

椎旁脓肿者,单纯前路手术时对侧脓肿不易清理,后路手术通过切除双侧横突则很容易清理;④后路手术内固定不必直接暴露于结核病灶,降低结核复发潜在风险性,固定也更为牢固;⑤后路手术可先行内固定再行病灶清理,避免了前后路联合手术清理病灶时椎体活动可能带来的神经损伤;⑥后路手术可行脊柱三柱植骨融合^[13],融合牢固,且矫形效果好,单切口即可完成较大程度的后凸、侧凸矫形。当然,单纯后路手术也有无法彻底清除椎体前方病灶组织的风险以及破坏后方正常的椎板等问题,郭继东等^[14]亦有同样方面的担忧。然而临床实践证明,术中合理的病灶清除加上术后合理的治疗,无结核复发患者,而且经过前方椎间隙植骨、关节突间植骨、后方翻转棘突椎板植骨,能够达到脊柱三柱的融合和脊柱稳定性重建^[12]。

3. 本组临床研究的结论:从本组病例的临床疗效和统计学分析看,单纯后路胸腰椎结核病灶清除较单纯前路和前后联合入路手术具有手术时间短、术中出血少、医疗费用低、手术效果好、并发症发生率低等诸多优点,更具有临床选择优势和更广阔的应用前途。

参考文献

- 1 金大地,陈建庭,谷汉章,等.一期前入路椎体间植骨并内固定治疗胸腰椎结核[J].中华外科杂志,2000,38(12):900-902
- 2 Klockner C, Valencia R. Sagittal alignment after anterior debridement and fusion with or without additional posterior instrumentation in the treatment of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis [J]. Spine,

- 2003,28:1036-1042
- 3 Kim DI, Yun YH, Moon SH, *et al.* Posterior instrumentation using for the treatment of tuberculosis of the lower lumbar spine [J]. Spine, 2004,29(13):275-279
- 4 郝定钧,温世明,何思级,等.前入路一期病灶清除植骨内固定治疗胸腰椎结核的疗效观察[J].中国脊柱脊髓杂志,2003,13(11):652-655
- 5 方先之,陶辅,郭巨灵,等.骨关节结核病灶清除法[M].北京:人民卫生出版社,1957:1-68
- 6 张祥英.脊柱结核的外科治疗进展[J].中国矫形外科杂志,2004,12:851-855
- 7 王岩,张永刚,张雪松,等.后半椎体切除短节段椎弓根内固定治疗小儿先天性脊柱侧弯[J].中国脊柱脊髓杂志,2006,3:1961
- 8 Metha JS, Bhojraj SY. Tuberculosis of thoracic spine, a classification based on the selection of surgical strategies [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2001,83-B(6):859-863
- 9 杨学军,霍洪军,肖宇龙,等.胸腰椎结核一期病灶清除重建脊柱前中柱功能[J].中国修复重建外科杂志,2010,24(1):37-40
- 10 宋滇文,贾连顺,袁文,等.一期前后联合入路手术治疗胸腰椎脊柱结核[J].脊柱外科杂志,2006,4(6):329-332
- 11 何轩,王飞,左茂廷,等.一期前后路联合手术治疗胸腰椎结核[J].临床研究,2011,18(1):19-20
- 12 相龙占,李牧,祁磊,等.单纯后路手术治疗胸腰椎结核的临床应用[J].医学与哲学:临床决策版,2010,31(6):30-32
- 13 史亚民,吴叶,李利,等.进展期结核性脊柱后凸的外科治疗[J].中国骨肿瘤骨病,2008,7(2):104-107
- 14 郭继东,李利,史亚民,等.一期后路病灶清除前方植骨治疗进展期胸腰椎结核[J].颈腰痛杂志,2010,31(4):255-258

(收稿:2011-08-20)

(修回:2011-08-25)

正常孕中期孕妇血清学产前筛查指标 中位数数据库的建立

黄 芳 王黎芳 王 昊 梅 瑾 丁 禹 沈俊娅 姜燕萍 冷建杭

摘 要 **目的** 研究杭州地区 3 年正常孕中期孕妇血清标志物 AFP 和游离 β -人绒毛膜促性腺激素 (free β -HCG) 的中位数,分析人种、区域性、实验室误差对中位数差异的影响,探讨中位数建立的标准化流程,实现质量控制下的数据库建立。**方法** 应用时间分辨免疫荧光法测定 83375 份标本的浓度值, Lifecycle3.0 软件计算 3 年的中位数,运用 SSPS 17.0 统计软件的 *Mann - whitney U* 检验方法两两比较 3 年中位数之间的差异。采用杭州地区的中位数和软件内嵌高加索人中位数计算筛查风险率进行

