

生物化学标记物与其它指标 在产前风险评估中的应用



目 录

筛查与社会	4
为何制定孕期健康筛查计划	5
孕期健康筛查的本质	6
关于标记物	6
孕早期筛查 vs 孕中期筛查	8
超声检查的作用	9
确诊试验	9
筛查疾病背景知识	11
三倍体综合症	11
神经管缺陷	14
孕妇血清标记物及其他指标	15
AFP	15
uE3	16
抑制素 -A	17
hCG	18
游离 β -hCG	18
PAPP-A	19
孕龄的重要性	20
其它临床指标	21
胎儿颈项透明膜厚度 (NT)	21
筛查方案	22
唐氏综合症筛查的不同策略	22
当前的 NTD 筛查方案	23
产前咨询	24
风险计算	25
中位数与 MoM's	25
优秀的产前筛查风险计算软件有何特点	26
孕期健康筛查的发展前景	30
新的超声指标	30
新的生化标记物	30
词汇表	32
参考文献	36

筛查与社会



筛查（Screening）是用系统的方法来鉴别那些具有一定患病风险的亚健康人群。由于筛查人群数量庞大，因此筛查试验必须费用低廉并且易于操作。筛查结果呈阳性者将继续接受更为昂贵、耗时的确诊试验。筛查被认为是发现符合诊断试验标准个体的一种有力手段。

孕期健康筛查是一种多学科实践活动，它涉及临床医生、助产士、实验室、超声影像、流行病学家及公共卫生专家的参与，用于鉴别怀疑胎儿异常的高危妊娠，如果胎儿活产，该异常将导致出生缺陷。在种类众多的先天性疾病中，与筛查相关程度最高的是三倍体综合症，如唐氏综合症（DS），即患儿体内多出一条染色体；以及神经管缺陷（NTD's）等。关于这些疾病的更多信息请参见第 11 页。高危异常妊娠被筛查出来后将接受诊断性试验，而诊断与鉴别三倍体综合症的技术包括羊膜腔穿刺术（AC）、绒毛活检术（CVS）、胎血检查等。但由于这些技术均具侵入性，可能增加胎儿损伤与流产的风险，同时费用亦很昂贵，因此仅仅将它们应用于那些最可能从中受益的人群是十分重要的。

孕期健康筛查应成为孕期保健扩展计划的一部分，它从确认怀孕开始，到随后的筛查可行性咨询，直至进行筛查与诊断试验。一旦证实存在胎儿异常，必须全力以赴帮助并支持孕妇就是否继续妊娠作出决策。

为何制定孕期健康筛查计划？

孕期健康筛查的开展通常基于两个论点，即在面临严重的异常妊娠危机时为双亲减负，同时为社会尽可能的节约费用开支。

对胎儿异常及早作出阳性诊断可以为双亲争取更多的时间，进行冷静的思考并作出合理的决策。双亲有权接受专业的咨询，了解继续妊娠的可能后果，也可以有时间与家人或其它信任的人一起讨论，或者与经验丰富的专家机构进行联系。

在许多国家，双亲因为胎儿继续存活将可能导致残疾而选择终止妊娠是合情合理的。但是，必须了解终止妊娠绝不是诊断异常妊娠的最终目的。许多不考虑终止妊娠的双亲选择进行自我调整以适应处境的变化，这种选择已经越来越受到尊重。

无论社会希望何时实行系统的产前试验，筛查作为整个系统检测过程中的一部分，其价值都是毋庸置疑的。基于最新技术设备和方法的筛查，既经济、高效、安全，又可使昂贵的诊断试验得以高效利用。



孕期健康筛查的本质

筛查是以与胎儿异常相关的标记物检测为基础的。筛查可以不必进行任何测试。因为已知孕妇年龄与胎儿异常之间存在相关性，那么一个简单的筛查就可以认为所有 35 岁以上的孕妇都有妊娠风险，并且有必要进行随后的诊断测试。孕妇年龄因此被当作一个筛查指标，所有超过临界年龄的孕妇将被视为“异常结果”。实际上，单独应用孕妇年龄作为筛查方法非常不可靠，而且在假阳率或假阴性率方面代价也太高。究其原因大多数妊娠发生在年轻妇女，即使从绝对数量上讲风险很低，但多数异常胎儿还是在这些年轻孕妇中发现。

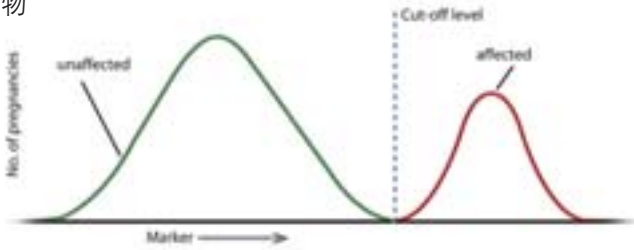
孕妇年龄单独作为筛查试验的效果可靠性差的事实，这促成了大量基于生化标记物和超声成像的更为成熟的筛查方法的开发。对孕妇血清中某些标记蛋白的浓度进行测定，是一种费用低廉、相对非侵入性较低的试验方法。运用最新的分析工具，可快速得到可靠的筛查结果，孕妇在离开产前门诊之前就可得到结果。超声检查是测量发育中的胎儿产生反射回声波的技术，声波产生的回声可用来建立超声图象，该方法具有非侵入性，通常认为对胎儿是安全的。

关于标记物

如果存在完美的标记物，那么任何超过某个临界值的测定结果将被视为异常，即存在被检疾病，而未超过临界值的测定结果将被视为正常。

实际上，目前所有已确定的筛查标记物都是不完美的，其临界值很可能是不确定的。假阴性结果表示即使疾病确实存在，测定结果仍未超过临界值水平；而假阳性结果则表示正常状态时测定结果却越过了临界值水平。筛查试验成功与否可以用检出率（DR）和一定的假阳性率（FPR）来表示。

完美的标记物



典型的标记物

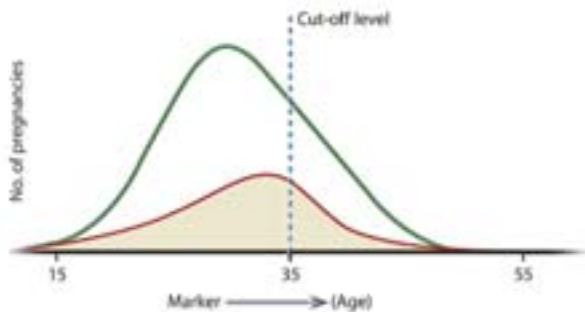


Mahalinobis 距离

筛查标记物是否具有潜在的潜在价值,取决于正常与异常妊娠状态分布之间的相对离散程度。**Mahalinobis**距离是在考虑标准差的条件下界定两种分布状态差异的一个统计学术语, **Mahalinobis**距离越大, 标记物的分辨力就越高。目前最佳的唐氏综合症血清标记物的 **Mahalinobis** 距离在 1.25-1.36 之间 [16]。

唐氏综合症指标之一：孕妇年龄

在检测唐氏综合症时, 将孕妇年龄作为单独应用的指标并不合适, 其 **Mahalinobis** 距离接近于 1 [16]。典型的情况是, 当临界年龄为 35 岁时, **DR** 仅为 30%, 而 **FPR** 则可能高达 15-20%。



孕妇年龄—
唐氏综合症指标

标记物的联合应用

不同标记物的联合应用可以合理改善任何单一标记物的应用效果,这尤其适用于唐氏综合症的筛查。各种标记物组合的应用效果见下表。

孕妇年龄的组合对象	假阳性率 (FPR) 为 5%时的检出率 (DR)
NT	60 %
NT + PAPP-A	79 %
NT + PAPP-A + 总 hCG	80 %
NT + PAPP-A + 游离 β -hCG	83 %

妊娠第 10 周时唐氏综合症孕早期标记物的筛查性能 [参考文献 57]

孕早期筛查 vs 孕中期筛查

正常的妊娠期约为 40 周,可分为三个时期:第一孕期(早期)为末次月经的第一天到妊娠第 12 周;第二孕期(中期)为妊娠的第 13 周至第 27 周;第三孕期(晚期)为妊娠的第 28 周直至临产。

而今的发展趋势,是尽可能早地(孕早期)对三倍体综合症(如唐氏综合症)进行产前诊断。孕早期试验的主要优势在于可以节约出更多的时间来完成处理阳性筛查结果所必需的措施。目前,孕早期的候选筛查标记物为游离的 β -hCG 与 PAPP-A。关于这些血清标记物的更多信息请参见本手册第 18 页。这些血清标记物与超声测量胎儿颈项透明膜厚度(NT)一起,已经显示出了非常好的效果 [参见参考文献 10, 37, 59]。

