综 述

孕妇血及羊水中甲胎蛋白测定对预测胎儿异常的价值

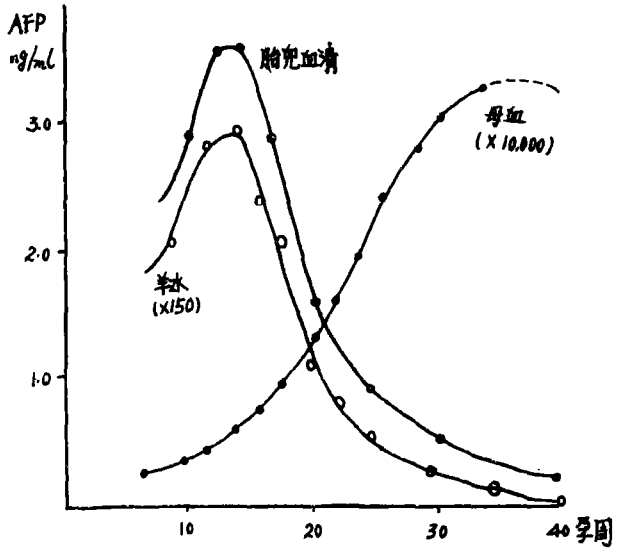
目前，甲胎蛋白（简称AFP）的检测已广泛用于临床作为原发性肝癌及某些胚胎细胞瘤的重要标志。1972年Brock首次报告有开放性神经管缺损的胎儿其羊水AFP含量增高。1973年发现该种胎儿异常不但羊水中AFP增高，孕妇血液中AFP也升高；以后相继发现某些其他胎儿异常也有AFP含量的变化。为此特将AFP测定的产前诊断价值综述如下：

一、正常孕妇血液及羊水中AFP的浓度[1-10]：

用放射免疫法可测出正常人血液中含有微量的AFP，浓度在25ng/ml以下。正常孕妇血中AFP升高，一般在妊娠的第14—16周开始上升，35—38周达高峰，以后略为下降。也有报告32周达高峰。分娩后迅速降低，产后20天几乎消失。平均AFP下降的半衰期为3.9天。但目前各实验室报告的正常妊娠血AFP数值相差较大，这种差别可能与试剂纯度和测定方法不同有关。

羊水中AFP浓度曲线与孕妇血液中不同，羊水AFP于妊娠的第14—15周达高峰，22周后逐渐下降。其浓度比母血AFP要高，如一组报告15—16周羊水AFP平均浓度为16,920ng/ml，40周时为195ng/ml。文献报告正常羊水AFP数值也有差异。

正常孕妇血液及羊水AFP浓度与妊娠期关系见图1。由图中可见羊水AFP浓度变化与胎儿血清中的AFP变化是一致的。但母血AFP曲线则不同。当羊水AFP浓度逐渐降低时，母血AFP反而逐渐升高。通常胎儿血清AFP较羊水高150倍，比母血高10,000倍。



图一：不同孕期之胎儿血清、羊水及母血AFP浓度

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

羊水AFP的主要来源是胎儿的尿液。Weiss曾分别测定不同孕期的羊水及胎儿尿中AFP含量，结果两者浓度完全一致。羊水中AFP还可能来自胎儿皮肤的扩散、经脐带扩散、或由胎儿上呼吸道或胃肠道所分泌。羊水中AFP的排泄靠胎儿的吞咽动作。正常情况下胎儿尿不断排入羊水中，排入的速迅为10—20毫升/公斤/小时，胎儿每24小时可吞咽羊水500—700毫升，这样保持着羊水中AFP的循环及平衡。

关于孕妇血中AFP的来源说法甚多，可能来自胎儿，经过胎盘的传递将胎儿血中的AFP转移至母体。其通过的数量与胎盘通透性的大小及胎儿产生AFP的能力有关。但何以孕妇血中AFP与胎儿AFP浓度曲线不一致呢？因此提出各种假设；有人提出妊娠本身可以合成AFP，理由是一例葡萄胎血中AFP增加，此时并无胎儿存在。还有人提出正常人AFP的合成受到抑制，妊娠时某一未知因子有去抑制的作用，因而AFP合成增加。目前不少学者仍认为母血AFP来自胎儿，系经羊水转移至母体，妊娠晚期胎盘对AFP的通透性逐渐增加，故母血浓度逐渐上升。总之孕妇血中AFP浓度可能受很多因素影响，机制也很复杂，尚待深入研究。

二、AFP浓度升高与胎儿异常：

引起母血及羊水AFP升高的胎儿异常疾病主要有以下几种：

1. 先天性神经管缺损[11-19]：

目前对AFP预测胎儿神经管缺损（NTD）研究得最多。NTD中最常见的是无脑畸形及囊性脊柱裂。无脑畸形是一种致命的畸形，常常合并有脊柱裂。NTD的种类较多，预后各异。如果母亲已经生过一个NTD的婴儿，再次妊娠时的复发率为5％。如已经生过两个，则复发率为10％。如果父、母任何一方是存活的囊性脊柱裂，则其婴儿NTD的发生率为3％。

Brock 1972年报告37例NTD，于妊娠中、晚期行羊水AFP检查，升高者达76％。继之有报告在妊娠第13—18周时AFP也上升。因此可用于产前诊断并作为终止妊娠的参考。以后又有报告不但羊水的AFP升高，母血AFP也升高，这就更便于进行筛选试验。一般认为开放性NTD AFP上升的阳性率高，可达正常人平均值的3倍至20倍，而闭合性NTD AFP多不升高。

