

# 风险性评估软件在产前筛查中的应用研究

柯柳华 张红雨\* 梁卡 强帅

(柳州市中医医院 检验科, 广西 柳州 545001)

**【摘要】** 产前筛查作为预防先天缺陷儿出生的一种风险预测手段, 结合产前诊断, 能有效诊断胎儿是否患有某种遗传性疾病或先天性疾病。风险性评估软件是预测胎儿罹患唐氏综合征等疾病的风险率, 纳入软件中的参数分析值在预测中有至关重要的作用。本文就产前筛查中风险性评估软件的各项参数进行综述。

**【关键词】** 风险性评估软件; 产前筛查

**【中图分类号】** R394; R715.5 **【文献标识码】** A

风险性评估是指在风险事件发生之前或之后, 对给人们生活、生命等各方面造成影响和损失的可能性进行的量化评估。产前筛查是通过检测妊娠早、中期母体血清中相关蛋白及激素水平, 结合孕妇年龄、孕周、体重、种族等因素, 由风险评估软件计算出胎儿异常的风险率, 从而降低异常患儿的出生。目前国内运用的产前筛查风险评估软件和数据库大多从国外引进, 由于人种、地域、实验环境等差异, 与我国孕妇人群所测风险值有差异。此外, 风险值的高低还与检测方法、检测项目、筛查分析软件等密不可分, 各个环节的工作质量都会影响到风险性评估的可靠性。因此, 本文就产前筛查评估软件涉及的各项参数指标进行罗列分析。

## 1 检测项目

1.1 妊娠相关蛋白(PAPP-A) 1992年Wald<sup>[1]</sup>首次发现21-三体孕母血清中PAPP-A浓度比正常孕母低。此后大量研究证实了这一点。PAPP-A主要是由胎盘和蜕膜产生的大分子糖蛋白, 在怀孕期间大量产生并释放到孕母血循环中, 随着孕期的增加而不断升高直至分娩。在早孕期唐氏综合征的孕母因胎盘功能不足<sup>[2]</sup>, PAPP-A合成减少, 孕14周后其浓度与正常孕母无明显差别, 因此, PAPP-A作为

早孕期血清学筛查指标, 有助于早期诊断。

1.2 绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG) 人绒毛膜促性腺激素(HCG)是由绒毛合体滋养层分泌的激素, 由 $\alpha$ 多肽链和 $\beta$ 多肽链两种, 而游离 $\beta$ -HCG与其他蛋白交叉反应少, 且多与滋养层细胞病变相关, 所以临床多用 $\beta$ -HCG作为筛查胎儿先天异常的标记物。中孕期正常孕妇血清中 $\beta$ -HCG呈逐渐下降趋势至平稳, 唐氏综合征孕母胎盘因成熟较正常胎儿晚, 此时期仍停留在胚胎发育初期,  $\beta$ -HCG水平持续升高, 所以孕中期唐氏综合征筛查 $\beta$ -HCG有助于提高检出率<sup>[3]</sup>。

1.3 甲胎蛋白(AFP) AFP是胎儿血清中常见的球蛋白, 在孕早期由卵黄囊分泌, 孕中期由胎儿肝脏分泌。1984年Merkatz等在产前筛查开放性神经管缺陷(NTDs)时首先发现唐氏综合征胎儿母体血清中AFP浓度低于正常, 其下降的原因可能是由于胎儿肝脏发育不成熟, AFP合成减少和(或)从肾脏排泄受阻。而NTDs的孕妇因胎儿神经管缺陷不能闭合等原因, 大量的AFP进入羊水中, 通过胎盘扩散作用进入母体循环系统, 导致母体血清中的AFP比正常妊娠的高, 因此, AFP检测是妊娠中期筛查胎儿染色体异常和NTDs的有效指标,

1.4 游离雌三醇(uE3) 为雌激素和雌二醇的代谢产物, 妊娠期主要由胎儿肾上腺和肝脏分泌与胎儿代谢有关的甾体激素, 以游离的形式进入母体循环, 其浓度的变化随孕周的增长而增加。1988年

