。

母血清中的AFP和uE3从孕15~21周逐渐升高,无论是双胎妊娠还是单胎妊娠。游离 β -HCG随着孕周增加逐渐减低,但在本研究中20周却突然升高。推测原因可能是因为该孕周的小样本导致数据偏离。

孕妇血清 β -HCG、AFP和uE3随孕周增加发生变化的趋势结果与报道的文献相似^[8,9]。考虑到双胎样本量有限,尤其是孕15周、20周和21周,因此该研究结果并不适合作为正常双胎妊娠参考。

本研究双胎和单胎妊娠孕妇年龄均值分别为28.71和29.23,孕妇年龄并无明显差异。但与发达国家相比,本研究孕妇年龄较低。

尽管研究表明绒毛膜性对母体血清学标志物水平有影响,但双胎妊娠样本量有限,因此本研究未就该因素进行分组研究。

本研究发现孕16周2组孕妇组中游离 β -HCG有明显差异($P<0.001$)。这与其他研究相似,但至今并无合理解释^[10]。

孕16~20周母血清 β -HCG、AFP和uE3水平与孕妇体重有关($P<0.05$)。不过在双胎妊娠并无该相关性。因此提示适用于单胎妊娠的孕妇体重系

数不适用于双胎妊娠。

总之,正常双胎妊娠孕妇血清 β -HCG、AFP和uE3水平并非单胎妊娠的2倍。而且单胎妊娠孕妇体重校正软件并不适用于双胎妊娠。大规模的多中心血清学标志物水平的病例对照研究可能有助于提高双胎妊娠血清学筛查效率。

参考文献

- [1] Odibo AO, Lawrence-Cleary K, Macones GA. Screening for aneuploidy in twins and higher order multiples: is first-trimester nuchal translucency the solution[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2003,58:609-614.
- [2] Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011,33(7):736-750.
- [3] O'Brien JE, Dvorin E, Drugan A, et al. Race-ethnicity-specific variation in multiple-marker biochemical screening: alpha-fetoprotein, hCG, and estriol [J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 89:355-338.
- [4] Zhang J, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, et al. Impact of smoking on maternal serum markers and prenatal screening in the first and second trimesters[J]. *Prenat Diagn*, 2011,31(6):583-588.
- [5] Wetta L, Biggio J Jr, Owen J. Use of ethnic-specific medians for Hispanic patients reduces ethnic disparities in multiple marker screening[J]. *Prenat Diagn*, 2011,31(4):331-333.
- [6] Muller F, Dreux S, Dupoizat H, et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity [J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23:331-335.
- [7] Audibert F, Gagnon A. Source Montreal QC. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011,33(7):754-767.
- [8] Xie Z, 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, 28:735-738.
- [9] Wang YY, Luo J, Zhu MW, et al. Second-trimester double or triple screening for Down syndrome: a comparison of Chinese and Caucasian populations [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 94:67-72.
- [10] Wang YY, Zhang L, Peng ZQ, et al. Chinese weight correction model for maternal serum markers in Down syndrome prenatal screening [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 97(1):21-25.

编辑:赵德鹏

(收稿日期:2011-09-25)