传统上讲,三倍体综合症与神经管缺陷的筛查是在孕中期的第 16-20 周完成的,其中关于 AFP、hCG 或游离 β -hCG、uE3 与抑制素 -A 相对浓度的信息通常在第 15-18 周通过血液检测获得。关于这些血清标记物的更多信息请参见本手册的第 15 页。

超声检查的作用

最初，超声检查作为孕早期准确测量孕龄的一种手段，常规应用于确诊或排除宫外孕与多胎、评估胎儿发育情况、以及诊断某些出生缺陷如神经管缺陷等。在孕早期，一个特别重要的指标是测量胎儿颈项透明膜厚度（NT）（参见第 21 页）。而在孕中期，可供选择的超声标记物为胎儿增厚的皮肤皱折厚度。

作为筛查出生缺陷的手段，超声检查可用于排除患病风险较低的个体，但在疾病的侦检方面效果却不太理想，从而导致约四分之一到一半的结构性缺陷的漏检。与血清试验相比，超声检查费用相对较贵、临床费时更长、并需要专门的仪器。而且，超声筛查结果的好坏严重依赖于操作者的专业培训水平，目前国际上训练有素的NT检测人员仍处于短缺状态。

确诊试验

如前所述，孕期健康筛查的一个重要问题是尽可能降低正常孕妇接受后续诊断试验的机率。这是因为诊断试验虽然结果可靠，但费用昂贵、采样技术具侵入性，有可能增加胎儿受损的风险。

羊膜腔穿刺术

羊膜腔穿刺术（AC）需要从胎儿周围的羊水中抽取少量样本，其中含有来自胎儿的活细胞，因此可以用来检测染色体异常疾病或其它遗传性的出生缺陷。



羊膜腔穿刺术：孕 15 周
后执行的诊断程序

其操作步骤包括，在超声引导下，穿过腹部向子宫内部进针。羊膜腔穿刺术通常在孕中期的第 15 周进行，研究证明经染色体核型分析（参见后面部分）可以检测几乎所有的染色体异常疾病。由于超声检查经常用于胎儿与胎盘的定位，因此该方法相当安全，仅轻微增加致流产的风险。

绒毛活检

绒毛活检（CVS）与羊膜腔穿刺术一样，也包括向子宫内进针抽取样本，不过抽取的是胎盘组织样本。该方法较羊膜腔穿刺更具优势，可以在更早期（孕 10 周后）进行，且整个过程也更快速，因为羊膜腔穿刺必须将收集的细胞进行培养，而在 CVS 过程中细胞培养则不是必行的步骤。与羊膜腔穿刺类似，CVS 也有轻微的致流产和胎儿物理损伤的风险。



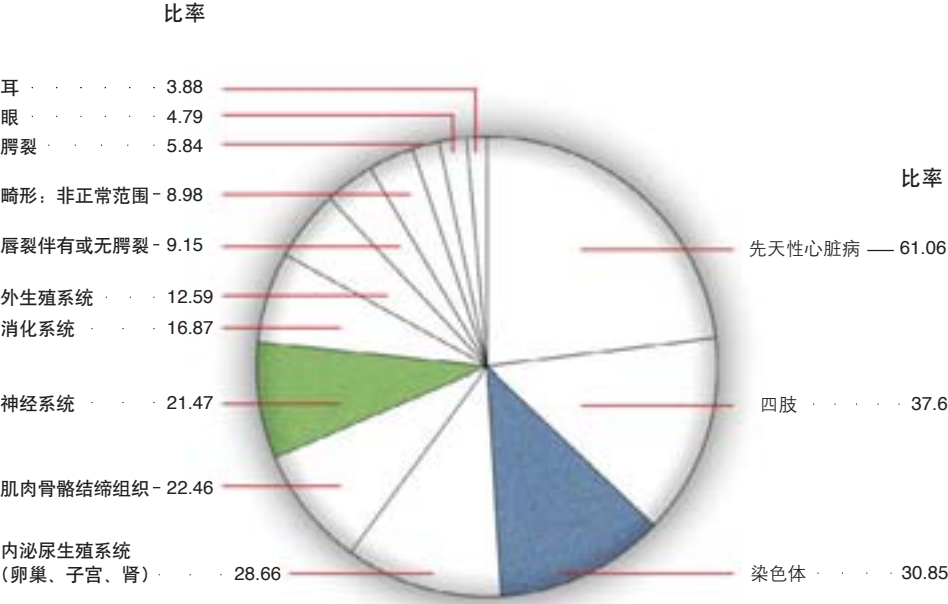
绒毛活检：
孕 10 周后执行的诊断程序

细胞遗传学与染色体核型分析

细胞遗传学是研究染色体的学科，一个权威的细胞遗传学实验室研究的是用 AC 或 CVS 方法提取的样本，对染色体数目或结构进行评估与研究。根据传统的染色体分型技术，首先必须对来自羊水（或胎盘组织）的胎儿细胞进行培养，然后在显微镜下对细胞中的染色体进行染色观察，所得的核型图与第 13 页图相似。染色体分型可以对所有的胎儿染色体进行检查，但缺点是获取结果需要耗时 3 周。目前已开发出新的分子试验，可在 2-3 天内得到结果，这些新的分子测试使用荧光原位杂交（FISH）或定量 PCR 技术（QR-PCR）等，用来诊断特定的染色体中的异常。这些方法只诊断测试范围内的染色体异常。

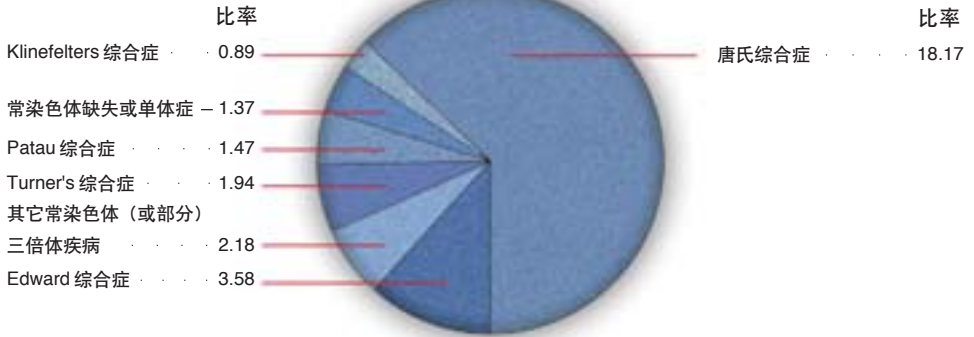
筛查疾病背景知识

据估计有超过2%的新生儿患有先天性缺陷疾病，本册涉及的疾病以及最适于孕妇血清标记物筛查的疾病包括染色体疾病与神经系统疾病，如神经管缺陷 (NTD's)。染色体疾病的发病率大约为 3‰，而神经系统疾病的发病率约为 2‰。

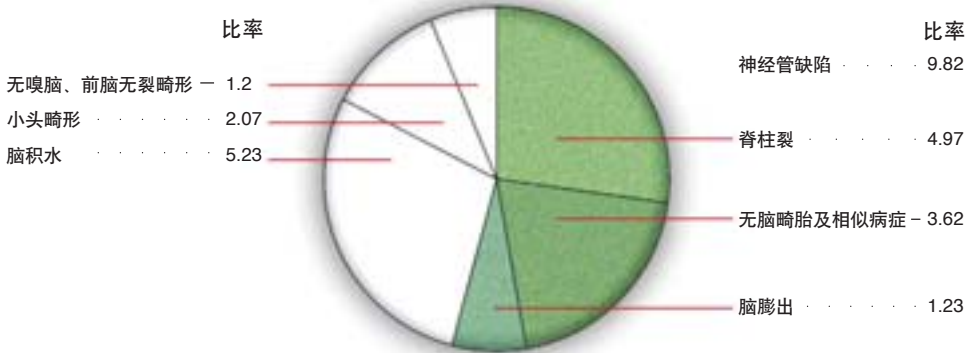


最常见遗传缺陷的发病率

本章节的三个图表是基于欧共体网页 (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk>) 提供的1992-2001年间欧共体所有成员 (欧洲遗传缺陷监测网) 的相关资料。所有比率均以每万例出生胎儿为基数，其中包括活产、死胎 (来自 20 周妊娠，包括死产)、以及产前诊断导致的流产等病例。



