

## 合肥地区唐氏综合征筛查中位数方程的研究

许晓红<sup>1</sup>, 刘 辉<sup>1</sup>, 黄大雁<sup>1</sup>, 李子贤<sup>1</sup>, 邓松华<sup>2</sup>

**摘要** 目的 以数据分析软件拟合合肥地区孕中期母血清标志物中位数方程,并评价新方程的效果。方法 取合肥地区 33 638 例孕妇的产前筛查数据,以 SPSS 17.0 拟合新中位数方程,比较新中位数与 2T-Risk 软件内嵌中位数,计算风险结果,比较筛查效率。结果 新中位数方程与内嵌中位数有差异,更换中位数后,筛查效率提高。结论 用数据分析软件拟合本实验室中位数方程可以提高筛查效率,此中位数方程对合肥地区产前筛查有指导意义。

**关键词** 产前筛查; 甲胎蛋白; 游离  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素; 中位数

中图分类号 R 714.55

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)01-0047-04

唐氏综合征又称 21 三体综合征或先天愚型,是

一种常见的染色体病,活婴中发生率约 1/600 ~ 1/800。由于是染色体疾病,因此目前尚无有效的治疗手段。唐氏综合征可以导致患儿智力低下,生活不能自理,并可能导致多发畸形,给家庭和社会带来极大负担。母血清中甲胎蛋白( $\alpha$  fetoprotein, AFP)和人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)浓度是唐氏综合征筛查的指标之一<sup>[1]</sup>,结合孕周、体重、年龄等基本信息,由风险分析软件计算唐氏综合征风险,而筛查实验室检测结果的实际中位数可能与风险分析软件的内置中位数有差异,该研究对 33 638 例筛查资料进行回顾性分析,采用数据分析软件 SPSS 17.0 统计中位数方程,建立合肥地区唐氏综合征筛查的中位数方程。

### 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 自 2009 年 1 月 ~ 2012 年 6 月采集我院所有孕中期母血清标本,共 34 913 例,孕周 15 ~ 20<sup>+6</sup>周(孕龄 105 ~ 146 d),均为知情同意并接受产前筛查的单活胎妊娠,除去糖尿病、吸烟、双胞胎与出生结局异常者,对所有妊娠结局随访,其中 3% 失访,最终纳入统计共 33 638 例。

2013-10-12 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点科研项目(编号:KJ2010A177);合肥市科技局科研项目(编号:201231);合肥市医学重点学科建设计划资助

作者单位:<sup>1</sup>安徽省妇幼保健院检验科,合肥 230001

<sup>2</sup>安徽医科大学病理生理学教研室,合肥 230032

作者简介:许晓红,女,主任检验师;

邓松华,男,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: desoh@126.com

## Seroprevalence and risk factor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Anqing, Anhui province

Duan Qiang<sup>1</sup>, Zhang Ying<sup>2</sup>, Zeng Xiancong<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Blood Transfusion, The First People's Hospital of Anqing City, Anqing 246003;

<sup>2</sup>Dept of Microbiology, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To obtain KSHV seroprevalence in the general population in Anqing, Anhui province. **Methods** In this study, antibodies to one latent protein of KSHV (ORF73) and two KSHV lytic proteins (ORF65 and ORF-K8.1) were tested by ELISA. **Results** Of the 1 006 subjects, the seroprevalence of KSHV in the general population was 5.3%, and similar in male and female subjects (5.6% vs 5.5%). Statistical analysis showed that seroprevalence of KSHV had a significant association with Syphilis, but it had no differences in the age, sex, blood type and hepatitis B antigen. **Conclusion** These results indicate that the seroprevalence of KSHV is low in the south of Anhui Province. The seroprevalence of KSHV has a significant difference between Syphilis.

**Key words** Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; seroprevalence; risk factor

1.2 标本采集 抽取孕妇空腹静脉血 2~3 ml, 静置 2 h 左右后离心, 取血清, -20 °C 低温保存。

1.3 试剂和仪器 测定方法采用时间分辨荧光法, 试剂采用美国 PerkinElmer 公司提供的双标记试剂盒甲胎蛋白( AFP) /游离人绒毛膜促性腺激素( Free β-HCG) 检测仪器采用 VICTOR<sup>2</sup>D 1420 型多标记免疫分析系统。

1.4 新中位数方程评价 用新中位数值代替软件内置中位数值, 重新评估唐氏综合征风险值, 与之前唐氏综合征风险值比较, 并根据妊娠结局分析筛查效率是否有所提高。

1.5 统计学处理 用 SPSS 17.0 统计软件分析孕妇资料, 建立 AFP 与 Free β-HCG 中位数方程; 根据新中位数方程计算出 AFP 和 Free β-HCG 的矫正。

