

产前 DNA 筛查联合 β -hCG、Hcy 检测在评估妊娠结局的临床价值

靳晓雯¹ 张林²

[摘要] **目的:** 研究孕中期胎儿 DNA 无创产前筛查(NIPT)联合血清绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)、同型半胱氨酸(Hcy)进行高龄孕妇产前筛查的价值, 评估妊娠结局。**方法:** 按标准选取高龄产妇 126 例, 以羊水穿刺胎儿染色体核型分析结果为金标准, 比较分析 NIPT 联合 β -hCG、Hcy 和单一筛查的价值。**结果:** 126 例高龄孕妇经羊水穿刺胎儿染色体核型分析检出阳性 6 例, 确诊三体综合征 4 例, 性染色体异常 2 例; NIPT 检出阳性 4 例, 阴性 122 例, 其中三体综合征 4 例, 无假阳性患者; 血清 β -hCG 检出阳性 7 例, 阴性 119 例, 其中三体综合征 2 例、性染色体异常 1 例、假阳性 4 例; 血清 Hcy 筛查阳性 9 例, 阴性 117 例, 其中三体综合征 2 例、性染色体异常 2 例、假阳性 5 例; 联合筛查检出阳性 15 例, 阴性 111 例, 其中三体综合征 4 例、性染色体异常 2 例、假阳性 9 例。单一筛查中 NIPT 的曲线下面积值(AUC)为 0.833, 显著高于 β -hCG(0.733)、Hcy(0.812) ($P < 0.05$); 敏感度为 100.00% 高于 β -hCG(50.00%)、Hcy(66.67%) ($P < 0.05$); 而特异度为 66.67%, 低于 β -hCG(96.67%)、Hcy(95.83%) ($P < 0.05$)。联合筛查的 AUC 值为 0.963, 显著高于单一筛查各项 ($P < 0.05$), 敏感度为 100.00%, 特异度为 92.50%。**结论:** NIPT 联合 β -hCG 与 Hcy 进行高龄孕妇产前筛查可以有效地评估其妊娠结局, 相比于单一筛查方式准确性更好。

[关键词] 高龄孕妇; 无创产前筛查; β -hCG; Hcy; 妊娠结局

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.010

[中图分类号] R714 **[文献标志码]** A

Clinical value of prenatal DNA screening combined with β -hCG and Hcy in evaluating pregnancy outcomes

JIN Xiaowen¹ ZHANG Lin²

(¹Department of Laboratory Medicine, Beijing Xicheng Maternal and Child Health Hospital, Xicheng District, Beijing, 100054, China; ²Department of Laboratory Medicine, Beijing Friendship Hospital, Xicheng District)

Corresponding author: ZHANG Lin, E-mail: scaiclm@163.com

Abstract Objective: To study the value of non-invasive prenatal testing(NIPT) of fetal DNA in the second trimester combined with serum free-beta-human chorionic gonadotropin(β -hCG) and homocysteine(Hcy) in prenatal screening of elderly pregnant women, and evaluate pregnancy outcomes. **Methods:** This study retrospectively reviewed 126 parturients admitted to the hospital. The results of fetal karyotype analysis through amniocentesis were taken as the golden standard to comparatively analyze the value of NIPT, β -hCG and Hcy alone and in combination screening. **Results:** Of the 126 parturients enrolled, 6 cases were positive for fetal karyotype analysis through amniocentesis, 4 cases were diagnosed with trisomy, and 2 cases had abnormal sex chromosomes. NIPT detected 4 positive cases and 122 negative cases, including 4 cases of trisomy, and no false positive cases. Serum β -hCG detected 7 positive cases and 119 negative cases, including 2 cases of trisomy, 1 case of sex chromosome abnormality, and 4 false positive cases. Serum Hcy detected 9 positive cases and 117 negative cases, including 2 cases of trisomy, 2 cases of sex chromosome abnormalities, and 5 false positive cases. The combined screening found 15 positive cases and 111 negative cases, including 4 cases of trisomy, 2 cases of sex chromosome abnormalities, and 9 false positive cases. For single screening, the area under the curve(AUC) of NIPT was 0.833, which was significantly larger than that of β -hCG(0.733) and Hcy(0.812) ($P < 0.05$). Its sensitivity was 100.00%, significantly higher than that of β -hCG(50.00%) and Hcy(66.67%) ($P < 0.05$), while the specificity(66.67%) was lower than that of β -hCG(96.67%) and Hcy(95.83%) ($P < 0.05$). The AUC of combined screening was higher 0.963, which was significantly higher than that of each index screening ($P < 0.05$). Meanwhile, the sensitivity and specificity were 100.00% and 92.50%. **Conclusion:** NIPT combined with β -hCG and Hcy for prenatal screening of elderly pregnant women can effectively assess their pregnancy outcomes, and it may be more accurate than single screening.