Canick<sup>[4]</sup>等最先报道唐氏综合征患儿 uE3 水平降低,可能与胎儿的肾上综合症的辅助判断有较好的预示意义<sup>[5]</sup>。

1.5 抑制素 A(Inh-A) Inh-A 是一种由卵巢或胎盘分泌的多糖激素,在妊娠早期时上升,10 周后逐渐下降,15~25 周时维持稳定水平。整个妊娠期间 Inh-A 的升高基本与 HCG 相平行,唐氏综合征时孕妇血清中的 Inh-A 明显高于普通孕妇<sup>[6]</sup>。

## 2 检测方法

2.1 时间分辨免疫荧光法 是一种以荧光物质为标记物的非同位素免疫分析技术,其采用具有独特荧光特性、半衰期长的稀土金属作为标记物,提高检测的灵敏度,扩大了检测范围,因此为国际上最为认可的检测方法。

2.2 化学发光免疫分析技术 化学发光免疫分析是将化学发光技术与抗原抗体特异性相结合的超微量分析技术,根据所用的标记物及发光原理的不同有酶促化学发光、直接化学发光和电化学发光技术。有学者研究<sup>[7]</sup>,如血清样本中有其他来源过氧化物酶物质或影响标记酶活性的物质,有可能影响到酶促化学发光检测结果的准确性。直接化学发光没有显色酶的干扰,检测值直接和检测数量呈线性关系,因此偏移率亦较低。而颜威等<sup>[8]</sup>用 3 种发光系统对血清糖链抗原 125(CA125)研究中认为酶促化学发光的敏感性高于直接化学发光和电化学发光,但也有达成共识,不同检测系统由于灵敏性、特异性、线性范围、基质效应等因素,系统间缺乏可比性。

2.3 酶联免疫法 也就是 ELISA 法,是酶免疫测定技术中应用最广的技术,常用的有双抗夹心法和间接法,双抗夹心法主要用于检测大分子抗原,间接法用于测定特异性抗体。ELISA 法主要通过呈色的深浅反映浓度的变化,易受孵育时间、孵育稳定、洗液穿孔污染等因素的影响,尤其是高浓度的标本,由于超出线性范围造成假阴性,导致纠纷及患者病情的延误。

2.4 放射免疫法 使用的是放射性物质作为标记物,对环境和身体极易造成危害,且定标曲线有效期短,操作繁琐,出报告时间长等,现已大多被时间分

辨免疫荧光法和化学发光免疫分析法取代。

## 3 检测系统

3.1 检测方法 根据检测周期不同分为早孕期(8~13<sup>+6</sup>周)和中孕期(15-20<sup>+6</sup>周)筛查方案。早孕期为二联筛查,血清生化标记物主要为妊娠相关血浆蛋白(PAPP-A)和游离 $\beta$ -绒毛膜促性腺激素(free $\beta$ -HCG)。中孕期筛查主要有二联甲胎蛋白(AFP)+绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、三联 AFP+ $\beta$ -HCG+游离雌三醇(uE3)、四联筛查 AFP+ $\beta$ -HCG+uE3+抑制素 A(Inh-A)。此外联合筛查方案有整合筛查及序贯筛查。整合筛查就是通过早孕期+中孕期筛查,得出一个风险值,然后判断是否进行产前诊断。序贯筛查是先进行早孕期筛查,高危者建议进行产前诊断,低危者至中孕期接受中孕期筛查,最后根据早中孕期筛查结果进行综合风险分析。这些联合筛查方案在维持假阳性不变的情况下,能提高检出率。目前在我国应用最广泛、实验室公认较理想的筛查方法是中孕期筛查。

### 3.2 孕妇个体相关参数

3.2.1 年龄 女性的最佳生育年龄一般在 25~30 岁之间,通常 $\geq 35$ 岁,就被定义为高龄孕妇。高龄孕妇由于卵细胞老化、卵巢机能的退化,胎儿的畸形率也随之升高。周希亚<sup>[9]</sup>对 5404 例高龄孕妇的产前筛查中也证实高龄孕妇的筛查阳性率显著高于整个孕妇人群,与李超<sup>[10]</sup>等临床分析一致。

