

孕婦血清篩檢唐氏症

華筱玲 柯滄銘

國立台灣大學醫學院附設醫院 婦產科部

前 言

婦產科界多年來一直在致力於發展篩檢異常胎兒的方法，對外觀或器官型態異常的胎兒，目前可用超音波作篩檢，對某些遺傳性疾病，如地中海型貧血及脆性 X 染色體症候群，可由抽取母親血液及家族病史作篩檢，必要時再作基因分析。至於染色體異常的胎兒，以往只對高齡孕婦(大於 34 歲)、夫或妻有染色體異常及曾懷有染色體異常胎兒的孕婦....等建議作羊膜穿刺檢查胎兒染色體，但染色體異常胎兒的平均發生率為 0.5% [1]，雖然高齡孕婦產生的機率較高，年輕孕婦的機率較低，但因為年輕孕婦佔大多數，所以，事實上大部份的染色體異常兒是由年輕孕婦生下來的。依照以前的作法，即使所有的高齡孕婦及有相關病史的孕婦都接受羊膜穿刺，也只能檢查出少部份的染色體異常胎兒，何況台灣地區目前只有 25~30% 的高齡孕婦接受羊膜穿刺 [2]，當然無法有效地減少染色體異常兒的出生，所以，我們一方面應繼續建議高齡孕婦接受羊膜穿刺，一方面要找到一種篩檢方法，在年輕孕婦中找出較可能懷有染色體異常胎兒的人，建議她們接受羊膜穿刺檢查胎兒染色體。

染色體異常

在所有活產的染色體異常兒病例中，以唐氏症(Down syndrome)亦即第 21 對染色體多一條(Trisomy 21)的發生率最高，約 0.13% [3]，唐氏症兒有智能不足(100%)、肌肉無力(hypotonia, 100%)、先天性心臟病(40%)及消化

道畸形(5%)...等異常，易發生阿滋海默失智症、血癌、免疫系統異常等疾病 [4]，目前唐氏症兒的平均壽命為 40~45 歲，無先天性心臟病者，可活到 60 歲以上 [4]，造成家庭、社會在精神及經濟上的長期負擔。

其它常見的染色體異常，如 Trisomy 18(發生率為 1/5000)及 Trisomy 13(發生率為 1/15000)，有多發性的嚴重畸形，出生後的平均壽命小於 6 個月。此外，如 Klinefelter 症候群(47, xxy, 發生率在男嬰中 1/700)，47, xyy(發生率在男嬰中 1/800)，47, xxx(發生率在女嬰中為 1/1000)，和 Turner 氏症候群(45, x, 發生率在女嬰中為 1/1500)...等 [1]，智能及型態上異常較不明顯。所以我們對染色體異常胎兒篩檢的焦點是放在唐氏症上。

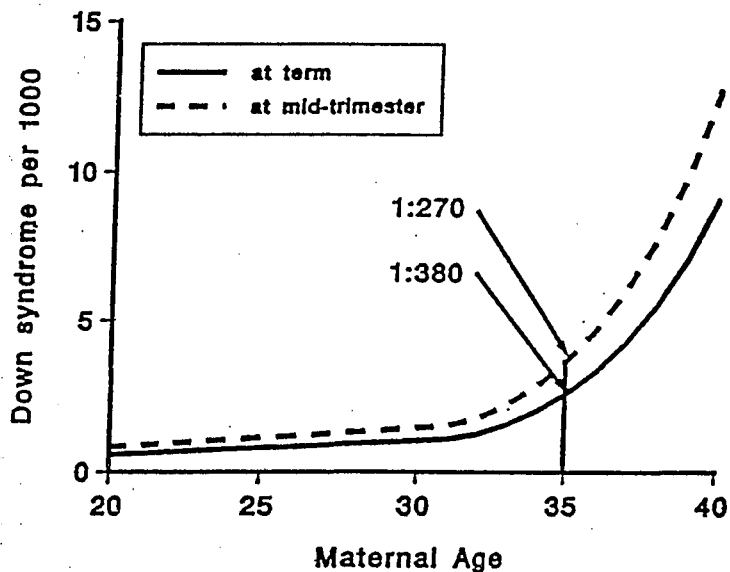
依林秀娟醫師在 1991 年的報告，台灣地區唐氏症兒發生率為 0.118%，再依 1991 年台灣地區的嬰兒出生數約 32 萬來計算，每年約有 400 例的唐氏症兒出生。唐氏症兒的發生率，隨孕婦年齡增加而上升(如圖一) [5]，在 35 歲以上的孕婦發生率明顯上升，在懷孕中期為 1/270，其中有 25% 流產或早產，所以，在足月時發生率降為 1/380，年輕的孕婦也可能懷有唐氏症兒，雖然機率較低，但因為台灣地區年輕的產婦佔 95% 以上，而高齡孕婦只佔 4~5%，所以，由高齡產婦生下的唐氏症兒只佔全部唐氏症兒的 20~25%，其餘的 75~80% 唐氏症兒是由年輕產婦生下來的，可見由年輕孕婦中篩檢出較可能懷有唐氏症兒的孕婦，再作羊膜穿刺診斷，才能更有效的減少唐氏症兒的出生。