¹北京市西城妇幼保健院检验科(北京,100054)

²北京友谊医院检验科

通信作者:张林,E-mail:scaiclm@163.com

Key words elderly pregnant women; non-invasive prenatal testing; fβ-hCG; Hcy; pregnancy outcome

随着中国经济水平的提高,二胎、三胎政策的开放,女性的妊娠年龄逐渐升高,据2019年的一项研究报告,中国高龄孕妇的比率已达13.5%^[1]。高龄孕妇一般是指超过年龄35岁的孕妇,随着生育年龄的上升,女性的身体机能降低、生殖系统功能减弱,不仅会引发严重的并发症,并会提高胎儿的患病、出生缺陷等概率^[2],对母婴的安全健康造成严重的危害。因此,对高龄孕妇进行产前的筛查和诊断是必要手段。目前发现,由于遗传因素导致的胎儿缺陷是最常见的问题,而高龄孕妇中发生染色体异常胎儿的概率要明显高于适龄孕妇^[3]。针对遗传因素的产前孕妇诊断,孕中期胎儿DNA无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)是目前使用效果较好的一种诊断技术^[4],相较于临床上常用的羊腔膜穿刺术,其对孕妇造成的流产风险相对较低,更易接受。但是,也有研究表明^[5],NIPT对性染色体及染色体结构诊断率表现不佳,因此为了提高诊断率还需要联合利用其他指标对孕妇进行诊断。本研究分析接受NIPT筛查的高龄孕妇,比较单一使用NIPT、血清指标筛查和其联合筛查的效能,并结合高龄孕妇的妊娠结局进行分析,以期为高龄孕妇的临床筛查与诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院2019年6月至2021年5月收治的高龄孕妇,年龄35~42岁,平均(38.21±4.21)岁;孕周13~25周,平均(19.31±3.17)周;孕次1~3次,平均(1.91±0.41)次;产次0~2次,平均(0.73±0.22)次。纳入标准:①年龄≥35岁;②≤27周孕周≥13周;③单胎妊娠;④患者知晓并同意接受NIPT和羊水穿刺胎儿染色体核型分析。排除标准:①夫妇无染色体异常史;②患有恶性肿瘤;③凝血功能障碍;④肝、肾功能障碍。参照标准选取高龄孕妇,入组126例。

1.2 方法

NIPT诊断:采集孕妇的外周静脉血,送由杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司进行NIPT的检测。血清指标:采集孕妇的静脉血,1500 r/min

离心,取上清分装保存,使用免疫荧光定量法检测血清绒毛膜促性腺激素β亚单位(fβ-hCG),使用循环酶法检测血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,试剂盒购自四川新健康成生物股份有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。血清指标以中位数倍数计算风险值,以风险值大于1:300时视为阳性,与羊水穿刺胎儿染色体核型分析诊断结果进行对照。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行统计分析,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以羊水穿刺胎儿染色体核型分析诊断结果为金标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,获得曲线下面积值(AUC)。Z、P代表单一AUC值的检验及不同指标之间AUC值检验;采用约登指数评价筛查试验真实性,指数越大说明筛查实验的效果越好,真实性越高。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 核型分析诊断结果及孕妇妊娠结局

