



## 早期唐氏症篩檢生化指標與懷孕相關不良預後的關係—台北國泰綜合醫院之經驗

台北國泰綜合醫院婦產科 張美玲/蔡明松

傳統的中期唐氏症篩檢，是在懷孕第十五週至第十八週間檢測包括母親年齡、 $\alpha$ -FP(甲型胎兒蛋白)、 $\beta$ -hCG(人類絨毛性腺激素)及或uE3(非共軛性雌三醇)，若偽陽率設在5%時偵測率約為60-65%。而從90年代開始，大家將焦點放在研究早期唐氏症篩檢上，時機是在懷孕第十週至第十三週間進行。1999年Spencer et al研究不同組合的早期唐氏症篩檢，發現合併母親年齡、母親血清的兩個生化指標—free  $\beta$ -hCG(游離乙型人類絨毛性腺激素)、PAPP-A(妊娠性血漿蛋白-A)以及超音波指標—fetal nuchal translucency(胎兒頸部透明帶)，當偽陽率仍然是5%時，其偵測率可高達89%(1)。Nicolaidis et al比較了過去中期及早期唐氏症單一篩檢的偵測率，認為早期唐氏症篩檢加上胎兒鼻骨對疾病的偵測率最好(Figure 1)。最近很多學者陸續發現這些早期唐氏症篩檢生化指標的偏低跟日後懷孕相關不良預後的發生有關。

由於台北國泰綜合醫院於1999年4月開始即改用早期唐氏症篩檢至今已六年，我們想了解本院的數據與懷孕相關不良預後的關係如何，跟國外的報告是否相符

因此回溯分析從1999年4月至2004年12月間曾經在國泰醫院台北總院接受過早期唐氏症篩檢、之後在這裡分娩的產婦，並排除了記錄不完整、多胞胎妊娠、胎兒患有染色體或結構異常、母親患有重大疾病及抽煙者，共收集了4009位產婦資料。分析方法是採取多變項邏輯迴歸分析，並把影響因子例如母親年齡、BMI、胎次、胎兒性別及NT在統計分析前作調整。分析項目包括：流產、死胎、低體重兒、生長遲滯(<5<sup>th</sup> percentile)、早產、巨嬰、前置胎盤、胎盤早剝、妊娠性糖尿病、妊娠性高血壓、子癇前症、Apgar score < 4及Apgar score < 7，無上述懷孕相關不良預後者即為對照組。

我們的結果發現流產(24位)、死胎(10位)、巨嬰(99位)、前置胎盤(44位)、胎盤早剝(15位)、妊娠性糖尿病(115位)、子癇前症(88位)、Apgar score 1min < 4(68位)、Apgar score 1min < 7(161位)、Apgar score 5min < 4(49位)及Apgar score 5min < 7(71位)組的PAPP-A與free  $\beta$ -hCG值與對照組在統計上

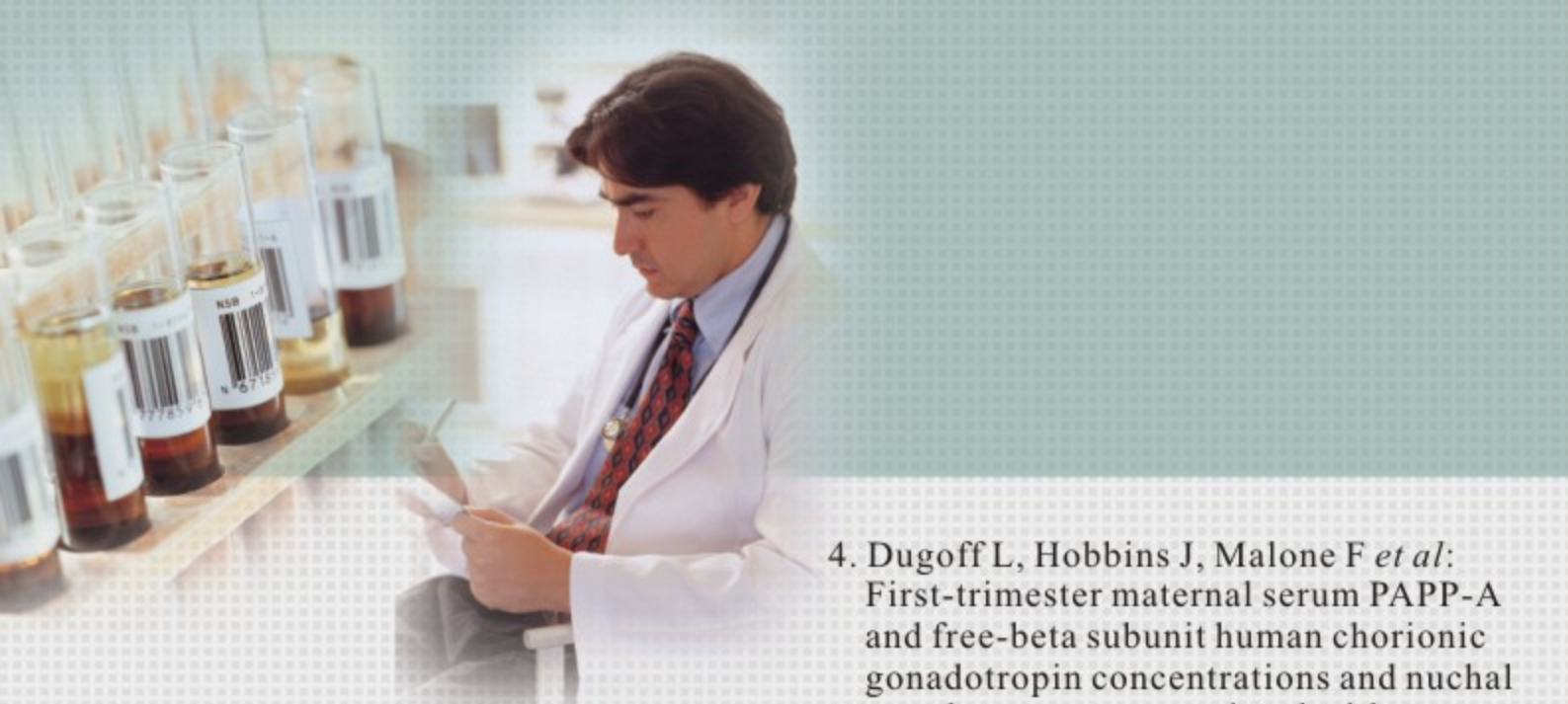
無顯著差異。而在低體重兒(212位, OR 0.592, p<0.001)、生長遲滯(152位, OR 0.65, p<0.001)、早產(200位, OR 0.633, p<0.001)及妊娠性高血壓(146位, OR 0.587, p<0.001)組的PAPP-A值則與對照組在統計上有顯著差異，均呈現偏低現象，但這些組別的free  $\beta$ -hCG值仍無顯著差異。