基金项目:2010 年度浙江省高等学校省级精品课程建设项目(2010E004)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院中心实验室(黄芳、王昊、梅瑾、丁禹、沈俊娅、姜燕萍、冷建杭);310053 浙江医学高等专科学校(王黎芳)

通讯作者:冷建杭,主任技师,电子信箱:huangfang623@hotmail.com

人种差异比较。结果 AFP 的中位数 2008 年与 2009 年两组比 2010 年的偏高 2.8%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2008 年与 2009 年之间差异无统计学意义 ($P = 0.841$)。free β -HCG 的中位数 2009 年与 2010 年两组比 2008 年偏低 3.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2009 年与 2010 年之间差异无统计学意义 ($P = 0.852$)。杭州地区 AFP、free β -HCG 的中位数比软件内嵌高加索人中位数分别偏高 5.5% 和 10.4%。结论 杭州地区 AFP 和 free β -HCG 的中位数与软件内嵌高加索人种的中位数比较提示有人种差异。运用地区中位数计算筛查率比运用内嵌中位数可降低假阳性率。需要建立有一定的区域代表性的产前筛查指标的中位数数据库。

关键词 中位数数据库 产前筛查 甲胎蛋白 游离 β -人绒毛膜促性腺激素 质量控制

Establishment of Median Database for the Antepartum Screening Biomarkers in Mid-pregnancy Period of Normal Pregnant Women.

Huang Fang, Wang Lifang, Wang Hao, Mei Jin, Ding Yu, Shen Junya, Jiang Yanping, Leng Jianhang. The First Peoples Hospital of Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To study the last three years' median for the serum biomarkers of alpha fetal protein (AFP) and free β -human chorionic gonadotropin (HCG) in mid-pregnancy period of normal pregnant women in Hangzhou, analyze the effect of race, region and laboratory error on median, and discuss the standard of the establishment of median, in order to establish the data base met the quality control. **Methods** The levels of AFP and free β -HCG of 83375 normal pregnant women in mid-pregnancy period from 2008 to 2010 in Hangzhou were detected by time-resolved fluorometry, and the medians were calculated by Lifecycle3.0. Then the comparisons of the medians in these three years were performed by SPSS 17.0 using Mann-whitney U test. The racial difference was compared by the screening risk rate come from the data of Hangzhou and Lifecycle3.0 embedded Caucasian. **Result** The medians of AFP in 2008 and 2009 were 2.8% which was higher than 2010, with statistical significance ($P < 0.01$), and there was no difference between 2008 and 2009 ($P = 0.841$). The medians of free β -HCG in 2009 and 2010 were 3.5% which was lower than 2008, with statistical significance ($P < 0.01$), and there was no difference between 2009 and 2010 ($P = 0.852$). The median of AFP in Hangzhou were 5.5% which was higher than the data of Lifecycle3.0 embedded Caucasian, and the median of free β -HCG was 10.4%. **Conclusion** The median of AFP and free β -HCG in Hangzhou had racial difference from the embedded Caucasian. The median for screening biomarkers may have regional difference. It is important to establish a consistent and standard screening process. Calculating the median conventionally and periodically is an effective way to make the process better. It is suggested that establishment of median database for the antepartum screening biomarkers of regional representation in normal pregnant women is necessary.

Key words Median database; Prenatal screening; Alpha fetal protein; Free β -human chorionic gonadotropin; Quality control