Title: Prenatal Maternal Serum Screening for Down's Syndrome

Authors: Hsiao-Lin Hwa, Tsang-Ming Ko

Department of Obstetrics and Gynecology, National Taiwan University Hospital

Key words: down syndrome, maternal serum screen

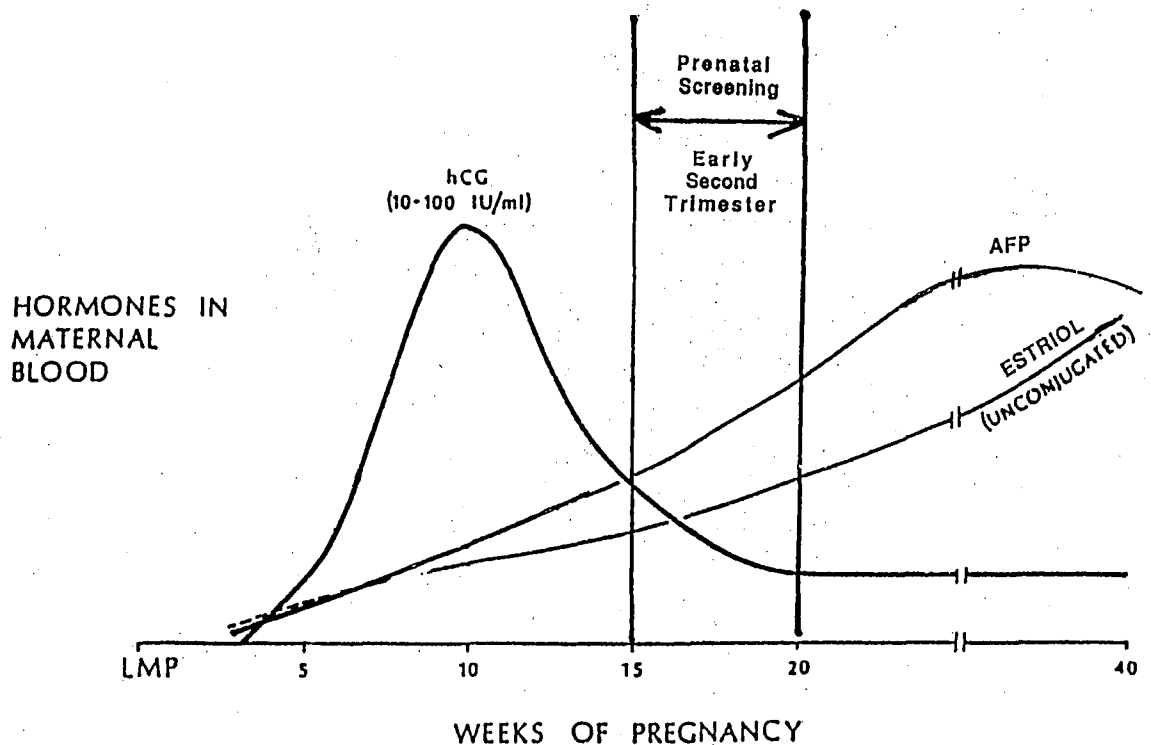


圖一：唐氏症發生率與母親年齡的關係

孕婦血清篩檢唐氏症的歷史

1956年 Bergstrand 和 Czar 發現甲型胎兒蛋白(alpha-fetoprotein 簡稱 AFP)是一種由胎兒組織分泌的蛋白[6]，可在孕婦血清中檢驗出來，其後有很多學者用 AFP 作各種研究，在 1972 年，Brock 等人報告懷有無腦兒及脊柱裂等神經管缺損的孕婦羊水中 AFP 特別高[7]，在 1973 年 Leek 及 Brock 等人報告發現在懷有神經管缺損胎兒的孕婦血清中 AFP 偏高，可作為產前篩檢神經管缺損胎兒的方法[8,9]，其後在歐美各國有學者用這種方法作大規模的篩檢。1984 年 Merkatz 等人報告發現在懷有體染色體 Trisomy(包括唐氏症，Trisomy18...等)胎兒的孕婦血清中 AFP 濃度較低[10]，在同一年 Cuckle 及 Wald 等人報告發現在懷有唐氏症兒的孕婦在妊娠 14~20 週時血清中 AFP 偏低，約為正常的同週數孕婦中位值的 0.72 倍，若在 14~20 週時測 AFP 濃度，對不同年齡的孕婦以不同的中位值為標準(如 34 歲孕婦以 0.7 倍中位值，32~33 歲孕婦以 0.6 倍中位值，25~31 歲孕婦以 0.5 倍中位值為標準)，建議數值偏低的孕婦接