特殊的染色体病或三倍体疾病的发病率



特殊神经系统疾病 (如NTD) 的发病率

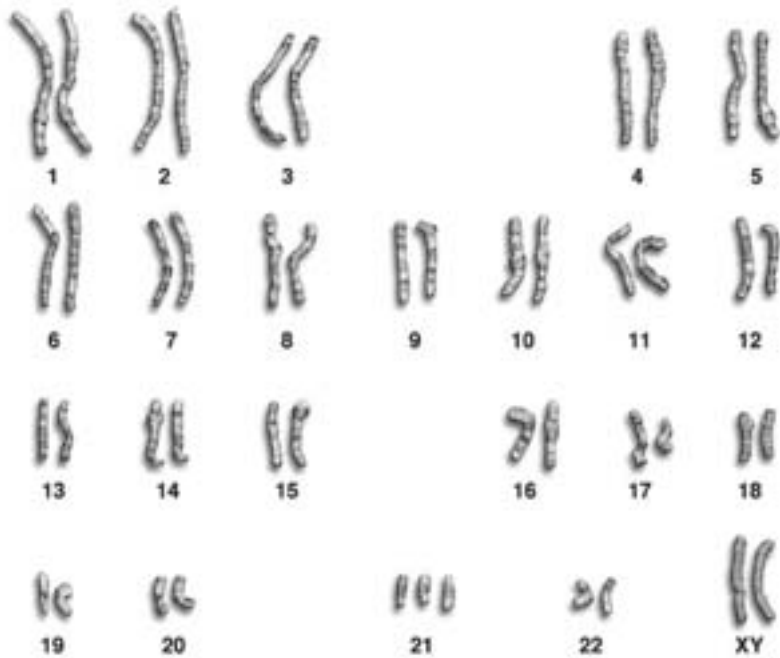
三倍体综合症

人类有 23 对染色体，其中 22 对是相似染色体之间的真性配对，第 23 对染色体在女性包含两条 X 染色体，而在男性则包含 X 与 Y 染色体各一条。

三倍体综合症是指某对染色体发生异常，背离了上述正常模式，具有某一特别染色体的三个拷贝，从而导致遗传综合症；非整倍体则是从更大范围对染色体数量异常疾病的概括，它包括染色体数目异常疾病。

21 三体

21 三体，亦称唐氏综合症，是由于胎儿体内细胞多出一条额外的 21 号染色体所致，其活产发生率约为 1/700，并随孕妇年龄增长呈指数上升。



21 三体：多一条额外的 21 号染色体

唐氏综合症是严重智力障碍的最常见原因，常常与心脏缺陷及视听觉障碍有关。90% 的患儿能活过第一年，其中几乎半数可以活至 60 岁以上。

18 三体

18 三体，亦称 Edward's 综合症，是指胎儿出生时携带三条 18 号染色体所导致的遗传综合症。其临床特征是低出生体重、小头、异常指位、智力发育迟缓等，患儿 IQ 值非常低，难以测出，95% 的患儿在出生后一年内死亡。

13 三体

13 三体，亦称 Patau's 综合症，是由于胎儿体内存在三条 13 号染色体所致。13 三体症新生儿表现为大量的身体内外异常，常见小头畸形、前脑未分叶（球），少于 20% 的患儿可活过婴儿期，但仍然存在严重的残疾。

先天性神经管缺陷

神经管缺陷 (NTD's) 主要分为两型：脊柱裂与无脑儿

脊柱裂

脊柱裂患儿表现为低位脊柱的发育缺陷，从而导致脊柱骨骼闭合障碍，脊索暴露又对支配下半身的神经造成损伤，最终导致下肢无力与麻痹，有时也可导致肠道与膀胱异常。同时，患儿亦很可能发生脑积水（环绕大脑的液体过剩），虽可以外科手术治疗，但容易出现智力低下。



正常的低位脊髓发育（左图）与脊柱裂（中图与右图）

大约15%的脊柱裂患儿其开放的脊柱被皮肤或其它组织覆盖，这种闭合性脊柱裂通常没有开放性脊柱裂严重。从筛查的角度看，两种脊柱裂的差别很明显。筛查通常基于孕妇血清AFP水平（见第15页）的升高幅度，胎儿的AFP从开放的神经管中泄漏至羊水中，然后进入母体血液循环并导致孕妇血清AFP浓度的升高；而闭合性脊柱裂其孕妇血清AFP通常升高不那么明显，因此仅用AFP进行此类患儿筛查将可能出现遗漏。

无脑儿

无脑患儿其颅骨出现了较大面积缺失，大脑不能正常的发育，通常在出生前或出生后就很快死亡。无脑儿为开放性神经管缺陷，与孕妇血清AFP上升的开放性脊柱裂相似。

孕妇血清标记物及其它指标

适用于筛查三倍体综合症与神经管缺陷的孕妇血清标记物具有如下特征：

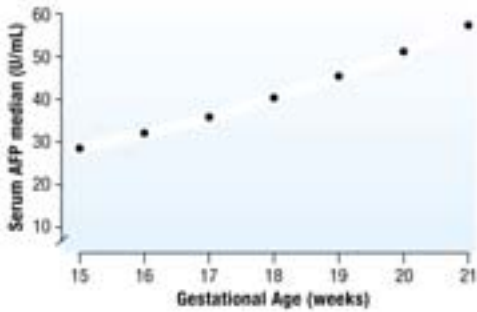
- a) 在胎儿正常或患病时，该标记物的值发生一定程度的增高或降低；
- b) 该标记物与其它的筛查标记物没有明显的交叉反应；
- c) 该标记物可以被准确测量，有较宽的检测范围和合理的检测成本

符合上述标准的孕妇血清标记物如下所示：

1) AFP	孕中期（15-20周）标记物
2) uE3	孕中期（15-20周）标记物
3) Inhibin-A	孕中期（15-20周）标记物
4) hCG	孕中期（15-20周）标记物
5) Free β -hCG	孕早 / 中期（10-20周）标记物
6) PAPP-A	孕早期（8-13周）标记物

AFP

人甲胎蛋白（hAFP）是胎儿来源的一种糖蛋白，它首先由胚胎的卵黄囊细胞合成，之后由胎儿肝脏合成 [18]，通过羊膜腔膜扩散入母体血液中，并经胎尿到达羊水。hAFP 由一条 590 个氨基酸的多肽链组成，分子量近 65000，碳水化合物的含量为 3-4%，其中唾液酸、甘露糖与半乳糖残基的相对比例是可变的，这样可产生不同的微管蛋白电泳图，与结合凝集素的异质性相似。hAFP 在氨基酸组成上与人白蛋白有约 40% 的同源性，因此具有相似的物理及化学特性，但是它们的免疫化学特性则明显不同 [34, 46, 60]。



孕中期母体血清AFP水平

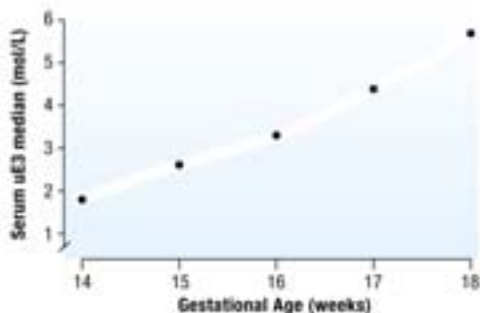
尽管关于 hAFP 生物学功能的研究已经取得了一些进展，但其详细作用机理仍不清楚 [2, 35, 46]。

胎儿畸形（尤其是神经管缺陷）时，羊水与母体血液中的 hAFP 水平增高 [42, 46, 48]。而且，研究发现，怀有唐氏综合症患儿的孕妇在孕中期时其血清 hAFP 浓度平均下降了 30% [11, 12, 15]。

对于成人，hAFP 可能由恶性肿瘤产生，特别是肝癌与生殖细胞肿瘤。肝炎与肝坏死患者血清中 hAFP 水平也可见轻度增高 [25]。

uE3

非结合（游离）雌三醇（uE3）是胎盘来源的一种类固醇激素，由来自胎盘组织的 16α -OH DHEA（16-羟基硫酸脱氢表雄酮）转化而来。而 16α -OH DHEA 又由 16α -OH DHEA-S（16-羟基脱氢表雄酮硫酸盐）生成。在母体血清中，可以检测到雌三醇的游离形式 uE3；雌三醇在母体肝脏中亦可共价形成雌三醇硫酸盐及葡萄糖醛酸甙化合物。因此，雌三醇在母体血清中既可以游离形式存在，也可以某些共价物形式存在。雌三醇在母体血清中的循环半衰期为 20-30 分钟，因此母体血清雌三醇浓度可以快速地反映由胎盘生成的雌三醇的变化 [17, 26, 61]。



孕中期的母体血清 uE3 水平

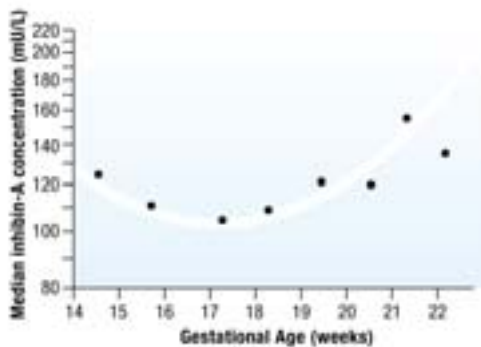
正常妊娠无合并症时，母体血清中总量雌三醇以及游离的雌三醇浓度升高，并贯穿整个妊娠期直到临产。游离雌三醇（uE3）大约只占总雌三醇的 9%，它能更好的反映胎盘生成雌三醇的情况，而母体血清中总雌三醇的浓度却易受到肝肠循环的影响 [3, 19, 26]。

