

PAPP-A 在妊娠中、晚期对非整倍体胎儿的筛查

林琳华¹, 方 群², 游泽山², 任景慧¹, 袁 红¹

(1. 暨南大学医学院附属深圳市人民医院妇产科, 广东 深圳 518020;

2. 中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】探讨妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)在妊娠中、晚期筛查染色体病胎儿的价值。【方法】检测 3 140 例单胎妊娠 13 周~36 周孕妇血清 PAPP-A 水平, 其中 508 例孕妇于孕期取羊水或脐带血检测胎儿染色体核型。应用 Mann-Whitney U 检验、ROC 分析等对孕妇妊娠中、晚期的血清 PAPP-A 水平与非整倍体胎儿的关系进行分析。【结果】① 正常妊娠中、晚期各孕周的孕妇血清 PAPP 浓度随孕周的增长而上升。② 3 140 例胎儿中共发现非整倍体 15 例, 60% (9/15) 病例的母体血清 PAPP-A 水平 < 0.40 MoM (正常中位数的倍数)。正常组母体血清 PAPP-A 水平的中位数为 1.01 MoM (正常中位数的倍数), 非整倍体组母体血清 PAPP-A 水平的中位数为 0.29 MoM ($Z = -4.434$, $P = 0.000$)。③ 15 例非整倍体胎儿中 9 例在妊娠中期进行 PAPP-A 筛查, 6 例在妊娠晚期进行筛查。以 PAPP-A < 0.40 MoM 为诊断界点, 妊娠中期的筛查灵敏度为 55.56%, 假阳性率为 5.24%, 特异性为 94.76%; 妊娠晚期的筛查灵敏度为 66.67%, 假阳性率为 6.38%, 特异性为 93.62%。【结论】母体血清 PAPP-A 在妊娠中、晚期亦可以作为产前筛查非整倍体胎儿的检测指标。对错过妊娠早期筛查的孕妇, PAPP-A 的应用仍可起到亡羊补牢的作用。

关键词: 胎儿; 非整倍体; 妊娠相关血浆蛋白 A

中图分类号: R71

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)03-0272-04

Screening for Fetal Aneuploidy by Maternal Serum PAPP-A in the Second and Third Trimester

LIN Lin-hua¹, FANG Qun², YOU Ze-shan², REN Jing-hui¹, YUAN Hong¹

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Shenzhen People's Hospital, Jinan University Medical School,

Shenzhen 518020, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital,

SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To study the value of maternal serum pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the second and third trimester in screening for fetal aneuploidy. 【Methods】A total of 3 140 singleton pregnant women aged 18 to 51 (mean 29) between 13 weeks 1 day and 36 weeks 6 days of gestation were offered for screening of chromosomal abnormalities with serum PAPP-A. 508 women underwent an invasive diagnostic procedure including amniocentesis and cordocentesis for antenatal detection of abnormal fetal karyotype. Mann-Whitney U test and receiver operating characteristic curve analysis were used for statistical analysis. 【Results】① The maternal serum PAPP-A level in the unaffected pregnancies increased with gestational age. ② Of 3 140 fetuses, 15 cases had abnormal karyotypes (aneuploidy). The maternal serum PAPP-A level in the 60% (9/15) of affected pregnancies was less than 0.40 multiples of the normal median (MoM). The median value of maternal PAPP-A level in unaffected pregnancies was 1.01 MoM. The median of maternal PAPP-A level in 15 affected pregnancies was 0.29 MoM ($Z = -4.434$, $P < 0.000$). ③ 9 of 15 aneuploidy fetuses

收稿日期: 2003-09-28

基金项目: 深圳市科技计划基金资助项目 (199904030)

作者简介: 林琳华 (1964-), 女, 广东汕头人, 硕士, 副主任医师. E-mail: linlinhua@sina.com

were screened in the second trimester while the others were screened in the third trimester. With the cut-off point of 0.40 MoM, maternal serum PAPP-A screening for aneuploidy would obtain a sensitivity of 55.56% and specificity of 94.76% with a false positive rate of 5.24% in the second trimester. But it would obtain a sensitivity of 66.67% and specificity of 93.62% with a false positive rate of 6.38% in the third trimester. 【Conclusion】 The maternal serum PAPP-A level is an effective predictor of aneuploidy in the second and third trimester.