3.2.2 孕周 孕周是产前筛查风险率计算中极为重要的参数,计算的方法有末次月经推算法和超声波检查胎儿双顶径、头臀长度,对于月经周期规律且能记住末次月经的孕妇,可以根据末次月经推算孕周,如孕妇月经不规律或不能记住末次月经,则通过超声波检查来估算孕周。如两种方法计算误差不超过 10 天的,都可用于风险性评估;误差超过 10 天的,则以超声波检查为准, $\geq 14$ 周以测量胎儿的双顶径纳入风险值计算, $< 14$ 周则测量胎儿的头臀长度。

3.2.3 体重 孕妇体重也是筛查软件的一个重要指标。孕母体重过重,血容量随之增大,检测的生化指标被稀释,体重过低指标被浓缩,因此需要对过高

或过低的体重检测值进行校正<sup>[11]</sup>。

3.2.4 其他因素 如是否有胰岛素依赖型糖尿病、双胎还是单胎、是否吸烟、异常妊娠史、人种间的差异等对风险值的评估都会有影响。胰岛素依赖型糖尿病 AFP 测定值会受干扰,吸烟者 Free $\beta$ -HCG 值会降低 3%,uE3 降低 23%,AFP 升高 3%<sup>[12]</sup>;多胎妊娠孕妇血清生化指标增高,因此,采血前必须确认上述资料的准确性,在风险率统计中需要根据上述因素作一定的校正。

3.2.5 超声指标 产前筛查中纳入风险性评估的 B 超数据有颈部透明层厚度 (NT)、胎儿鼻骨和股骨/胫骨长度比等。有研究显示,NT 是先天愚型综合症的孕早期筛查标志物。孕 14 周前,胎儿淋巴系统尚未发育完全,少部分淋巴液会聚集于颈部发生暂时回流障碍,从而产生颈部透明带<sup>[13]</sup>,孕 14 周后胎儿淋巴系统发育成熟,颈部淋巴管和颈静脉窦会相通,之前颈部所聚集的液体得以引流,NT 逐渐吸收,转变为正常的颈后皱褶皮肤层厚度 (NF)。当胎儿心脏大动脉畸形、染色体和静脉导管血流异常时,淋巴系统排泄受阻,造成 NT 增厚。孕 11~14 周 NT 厚度大于 2.5 毫米为异常,此时需要进一步检测,排除测量时因淋巴系统吸收较慢、胎儿扭曲身体造成的误差或测量错误等。张洁等<sup>[14]</sup>认为,NT 厚度测定筛查时机与孕妇怀孕周期有显著相关性,由于每个人的月经周期不一样,排卵着床时间也有早有晚,通过 B 超观察胎儿双顶径大小和胎儿头臀长度,能够比较准确地判断孕周,同时结合 NT 检查,综合判断结果的准确率会更高。

3.3 筛查软件 我国自 20 世纪 90 年代引进国外风险计算软件 2T-RISK 软件、PRISCA 软件、T21SOFT-W 软件、Lifecycle 软件及数据库以来,有学者<sup>[15]</sup>对不同的筛查软件进行比对分析发现,即使是同一检测数据,经不同的风险软件,因软件获得中位数的方法及来源不同,得到的风险值也不相同。

3.4 中位数值倍数 即 MOM 值,是对孕妇在某一孕周血清生化标志物、体重等是否异常直观可靠的判断。有研究证明<sup>[16]</sup>,各实验室由于所处的地域、人种、仪器、检测方法不同,都会导致中位数的差异。李荣<sup>[17]</sup>对本地区的孕中期孕妇血清标志物中