## 2 结果

2.1 105~146 孕天 AFP 与 Free β-HCG 中位数回归模型建立 对 33 638 例筛查数据根据孕天分组, 统计每个孕天分组的中位数, 分组统计结果见表 1。对 AFP 数据做加权回归分析, 得到 AFP 中位数方程,  $\hat{y} = 65.028 21 - 1.204 26X + 8.026 10E - 3X^2$  ( $R^2 = 0.992$ ), 见图 1。对 Free β-HCG 做对数变换后加权回归, 得到 Free β-HCG 的中位数方程,  $\text{Log}(\hat{y}) = 7.200 35 - 8.510 76E - 2X + 2.880 62E - 4X^2$  ( $R^2 = 0.990$ ), 见图 2。

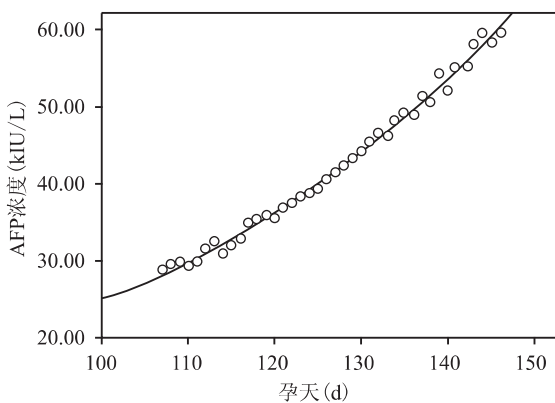


图1 AFP 中位数方程图

2.2 比较新中位数与 2T-Risk 内置中位数 以 SPSS 17.0 统计得到的中位数方程为标准, 计算各个孕周的新中位数值并进行比较, 见表 2。

2.3 诊断结果 我院对高风险孕妇进行产前诊断; 低风险孕妇绝大部分继续在我院进行其他孕保检测和分娩, 发现的唐氏综合征病例纳入统计; 我院

表 1 合肥地区孕妇 105~146 孕天的 AFP 与 Free β-HCG 中位数

孕天( d)	频数	AFP 中位数 ( kIU/L)	Free β-HCG 中位数( μg/L)
105	64	24.75	31.30
106	51	31.20	30.40
107	63	28.90	24.05
108	86	29.60	23.90
109	83	29.70	23.25
110	117	29.40	22.65
111	152	29.95	22.70
112	248	31.60	19.40
113	352	32.45	17.70
114	461	30.90	18.10
115	526	32.05	17.10
116	672	32.80	16.20
117	715	35.00	15.10
118	816	35.20	14.60
119	941	35.70	14.05
120	1 087	35.50	13.20
121	1 181	36.90	13.15
122	1 359	37.40	12.60
123	1 440	38.40	12.00
124	1 418	38.80	11.80
125	1 375	39.40	11.40
126	1 463	40.60	11.10
127	1 465	41.50	10.80
128	1 414	42.30	10.80
129	1 398	43.40	10.40
130	1 356	44.20	10.30
131	1 364	45.40	10.20
132	1 203	46.60	9.72
133	1 239	46.30	9.60
134	1 108	48.20	9.39
135	1 091	49.20	9.40
136	1 003	49.00	9.12
137	923	51.50	8.92
138	925	50.60	8.49
139	813	54.30	8.42
140	757	52.10	8.75
141	627	55.00	8.66
142	594	55.25	8.23
143	452	58.10	8.21
144	369	59.50	7.79
145	311	58.40	7.81
146	553	59.50	8.35

2012 年开始采用无创检测技术, 对一部分不愿参加染色体核型分析的孕妇采用无创检测, 无创检测为阳性的再进行羊水穿刺。共发现唐氏综合征 14 例, 其中无创检测技术检出 3 例唐氏综合征, 而同期筛查阳性的孕妇中, 共检出 5 例唐氏综合征和 2 例平衡易位。

2.4 筛查效率对比 用新中位数重新计算风险, 得到的新风险中以 1/270( 软件标准截断值) 为截断

表2 新模型计算出的中位数值与 2T-Risk 内嵌中位数值比较

孕周 (周)	AFP 中位数( kIU/L)		HCG 中位数( $\mu\text{g/L}$ )	
	新模型	2T-Risk	新模型	2T-Risk
15	27.1	24.5	27.5	23.1
16	30.8	27.6	19.1	19.0
17	35.4	30.6	14.2	15.4
18	40.7	34.2	11.2	13.0
19	46.8	39.3	9.5	10.8
20	53.7	45.8	8.5	8.9
21	61.4	59.4	8.2	7.5