Key words: fetus; aneuploidy; pregnancy associated plasma protein A

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(3): 272 - 275]

染色体病中非整倍体因为遗传物质的增加或减少,患者常伴有智力低下、畸形,导致生活自理能力下降,在某种程度上给家庭和社会带来沉重的负担。产前诊断并及时淘汰患病胎儿,无疑是阻断此类患儿存活出生的最佳途径。用孕妇血清标记物进行产前筛查的意义是既能预测胎儿患非整倍体病的风险值,又对胎儿无损伤性。如果产前筛查提示胎儿为非整倍体的风险较高,再对其孕妇进行羊水或脐血检查,可以避免不必要的子宫穿刺,降低医源性流产率,孕妇易于接受。国内外至今仅有妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 应用于妊娠早期的筛查经验。深圳人口的流动性较大,较多孕妇于妊娠中期、晚期才到医院进行孕期保健,已错过妊娠早期的筛查与产前诊断机会。本课题应用国产药盒通过对正常妊娠进行大样本检测,希望测定出中国人群妊娠中、晚期 PAPP-A 的正常中位数曲线,同时对 PAPP-A 水平与非整倍体胎儿的关系进行研究,以探讨 PAPP-A 在妊娠中、晚期筛查非整倍体胎儿的价值。如果在妊娠中、晚期 PAPP-A 仍能有助于筛查并产前诊断出非整倍体胎儿,或许可以起到亡羊补牢的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 1999 年 5 月至 2003 年 1 月在深圳市人民医院产前门诊进行产前筛查并已分娩或产前确诊胎儿染色体核型的单胎妊娠孕妇 3 140 例,已剔除畸形但染色体核型正常或未进行染色体核型检查的胎儿或新生儿病例。孕妇年龄 18 ~ 51 (29.0 ± 4.1) 岁;丈夫年龄 20 ~ 68 (33.7 ± 6.1) 岁;筛查孕周 13 ~ 36 (19.7 ± 5.1) 周,其中妊娠中期 2 852 例 (90.83%),妊娠晚期 288 例 (9.17%)。508 例孕

妇因年龄 35 岁以上、母体血清 PAPP-A ≤ 0.43 MoM (正常中位数的倍数)、 β -hCG ≥ 2.40 MoM、AFP ≤ 0.60 MoM、异常分娩史、孕期接触过致畸因子、家族中有遗传病史、B 超提示胎儿可疑畸形等原因自愿要求进行羊水或脐静脉血检查,检测胎儿染色体核型。所有孕妇均检测母体血清 PAPP-A 水平。

1.2 方法

1.2.1 PAPP-A 检测方法 取孕妇外周静脉血 4 mL 放置于干燥试管,3 h 内离心取血清, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,3 d 内进行 PAPP-A 检测。采用双抗夹心酶联免疫法,用珠海黑马医学仪器有限公司的染色体异常综合征产前筛查试剂盒 (PAPP-A 试剂盒) 检测孕妇血清 PAPP-A 水平。每次实验均做标准曲线和质控,标准曲线的相关系数 > 0.95 、批内误差 $< 2\text{SD}$ 时,由微机根据标准回归曲线计算的结果回报实验数据。

1.2.2 PAPP-A 水平评估 以正常组孕妇的 PAPP-A 浓度确定各孕周的正常中位数,所有 PAPP-A 值均换算为正常中位数的倍数 (multiples of the normal median, MoM)。

1.2.3 孕周计算方法 以孕妇末次月经时间为基础,结合 B 超测量的胎儿胎龄核实孕周。

1.2.4 胎儿、新生儿染色体确诊方法 取羊水、脐静脉血或新生儿静脉血进行细胞培养及 Giemsa 染色,染色体核型分析采用 G 显带法,按人类细胞遗传国际命名体制规定的术语命名^[1]。

1.3 统计学分析

用 SPSS 10.0 软件包进行运算,经 Mann-Whitney U 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

3 140 例胎儿被分为 2 组。非整倍体组 15 例;

3 125 例羊水或脐静脉血细胞染色体核型正常、出生后表型无异常、无畸形及无 IUGR 的胎儿归为正常组。

2.1 正常妊娠中、晚期各孕周的孕妇血清 PAPP 浓度

正常组 3 125 例的妊娠母体血清 PAPP-A 浓度随孕周的增长而上升, 妊娠 13 周为 $1.47 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 妊娠 36 周上升至 $16.50 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。见图 1。

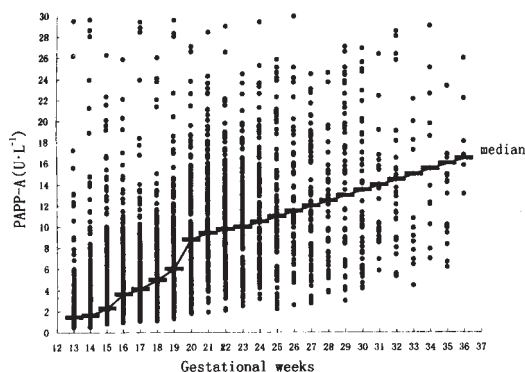


图 1 正常妊娠中、晚期各孕周 PAPP-A 浓度

Fig. 1 The maternal serum PAPP-A levels at the second and third trimester in the unaffected pregnancies