母体血清中游离雌三醇 (uE3) 水平的降低见于怀有唐氏综合症患儿的妊娠 [8, 13, 15, 21, 56], 因此, uE3 可以作为一种筛查用的生化标记物, 可对具有较高患病风险的妊娠进行筛查。母体血清 uE3 偏低与 SLOS (Smith-Lemli-Opitz 综合症) 及 SLT (类固醇硫酸酯酶缺乏) 相关。母体血清雌三醇水平亦可以用于监测妊娠期胎儿的生长状态。研究发现, 游离与总量雌三醇水平的降低可预示妊娠期的胎儿发育问题 [3, 9, 24, 27]。

Inhibin-A

抑制素-A是女性卵巢的颗粒层细胞或男性睾丸的滋养细胞分泌产生的一种蛋白激素, 可选择性的抑制垂体促卵泡刺激激素 (FSH) 的分泌, 亦可在性腺发挥局部旁分泌作用 (7, 55)。全分子抑制素的分子量约为 32KD, 由一个 α 亚基与一个 β_A (抑制素-A) 或 β_B (抑制素-B) 亚基通过一个二硫键连接组成。其更高分子量形式, 即 α 亚基的前体形式, 亦见于母体的卵泡液与血清中。另外, 未连接 β 亚基的缺乏抑制素生物活性的游离 α 亚基形式亦可见 [28, 43, 44, 47]。

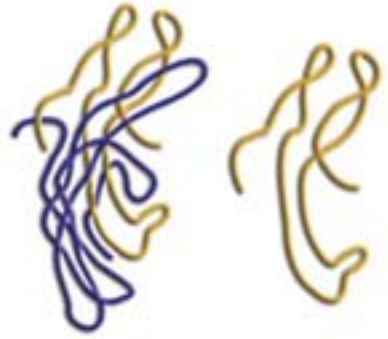
抑制素-A的测定可用于人体生殖生理学的研究 [20, 33], 有公开报道指出, 抑制素-A的测定可以作为内分泌标记物来监测卵巢的功能 [22, 30, 31, 32, 36, 45]。在唐氏综合症妊娠时, 母体血清抑制素-A的浓度在孕中期出现升高 [55]。



孕中期的母体血清 Inhibin-A 水平

hCG

人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 首先是由受精卵的滋养层细胞分泌，继而由胎盘组织分泌产生的一种糖蛋白激素。它于怀孕后约6-8天在血清中出现，于末次月经后50-80天到达峰值。hCG由 α 与 β 两个亚基非共价连接组成，分子量约为38000，碳水化合物的含量约为30% [1, 54]。



完整的 hCG

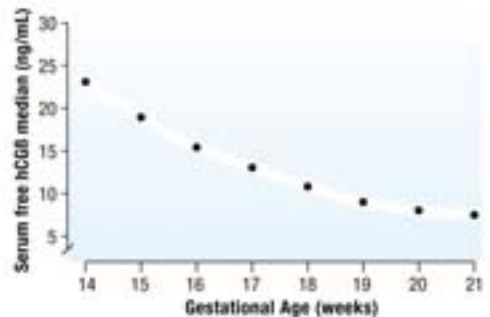
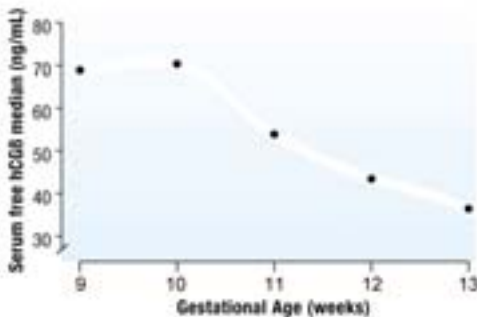
β -hCG

研究发现，母体血清 hCG 值增高可能与怀有唐氏综合症患儿的妊娠有关，如果联合其它标记物，hCG 可适用于唐氏综合症的孕中期筛查 [4, 15]。

在异位妊娠与先兆流产时，hCG 水平通常要低于正常妊娠的预期值。

游离 β -hCG

人绒毛膜促性腺激素的 β 亚单位由6个基因组成的基因簇所编码，其中仅有两个基因可以在胎盘组织中转录与表达。研究发现，在唐氏综合症患儿孕妇血清中，游离 β -hCG水平于孕早期及中期均出现较典型的明显升高过程 [51, 52]。



孕早期与中期的母体血清游离 β -hCG水平

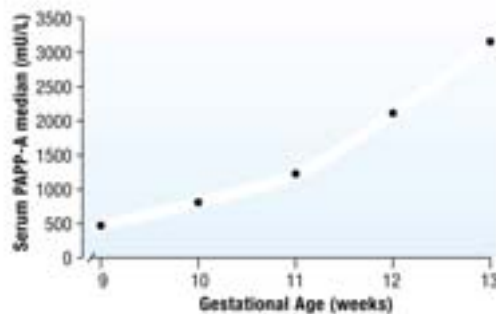
母体血清游离 β -hCG 测定可作为唐氏综合症筛查的辅助手段。一些研究已表明，采用孕妇年龄联合经孕龄标准化的游离 β -hCG 及其它生化标记物（如 hAFP 与 uE3）检测，为孕中期唐氏综合症筛查的有效方法 [8,15]。

唐氏综合症妊娠时，游离 β -hCG 在孕早期也出现升高，研究显示，它是比完整 hCG 更好的孕早期唐氏综合症筛查标记物 [58]。将游离 β -hCG 与 PAPP-A（妊娠相关血浆蛋白-A）、NT（胎儿颈项透明膜厚度）一起作为孕早期标记物具有与孕中期四联筛查（hAFP、hCG (或游离 β -hCG)、uE3 与抑制素 -A) 相似的筛查效果 [57]。

PAPP-A

妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A) 是由胎盘组织的滋养层细胞分泌产生的一种糖蛋白，由两个 PAPP-A 亚单位借助二硫键与两分子 pro-MBP（嗜酸性主要碱性蛋白的前体）相连接形成一个异四聚体复合物。PAPP-A 与 pro-MBP 均已糖苷化，因此该复合物分子量的 17.4% 为碳水化合物。它们的编码基因分别位于 9、11 号染色体上。在母体血清中 PAPP-A 全部以与 pro-MBP 形成复合物的形式存在。

另一方面，母体血清中 pro-MBP 的浓度超出 PAPP-A 的浓度达 4-10 倍之多，因此，测定 PAPP-A 的分析方法必须具有严格的 PAPP-A 特异性，否则对其浓度的估计将过高 [23, 39,40, 49]。



孕早期的母体血清 PAPP-A 水平

正常妊娠无合并症时，母体血清 PAPP-A 水平升高，并贯穿整个妊娠期直到临产。PAPP-A 值偏低见于唐氏综合症妊娠的孕早期。在孕中期，其浓度正常或轻微下降。因此，PAPP-A 测定可作为孕早期筛查的生化标记物，对具有较高风险的妊娠进行筛查 [6, 14, 41, 57]。

在未怀孕妇女与男性血清中，PAPP-A 实际上检测不到。PAPP-A 分子在妊娠期间的功能仍不清楚。

标记物	合成部位	神经管缺陷症	唐氏综合症 T21	Edward's 症 T18	Patau's 症 T13
AFP	胎儿肝脏	升高 (4 倍)	降低 (-25%)	降低 (-35-55%)	轻度升高
uE3	胎儿 + 胎盘	/	降低 (-30%)	降低 (-35-55%)	降低 (-30%)
游离 β -hCG	胎盘	/	升高 (2 倍)	降低 (-50%)	降低 (-50%)
PAPP-A	胎盘	/	降低 (-50%)	降低 (-50%)	降低 (-50%)
抑制素 -A	卵巢	/	升高 (2 倍)	/	升高 (2 倍)

与胎儿缺陷有关的标记物特征总结

孕龄的重要性

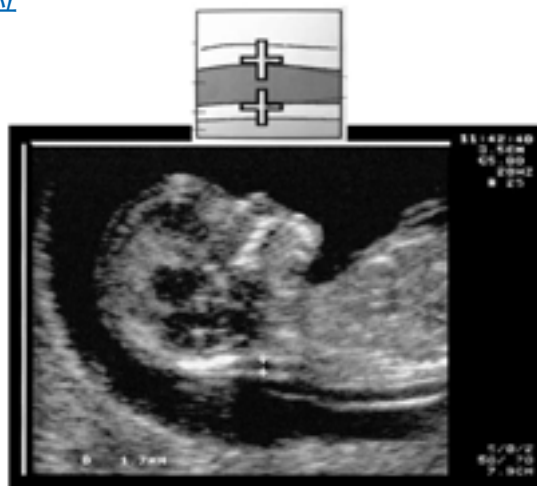
正常妊娠时结合孕周观察各种血清标记物水平的变化是十分重要的。有报道指出，分辨率最高的血清标记物，如 PAPP-A，在孕 10 周时 Mahalanobis 距离为 1.25，其后很快下降，在第 11、12、13 周时分别达到了 1.04、0.73、0.52 [16]，其它血清标记物也有相似的变化模式，这些突出表明了正确测定孕龄的重要性。

