

PAPP-A、NT 值及 β -HCG 检测在胎儿染色体遗传疾病中诊断效能研究

刘佳, 张方芳, 杨照静

攀枝花市妇幼保健院, 四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 探讨妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)、胎儿颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 值及人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG) 检测在胎儿染色体遗传疾病中的诊断效能。 **方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月在攀枝花市妇幼保健院产前检查存在胎儿染色体遗传疾病者 (研究组) 及无胎儿染色体遗传疾病者 (对照组) 各 83 例, 对其临床资料进行回顾性分析。比较两组 NT 和 PAPP-A、 β -HCG 水平, 采用 Pearson 分析 NT 和 PAPP-A、 β -HCG 相关性, 采用 logistic 多元回归方程分析 NT、PAPP-A、 β -HCG 与胎儿染色体遗传疾病关联性, 采用接受者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线及 ROC 下面积 (area under the curve, AUC) 分析各指标诊断胎儿染色体遗传疾病的效能。 **结果** 研究组 NT 值、 β -HCG 水平高于对照组, PAPP-A 水平低于对照组 ($P<0.05$); β -HCG 水平与 NT 值间存在正相关关系, PAPP-A 水平与 NT 值间存在负相关关系 ($P<0.05$); NT、PAPP-A、 β -HCG 水平与胎儿染色体遗传疾病具有显著关联性 ($P<0.05$); NT 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.756, 截断值为 >2.8 mm, 敏感度为 73.49%, 特异度为 63.86% ($P<0.05$); PAPP-A 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.835, 截断值为 $\leq 2.727.22$ mIU/L, 敏感度为 75.90%, 特异度为 75.90% ($P<0.05$); β -HCG 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.786, 截断值为 >32.72 mIU/L, 敏感度为 60.24%, 特异度为 85.54% ($P<0.05$); NT+PAPP-A+ β -HCG 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.896, 敏感度为 71.08%、特异度为 93.98% ($P<0.05$)。 **结论** 在伴有染色体遗传疾病胎儿中, NT 值、 β -HCG 增高, PAPP-A 降低, 与染色体遗传显著相关, 检测三者水平可为临床诊断胎儿染色体遗传疾病提供重要的参考信息。

关键词: PAPP-A; NT 值; β -HCG; 胎儿染色体遗传疾病; ROC

中图分类号: R715.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2021)02-0199-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.02.018

Diagnostic efficacy of PAPP-A, NT value and β -HCG detection for fetal chromosomal and genetic disorders

LIU Jia, ZHANG Fang-fang, YANG Zhao-jing

Panzhihua Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), nuchal translucency (NT) value and β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) detection in diagnosing fetal chromosomal and genetic disorders.

Methods We selected 83 pregnant women with fetal chromosomal and genetic disorders (the study group) and 83 ones without fetal chromosomal and genetic disorders (the control group) who underwent prenatal examination in Panzhihua Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from January 2018 to December 2019, and then retrospectively analyzed their clinical data. The levels of NT, PAPP-A and β -HCG were compared between the two groups. Pearson was used to analyze the correlation of NT with PAPP-A and β -HCG. Multiple logistic regression equation was used to analyze the association of NT, PAPP-A and β -HCG with fetal chromosomal and genetic disorders, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were applied to analyzing the efficacy of the above-mentioned indicators in diagnosing fetal chromosomal and genetic disorders.

Results The NT value and β -HCG level were higher in the study group than in the control group, but the PAPP-A level was lower in the study group than in the control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between β -HCG level and NT value, and a negative correlation between PAPP-A level and NT value ($P<0.05$). The levels of NT, PAPP-A and β -HCG had significant correlation with fetal chromosomal and genetic disorders ($P<0.05$). The AUC, cut-off value, sensitivity and specificity of NT for the diagnosis of fetal chromosomal and genetic disorders were 0.756, >2.8 mm, 73.49% and 63.86%, respectively ($P<0.05$). The AUC, cut-off value, sensitivity and specificity of PAPP-A for the diagnosis of fetal chromosomal and genetic disorders were 0.835, $\leq 2,727.22$ mIU/L, 75.90% and 75.90%, respectively ($P<0.05$). The AUC, cut-off value, sensitivity and

specificity of β -HCG for the diagnosis of fetal chromosomal and genetic disorders were 0.786, > 32.72 mIU/L, 60.24% and 85.54%, respectively ($P<0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of NT+PAPP-A+ β -HCG for the diagnosis of fetal chromosomal and genetic disorders were 0.896, 71.08%, 93.98%, respectively ($P<0.05$). **Conclusions** Increased NT value and β -HCG and decreased PAPP-A in fetuses with chromosomal and genetic disorders are significantly related to chromosomal inheritance. Detecting the levels of the three indicators can provide important reference information for clinical diagnosis of fetal chromosomal and genetic disorders.