2.2 非整倍体胎儿的母体血清 PAPP-A 水平

3 140 例胎儿中共发现非整倍体 15 例, 其中 21 三体 9 例、18 三体 2 例、13 三体 2 例、其他类型 2 例。60% (9/15) 病例的母体血清 PAPP-A 水平 $< 0.40 \text{ MoM}$, 见图 2。另外 6 例母体血清 PAPP-A 水平分别为 0.45 MoM 、 0.51 MoM 、 0.73 MoM 、 0.83 MoM 、 1.16 MoM 和 2.03 MoM 。正常组母体血清 PAPP-A 水平 (换算为 MoM 值) 的中位数为 1.01 MoM , 非整倍体组母体血清 PAPP-A 水平的中位数为 0.29 MoM , 经 Mann-Whitney U 检验, $Z = -$

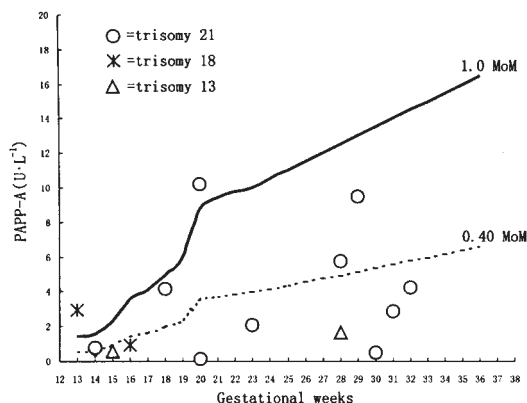


图 2 非整倍体胎儿的母体血清 PAPP-A 水平

Fig. 2 The maternal serum PAPP-A levels in the aneuploid pregnancies

4.434, $P = 0.000$ 。

2.3 妊娠各期 PAPP-A 筛查非整倍体胎儿的 ROC 分析

15 例非整倍体胎儿中 9 例在妊娠中期进行 PAPP-A 筛查, 6 例在妊娠晚期进行筛查。以 $\text{PAPP-A} < 0.40 \text{ MoM}$ 为诊断界点, 妊娠中期的筛查灵敏度为 55.56% (5/9), 假阳性率为 5.24% (149/2843), 特异性为 94.76% (2694/2843); 妊娠晚期的筛查灵敏度为 66.67% (4/6), 假阳性率为 6.38% (18/282), 特异性为 93.62% (264/282)。见图 3。

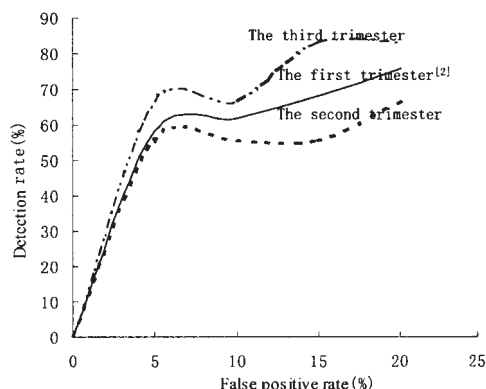


图 3 妊娠各期 PAPP-A 筛查非整倍体胎儿的 ROC 曲线

Fig. 3 Receiver-operator characteristic (ROC) curves of PAPP-A screening for aneuploidy at different trimester

3 讨论

3.1 正常妊娠中、晚期的母体血清 PAPP-A 水平

PAPP-A 是一种二聚体糖蛋白, 分子质量 $750\ 000 \text{ ku}$, 孕期由胎盘合体滋养细胞及蜕膜细胞合成^[3]。PAPP-A 的两个亚基分别与嗜曙红主要碱性蛋白前体 (proform of eosinophil major basic protein, proMBP) 的其中一个亚基以二硫键相连, 组成杂二聚体。胎盘是产生 PAPP-A 的主要器官, PAPP-A 的特异性很高, 几乎不与人绒毛膜促性腺激素及胎盘蛋白 5、13、14、19、21 等特异性蛋白发生交叉反应, 适合作为筛查指标。从妊娠早期开始, 血浆中 PAPP-A 的浓度随着孕周的增加而上升, 足月时达高峰, 产后 6 周从血浆中消失^[4]。种族、生活习惯、妊娠合并症等均可能影响孕妇血清中 PAPP-A 的水平, 种族的差异和饮食结构的不同使非裔加勒比妇女及亚洲妇女的 PAPP-A 水平分别比白种人高出 48% 和 35%^[5]。如果建立了本民族或本地区的正常参考值, 则避免了其他因素对