孕中期两联筛查是当前国内使用最广泛的筛查方案,测定孕中期(15~20周)孕妇血清中甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)与游离 β -人绒毛膜促性腺激素(free β -human chorionic gonadotropin, free β -HCG)的浓度值,结合孕周、年龄、体重等参数,运用统计软件对测定浓度值与内嵌中位数值进行比较计算出 MoM 值,评价 21 三体、18 三体及神经管畸形等疾病的风险率,对高风险结果的孕妇采取相应的产前诊断^[1]。目前国内运用的筛查软件大多数为国外引进,如 2T-risk, Lifecycle3.0 等软件内嵌为高加索人的中位数值。随着国内产前筛查工作开展,很多筛查中心发现并报道了内嵌中位数在实际运用中的偏差^[1-4],王雪芳等^[5]对杭州地区 8516 例孕中期孕妇产前筛查进行了回顾性分析,发现软件内嵌的 AFP、free β -HCG 中位值数据源自欧洲高加索人,与本地区人群检测计算的中位值有显著差异,呼吁建立自己 AFP、free β -HCG 中位值数据库。本实验室通过 3 年的质量控制管理和实验数据统计,研究中位数的人种差异,

地区人群的差异,以及实验室误差对中位数的影响,探讨地区中位数数据库建立的必要性及标准化流程。

材料与方法

1. 临床资料:2008 年 1 月~2010 年 12 月从浙江省杭州市 4 个县、5 个区 63 个产前筛查采血点采集 83375 例正常孕中期孕妇血清样本。孕中期孕妇年龄小于 35 周岁,孕周在 15~20 周,月经规则的孕妇以末次月经时间估算孕周,不规则者用 B 超双顶径估算孕周。对受检孕妇进行正常体检同时记录孕妇身高、体重,询问其妊娠史,继而进行二联血清学筛查。

2. 标本采集:用静脉穿刺术采取孕妇静脉血 2~3ml,室温(18~28℃)静置约 2h 分离血清,-20℃保存,定期送到本产前筛查实验室检测,运输过程中保持 2~8℃冷藏条件,收到样本后 7 天之内完成测定。 -70℃长期保存,整个过程避免样本反复冻融。

3. 方法:(1)仪器:AutoDELFI A1235 全自动时间分辨免疫荧光仪。(2)试剂:美国 Perkin Elmer 公司提供的 AFP/free β -HCG 双标记试剂。(3)质控品:BIO-RED 公司提供的质控品批号 39071、39072、39073,批号 39081、39082、39083。

4. 计算方法:运用常规定期推算的方法计算中位数,计算

软件 Lifecyle3.0。

5. 统计学方法:SPSS 17.0 统计软件,3 年中位数运用 Mann-whitney U 检验两两比较。运用 Lifecyle3.0 计算筛查风险率,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 均值和变异系数:室内质控品 3 年间检测 AFP 和 free β -HCG 的均值和变异系数(CV)见表 1。AFP 和 free β -HCG 的 CV 值均 $< 3.8\%$ 。

表 1 3 年室内质控的均值和 CV 值

标志物 批号	AFP			free β -HCG		
	均值	靶值	CV(%)	均值	靶值	CV(%)
39071	9.264	8.60	3.111	15.232	14.0	3.799
39072	27.003	26.0	2.415	47.131	46.0	3.111
39073	62.902	62.0	2.07	97.29	93.0	3.638
39081	10.287	9.90	3.092	18.175	17.0	3.577
39082	27.55	27.0	3.517	55.79	54.0	2.946
39083	59.837	61.0	2.942	113.524	111.0	2.916

AFP 的 TEa 为 10% 和 free β -HCG 的 TEa 为 10%

表 2 2008 ~ 2010 年杭州地区 AFP、free β -HCG 的中位数值

孕周(周)	2008 年			2009 年			2010 年		
	<i>n</i>	AFP	β -HCG	<i>n</i>	AFP	β -HCG	<i>n</i>	AFP	β -HCG
15	1480	32.36	20.81	1848	32.02	20.24	1753	31.25	20.43
16	7717	36.21	16.45	9864	36.08	15.85	10204	35.13	16.02
17	9920	40.72	13.38	11927	40.77	12.84	11550	39.53	12.95
18	3715	46.02	11.21	4050	46.19	10.76	3579	44.54	10.80
19	1617	52.26	9.664	1815	52.46	9.318	1518	50.23	9.287
20	286	59.64	8.579	280	59.75	8.347	252	56.72	8.240

3. 2009 年杭州地区检测标志物 AFP 和 free β -HCG 与软件内嵌(PE)中位数比较:2009 年的中位数和软件内嵌(PE)高加索人的中位数见表 3。杭州地区 15 ~ 20 周正常孕中期孕妇血清中位数比内嵌高加索人中位数偏高,同一孕周之间比较 AFP 偏高 2.63% ~ 11.49% 不等,free β -HCG 偏高 6.24% ~ 16.59% 不等,且随孕周增加本地区样本检测指标中位数与 PE 偏差变小。