126例高龄孕妇均参照我国《母婴保健法》相关说明进行羊水穿刺胎儿染色体核型分析,检出阳性6例(4.76%),均自愿选择终止妊娠并接受引产,确诊三体综合征4例,性染色体异常2例。其余正常孕妇随访至胎儿出生,对其进行一般检查和DNA检查,验证均为阴性。

2.2 NIPT筛查,血清fβ-hCG、Hcy筛查结果

使用NIPT检测126例高龄孕妇,检出阳性4例,阴性122例,其中三体综合征4例,无假阳性患者。患者血清fβ-hCG检出阳性7例,阴性119例,其中三体综合征2例、性染色体异常1例、假阳性4例。患者血清Hcy筛查阳性9例,阴性117例,其中三体综合征2例、性染色体异常2例、假阳性5例。

2.3 联合筛查与单一筛查结果比较

NIPT、fβ-hCG及Hcy联合筛查检出阳性15例,阴性111例,其中三体综合征4例、性染色体异常2例,假阳性9例。联合筛查的AUC值最高,并显著高于NIPT、fβ-hCG以及Hcy($P < 0.05$)。见表1和图1。

表1 联合筛查与单一筛查结果比较

参数	AUC(95%CI)	Z	P	约登指数	敏感度/%	特异度/%
NIPT	0.833(0.757~0.894) ¹⁾	3.162	0.001	0.667	100.00	66.67
fβ-hCG	0.733(0.647~0.808) ¹⁾²⁾	2.081	0.037	0.467	50.00	96.67
Hcy	0.812(0.733~0.876) ¹⁾²⁾	2.954	0.003	0.625	66.67	95.83
联合筛查	0.963(0.913~0.988)	38.310	<0.001	0.925	100.00	92.50

与联合筛查比较,¹⁾ $P < 0.05$;与NIPT比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

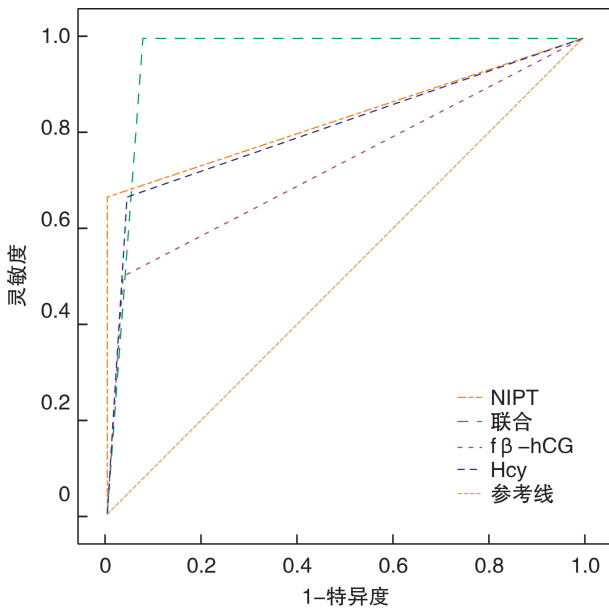


图 1 联合筛查与单一筛查结果比较

3 讨论

高龄孕妇受年龄增加的影响, 机体能力逐渐下降, 相比于适龄孕妇, 更易受环境、社会等各种因素的影响而引发各种并发症。高龄孕妇的各种并发症会对其妊娠结局造成严重的影响, 研究表明, 患有并发症的孕妇, 出现新生儿畸形、早产、死胎的概率要明显增加。提示患合并症孕妇的异常指标可以用于评估其妊娠结局^[6-7]。产前筛查对于改善孕妇妊娠结局, 减少胎儿畸形的概率有着极大的帮助。近年来, NIPT 技术已经广泛应用于高龄孕妇的产前筛查, 作为一种无创、高效的筛查手段相较于传统的羊腔膜穿刺术更容易被孕妇接受。但 NIPT 产前筛查也存在准确性不高的问题, 本研究发现 NIPT 筛查的 AUC 值为 0.833, 尽管敏感度高达 100%, 但是由于难以检测出性染色体异常而导致其特异度较低, 仅为 66.67%, 需要结合其他相关指标进行联合筛查以提高筛查效果。