Keywords: pregnancy-associated plasma protein A; nuchal translucency value; β -human chorionic gonadotropin; fetal chromosomal and genetic disorder; receiver operating characteristic

胎儿染色体遗传疾病是由于染色体数目或结构异常而发生的疾病,是较常见的出生缺陷,且这些胎儿常伴有其他方面的畸形,其中绝大多数无法治疗,严重影响出生人口质量,并对产妇家庭生活质量、身心健康造成极大影响。因此,及时进行产前诊断,并及时给予医学干预至关重要^[1-2]。细胞遗传学是诊断胎儿染色体遗传疾病的重要方法,常通过绒毛取样、脐静脉血穿刺、羊膜腔穿刺等获取胎儿细胞,但存在有创性,有一定风险,因此,研究其他有价值的诊断方法意义重大^[3]。胎儿颈项透明层(nuchal translucency,NT)是通过超声检测,可筛查解剖结构或染色体异常的胎儿,但单纯依赖NT判断染色体异常,证据不足,常需联合其他手段^[4]。妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy-associated plasma protein-A,PAPP-A)、人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)是产前血清学筛查常用的指标,具有标本易获取、便于检测、无创等优点,但在胎儿染色体遗传疾病中诊断价值尚不明确,与NT联合是否能提高诊断效能仍有待探讨^[5]。鉴于此,本研究选取存在胎儿染色体遗传疾病者83例进行回顾性研究,探讨PAPP-A、NT值及 β -HCG检测的诊断效能,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2019年12月在攀枝花市妇幼保健院产前检查存在胎儿染色体遗传疾病者(研究组)及无胎儿染色体遗传疾病者(对照组)各83例为研究对象,对其临床资料进行回顾性分析。

1.2 纳入、排除标准 (1)纳入标准:单胎妊娠;临床资料完整;无白血病、恶性肿瘤。(2)排除标准:畸胎瘤者;先兆流产者;稽留流产者;死胎者;双胎及多胎妊娠者;入组前接受过异体输血、干细胞移植者;存在认知障碍、精神疾病者。

1.3 方法

1.3.1 超声检测 均于孕11~14⁺₆周,采用超声仪进行经腹超声检测,探头频率3.5 MHz,先测量胎儿大小,观察胎儿内部结构,完成常规超声检查后,测量NT。胎儿正中矢状切,且胎儿自然俯曲显示胎儿鼻

尖、鼻骨、前额及下颌,放大图像,冻结采集图像,利用机器自带的SonoNT测量功能测量NT,重复3次,记录最大值。

1.3.2 PAPP-A、 β -HCG检测 (1)主要试剂:PAPP-A试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司); β -HCG试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司)。(2)检测方法:两组均于孕11~20⁺₆周,采集肘部空腹静脉血5 ml,3 000 r/min离心10 min,采用酶联免疫吸附法检测血清PAPP-A、 β -HCG水平。严格按试剂盒要求进行检测和判断。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用 n (%)表示,用 χ^2 检验;采用Pearson分析NT和PAPP-A、 β -HCG相关性;采用logistic多元回归方程分析NT、PAPP-A、 β -HCG与胎儿染色体遗传疾病关联性;采用接受者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线及ROC下面积(area under the curve,AUC)分析各指标诊断胎儿染色体遗传疾病的效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 两组对象年龄19~43岁,组间年龄、体质指数、NT检测孕周、PAPP-A、 β -HCG标本采集孕周、孕妇分娩史、既往分娩方式、既往月经周期等资料均衡可比($P>0.05$),见表1。

表1 两组临床基本资料对比

项目	研究组($n=83$)	对照组($n=83$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	29.65 \pm 5.26	30.03 \pm 5.48	0.456	0.649
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.46 \pm 1.95	22.40 \pm 2.13	0.189	0.850
NT检测孕周(周, $\bar{x}\pm s$)	12.68 \pm 0.63	12.72 \pm 0.59	0.422	0.673
PAPP-A、 β -HCG标本采集孕周(周, $\bar{x}\pm s$)	15.69 \pm 2.22	15.75 \pm 2.25	0.173	0.863
孕妇分娩史(n ,%)				
初产妇	59(71.08)	53(63.86)	0.988	0.320
经产妇	24(28.92)	30(36.14)		
既往分娩方式(n ,%)				
顺产	11(13.25)	15(18.07)	0.730	0.393
剖宫产	13(15.66)	15(18.07)	0.172	0.679
既往月经周期(n ,%)				
正常	52(62.65)	48(57.83)	0.402	0.526
异常	31(37.35)	35(42.17)		