受羊膜穿刺分析胎兒染色體，估計可以檢查出 40% 的唐氏症胎兒[11]，這是一個很重要的發現，依照這種作法，很多學者作大規模的篩檢，都得到類似的結果，AFP 成為篩檢唐氏症的第一個重要生化標記。但單用 AFP 篩檢的效果不夠理想，只能篩檢出 30~40% 的唐氏症兒，所以很多學者繼續研究其他可用的生化標記。在 1987 年 Bogard 等人報告在有染色體異常胎兒的懷孕中期的孕婦血清中人類絨毛性腺激素(human chorionic gonadotrophin 簡稱 hCG)偏高(如唐氏症、大於 2.5 倍中位值)或偏低(如 Trisomy18，小於 0.5 倍中位值)，且認為 hCG 也可作為孕婦血清篩檢的標記[12]。在 1988 年 Canick 等人報告發現非結合型的動情三醇(unconjugated oestriol，簡稱 uE3)在懷有唐氏症兒孕婦的血清中濃度偏低，約為 0.79 倍中位值，認為也可以作篩檢的生化標記[13]。另外，還有許多學者報告其他的生化標記，包括 DHEA-S[14]、pregnancy-associated placental protein-A(PAPP-A)[15]、human placental lactogen、pregnancy specific β_1 -glycoprotein (SP-1)、inhibin 及黃體素[16]等，但在經過評估之後，在懷孕中期它們的篩檢效果都不如



圖二：孕婦血清中 AFP，hCG 及 uE3 的濃度在不同懷孕週期的變化

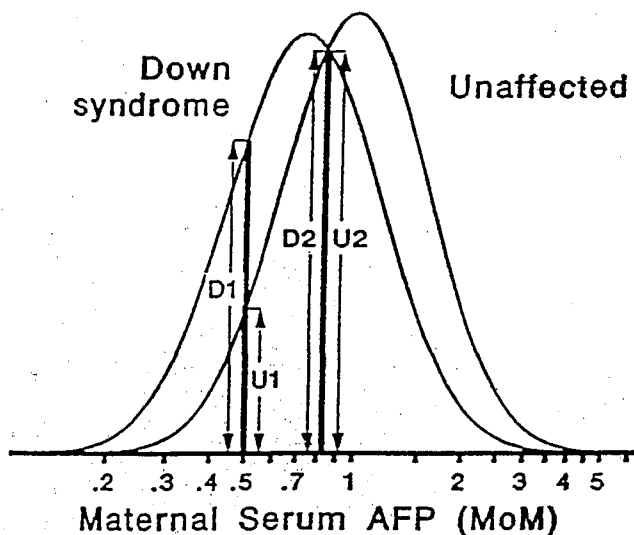
AFP、hCG 及 uE3 等三項生化標記，所以目前在懷孕中期約孕婦血清篩檢唐氏症，仍是以這三項合併使用為主。