血清学指标常被用于产前筛查^[8], 其中 fβ-hCG 及 Hcy 已经被证明与高龄孕妇的不良妊娠结局有关^[9-10]。fβ-hCG 是由机体分泌的一种糖蛋白类激素, 是 3 体综合征的重要筛查指标之一, 它可以促进孕妇胎盘滋养层细胞的增殖, 促进胎盘的的生长等, 其表达水平在孕妇妊娠开始时逐渐上升^[11]。研究表明, fβ-hCG 的表达水平与高龄孕妇相关并发症有着密切的关系, 张岩等^[12]报道, fβ-hCG 孕妇发生胎膜早破时, 机体内 fβ-hCG 的表达水平显著提高, 余广彤等^[13]研究发现, fβ-hCG 在患有妊娠期糖尿病的孕妇血清内高表达, 其表达水平与妊娠期糖尿病的发病关系密切。本文研究结果显示, 使用 fβ-hCG 筛查对高龄孕妇进行筛查, AUC 值为 0.733, 敏感度为 50.00%, 特异度为 96.67%, 表明 fβ-hCG 对于高龄孕妇的产前筛查是有效的。其原因

因可能是 fβ-hCG 的表达水平与孕妇妊娠期并发症关系密切, 高龄孕妇并发症发生率较高, 而各种妊娠期相关并发症又容易导致胎儿发生各种异常, 因此通过检测 fβ-hCG 的表达水平可以在一定程度上反映高龄孕妇的妊娠结局。但是, 本研究也发现, fβ-hCG 筛查的敏感度较低, 仅有 50.00%, 因此仅使用 fβ-hCG 进行孕妇产前筛查效果欠佳。Hcy 是蛋氨酸循环的一种代谢中间产物^[14], 王青波等^[15]研究发现, 血清 Hcy 的表达水平与高龄孕妇相关并发症如高血压病、糖尿病以及其他一些血管疾病密切相关。本文研究发现, 使用血清 Hcy 进行高龄孕妇产前筛查, AUC 值为 0.812, 敏感度为 66.67%, 特异度为 95.83%, 提示 Hcy 筛查与高龄孕妇妊娠结局的特异度较高, 但敏感度较低, 且本研究中筛查假阳性有 5 例, 其原因可能是由于本研究选取样本量较少, 导致对 Hcy 指标的阴性阳性标准划分不够准确有关。此外并发症与高龄孕妇的妊娠结局密切相关, 但并发症情况并不能直接代表孕妇的妊娠结局, 本研究中血清学指标筛查假阳性率较高也可能是由于部分患有并发症高龄孕妇的妊娠结局未受到影响。因此, 尽管 fβ-hCG 与 Hcy 均可以在一定程度上反映高龄孕妇的并发症情况, 但是血清学指标不能单独用于高龄孕妇妊娠结局的筛查, 其准确性较差, 需要结合使用其他方式。本文应用 NIPT 联合 fβ-hCG 与 Hcy 对孕中期高龄孕妇进行筛查, 研究结果表明, 联合筛查的 AUC 值为 0.963, 敏感度为 100.00%, 特异度为 92.50%, 提示 NIPT 联合 fβ-hCG 与 Hcy 筛查高龄孕妇妊娠结局可进一步提升单一 NIPT 或血清筛查效能, 其特异度在没有明显差异的同时, 敏感度最高, 对照金标准发现, 联合筛查检出了所有阳性患者。但是值得注意的是, 联合筛查检出假阳性 9 例, 概率较高, 这是由于联合筛查是以 NIPT、fβ-hCG 以及 Hcy 筛查任何一种方式阳性为标准导致。本研究结果表明, NIPT 未检出假阳性, 且未检出的阳性病例分析核型发现均为性染色体异常, 而使用 fβ-hCG 与 Hcy 进行筛查检出了高龄产妇产中的性染色体异常。因此, 使用联合筛查时应结合对照 NIPT 进行分析, 以提高其特异度。

综上所述, NIPT 联合 fβ-hCG 与 Hcy 进行高龄孕妇产前筛查可以有效地评估其妊娠结局, 相比于单一筛查方式准确性更好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵扬玉, 原鹏波, 陈练. 二胎时代高龄产妇面临的问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(2): 97-100.
 [2] 黄丽婵, 乔伶俐, 李九凤, 等. 799 例高龄孕妇胎儿染色体异常核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(1): 59-61.