NTD时母血及羊水中AFP升高的原因是由于胎儿的脑脊液或胎儿血清通过缺损处向羊水中漏出或渗出，或经过暴露在羊水中的毛细血管渗出所致，因患有NTD的胎儿的血清AFP含量并无变化。闭合性脊柱裂由于表面有一层完整的皮肤覆盖，并无缺损，故羊水中AFP不高。

2. 流产[20-22]：

Seppälä报告了先兆流产与AFP的关系，妊娠初三月先兆流产者AFP并无差别。妊娠中三月先兆流产者24例，其中AFP正常的12例中有2例流产（17％），AFP不正常的12例中有10例流产(83％)。妊娠初三月由于胎肝发育尚不完全，不足以产生一定量的AFP，因此AFP无变化，13周以后的流产才表现母血AFP升高。故先兆流产伴有AFP升高者表示胎儿预后不良。此外过期流产及胎儿宫内浸软也可引起母血AFP升高。

3. 胎儿窘迫及宫内胎儿死亡[23-24]：

胎儿窘迫时约60％母血AFP升高。如母血及羊水中AFP均升高，可能有慢性胎儿窘迫或宫内死亡；如母血AFP正常而羊水升高则表示有急性或早期胎儿窘迫。一组资料报告8例胎儿宫内死亡，其中5例母血AFP＞1000ng/ml。另一组30例中有26例(87％) AFP超过正常平均值。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

4. 脐膨出及先天性腹腔裂开[25-28]：

目前文献上已报告9例脐膨出或先天性腹腔裂开的胎儿有AFP升高。AFP升高的原因是由于腹部皮肤有缺损，胎儿内脏突出以致血管暴露，因此胎儿血清中的AFP漏出或渗出。羊水AFP含量与腹部缺损的大小有关，如缺损较小，AFP可以不高。此外由于脐膨出而引起的功能性肠梗阻所致的胆汁返流也可使羊水AFP增加。

5. 先天性消化道闭锁[26][29]：

先天性食道闭锁及十二指肠闭锁可引起母血及羊水中AFP升高。食道闭锁时由于胎儿吞咽困难，羊水不能进入胃肠道，羊水循环受阻因而AFP升高。另外如食道闭锁伴有枝气管食管瘘时，含有AFP的胃液亦可经此瘘道返流入羊水中。胎儿胆汁中含有AFP，当十二指肠先天性闭锁时，胆汁及肠液不能正常的排入远端肠道而发生返流，因此亦导致羊水中AFP含量增加。

6. 先天性肾病[30][31]：

先天性肾病是一种罕见的遗传性疾病，常引起婴儿早期死亡。由于胎儿的肾小球病变引起蛋白尿，蛋白尿排入羊水中而使羊水AFP升高，因此其他有先天性蛋白尿的疾病如伴有尿道畸形的家族性肾病等均可引起AFP升高。

7. 其他先天性异常[24][32-37]：

其他引起AFP升高的先天性异常计有Turner氏征群、先天性肾脏发育不全、胎儿Rh溶血病、法罗氏四联症及羊水过少等。

8. 多胎妊娠[38-40]：

多胎妊娠是否引起母血AFP升高有不同的意见。有的认为虽然大多数双胎母血AFP大于单胎的平均值，但仍在正常人的50%或97.5%的范围内，如超过此范围，表示有一个或两个胎儿宫内死亡。有的作者持不同意见，Ishiguro报告10例双胎中有7例母血AFP明显升高，大约为正常人的两倍。另有报告双胎的AFP大约为正常单胎的2.2倍，三胎为3.2倍，四胎为5.0倍。

9. AFP与胎儿体重的关系[41-43]：

凡母血AFP浓度较高者出生婴儿的体重较低。另外AFP高峰出现时间越晚，则产出胎儿的体重越重。如女婴AFP高峰时间在男婴之前，则女婴比男婴约轻200克。不但单胎如此，双胎的AFP与体重也有一定关系。

三、母血及羊水AFP测定的临床实用价值[44-63]：

AFP测定对胎儿神经管缺损的诊断价值已被公认，但是否值得常规的对每一位孕妇进行产前检查尚有争论，有的甚至持相反的意见。然而不少作者仍认为AFP测定对胎儿异常的诊断是有肯定价值的。Wald对6,443例孕妇进行产前筛选试验，18例开放性NTD中17例AFP升高（94%）。Brock对6,337例孕妇进行前瞻性研究，母血筛选NTD的正确率为83%。Lindsten报告3,565例羊水AFP测定的假阳性为0.1%；Brock报告997例中假阳性为0%，说明其特异性是很高的。

用AFP测定做为产前检查的方法如下：

1. 检查的步骤及时间：多数作者推荐的方法是在妊娠的第16—22周做母血AFP测定，如增高，一周后复查。如第二次AFP仍高，则应进行超声波检查，以了解有无多胎妊娠、宫内胎儿死亡、妊娠期计算错误及无脑儿等。如除外上述原因，应在超声波指导下行羊水穿

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

刺，如羊水AFP亦升高，可在征得孕妇及其家属同意后终止妊娠。

2．注意事项：

①羊水穿刺时应注意不要混有血液，如被胎血污染可引起假阳性结果。

②当母血AFP增高且伴有先兆流产的体征时，不应行羊水穿刺，因为流产也可引起AFP升高。如穿刺后出现流产，反会被误认为是羊水穿刺的后果。

③孕妇应先抽血查AFP然后行羊水穿刺，因如有胎盘损伤出血，可使血中AFP升高，出现假阳性。

综合以上，目前认为当胎儿有先天性异常，特别是先天性神经管缺损时，母血及羊水中AFP浓度升高，因此在产前进行母血及羊水AFP测定是胎儿异常的重要标志。开展这一工作对计划生育、保证出生质量是有俾益的。

（第一附属医院　袁爱力综述，段如麟审校）

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.