篩檢方法

目前世界各地(包括台灣地區)最常用的篩檢方法是在妊娠 14~20 週之間，抽孕婦的靜脈血，分離出血清，測定其中 AFP、hCG 及 uE3 的濃度稱為三重標記篩檢—(Triple marker screening)或只測定 AFP 及 hCG 的濃度，稱為雙重檢查(Double test)，因為這些生化標記值的個人差異性很大，且隨懷孕週數而變化(如圖二)，所以我們把這些數值換算成該懷孕週數相對的統計中位值的倍數(Multiples of median value)簡稱 MoM，再以這個中位值倍數的數對照統計圖表，算出它的相對可能生下唐氏症兒的危險度，如圖三[17]，以 AFP 為例：(1)號孕婦的中位值倍數為 0.5，她有唐氏症兒的相對危險度為 $D1/U1$ 等於 2.2，(2)號孕婦的中位值倍數為 0.81，其相對的危險度為 $D2/U2$ 等於 1，

得到相對危險度之後，還要配合該孕婦年齡的懷有唐氏症兒的危險度來計算，若(1)號孕婦的年齡為 32 歲，其懷孕中期懷有唐氏症兒的危險度為 1/563，把 2.2 乘以 1/563 等於 1/256，所以(1)號孕婦懷有唐氏症兒的危險度為 1/256，若以 35 歲孕婦懷孕中期有唐氏症兒的機率為 1/270 為標準(cut-off point)來比較，(1)號孕婦懷有唐氏症兒的機率偏高，為高危險群，亦即篩檢陽性，應建議她接受羊膜穿刺。在雙重或三重標記篩檢時，是把 2 項或 3 項生化標記濃度的中位值倍數，個別對照得到個別的危險度，再用特殊的公式加成得到綜合危險度，再把加成之後的危險度乘以該孕婦年齡的相對危險度才能判讀，此外，若是用電腦程式計算時，軟體中通常已加入特殊公式依孕婦體重校正生化標記濃度，使估計的危險度較準確。

各篩檢中心設定的標準值(cut-off point)不同，在台灣，大部份的篩檢中心以 35 歲孕婦懷孕中期懷有唐氏症兒的危險度為 1/270 為標



圖三：孕婦血清中 AFP 濃度在唐氏症胎兒與正常胎兒的曲線分佈

準，若某孕婦測算出的危險度高於此值，就算是高危險(陽性)，應建議接受羊膜穿刺，若低於此值，則是低危險(陰性)，除非有其他特殊異常狀況，否則不必再作胎兒染色體檢查，這個標準愈低，篩檢陽性的機率愈高，需作羊膜穿刺的孕婦愈多，唐氏症兒的檢出率也愈高，若標準愈高，則篩檢陽性率愈低，需作羊膜穿刺的孕婦愈少，唐氏症兒的檢出率也愈低，將有較多的唐氏症兒被忽略而生下來。若用 1/270 為標準，有 7.2% 的孕婦為篩檢陽性，可檢查出 67% 的唐氏症兒，若用 1/190 為標準，則只有 5% 的孕婦為篩檢陽性，可檢查出 61% 的唐氏症兒[17]。各篩檢中心訂定這個標準(cut-off point)時可參考當地的檢查項目的經濟成本。

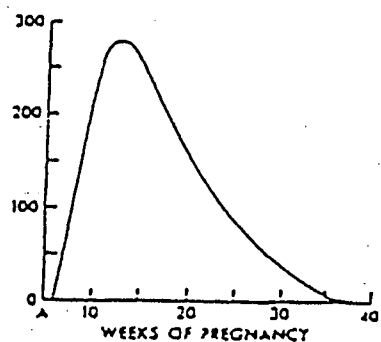
以下分述各篩檢標記：

甲型胎兒蛋白(AFP)是一種由胚胎卵黃囊、胎兒肝臟及腸道分泌的 α 球蛋白，大量存在於胎兒血液、肝臟、腸道及神經組織，其作用不明，它在胎兒血清、羊水及孕清血清中的濃度都隨懷孕週數改變而改變(如圖四)[18]，所以必須用同一個週數的數值比較才有意義，經統計發現，在懷孕 14~21 週之間，正常孕婦與唐氏症兒孕婦或開放性神經管缺損兒孕婦血