位数分析中,亦表明各实验室应建立适合本地区孕妇的中位数,以提高筛查检出率。

3.5 截断值 即风险率,是以 1/n 的方式表示,即某一患儿出生存在 1/n 的可能性。目前,大部分的实验室的阳性截断值是使用行业标准设置的值。何法霖等<sup>[18]</sup>分析全国 45 家实验室产前筛查室间质评数据发现,有 48.78% 的实验室,唐氏筛查阳性率标准差在 1.00~7.79 范围内,且大多没有修改风险软件参数,提示存在有风险参数问题或截断值设置不当的因素。因此各实验室应根据各室的假阳性率来适当调整截断值。

#### 4 结语

综上所述,产前筛查风险性评估是预防缺陷儿出生的一道重要防线,其中风险性评估软件涉及孕妇特异性生化指标、孕周、体重、年龄、检测系统等多参数,任一参数的波动都会对评估值产生重要的影响。因此对于如何提高检出率,降低假阳性率,首先要仔细核对孕周,再者建立适合本地区孕妇人群的中位值,并定期检查相应结果确保中位值的准确性。我国目前大多实验室使用的截断值为行业标准或商家配套,根据本室阳性率适当调整截断值鲜有报道,也是我们日后关注的一个方向。

#### 参考文献

- [1] 王维鹏. 妇幼保健临床实验诊断学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2013:257.
- [2] 梁启峰. 妊娠相关血浆蛋白-A 与妊娠关系[J]. 广东医学杂志,2006,12:1863-1865.
- [3] 罗秀娟,马明福,李练兵. 唐氏综合征产前检查研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,11:136-138.
- [4] J Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1988, 95 (4):330-333.
- [5] 郭辉,卓坚臻,霍梅,等. 非结合雌三醇在孕中期产前筛查中的应用价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,7:819-821.
- [6] 史纪芳,朱宝生,董旭东,等. 中晚孕期孕妇血清抑制素 A 水平及其与胎儿非整倍体的相关性初探[J]. 中国妇幼保健, 2009,(27):3782-3784.
- [7] 吕世静. 临床免疫学检验[M]. 北京:中国医药科技出版社,

- 2010;120.
- [8] 颜威,张巧娣,谢而付. 3种化学发光检测系统测定血清糖链抗原 125 的比较[J]. 检验医学与临床,2012,18:2338-2339.
- [9] 周希亚,戚庆炜,蒋宇林,等. 高龄孕妇胎儿唐氏综合征中孕期产前筛查和产前诊断的卫生经济学分析[J]. 生殖医学杂志,2012,3:209-213.
- [10] 李超,李建平,马健. 低龄与高龄孕妇在孕中期唐氏综合征产前筛查中的筛查效率比较[J]. 中外医疗,2016,35(17):15-17.
- [11] 苗正友,郭燕君,石统昆,等. 用孕妇体重校正唐氏筛查的血清标志物中位数倍数[J]. 中华检验医学杂志,2014,1:46-49.
- [12] 刘湘云,陈荣华. 儿童保健学[M]. 3版. 南京:江苏科学技术出版社,2006:357.
- [13] 刘灿,王坤,李丽霞,王明辉,徐翠,张风琴,卢克新. 胎儿颈项透明层联合中孕产前无创 DNA 检测在胎儿染色体疾病产前筛查中的应用[J]. 实用医学杂志,2015,22:3753-3755.
- [14] 张伟,丁莹. 超声测量胎儿颈项透明层厚度在产前筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,6:139-140.
- [15] 陈志央,张檀,庄丹燕,等. 两种产前筛查分析软件的临床比对[J]. 中国优生与遗传杂志,2010,12:46-47.
- [16] 许晓红,邓松华. 产前筛查中位数和体重修正结果的临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2011,2:158-161.
- [17] 李荣. 邢台地区孕中期产前筛查血清标记物中位数分析[J]. 中国妇幼保健,2015,15:2344-2345.
- [18] 何法霖,陶炯,王薇,等. 全国 45 家实验室早孕期母血清产前筛查调查[J]. 检验医学,2016,31(6):533-537.

(收稿日期:2018-12-11)

编辑:宋文颖