其它临床指标

胎儿颈项透明膜厚度

胎儿颈项透明膜厚度 (NT) 是胎儿颈项背部的水肿区域。这一短暂现象仅仅在孕11-13周这一较短时间内可以经超声观察到。NT可存在于正常妊娠,但唐氏综合症妊娠时则明显增厚。NT 通过超声测定。为提高标准,英国伦敦胎儿医学基金会 (FMF) 制定了 NT 测量的标准 (如下),这一标准已在国际间获得了广泛认可。

- 1) 检测装备质量良好
- 2) 扫描时间: 每名胎儿至少 10 分钟
- 3) 测量 CRL/BPD
- 4) 测量时间: 孕 11 周至 13 周 6 天
- 5) 胎儿头臀径: 45-84 mm
- 6) 获得好的胎儿矢状切面
- 7) 放大图像至占 75% 的屏幕
- 8) 需区分胎儿皮肤与羊膜
- 9) 测量皮肤内缘与软组织外缘的间距
- 10) 测量 NT: 分辨率接近 0.1 mm, 记录 3 次测量结果
- 11) 若视图差可行经阴道扫描
- 12) 胎位: 中性位



超声测量胎儿颈项透明厚度 (NT)

筛查方案

筛查程序因国家而异。典型的情况是，以孕妇首次到产前门诊就医为起点，随后接受咨询，并获得许可进行若干项筛查试验。在孕早期的末期，孕妇通常进行超声检查，一是为了鉴别胎儿异常，如神经管缺陷（如脊柱裂），二是根据测得的胎儿大小来估算胎龄。血样采集通常在孕早期的第10-13周与孕中期的第15-20周进行，然后送往实验室进行生化标记物的检测。最后，对胎儿患有诸如唐氏综合症或其它少见三倍体综合症等疾病的风险进行计算评估。

最终的唐氏综合症风险评估结果将呈报给产科医生，并由产科医生对高危孕妇进行确诊试验，即通过羊膜腔穿刺或绒毛活检进行细胞遗传学分析。多数实验室采用的确认高风险的临界值为1/200至1/300。该值的选取是为了平衡鉴别异常妊娠所带来的益处与羊膜腔穿刺可能导致的流产风险（约为1/200）。

产前筛查亦可以OSCAR（一站式风险评估）模式开展，该模式联合应用孕妇年龄、胎儿颈项透明膜厚度（NT）、母体血清游离 β -hCG与PAPP-A在孕早期的第11-14周进行21三体的风险评估。其理念是提供孕早期的快速筛查服务：1小时内报告筛查试验结果，甚至次日即可进行确诊试验。由于快速生化标记物筛查的试验费用昂贵以及超声设备的相对缺乏，目前该做法还没有得到广泛应用。

唐氏综合症筛查的不同模式

唐氏综合症筛查有各种不同的策略。筛查可以在孕早期和/或孕中期进行，除孕妇年龄外也可以包括1-6种标记物。不同筛查项目中使用的模式总结如下表：

NT 测量	孕 12-13 周：NT
联合试验	孕 10 周：NT、游离 β -hCG、PAPP-A
二联筛查	孕 14-20 周：AFP、hCG (或游离 β -hCG)
三联筛查	孕 14-20 周：AFP、hCG (或游离 β -hCG)、uE3
四联筛查	孕 14-20 周：AFP、hCG (或游离 β -hCG)、uE3、Inhibin A
血清整合试验	孕 10 周：PAPP-A；孕 14-20 周：AFP、游离 β -hCG、uE3、Inhibin-A
整合试验	孕 10 周：NT、PAPP-A；孕 14-20 周：AFP、游离 β -hCG、uE3、Inhibin-A

唐氏综合症筛查的若干建议模式

由于孕早期筛查效果良好并允许更早期的干预，因此总体而言它似乎正得到广泛认可。而对于孕中期筛查，三联筛查或（甚至）四联筛查的应用价值已证明要远胜于二联筛查。其它的建议模式包括整合试验与血清整合试验。尽管整合试验在给定的假阴性率下可以提供最佳的检出率，但它隐瞒了孕早期获得的可能允许实行更早期干预的信息。

作为整合试验的一个发展方向，酌情筛查也被论及 [16]。它包括对孕早期的确定性筛查结果的处理、以及只将难以确定的两可情况提交至孕中期筛查阶段。

目前神经管缺陷（NTD）的筛查方案

如较早所述，参与筛查开放性神经管缺陷的母体血清生化标记物是 AFP。它在孕中期较早时即出现升高，随后亦可进一步重复试验来验证其水平的升高。与此同时，应合理的利用超声图像来确定孕龄。然后，在一次或多次母体血清 AFP 试验的基础上，即可选择是否进行羊膜腔穿刺。近来，NTD 的超声诊断取得了较大进展，其特异性与敏感性均已接近 100%，这使一些专家开始质疑羊膜腔穿刺的必要性。

产前咨询

倘若双亲在决策困难时寻求支持与筛查信息是一个很大的挑战，那么采取公平的、非极端的方式向他们提供帮助就显得尤其重要。

咨询中需要考虑许多的问题：

- a) 如何决定是否进行筛查
- b) 如何决定是否继续进行诊断试验
- c) 如何处理阳性试验结果
- d) 如何处理因选择终止或继续妊娠所带来的心理与社会影响

为使决策更加合理，双亲必须接受一些综合信息。咨询师的任務就是努力增进双亲对这些信息的理解。为教育背景不同的人提供全面综合的信息与咨询服务是一个很大的挑战，而由于全面的咨询需要大量的时间，让双亲与产科医生或助产士在产前门诊进行面对面的会谈并不会产生理想的结果。咨询师提供帮助的其它途径还包括宣传单、小册子、影碟、网页以及电话求助热线等。

风险计算

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right]$$
$$f(x,y) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y\sqrt{1-\rho^2}} \times$$
$$\exp\left[-\frac{1}{2(1-\rho^2)}\left\{\left(\frac{x-\mu_x}{\sigma_x}\right)^2 + \left(\frac{y-\mu_y}{\sigma_y}\right)^2 - 2\rho\left(\frac{x-\mu_x}{\sigma_x}\right)\left(\frac{y-\mu_y}{\sigma_y}\right)\right\}\right]$$

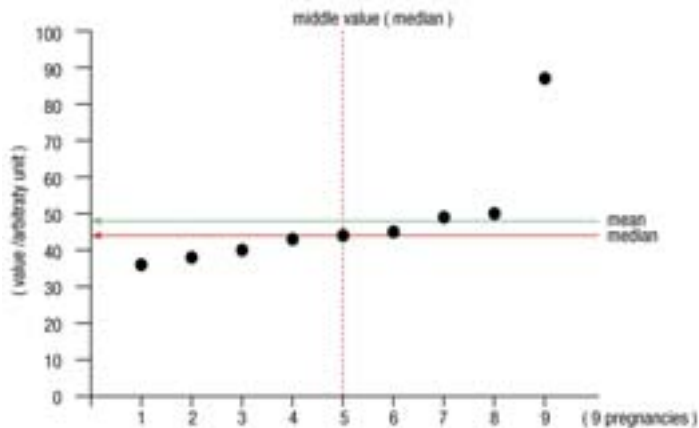
风险计算从与年龄相关的风险（基础风险）开始，它是以孕妇年龄为基础的已知患有某种特殊疾患（如唐氏综合症）的妊娠发生率得来的。然后经各种标记物的似然比进行修正，得出最终风险评估结果，其胎儿患病与否由标记物水平决定。由于标记物水平在孕期间是变化的，因此采样时的孕龄对于标记物水平的正确评估也十分关键。其它需考虑的重要因素还包括孕妇体重、是否双胞胎等，而孕妇糖尿病与吸烟史等因素的校正则仍存在较大争议。

中位数（Medians）与中位数倍数（MoMs）

任何标记物的值都可以用中位数倍数(MoM)值来表示，它由标记物的测量值除以相同实验室测定的同一孕周孕妇的中位数浓度而得来。中位数仅仅是所有孕妇测定结果的中间分布值，其中一半结果高于中位数和另一半。