(下转第 282 页)

- [4] 葛君,帕提古丽·阿布都热衣木. 妊娠合并缺铁性贫血(IDA)对母婴结局的近期、远期影响分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(10):51-57.
- [5] World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [6] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:58-135.
- [7] Rigas AS, Pedersen OB, Sørensen E, et al. Frequent blood donation and offspring birth weight—a next-generation association? [J]. *Transfusion*, 2019, 59(3): 995-1001.
- [8] Germain M, Delage G, Robillard P, et al. The association between frequency of blood donation and the occurrence of low birthweight, preterm delivery, and stillbirth: a retrospective cohort study [J]. *Transfusion*, 2016, 56(11): 2760-2767.
- [9] Patel EU, White JL, Bloch EM, et al. Association of blood donation with iron deficiency among adolescent and adult females in the United States: a nationally representative study [J]. *Transfusion*, 2019, 59(5): 1723-1733.
- [10] 方红霞,魏金彩,李红杰,等. 新生儿出生体重关联因素的多重对应分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(10):1732-1734.
- [11] 李玲,王金花,邵雷,等. 初次全血献血者血红蛋白和血清铁蛋白调查与分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(8):645-646.
- [12] Rigas AS, Skyttthe A, Erikstrup C, et al. The healthy donor effect impacts self-reported physical and mental health—results from the Danish Blood Donor Study (DBDS) [J]. *Transfus Med*, 2019, 1:65-69.
- [13] Chassé M, Timmouth A, Goldman M, et al. Evaluating the Clinical Effect of Female Blood Donors of Child-Bearing Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Cohort Study [J]. *Transfu Med Rev*, 2020, 34(2):117-123.
- (收稿日期:2021-08-22 修回日期:2021-09-28)

(上接第 278 页)

- [3] 吴莉,钟进,郭晓玲,等. 高龄孕妇不同产前诊断方案的结果分析及成本效果分析[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(1):13-19.
- [4] 施丹华,张莉超,卢文波. 10503 例无创产前基因检测结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9):42-43.
- [5] 杨云帆,王彦林,高佳琪,等. 新筛查模式下高龄孕妇产前诊断指针的再评价[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(10):1057-1060.
- [6] 俞晓敏,古航. 高龄孕妇妊娠合并症和并发症临床分析[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(2):159-164.
- [7] 赵捷,冯玲. 高龄孕妇的孕期管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1):96-99.
- [8] 韩晓凤,方怡,倪蓓文,等. 妊娠合并免疫性血小板减少症患者的临床特点及血小板生成素水平与疗效关系的研究[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7):508-511.
- [9] 王丽,杨青松. 孕 11~13(+6)周超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的应用效果[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S1):249-251.
- [10] 陈颖,雷永良,蓝蔚蔚,等. 孕妇血清叶酸和同型半胱氨酸水平对胎儿结局的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11):1363-1365.
- [11] Long W, Zhou Q, Wang H, et al. Second-trimester Maternal Serum Screening Biomarkers in the Risk Assessment for Preeclampsia [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(3):308-313.
- [12] 张岩,杨飏,范娟,等. 血清 β -人绒毛膜促性腺激素与 C-反应蛋白对胎膜早破妊娠患者宫内感染的预测效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6):911-914.
- [13] 余广彤,龙伟,虞斌,等. 孕中期唐氏筛查血清标志物与妊娠期糖尿病的相关性探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5):450-451.
- [14] Yang Y, Jiang H, Tang A, et al. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 489:1-4.
- [15] 王青波,康熙雄. 孕妇血清同型半胱氨酸、叶酸与维生素 B12 的水平及临床意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(6):701-702.
- (收稿日期:2021-08-04 修回日期:2021-09-18)