2.2 NT和PAPP-A、 β -HCG水平 研究组NT值、

β -HCG 水平高于对照组, PAPP-A 水平低于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组 NT 和 PAPP-A、 β -HCG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NT 值 (mm)	PAPP-A (mIU/L)	β -HCG (mIU/L)
研究组	83	3.51 \pm 0.51	1851.22 \pm 123.51	39.53 \pm 10.55
对照组	83	2.13 \pm 0.37	3360.35 \pm 251.62	20.34 \pm 8.82
<i>t</i> 值		19.954	49.051	12.714
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NT 和 PAPP-A、 β -HCG 相关性 β -HCG 水平与 NT 值间存在正相关关系 ($r=0.774, P<0.01$), PAPP-A 水平与 NT 值间存在负相关关系 ($r=-0.568, P<0.05$), 见图 1。

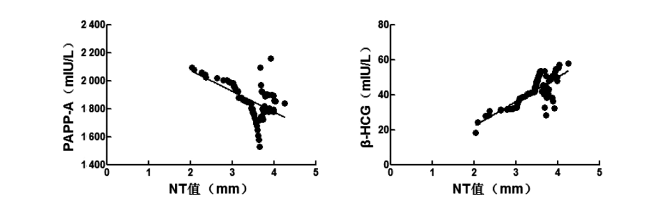


图 1 NT 和 PAPP-A、 β -HCG 相关性

2.4 NT、PAPP-A、 β -HCG 与胎儿染色体遗传疾病关联性 以胎儿染色体遗传疾病作因变量(是=1;否=0), 将 NT、PAPP-A、 β -HCG 水平作自变量(赋值为实际检测值), 纳入 logistic 回归分析模型, 结果显示, NT、PAPP-A、 β -HCG 水平与胎儿染色体遗传疾病具有显著关联性 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 NT、PAPP-A、 β -HCG 与胎儿染色体遗传疾病关联性

变量	β	SE	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
NT	1.020	0.348	8.588	<0.001	2.773	1.632~4.711
PAPP-A	-0.737	0.298	10.177	<0.001	0.478	0.364~0.629
β -HCG	1.353	0.511	7.010	<0.001	3.869	2.645~5.659

2.5 NT、PAPP-A、 β -HCG 对遗传疾病单独诊断效能 NT 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.756 (95%CI: 0.683~0.819), 截断值为 >2.8 mm, 敏感度为 73.49%, 特异度为 63.86% ($P<0.05$); PAPP-A 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.835 (95%CI: 0.770~0.888), 截断值为 ≤ 2727.22 mIU/L, 敏感度为 75.90%, 特异度为 75.90% ($P<0.05$); β -HCG 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.786 (95%CI: 0.716~0.846), 截断值为 >32.72 mIU/L, 敏感度为 60.24%, 特异度为 85.54% ($P<0.05$), 见图 2。

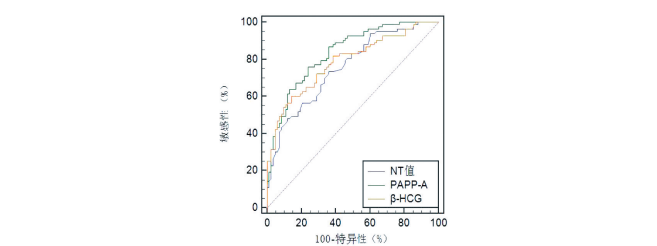


图 2 NT、PAPP-A、 β -HCG 对遗传疾病单独诊断效能

2.6 NT、PAPP-A、 β -HCG 对遗传疾病联合诊断效能 NT、PAPP-A、 β -HCG 对遗传疾病联合诊断 AUC 为 0.896, 95%CI 为 0.839~0.938, 联合诊断敏感度为 71.08%、特异度为 93.98% ($P<0.05$), 见图 3。