表 3 2009 年杭州地区检测标志物 AFP 和 β -HCG 与内嵌软件中位数比较

孕周 (周)	AFP			free β -HCG		
	杭州	PE	偏差(%)	杭州	PE	偏差(%)
15	32.02	28.72	11.49	20.24	17.36	16.59
16	36.08	33.08	9.06	15.85	13.88	14.19
17	40.77	38.10	7.01	12.84	11.52	11.46
18	46.19	43.88	5.26	10.76	9.918	8.49
19	52.46	50.54	3.77	9.318	8.771	6.24
20	59.75	58.22	2.63	8.347	7.848	6.36

PE 为软件内嵌高加索人中位数值

2. 3 年间检测标志物 AFP 和 free β -HCG 中位数比较:2008 ~ 2010 年杭州地区受检 83375 例正常孕中期孕妇血清样本 AFP 和 free β -HCG 标志物中位数见表 2。研究 AFP 标志物检测结果发现:2008 年与 2009 年两组间 AFP 的中位数之间差异无统计学意义($Z = 0.787, P = 0.84$),2008 年与 2009 年两组 AFP 的中位数与 2010 年之间差异有统计学意义($Z = 0.183, P < 0.01$)。研究 free β -HCG 标志物检测结果发现:2009 年与 2010 年两组 free β -HCG 的中位数与 2008 年之间差异有统计学意义($Z = 1.676, P < 0.01$);2009 年与 2010 年两组间 free β -HCG 的中位数之间差异无统计学意义($Z = 0.358, P = 0.85$)。观察不同孕周孕中期孕妇血清样本 AFP 和 free β -HCG 标志物中位数发现:AFP 随着孕周增加逐渐增高,而 free β -HCG 随着孕周增加逐渐降低,有显著相关性($r = 1.000$)。

4. 筛查率比较:运用不同组中位数统计历年的筛查率见表 4。分析 83375 例杭州地区正常孕中期孕妇血清样本 AFP 和 free β -HCG 标志物中位数结果,采用本地区 4 组中位数计算筛查率在 5% 左右,且差异不大,证明 4 组中位数稳定性好。运用地区中位数计算风险率比运用内嵌中位数可降低假阳性率。

讨 论

产前筛查是通过运用筛查指标与孕龄相关的中位数值将浓度值转化为 MoM 形式的方法,来消除孕周对指标浓度的影响。由于标志物的水平随着孕周的增加会有很大的变化,因此通过孕妇体内标志物的测定值除以相同孕周正常孕妇的中位数值,得到的比值即为中位数的倍数(MoM)来表示^[6]。在实际运用中,国内外很多实验室发现中位数存在人种差异,国内使用软件内嵌高加索人种的中位数会带入一定的偏差,国内多家实验中心着手建立地区中位数数据库^[1-4, 6, 7]。

表 4 运用内嵌中位数、2008 ~ 2009 年中位数、各年中位数计算筛查率

时间	筛查人数 (n)	PE 中位数		2008 ~ 2009 年中位数		各年中位数	
		阳性数 (n)	阳性率 (%)	阳性数 (n)	阳性率 (%)	阳性数 (n)	阳性率 (%)
2008 年	24735	1482	6.17	1308	5.44	1259	5.24
2009 年	29784	1668	5.89	1476	5.21	1556	5.49
2010 年	28856	1719	5.90	1554	5.40	1482	5.10

PE 为软件内嵌高加索人中位数值;2008 ~ 2009 年为杭州地区 2008 年和 2009 年样本合并统计出的中位数值;各年中位数为 2008、2009、2010 年各自统计出的中位数值