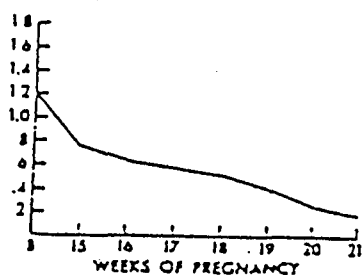
清中 AFP 濃度的統計曲線差別較明顯(圖五)，所以在這期間作比對較能分辨出正常與異常的胎兒，依 1984 年 Cuckle 及 Wald 等人的統計，唐氏症兒孕婦血清中 AFP 平均為正常孕婦的 0.72MoM，其值愈低則唐氏症兒的機率愈高[11]。唐氏症的胎兒血清及羊水中 AFP 濃度也偏低，其原因不明，可能因唐氏症兒的肝臟成熟較慢，製造 AFP 的能力較差。此外在懷有 Trisomy18, Trisomy13 三套染色體及性染色體異常胎兒及葡萄胎，萎縮卵和胰島素依賴型糖尿病孕婦的血清中 AFP 的濃度也偏低[19]。

1989 年美國 New England Regional Genetics Group 報告在小於 35 歲孕婦用 AFP 配合孕婦年齡，以 1/270 為標準，則有 4.7% 孕婦為篩檢陽性，經超音波確認後只有 2.7% 孕婦需作羊膜穿刺，估計可診斷出 25% 的年輕孕婦產生的唐氏症兒[20]。

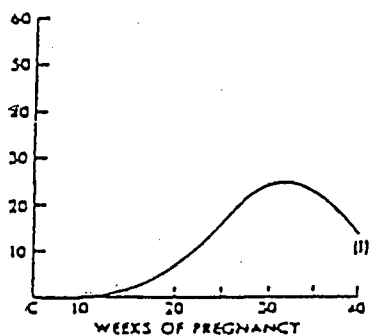
人類絨毛性腺激素(hCG)是由胎盤的 syncytiotrophoblast 分泌的糖蛋白，在孕婦血清中濃度隨懷孕週數而改變(如圖二)，它是由 α 及 β 次元組成的，其中 α 次元與 LH, FSH 及 TSH 的 α 次元相同，只有 β 次元有特異性[21]，結合型的 hCG 及游離型的 α 或 β 次元都



胎兒血清(mg %)



羊水(mg %)



孕婦血清(µg %)

圖四：AFP 在胎兒血清、羊水及孕婦血清中濃度隨懷孕週數而改變

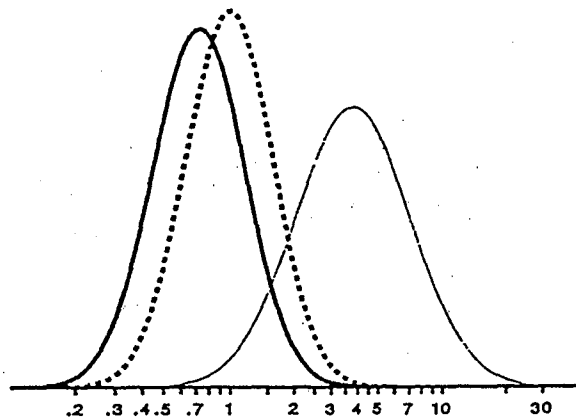
可在血清中檢測出來作為生化標記，1987 年 Bogard 首先報告發現唐氏症胎兒的孕婦血清中 hCG 偏高，其原因不明[12]。1988 年 Wald 等人報告唐氏症胎兒的孕婦血清中 hCG 為正常的 2MoM(如圖六)，其值愈高則唐氏症兒機率愈高[22]，1992 年 Wald 等人報告發現用 hCG 配合孕婦年齡作篩檢比用 AFP 配合孕婦年齡作篩檢