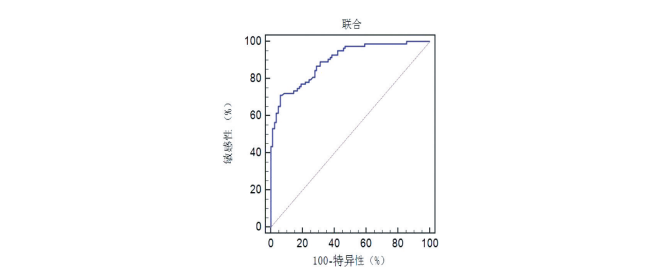


图 3 NT、PAPP-A、 β -HCG 对遗传疾病联合诊断效能

3 讨论

NT 厚度与染色体异常的关系一直以来是临床关注的热点。研究发现, 当 NT 厚度 >3 mm 时, 胎儿存在发生染色体异常疾病的风险, 且 NT 越高, 风险越大^[6]。本研究显示, NT 与胎儿染色体遗传疾病具有显著关联性, 与既往报道^[7]一致。欧阳鲁平等^[8]研究显示, 130 例胎儿 NT 增厚的胎儿样本中, 检出染色体核型异常 35 例, 检出率 26.9%, 佐证了 NT 增厚对胎儿染色体遗传疾病具有一定评估价值。本研究进行的 ROC 分析显示, NT 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.756, 可为临床诊断胎儿染色体遗传疾病提供量化的数据参考, 但截断值与以上研究指出的 3 mm 略不同, 可能与胎儿染色体遗传疾病不同及纳入病例数有关。值得注意的是, NT 检测对操作要求较高, 胎儿需占影像的 3/4 以上, 头臂长在 45~84 mm, 避免胎儿脐带缠绕, 并结合高分辨率的仪器检测, 但 NT 厚度的影响因素较多, 长期临床实践发现, 部分染色体正常的胎儿, NT 厚度亦出现异常, 提示单纯依赖 NT 可能出现假阳性结果, 这可能与胎儿的静脉压过高, 造成淋巴液回流困难, 在颈项部产生积液有关^[9]; 亦有部分染色体正常的胎儿检测 NT 厚度高于正常值, 而在后续发育中透明层消失或减薄, 这可能与胎儿发育过程中淋巴系统的完善, 加强了淋巴液的循环、排泄有关^[10]。可见可作为普查手段的 NT 检测, 虽能为胎儿染色体检测提供参考, 但不能仅通过 NT 明确胎儿是否存在染色体遗传疾病。

当超声提示胎儿可能存在染色体遗传疾病风险时, 临床常结合血清学进一步明确。PAPP-A 是由胎盘滋养层细胞产生的^[11]。而胎儿与胎盘均由受精卵分化而成, 遗传信息上具有一致性, 胎儿或胎盘的分泌功能受本身发育水平、遗传信息的影响, 因此, PAPP-A 可反映胎儿遗传信息^[12]。目前已证实

PAPP-A 与子宫内胎儿死亡、妊娠糖尿病、先兆子痫等妊娠相关并发症的发生有关^[13-14]。但与胎儿染色体遗传疾病的关系仍不清楚,本研究对此探讨发现,PAPP-A 与胎儿染色体遗传疾病具有显著关联性。PAPP-A 在非妊娠状态下表达量较小,妊娠后随孕周增加而稳定上升,当与同孕周孕妇相比,PAPP-A 升高幅度降低或呈下调趋势时,提示胎儿存在异常的风险,因此,检测血 PAPP-A 水平可为临床诊断胎儿染色体遗传疾病提供一定的参考^[15]。本研究后续的 ROC 分析显示,PAPP-A 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.835,高于 NT 的 AUC,呈现出较高的诊断价值,能为临床提供客观数据的参考。但 PAPP-A 诊断胎儿染色体遗传疾病的敏感度为 75.90%,特异度为 75.90%,故需联合其他指标进行检测。用孕妇血清标记物进行产前筛查,可无创性预测胎儿患染色体病的风险,适合作为普查手段,若筛查结果提示胎儿染色体异常的风险较高,再对其孕妇进行羊水或脐血检查,可避免不必要的子宫穿刺,降低医源性流产率,保证妊娠的安全性,易于孕妇接受,具有明显的应用优势。