本实验室采用常规定期推算的方法计算杭州市地区 2008 ~ 2010 年各年的中位数,并对 3 组数据进行统计学分析。结果显示 2008 年与 2009 年两组间 AFP 的中位数之间差异无统计学意义 ($Z = 0.787, P = 0.84$), 2008 年与 2009 年两组 AFP 的中位数与 2010 年之间差异有统计学意义 ($Z = 0.183, P < 0.01$)。研究 free β - HCG 标志物检测结果发现:2009 年与 2010 年两组 free β - HCG 的中位数与 2008 年之间差异有统计学意义 ($Z = 1.676, P < 0.01$);2009 年与 2010 年两组间 free β - HCG 的中位数之间差异无统计学意义 ($Z = 0.358, P = 0.85$)。3 年的室内质控均值和变异系数的分析显示 free β - HCG 的中位数逐年降低,通过改良温度控制流程,发现 2009 和 2010 年趋于稳定,提示改良温度控制流程有效;观察 3 年中 AFP 的中位数,发现 2008 年和 2009 年 AFP 的中位数比较稳定,2010 年的各孕周数据皆有降低,提示测定中可能存在的系统误差,考虑仪器的老化最初在 AFP 的测定中开始表现。数据统计分析最终确定 2009 年的中位数是实验误差相对最小化,比较符合本地人群的中位数值,能代表杭州的区域性。杭州地区 AFP、free β - HCG 的中位数比软件内嵌高加索人中位数分别偏高 5.5% 和 10.4%。我们采用 4 组地区中位数和内嵌中位数分别进行筛查率的换算发现地区中位数可降低假阳性率,提示符合地区性的中位数是能够降低假阳性率提高筛查效率,证明人种差异的意义。

在日常操作工作中我们发现血清中的 free β - HCG 在温度升高的情况下容易不稳定导致测定值升高,可以通过改善温控流程,采用质控品靶值的偏倚和不确定度来监测实验数据的漂移逐步解决上述问题。同时发现试剂批号对测定结果有一定的影响,但在大批量样本数据统计中没有明显的表现。关注实验条件和批量测定导致仪器老化等因素造成数据误差,对验证建立的中位数值是否继续稳定有着重要的意义。我们认为实验误差是造成中位数不稳定和不准确的主要原因,国内有报道地区中位数存在 1% ~ 3% 的差异,考虑同一实验室年度之间存在着 2% ~ 3% 偏差的可能,并且有报道不同实验室之间存在测定差异的事实,所

以放弃地区数据的比对。当前存在着实验室数量和规模等因素影响中位数地区性差异得不到确定的问题,建立一致化和标准化的实验流程管理系统是确定地区人群差异和人种差异的存在和大小的前提。

通过 3 年的数据统计分析,我们认为建立地区中位数数据库必须采用批量数据定期推算的方法,采用全部数据统计会带入偏差比较大的数据影响中位数的准确性。其次建立过程中不需要急于取代内嵌高加索人种中位数数据,可以用定期推算的方法逐步建立。我们分别采用 2009 年和软件内嵌两组中位数对历年 37 例真阳性样本和 7 例假阴性样本进行风险值计算,结果显示无明显差异。研究提示虽然人种有差异,地区中位数在实际运用中暂时只有降低假阳性率的作用。所以在还不能确定新建立的中位数的准确性和稳定性是否可能造成筛查误差时,内嵌值差异成为稳定的系统误差显得容易解决。只有确定中位数发生了显著的变化并产生了长远的影响,同时确定中位数的校正不会带入实验室误差导致错误的结果,才能修改中位数来进行校正^[6]。必须建立更改中位数的规范,同时需要对体重等其他因素的校正进行研究,地区中位数能否提高真阳性的检出率和降低假阴性率有待进一步的实验和研究。

参考文献

- 唐少华,毛义建,潘胜男,等. 正常孕妇中期产前筛查指标中位数数据库的建立[J]. 中华检验医学杂志,2009, 32(3):309 - 314
- 王艳华,庞泓,张骥,等. 沈阳地区孕中期产前筛查母血清标志物水平中位数的探讨[J]. 中国妇幼保健,2003, 20:1141 - 1143
- 陈志忠,陈意振,殷美芳,等. 宁波地区孕中期母血清产前筛查胎儿缺陷参数分析[J]. 中国优生和遗传杂志,2005, 13:69 - 70
- 许晓红,邓松华. 产前筛查中位数和体重修正结果的临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2011, 46(2):158 - 160
- 王雪芳,施云凤. 杭州地区 8516 例孕妇中期妇女产前筛查回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2006, 14:51 - 52
- Reynolds TM, Aldis J. Median parameters for Down's syndrome screening should be calculated using a moving time - window method [J]. Ann Clin Biochem, 2008, 45(Pt6):567 - 570

(收稿:2011 - 09 - 01)

(修回:2011 - 09 - 22)