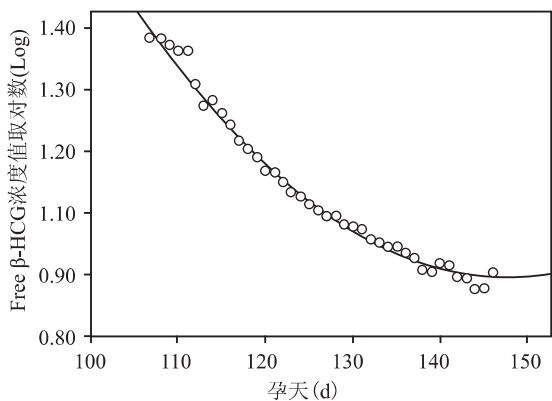


图2 Free  $\beta$ -HCG 中位数方程图

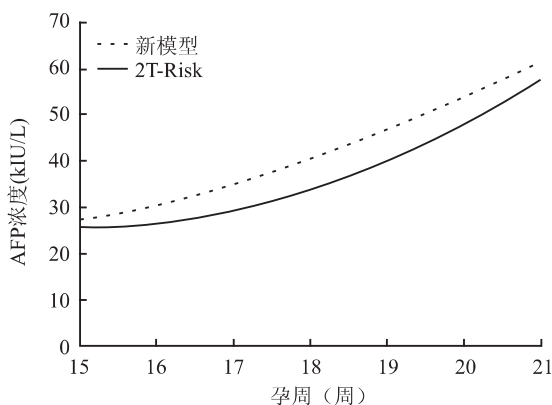


图3 AFP 中位数方程对比图

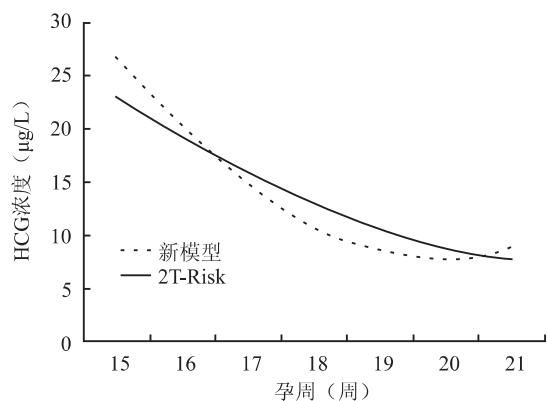


图4 HCG 中位数方程对比图

值,高风险由之前的 862 个降低到 747 个,对比风险变化,原 862 个高风险中,269 个风险值增高,158 个不变,437 个降低。通过确诊数据对比筛查效率可以看出,风险值变化后,筛查效率提高了,见表 3。

表3 筛查结果对比

项目	1/270 为截断值		阳性率为 5% (1 862 个)	
	阳性数	阳性率 (%)	唐氏综合征(个)	唐氏综合征(个)
自带中位数	862	2.56	13	13
中位数方程修正	747	2.22	14	14

### 3 讨论

**3.1 中位数方程的重要性** 国外最早利用孕妇血清标志物对唐氏综合征等进行常规筛查,后我国引进该筛查的先进技术,开展唐氏综合征的筛查。筛查最终得到的风险结果,是根据血清标志物水平及其他指标(如年龄、体重等)综合评价得到的,血清标志物水平因孕周不同而呈现一定的变化趋势,因此通常用中位数倍数(MOM 值)进行衡量,可以看出,体现中位数变化趋势的中位数方程就非常重要了,中位数方程是得到准确 MOM 值的基础。不同地区的人群标志物水平因民族组成、饮食、气候等不同因素,有可能不同,而且不同实验室检测标志物水平会有实验室的系统误差,研究<sup>[2]</sup>表明黑人比高加索人 HCG 浓度高 10% ~ 15%,但中国人群尚无明确报道,因此,理论上讲,每个实验室只有应用本地中位数才能得出最准确的风险结果,目前我国开展产前筛查的实验室使用的分析软件多为国外开发<sup>[3]</sup>,而且不同软件内嵌的中位数来源所选用的检测方法是特定的<sup>[4]</sup>,尽管商业的试剂和软件通常提供中位数值,但只应短期内参考。因此有必要建立本地区唐氏综合征筛查指标中位数值,提高各地筛查效率。

**3.2 拟合中位数方程** 本研究显示,各个中位值散点在曲线的全体都比较符合,两回归模型的决定系数分别为 99.2% 和 99.0%,说明 99.2% 的 AFP 和 99.0% Free  $\beta$ -HCG 的实验结果可由模型解释,表明方程拟合良好。