β -HCG 是由胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,正常妊娠 8~10 周时浓度达到最高值,10 周后血清 β -HCG 趋于降低,而唐氏综合征等染色体遗传疾病胎儿的母亲血清 β -HCG 浓度于妊娠 15~20 周后仍持续性升高^[16]。本研究显示, β -HCG 与胎儿染色体遗传疾病具有显著关联性,可用于胎儿染色体遗传疾病的诊断。冯广满等^[17]发现,在唐氏综合征患儿中,孕早期、中期孕妇的血 β -HCG 水平显著高于同时期正常妊娠者,证实了 β -HCG 在评估染色体遗传异常中的价值。因此,本研究又进行了 ROC 分析,结果显示 β -HCG 诊断胎儿染色体遗传疾病的 AUC 为 0.786,低于单一 PAPP-A 的 AUC,并低于 NT+PAPP-A+ β -HCG 联合的 AUC (0.896),提示联合应用 NT、PAPP-A、 β -HCG 可为临床提供更可靠的参考信息。但联合诊断时敏感度为 71.08%,低于 NT、PAPP-A 单独检测的敏感度,临床应用时应注意。Suresh 等^[18]研究指出,NT 联合 PAPP-A、 β -HCG 可将唐氏综合征检出率提高至 95%,较单纯 PAPP-A 的 80% 及单纯 β -HCG 的 78% 高,提示三者联合对胎儿染色体遗传疾病的诊断价值较高,本研究观点与之相似,因此,临床上可将三者联合应用,进行综合评估。本研究不足之处在于,受限于实际情况,纳入研究对象的数量较少,仍需后续扩大样本量进行深入的探讨。

综上所述,在伴有染色体遗传疾病胎儿中,NT 值、 β -HCG 增高,PAPP-A 降低,与染色体遗传显著相关,

检测三者水平可为临床诊断胎儿染色体遗传疾病提供重要的参考信息。

参考文献

- [1] Luo W, Pang L, He B, et al. Analysis of 21 723 pregnant women's first trimester screening for Down syndrome in Sichuan Province [J]. J Sichuan University (Med Sci Edl), 2020, 51(1): 49-53.
- [2] 吴佩蔚, 胡旭, 崔莹, 等. 复发性流产与夫妇染色体异常及多态性的关系 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(1): 78-80.
- [3] Yu J, Sun Y, Hu J, et al. Single nucleotide polymorphism microarray in prenatal diagnosis of fetuses with absent nasal bone [J]. Zhejiang University (Med Sci), 2019, 48(4): 414-419.
- [4] Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening [J]. Prenat Diagn, 2020, 40(2): 197-205.
- [5] 孟繁琪. 孕早期超声、甲胎蛋白、游离绒毛膜促性腺激素及游离雌三醇联合应用检测唐氏儿准确性评估 [J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(4): 347-349.
- [6] 郭河清, 解左平, 罗婷婷, 等. 单胎胎儿颈部透明层厚度-Z 评分模型的临床应用 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(2): 114-117.
- [7] Ziolkowska K, Dydowicz P, Sobkowski M, et al. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCG, PaPP-a) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy [J]. Ginekol Pol, 2019, 90(3): 161-166.
- [8] 欧阳鲁平, 刘文慧, 覃秀云, 等. SNP-array 分析在超声波检测颈项透明层增厚胎儿的遗传学诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 4-8.
- [9] Xu LL, Li DZ. Increased nuchal translucency: diagnostic value of RASopathy-disorder testing [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(3): 423-424.
- [10] 杨艳秋, 雷霆宇, 朱香妮, 等. 胎儿颈项透明层厚度检查联合孕中期四维彩超在产前胎儿畸形筛查中的应用价值 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(9): 1786-1788.
- [11] Zhang Z, Xu H, Liu X, et al. Association of pregnancy-associated plasma protein A and vascular endothelial growth factor with pregnancy-induced hypertension [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1761-1767.
- [12] Karaaslan O, Seckin KD, Kadirogullari P, et al. The utility of pregnancy associated plasma protein - A MoM values in prediction of term respiratory distress syndrome [J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(2): 200-204.
- [13] Mohamad Jafari R, Masihi S, Barati M, et al. Value of pregnancy-associated plasma protein - A for predicting adverse pregnancy outcome [J]. Arch Iran Med, 2019, 22(10): 584-587.
- [14] Fruscalzo A, Cividino A, Rossetti E, et al. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5131.
- [15] Kamalopathy P, Fonda Allen JS, Macri CJ, et al. Whole-exome sequencing for diagnosis of Peters-plus syndrome after prenatal diagnosis of recurrent low PAPP-A and multiple fetal anomalies in two consecutive pregnancies [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2019, 12(3): 333-338.
- [16] 王宏, 谢建生, 赵光临, 等. 血清学筛查 21 三体综合征真阳性与假阴性的对比分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(4): 604-606.
- [17] 冯广满, 詹前柱, 蒋旺珍. 唐氏综合征血清学在孕早中期产前筛查胎儿染色体异常中的应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 56-58.
- [18] Suresh S, Cuckle HS, Jagadeesh S, et al. Down's syndrome screening in the first trimester with additional serum markers; indian parameters [J]. J Obstet Gynaecol India, 2020, 70(1): 12-17.

收稿日期: 2020-04-22