PAPP-A 作为筛查指标的影响。我们对中国人群孕妇进行血清 PAPP-A 检测,发现正常妊娠的母体血清 PAPP-A 浓度曲线在妊娠中、晚期变化规律较稳定,随孕周的增长而上升,适合作为产前筛查的指标。妊娠 13 周的 PAPP-A 为 $1.47 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$,妊娠 36 周的 PAPP-A 上升至 $16.50 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果与 Folkersen 等^[4]的报道相似。

3.2 非整倍体胎儿的母体血清 PAPP-A 水平

染色体病胎儿的胎盘细胞染色体核型与胎儿一致,遗传信息的错乱势必使胎盘滋养细胞的发育及分泌功能出现异常现象。本课题对 3 140 例妊娠中、晚期的单胎孕妇的血清进行检测,正常妊娠组母体血清的 PAPP-A 中位数为 1.01 MoM,而非整倍体的母体血清 PAPP-A 中位数仅 0.29 MoM, PAPP-A 水平 $< 0.40 \text{ MoM}$ 的占 60%,与 Wald 等^[2, 6-9]学者对妊娠早期的研究结果相似,表明染色体异常的胎盘细胞分泌 PAPP-A 的功能不仅在妊娠早期处于低落状态,在妊娠中、晚期其分泌能力也明显低于同孕周的正常水平。由此推测妊娠中期及晚期 PAPP-A 水平较低的孕妇其胎儿为非整倍体的风险也高于正常群体。染色体核型异常的胎盘细胞分泌 PAPP-A 功能普遍低于正常胎盘的机理尚不清楚,可能是染色体异常的胎盘滋养细胞合成与分泌 PAPP-A 的调控基因发生故障所致。

3.3 妊娠中、晚期 PAPP-A 对非整倍体胎儿的筛查价值

由于深圳人口的流动性较大,经济收入及文化程度低下的人群仍占多数,部分孕妇在妊娠中期以后才到医院保健部门进行产前保健。制定有效的产前筛查措施,才能保障这部分人群实现优生优育。研究的结果显示,以假阳性率 5% 为水准,妊娠中期及晚期应用 PAPP-A 进行筛查对非整倍体胎儿的灵敏度达 60% 左右,筛查效果与妊娠早期相似^[2],提示 PAPP-A 在妊娠中期及晚期筛查染色体病胎儿仍有较好的临床价值。由于母体的各种因素可能影响胎盘的功能,因此,应用 PAPP-A 筛查染色体病胎儿仍存在一定的假阳性率和假阴性率。

尽管 PAPP-A 的功能及临床意义尚未完全明了,但作为非整倍体胎儿的筛查指标,具有灵敏度高、特异性高、假阳性率低等优点。筛查阳性的孕妇继而应用侵入性产前诊断技术进行确诊,既可及时检测出异常胎儿,又能达到严格掌握侵入性诊断术

指征、降低医源性流产率的目的。我们的研究将 PAPP-A 筛查应用于妊娠的中、晚期,对非整倍体胎儿的筛查价值与国外学者应用于妊娠早期的价值相当,在产前成功地淘汰了 60% 的非整倍体胎儿。筛查时间的延长将使很多错过妊娠早期筛查的孕妇有机会进行产前筛查与产前诊断,提高出生人口质量,实现优生优育。

参考文献:

- [1] 陈竺. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版, 2001. 45-59.
- [2] Brambati B, Macintosh M C, Teisner B, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1993, 100(4): 324-6.
- [3] Lin T M, Halbert S P, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma protein [J]. Am J Obstet Gynaecol, 1974, 118(2): 223-35.
- [4] Folkersen J, Grudzinskas J G, Hindersson P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A: Circulating levels during normal pregnancy [J]. Am J Obstet Gynaecol, 1981, 139(8): 910-4.
- [5] Spencer K, Ong C Y, Liao A W, et al. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(10): 792-4.
- [6] Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, et al. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free β -hCG, in combination with fetal nuchal translucency thickness [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105(8): 917-20.
- [7] Wald N J, George L, Smith D, et al. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1996, 103(5): 407-12.
- [8] Casals E, Aibar C, Martinez J M, et al. First-trimester biochemical markers for Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 1999, 19(1): 8-11.
- [9] Spencer K, Tul N, Nicolaides K H. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(5): 390-4.

(编辑 张恩健)