**3.3 新老中位数方程的比较** 通过比较,新拟合的中位数方程与 2T-Risk 内嵌方程有区别,AFP 新模型中位数比原模型略高,HCG 新模型相对于原模型中位数曲线更加弯曲,在标本集中的 16 ~ 19 周,HCG 新模型中位数值更低一些。

**3.4 风险结果变化** 替换新中位数方程后,在阳性(高风险)减少的情况下,实现检出唐氏综合征人数的增加,筛查效率由 13/862 提高到 14/747。风险值并不是所有都升高或降低,而是部分升高,部分降低。这主要是由于 HCG 方程较之前部分偏高,部分偏低。改变中位数方程后,风险值更加准确,这体现更换中位数方程的意义。

**3.5 指导意义** 在本实验中,对 33 638 例孕妇进行检测总结分析,建立了合肥本地血清标志物的回归模型,结果表明数据拟合良好。根据新模型计算出 105 ~ 146 d 孕龄体重校正后的 AFP MOM 中位数和 HCG MOM 中位数,两组数据与软件内置参数进行统计学分析,结果两标志物数值与内嵌模型数值的差异具有统计学意义。因此按照新模型的中位数来筛查会有更好的敏感性和准确性,对合肥及周边地区使用产筛软件的实验室有很好的指导意义。

**3.6 无创筛查的可行性与局限性** 本研究显示,由于无创检测检出的均为整倍体异常,如果全部用无创检测替代羊水穿刺,那么 2 例非整倍体异常将无法诊断出来。一些专家也认为筛查加染色体核型分析仍然是产前诊断的金标准<sup>[5]</sup>。但如果孕妇拒绝有创性的羊水穿刺,无创检测无疑是一个很好的补充。建议对筛查高风险孕妇进行正确引导,明确无创检测条件,对在知情同意前提下不愿羊水穿刺或暂时不具备羊水穿刺条件的孕妇进行无创检测,无创整倍体染色体检测技术是传统技术的有效补充。

产前筛查的努力都是为了提高检出率和筛查效率,中位数也只是一个方面,建立一个完整的筛查系统<sup>[6]</sup>才能更加有效地提高筛查质量。黄芳等<sup>[7]</sup>研究表明,如果实验环境控制不好,各个年份之间的中位数也会有差异,因此长期的中位数监测也是很有必要的。另外,筛查模式的更新也是提高筛查效率的一个方面<sup>[8]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 陈益明,周月清,乔悦.不同型号仪器产前筛查 hAFP、游离 hCG $\beta$  测定结果的可比性研究[J].医学检验,2010,25(2):132-4.
- [2] 刘珊玲,王和.唐氏综合征产前筛查实验室质量控制[J].中华检验医学杂志,2011,34(7):665-8.
- [3] 陈忠领,孟宪玲,苑美珍,等.孕中期唐氏综合征筛查结果分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(6):677-8.
- [4] 陈志央,张檀,庄丹燕,等.两种产前筛查软件的临床对比[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(12):46-7.
- [5] 孙辉,王淑媛,熊敏.湘潭地区孕早中期联合产前筛查与产前诊断的临床应用价值探讨[J].标记免疫分析与临床,2012,19(5):273-5.
- [6] 王婧.两种分析系统产前筛查结果的可比性探讨[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(7):57-8.
- [7] 黄芳,王黎芳,王昊,等.正常孕中期孕妇血清学产前筛查指标中位数数据库的建立[J].医学研究杂志,2012,41(5):55-8.
- [8] 蒋宇林,边旭明.中华检验医学杂志[J].唐氏综合征产前筛查模式的发展,2011,34(11):1053-6.

## The research of median equation for Down's syndrome screening in Hefei

Xu Xiaohong, Liu Hui, Huang Dayan, et al

(Dept of Medical Test, Anhui Province Maternal Child Health Hospital, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To detect the median equation of maternal serum markers with second trimester gestation in Hefei, and to evaluate the effect of the new equation. **Methods** The maternal serum markers of 33 638 women were involved in this study. The new median equation was calculated through SPSS 17.0 and the difference between new median and data of 2T-risk were also evaluated. The individual risk assessment was established to verify antepartum risk screening results. **Results** The new median equation was superior to data of 2T-risk which effectively reduced the birth defects. **Conclusion** Screening efficiency can be improved by re-calculation of median, and the new median equation has very important significance to the prenatal screening in Hefei.

**Key words** prenatal screening; AFP; free  $\beta$ -HCG; median equation