为何选择中位数

由于中位数对那些值得怀疑的极端值不敏感，因此相对算术平均数（Means）来说，中位数被更多的应用。



上图简化实例中，9个样本的算术平均数为49任意单位，而其中位数或中间值仅为44，较少受到9号极端值的影响。

为何选择中位数倍数

应用中位数倍数有可能使不同实验室测量值之间的系统误差得到补偿，并为孕期每一天提供可靠的数值。由于在靶值范围内为孕期每一天计算中位数是不切实际的，因此标准做法是通过回归来计算日特异值。

优秀的产前风险计算软件有何特点

软件应具有灵活性

由于筛查过程要适应本地需求，因此任何软件必须能在实践中反映本地变异水平。同时，该领域的迅速发展也要求软件必须易于升级以便能吸收新的东西。

能使用不同的年龄风险曲线

软件应能使用不同的年龄风险曲线以供受检人群合理选择。其通用曲线是1987年由Cuckle等建立的，但并不适于年龄超过45岁的孕妇。因此，软件应具有足够的弹性以适用不同的年龄曲线。

包含唐氏综合症妊娠史的风险校正

软件应考虑唐氏综合症的风险 — 基于唐氏综合症妊娠史产生的风险

妊娠特异性的中位数倍数曲线

计算妊娠特异性的中位数倍数曲线应与客户的自身群体相匹配,因此应尽可能作本地化的调整。

分布参数: 即, 标准差、均数、相关系数

用于建模的分布参数(如标准差、均数、相关系数)应参考所有可用的文献,它们易于升级并经得起复核与溯源。标准差与相关系数为筛查中心所特有(即依赖于本地因素如人种差异),因此,改变本地参数的能力亦十分重要。

孕妇体重校正

每一筛查中心需自己计算出体重校对方程,因此软件必须要有足够的使用弹性使用户实现这一操作。

风险评估的时效性

软件应能提供包括足月、孕中及检测时等不同时期的风险。

目前已有关于绒毛活检(CVS)与羊膜腔穿刺(AC)的时间点和出生时的子宫内胎死率的数据,而随着数据的完善,也可能获得妊娠日期特异性的风险。

报告

标记物组合模式仅限于几种非整倍体疾病的筛查,软件应至少能够鉴别这些组合模式,如Edwards'综合症(18三体)、唐氏综合症(21三体)、Turner's综合症、Patau's综合症。

软件亦应能鉴别那些高度异常的试验结果，因为它们常与宫内胎死及其它严重畸形有关，如心脏疾病、流产、Cornelia de Lange 综合症等。尽管这些结果是非特异的，但应做临床报告要求作进一步的临床研究。

潜在的新的标记物

软件应具有足够的灵活性以适应新的标记物，包括非生化标记物，如胎儿颈项透明膜厚度（NT）与特征性鼻回声等。

其它的校正因素

其它一些校正因素亦可应用于风险计算，包括：

- a) 吸烟：文献报道指出，吸烟可掩盖唐氏综合症妊娠的孕妇被筛出，因为它可使 hCG 水平下降 25%
- b) 种族
- c) 以前的试验结果：如果一次妊娠筛查呈阳性，那么再发的可能性很高。
- d) 肾病：对标记物的水平影响很大
- e) 糖尿病
- f) 红斑狼疮
- g) 阴道出血：可使 AFP 水平增高

辅助生殖

辅助生殖越来越常见，对这些宝贵的妊娠需要运用合适的技术进行精确的诊断。需要适当的技术来应对处理：

- a) 体外受精 / 配子输卵管内移植（IVF/GIFT）辅助生育方法
- b) 卵子提供者年龄
- c) 已知受孕日期的使用
- d) 母龄差异大时可能考虑父龄

评价筛查效果的相关指标

软件应能计算如下与评价筛查效果相关的指标：

- a) 每一批报告的中位数倍数 MoM
- b) 标记物参数（标准差、相关系数）：对比自身人群与软件默认的参数
- c) 似然比：考察分布状况
- d) 阳性率：考察假阳性率
- e) 检出率：需大量样本，因此考察实际检出率与预测检出率是评估筛查质量的有力方式
- f) 筛查率
- g) 标本出报告时间

妊娠结局数据

软件应能存储孕妇个体妊娠结局和临床结果数据。

孕期健康筛查的前景

安全性与有效性是主导孕期健康筛查未来发展的两个主要问题。安全性增高意味着具有潜在危险的侵入性诊断试验的使用减少，而有效性增高则意味着用较低的成本检出较高比例的异常胎儿。

如果开发出简易的无侵入性的诊断试验，那么上述筛查将成为冗余。在父系 DNA 标记物的基础上进行母体血液胎儿细胞的分离鉴定，有可能是十分有趣的研究方向。

短期来讲，为进一步提高筛查的有效性（尤其三倍体疾病的孕早期筛查），许多新的有开发价值的标记物已纳入考虑之中。尽管整合试验包括孕早期与孕中期的生化试验，并提供了目前最佳的 DR 与 FPR 组合，但是产前门诊与受筛人群似乎更热衷于孕早期筛查。

新的超声指标

孕早期与孕中期进行的超声检查有可能发现许多潜在的三倍体综合症指标。其中最有意义的是孕 11-13 周时的鼻骨（NB）缺失；另一个潜在的优秀指标是静脉导管血流速度（DV），DV 降低与唐氏综合症患儿相关，其血流速度的波形可以在孕 11-14 周时经多普勒超声发现 [5, 38]。

而推荐的第三个超声指标则与唐氏综合症患儿的身材矮小有关，可以用子宫内测量的长骨（肱骨或股骨）长度来表示，此值低于平均水平。

新的生化标记物

至于生化标记物，新的竞争者如 ITA、Adam-12 与 Pro-MBP 等，都是未来具有前景的标记物。

ITA，亦称侵入性滋养细胞抗原（hCG的一种高度糖苷化形式），是最具意义的hCG类标记物之一。ITA可以在尿液中检测到，已被建议用作为孕中期筛查标记物，而母体血清中的ITA指标亦是唐氏综合症的标记物之一。

Adam-12是一种潜在的孕早期标记物。它是一种解离素与非金属蛋白酶，在母体血清中稳定存在并在唐氏综合症妊娠时降低[29]。

如第19页所述，pro-MBP（嗜酸性主要碱性蛋白的前体）与PAPP-A有关，但其浓度超过PAPP-A达4-10倍之多，因而pro-MBP亦很可能成为合适的孕早期标记物。

词汇表

A

Adam-12

一种潜在的孕早期唐氏综合症筛查标记物，属于解离素与非金属蛋白酶类，在母体血清中稳定存在，并在唐氏综合症妊娠时水平降低。

AFP

甲胎蛋白：胎儿肝脏产生的一种抗原，存在于某些成人疾病，如肝癌。羊水AFP可用于检测某些胎儿异常出生缺陷，如唐氏综合症、脊柱裂等。

Amniocentesis

羊膜腔穿刺术：于孕15周后从怀孕妇女体内抽取羊水，用于诊断胎儿异常。

Amniotic Fluid

羊水：羊膜囊内环绕发育胎儿的液体，可保护胎儿免受损伤，并在胎儿发育过程中发挥重要作用。

Amyloid

淀粉样物质：一种类似淀粉的蜡状的半透明复合蛋白，由组织退化导致。

Anencephaly

无脑畸形：脑、脊髓与颅骨穹隆的先天性缺失，伴有大脑半球完全缺失或明显缩小，是一种开放性神经管缺陷。

Aneuploidy

非整倍体：一种染色体数量异常，即一个染色体组不完整，染色体数量不是单倍体数的整数倍。例如，21三体（如唐氏综合症）具有三条21号染色体，即是一种非整倍体。

Antigen

抗原：一种能在机体内刺激产生抗体的物质，如毒素、细菌、外源血细胞、移植器官的细胞等。

Assay

测定：对一种物质的定性或定量分析，尤其是分析矿石或药物的组成成分。

ATP

三磷酸腺苷：在细胞的生物化学过程（如肌肉收缩、酶代谢）中传递能量的物质。

AWD

腹壁缺陷：如脐突出与腹裂，这些是以突出、肠内容物或尿液泄漏等形式存在的先天性缺陷。

C

Combined test

联合试验：基于联合测量NT、游离 β -hCG、PAPP-A与孕妇年龄的孕早期试验。

Cytogenetics

细胞遗传学：研究染色体的学科。

Carrier

携带者：指体内含有病原体而不显示出疾病症状的个体，该病原体可直接引发疾病、或含有致病基因、并能传播疾病。

CVS

绒毛活检：一种妊娠早期检测出生缺陷的产前试验，包括取回绒毛组织并对其进行检查。

D

Detection Rate

检出率：鉴定为高危的异常妊娠的百分率。

Dual test

二联筛查：基于测定AFP、总hCG(或游离 β -hCG)与孕妇年龄的孕中期试验。

Down's Syndrome

唐氏综合症：出生为21三倍体症的先天性遗传病。临床特征包括中、重度智力发育迟缓、斜眼、头颅宽而小、手宽指短。21三体可在妊娠的头几个月通过羊膜腔穿刺检出。其风险因素包括有唐氏综合症妊娠史、孕妇年龄超过40岁。该病以前称为先天愚型，发病率为新生儿的1%。