由於無法在上述有顯著差異組別的ROC curves找出理想的cutoff value，因此我們參考已發表的文獻，將cutoff定於5<sup>th</sup> percentile，來觀察發生懷孕相關不良預後的相對危險值如何。結果發現在PAPP-A < 5<sup>th</sup> percentile (0.33MoM)時，發生低體重兒、生長遲滯、早產及妊娠性高血壓組的Odds ratio分別為2.39、2.12、1.85及1.93；以及當free  $\beta$ -hCG < 5<sup>th</sup> percentile (0.33MoM)時，則發現死胎及低體重兒組的Odds ratio分別為5.33及1.93，均有統計上的顯著差異。

由我們的結果發現早期唐氏症篩檢生化指標偏低與某些懷孕相關不良預後的確有關。至今已知道PAPP-A及free  $\beta$ -hCG是從早期胎盤所分泌的兩個蛋白質，跟胎盤功能息息相關。Lawrence et al (1999)更發現PAPP-A是一種insulin-like growth factor binding protein-4

(IGFBP-4) protease，其致病機制很可能是因為懷孕早期placentation defect造成此protease減少，使IGFBP-4上升並增加對IGF-I、IGF-II之結合，導致free form IGF減少；由於IGF跟胎兒生長調節有關，它的減少導致許多不良預後(2)。從最近發表的多篇文獻也有類似的結果，Krantz et al (2004)在AJOG報告8514位個案，發現早期PAPP-A < 1<sup>st</sup> percentile，< 5<sup>th</sup> percentile及free  $\beta$ -hCG < 1<sup>st</sup> percentile時發生生長遲滯的Odds ratios分別為5.4、2.7及2.7；而當PAPP-A < 5<sup>th</sup> percentile時發生早產(GA < 34weeks)的Odds ratio為2.3(3)。Dugoff et al (The FASTER Trial, 2004)在AJOG更報告34271位個案，發現早期PAPP-A < 5<sup>th</sup> percentile時發生流產、死胎、低體重兒、子癇前症、妊娠性高血壓、早產、及胎盤早剝的機會提高，其Odds ratios分別為2.5、2.15、2.81、1.54、1.47、1.87及1.8；又當free  $\beta$ -hCG < 1<sup>st</sup> percentile時發生流產的Odds ratio為3.62(4)。Smith et al (2004)在JAMA報告的7934位個案中，也發現早期PAPP-A < 5<sup>th</sup> percentile時發生死胎的Hazard Ratio高達9.2(5)。

總結早期母血PAPP-A及free  $\beta$ -hCG偏低與懷孕相關不良預後之發生有密切關係。但在本篇及其他已發表的多篇文獻裡對於所引起之懷孕相關不良預後項目並無一致性，期待日後有meta-analysis的報告及更全面的分析研究。



### References:

1. Spencer K, Souter V, Tul N *et al.* A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
2. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT *et al.* The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblast is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:3149-53.
3. Krantz D, Goetzl L, Simpson J *et al.* Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- $\beta$ , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1452-8.

4. Dugoff L, Hobbins J, Malone F *et al.*: First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
5. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA *et al.*: First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54

請各位會員集思廣義給人性化生產  
一個創意的，善意的，雙贏的新名詞  
歡迎利用周產期醫學會網站的交流看板  
不吝提出您的新見解

謝謝

擁有國際級的BioArchive System儲存設備  
唯一通過CNLA、AABB、ISO 17025/ 15189/ 9001認證  
市佔率超過50%

贊助單位：



生寶臍帶血銀行  
0800-333-668

## 最新訊息

- 一、8月份月例會因學會組團參加日本舉辦台日墾談會因故暫停一次
- 二、9/16-17北區護理人員課程假台大醫院第七講堂，報名截止日期為8/26日
- 三、10/7-8南區護理人員課程假高雄榮民總醫院—第二會議室，報名截止日期為9-23日

相關活動訊息請上網查[www.tsop.org.tw](http://www.tsop.org.tw)



中華民國周產期醫學會

100 台北市常德街一號景福館2樓203室  
電話:(02)2381-6198、0911-366551  
傳真:(02)2381-4234

印刷品