E

Edwards' Syndrome

爱德华综合症：出生为18三体的先天性遗传病，临床表现为多发畸形、智力低下、低出生体重、小头、异常指位等，其IQ水平异常低下，无法测量，约95%的患儿出生一年内死亡。

Encephalic

脑的或与脑相关的。

Estriol (or oestriol)

雌三醇：一种类固醇激素，孕期由胎盘组织大量产生的一种女性性激素。它难溶于水，因此不会在尿液中出现，但在肝脏转变为结合形式后具有水溶性。

F

False-Positive Rate

假阳性率：实际为阴性的阳性测定结果的比率

FISH

荧光原位杂交：用于检测特定染色体异常的一种分子试验。

FMF

胎儿医学基金会

G

Gaussian Distribution

高斯分布：无限的连续频数分布，其特性包括：无限两端的连续对称性分布；算术均值、众数及中位数同一；由均数与标准差决定的完整外形。

Gestation

妊娠：从怀孕到生产的胎儿宫内发育周期。

H

Haploid

单倍体：描述具有单套未配对染色体组的胞核、细胞或有机体。

hCG

人绒毛膜促性腺激素：其血液测定可以判断是否受孕。该激素在妊娠早期大量增加，85天后逐渐回落。

I

Inhibin

抑制素：一种由女性卵巢的颗粒细胞或男性睾丸的滋养细胞分泌产生的肽类激素，可抑制垂体分泌促卵泡成熟激素（FSH）。

Integrated test

整合试验：对孕早期NT/PAPP-A检测和孕中期四联筛查（AFP、uE3、hCG/游离 β -hCG、抑制素）的整合。

ITA

侵入性滋养细胞抗原：孕中期筛查唐氏综合症的潜在标记物

IVF

体外授精：子宫外进行卵细胞受精。

K

Karyotype

染色体核型：描述个体或物种的染色体配对分析，包括染色体的数量、形状以及大小。

Klinefelter's Syndrome

克兰费尔特综合症：体内含一条以上X染色体（即XXY或XXXXY，而不是正常的XY）的男性染色体异常，临床表现以身体畸形为特征，如小睾丸、长腿、巨乳、生精减少、智力低下等。

M

Marker

标记物：一种生理物质，如hCG或AFP；或一种生理测量，其程度或数量与疾病相关。

MoM

中位数倍数：任何特定的标记物在每一个孕龄都有一个相应的中位数，中位数是特定群体的中间值，其中一半高于此值，一半低于此值。MoM值是个体测量值除以中位数。

N

NB

鼻骨：一种超声测得的孕早期筛查唐氏综合症的潜在指标。

NTD

神经管缺陷：胚胎生长期神经管的异常发育，由于神经管未闭合可导致神经系统的先天畸形。

P

PAPP-A

妊娠相关血浆蛋白-A：一种妊娠相关的蛋白，其血浆水平在孕中期稳定增长，并持续上升直至妊娠结束。

Patau's Syndrome

帕韬综合症：是由于胎儿体内多出一条13号染色体所致的先天异常（亦称做13三体症），可导致严重的眼、脑、心脏缺陷，亦以唇裂与腭裂为特征。

Pre-eclampsia

先兆子痫：以高血压、水肿（细胞间大量的非正常液体）、蛋白尿为特征的一种妊娠毒血症。它发生于妊娠20周以后，但也可较此更早发生。

ProMBP

嗜酸性主要碱性蛋白的前体：潜在的孕早期唐氏综合症标记物

Q

QR-PCR

定量PCR：定量聚合酶链反应，一种用于检测特定染色体异常的分子试验。

Quadruple test

四联筛查：基于联合测定AFP、uE3、hCG/游离β-hCG、抑制素以及孕妇年龄的孕中期筛查试验。

S

Screen Negative

筛查阴性：筛查试验结果之一，表示妊娠低风险、不足以考虑进行产前诊断。

Screen Positive

筛查阳性：筛查试验结果之一，表示妊娠高风险、足以考虑进行产前诊断。

Spina Bifida

脊柱裂：一种脊柱从低位裂开的先天畸形，其脊髓自裂口向外呈弹性膨突形成膜，是一种开放或闭合性的神经管缺陷。

T

Trimester

三个月的期限，孕期的三分之一时间。

Triple Test

三联筛查：基于联合测定AFP、uE3、hCG/游离β-hCG以及孕妇年龄的孕中期筛查试验。

Triploidy

三倍体：所有细胞均为三个单倍体染色体组，而非正常的两个，可致胎死或出生死亡。

Trisomy (13, 18, 21)

三倍体型：描述体内多出一条额外的完整染色体。每个细胞正常含有46条染色体，但在三倍体中却有47条。如21三体症表示多一条额外的21号染色体，即唐氏综合症。

Turner's Syndrome

特纳综合症：指缺失一条X染色体的女性先天性疾病，以身材矮小、性发育低下以及其它身体异常为特征。

U

uE3

游离（非结合）雌三醇（见雌三醇）。

参考文献

1. Albertini, A., Ghielmi, S. and Belloli, S. (1982): Structure, immunochemical properties and immunoassay of human chorionic gonadotropin. *La Ricerca Clin. Lab.* 12, 289-298.
2. Aussel, C. and Masseyeff, R. (1983): Human alpha-fetoprotein - fatty acid interaction. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 115, 38-45.
3. Bashore, R.A. and Westlake, J.R. (1977): Plasma unconjugated estriol values in high-risk pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128, 371-380.
4. Bogart, M.H., Pandian, M.R. and Jones, O.W. (1987): Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat. Diagn.* 7, 623.
5. Borrell, A., Martinez, JM., Seres, A., Borobio, V., Cararach, V. and Fortuny, A. (2003): Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 23, 921-926.
6. Brambati, B., Lanzani, A. and Tului, L. (1991): Ultrasound and biochemical assessment of first trimester pregnancy. In *The embryo: normal and abnormal development and growth*, eds. M. Chapman, G. Grudzinskas and T. Chard. Springer-Verlag, London, pp. 181-194.
7. Burger HG. 1992 Inhibin. *Reprod Med Rev.* 1:1-20.
8. Canick, J.A. et al. (1988): Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 95, 330-333.
9. Cleary, R.E. and Young, P.C.M. (1974): Serum unconjugated estriol in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118, 18-24.
10. Crossley, J.A., Aitkin, D.A., Cameron, A.D., McBride, E. and Connor, J.M. (2002) Combined ultrasound and biochemical screening for Down's Syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109, 667-676.
11. Cuckle, H., Wald, N. and Lindenbaum, R. (1984): Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1, 926-929.
12. Cuckle, H., Wald, N. and Thompson, S. (1987): Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 94, 387-402.
13. Cuckle, H. (1992): Measuring unconjugated estriol in maternal serum to screen for foetal Down's syndrome. (Editorial) *Clin. Chem.*, 38/9, 1687-1689.
14. Cuckle, H. (1994): Screening at 11 - 14 weeks of gestation: the role of established markers and PAPP-A. In *Screening for Down's Syndrome*, ed. Grudzinskas. Chard, Chapman & Cuckle, Cambridge University Press.
15. Cuckle, H. (1996): Established markers in second trimester maternal serum. *Early Human Development*, 47 Suppl., pp. 27-29.
16. Cuckle, H., and Arbuзова, S. (2004): Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment*, 5th edition, ed. Aubrey Milunsky. John Hopkins University Press, USA, pp. 795-825.

17. Diczfalusy, E. and Mancuso, S. (1969): Oestrogen metabolism in pregnancy. In *Foetus and Placenta*, Eds. A. Klopfer and E. Diczfalusy. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp.191-248.
18. Gitlin, D. (1975): Normal biology of alpha-fetoprotein. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 259, 7-16.
19. Goebelsmann, U. and Jaffe, R.B. (1971): Oestriol metabolism in pregnant women. *Acta Endocrinol.* 66, 679-693.
20. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, and McNeilly A (1994). Detection of Dimeric Inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin. Endocrinol.* 40, 717-723.
21. Haddow, J.E. et al. (1992): Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N. Engl. J. Med.* 9, 588-593.
22. Hall JE, Welt CK, Cramer DW (1999) Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Human Reprod.* 14, 409-415.
23. Hamann, K.J., Baker, R.L., Ten, R.M. and Gleich, G.J. (1991): The molecular biology of eosinophil granule proteins. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 94, 202-209.
24. Heap, R.B. (1972): Role of hormones in pregnancy. In *Reproduction in Mammals, Book 3: Hormones in Reproduction*, Eds. C.R. Austin and R.V. Short. Cambridge Press, pp. 73-105.
25. Hirai, H. (1982): Alpha-fetoprotein. In *Biochemical Markers for Cancer*, ed. T.M. Chu. Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 25-29.
26. Katagiri, H., Distler, W., Freeman, R.K. and Goebelsmann, U. (1976): Estriol in pregnancy. Normal concentrations, diurnal and/or episodic variations, day-to-day changes of unconjugated estriol and total estriol in late pregnancy and plasma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124, 272-280.
27. Klopfer, A.I. et al. (1977): Observations on the variability of plasma estriol. *Obstet. Gynecol.*, 49, 459-461.
28. Knight PG, Beard AJ, Wrathall HM, Castillo RJ. 1989 Evidence that the bovine ovary secretes large amounts of monomeric inhibin α subunit and its isolation from bovine follicular fluid. *J Mol Cell Endocrinol.* 2, 189-200.
29. Laigaard, J., Sørensen, T., Fröhlich, C., Nørgaard-Pedersen, B., Christiansen, M., Schiøtt, Uldbjerg, N., Albrechtsen, R., Clausen, HV., Ottesen, B. and Wewer, U. (2003): ADAM: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* , 1086-1091.
30. Lindheim SR, Chang PL, Vidali A, Ferin M, Sauer MV (1998) The utility of progesterone and Inhibin A for monitoring natural-cycle IVF-ET. *J. Assist. Reprod. Genet.* 15, 538-541.
31. Lockwood, G.M., Muttukrishna, S., Groome, N.P., Knight, P.G., Ledger, L. (1996) Circulating inhibins and activin-A during GnRH down-regulation and ovarian hyperstimulation with recombinant FSH for in-vitro fertilization-embryo transfer. *Clinical Endocrinol.* 45, 741-748.
32. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH, Groome NP, Muttukrishna S (1997). Measurement of inhibin and activin in early human pregnancy: Demonstration of fetoplacental origin and role in prediction of early-pregnancy outcome. *Biology of Reproduction* 57, 1490-1494.

33. Lockwood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. 1998 Inhibins and activins in human ovulation, conception and pregnancy. *Human Reproduction Update*, vol. 4 no. 3, 284-295.
34. Morinaga, T. et al. (1983): Primary structures of human alpha-fetoprotein and its mRNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80, 4606-4608.
35. Murgita, R.A. and Tomasi, Jr., T.B. (1975): Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein in the primary and secondary antibody response. *J. Exp. Med.*, 141, 269-286.
36. Muttukrishna S., Fowler PA, Groome NP, Mitchell GC, Robertson WR and Knight PG. (1994) Serum concentrations of Dimeric Inhibin during the spontaneous human menstrual cycle and after treatment with exogenous gonadotrophin. *Human Reproduction* 9:1634-1642.
37. Niemimaa, M., Suonpää, M., Perheentupa, A., Seppälä, M., Heinonen, S., Laitinen, P., Ruokonen, A. and Ryyänänen, M. (2001) Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *European Journal of Human Genetics*, 9, 404-408.
38. Nikolaides, KH. (2004): Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 191, 45-67.
39. Oxvig, C., Sand, O., Kristensen, T., Gleich G.J. and Sottrup-Jensen, L. (1993): Circulating human pregnancy-associated plasma protein A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J. Biol. Chem.* 268, 12243-12246.
40. Oxvig, C., Sand, O., Kristensen, T., Kristensen, L. and Sottrup-Jensen, L. (1994): Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim. Biophys. Acta.* 71, 560-566.
41. Qin, Q-P, Christiansen, M., Oxvig, C., Pettersson, K., Sottrup-Jensen, L., Koch, C. and Nørgaard-Pedersen, B. (1997): Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin. Chem.* 43, 2323-2332.
42. Report of UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-Tube Defects (1977): Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1, 1323-1332.
43. Robertson D, Burger HG, Sullivan J, Cahir N, Groome N, Poncelet E, Franchimont P, Woodruff T, Mather JP. Biological band Immunological Characterization of Inhibin Forms in Human Plasma. *J Clin Endocrinol & Metab.* 81, 669-676.
44. Robertson DM, Sullivan J, Watson M, Cahir N. 1995 Inhibin forms in human plasma. *J Endocrinol.* 144, 261-269.
45. Rombauts L, Verhoeven G, Meuleman C, Koninckx PR, Poncelet E, Franchimont P (1996) Dimeric Inhibin A and alpha-subunit immunoreactive maternal serum during spontaneous and in vitro fertilization pregnancies. *J. Clin Endocrinol. Metabol.* 81, 985-989.
46. Ryyänänen, M. et al. (1983): Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 90, 437-442.
47. Schneyer AL, Sluss PM, Whitcomb RW, Martin KA, Sprengel R, Crowley WF. 1991 Precursors of inhibin modulate FSH receptor binding and biological activity. *Endocrinology.* 129, 1987-1999.

48. Second Report of UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-Tube Defects (1979): Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 2, 651-661.
49. Silahtaroglu, A.N., Tümer, Z., Kristensen, T., Sottrup-Jensen, L. and Tommerup, N. (1993): Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet. Cell Genet.*, 62, 214-216.
50. Snijders, RJM, Noble P, Sebire N, Souka A and Nicolaides K H (1998): UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*, 351, 343-46.
51. Spencer, K. (1991): Evaluation of an assay of the free β -subunit of choriogonadotropin and its potential value in screening for Down's syndrome. *Clin. Chem.* 37, 809-814.
52. Spencer, K., Coombes, E.J., Mallard, A.S. and Ward, A.M. (1992): Free beta human choriogonadotropin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann. Clin. Biochem.* 29, 506-518.
53. Spencer K, Souter V, Tul N, et al. (1999) A rapid screening program for trisomy at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 13, 231-237.
54. Tojo, S., Ashitaka, Y., Maruo, T., Matsuura, S. and Nishimura, R. (1982): The biology and chemistry of human chorionic gonadotropin. In *Pregnancy Proteins*. Eds. J.G. Grudzinskas, B. Teisner and M. Seppälä.. Academic Press, Australia, pp. 25-38.
55. Vale, WW, Hseuh A., Rivier C, Yu J. 1990 The inhibin/activin family of hormones and growth factors. In: Sporn MA and Roberst AB, eds. *Peptide growth factors and their receptors: handbook of experimental physiology*. Vol 95. Berlin: Springer-Verlag; 211-248.
56. Wald, N.J. et al. (1988): Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br. Med. J.*, 297, 883-887.
57. Wald, N.J., George, L., Smith, D., Densem, J.W. and Petterson, K. (1996): Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 103, 407-412.
58. Wald, N.J., Kennard, A. and Hackshaw, A.K. (1995): First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 15, 1227-1240.
59. Wald, N.J., Rodeck, C., Hackshaw, A.K., Walters, J., Chitty, L. and Mackinson, A.M. (2003): First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J. Med. Screen.*, 10, 56-104.
60. Yamashita, K. et al. (1983): Sugar chain of alpha-fetoprotein produced in human yolk sac tumor. *Cancer Research* 43, 4691-4695.
61. Yuong, B.K., Jirku, H., Kadner, S. and Levitz, M. (1976): Renal clearance of estriol conjugates in normal human pregnancy at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126, 38-42.
62. Nikolaides, K.H. (2004): The 11-13+6 weeks scan. Information booklet published by the Fetal Medicine Foundation, London 2004.

珀金埃尔默仪器(上海)有限公司

中国技术中心

上海办事处

地址: 上海张江高科技园区李冰路 67 弄 4 号

电话: 021-50791330

传真: 021-50791316 邮编: 201203

北京办事处

地址: 北京市朝阳区建国路 93 号万达广场西区 8 号楼 6 层 608 室

电话: 010-5820 8166

传真: 010-5820 8155 邮编: 100022

成都办事处

地址: 成都市新华大道文武路 42 号新时代广场 19 楼 H 座

电话: 028-86782887 86782662 86783530

传真: 028-86782522 邮编: 610017

武汉办事处

地址: 武汉武昌中南路 7 号中商广场 B 座 2511 室

电话: 027-87322732 87128756 87322826

传真: 027-87322685 邮编: 430071

沈阳办事处

地址: 沈阳市沈河区北站路 51 号新港澳国际大厦 13 层 G 座

电话: 024-22566158

传真: 024-22566153 邮编: 110013

广州办事处

地址: 广州市建设六马路 33 号宜安广场 2813 室

电话: 020-83633179 83633176 83633177

传真: 020-83633579 邮编: 510060



PerkinElmer 公司生产的所有仪器
完全符合 ISO9001 国际质量标准



PerkinElmer Life and Analytical Sciences

710 Bridgeport Avenue Shelton, CT 06484-4794 USA

Phone: (800) 762-4060 or (+1) 203-925-4600

www.perkinelmer.com

中文网址: www.perkinelmer.com.cn

英文网址: www.perkinelmer.com

客户服务电话: 800 820 5046