的唐氏症檢出率較高，若同時用 hCG 及 AFP 配合孕婦年齡，則檢出率更高[21]，1992 年 Milunsky 等人報告用這兩種生化標記配合孕婦年齡作篩檢，以危險度 1/270 為標準，則 4.5% 的孕婦為篩檢陽性，作羊膜穿刺後可診斷出 65% 的唐氏症兒及 57% 的其他染色體異常胎兒[23]。1990 年 Macri 等人報告用游離的 hCG β 次元(free β -hCG)比用 hCG 作篩檢的唐氏症檢出率高 5% 左右，而唐氏症胎兒孕婦的 free β -hCG 及 hCG 分別為 2.64 及 2.07MoM，可見 free β -hCG 曲線較能分辨唐氏症兒與正常胎兒[24]。血清中的 free β -hCG 濃度只有總 hCG 的 0.5%，測定時不用重複稀釋，可減少檢驗時的人為誤差，但在室溫下 hCG 會分解為 free β -hCG，平均每天 free β -hCG 上升 7%，所以必需存放在 2~8°C[24]，在大規模篩檢時 free β -hCG 效果是否真的較好，目前尚無定論。

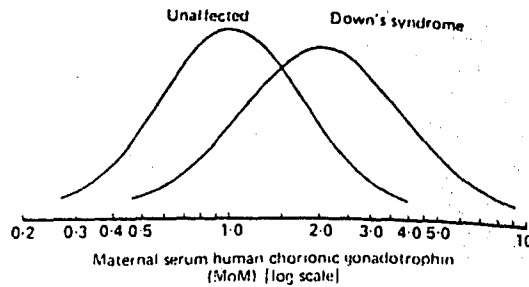
非結合型動情三醇(uE3)是在胎盤製造的，胎盤的 syncytiotrophoblast 把胎兒腎上腺製造的先質轉變成 uE3，再由胎兒的肝臟轉化後出現在孕婦血清中，其濃度隨懷孕週數而改變(如圖二)[21]，若這些胎兒器官不成熟，則孕婦血清中的 uE3 濃度會偏低[13]。1988 年 Canick 等人報告唐氏症胎兒的孕婦血清中 uE3 濃度為正常的 0.79MoM(如圖七)，其值愈低則唐氏症機率愈高，其原因可能是唐氏症的胎兒器官較不成熟[13]。1992 年 Milunsky 等人報告發現用 AFP·hCG 及 uE3 配合孕婦年齡，以危險度 1/270 為標準，可篩檢出 81.3% 的唐氏症胎兒，比只用 AFP 及 hCG 的檢出率高[23]，但 1990 年 Macri 等人報告認為 uE3 無法增加唐氏症檢出率，在篩檢陽性率 5% 時，仍只能篩檢出 60~70% 的唐氏症兒[25]，所以這項生化標準的有效性尚待評估。

目前使用的生化標記，依 Spencer 等人的報告，對唐氏症檢出率的有效性依序為 free β -hCG > hCG > uE3 > AFP[26]。篩檢時常合併用 hCG(或 free β -hCG)，AFP 及 uE3 或考慮經濟效益只用 free β -hCG 及 AFP。

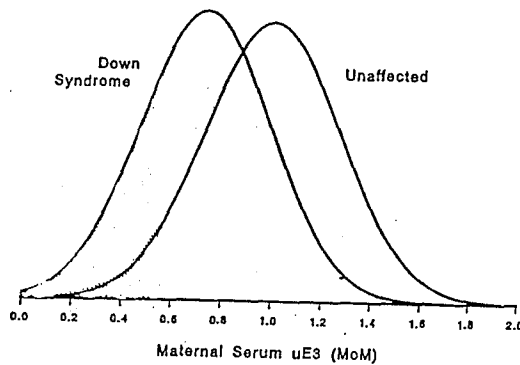
生化標記檢測的方法很多，包括 RIA(radioimmunoassay)、EIA(enzymimmuno



圖五：唐氏症胎兒、正常胎兒及開放性神經管缺損胎兒的孕婦血清中 AFP 濃度的分佈曲線(右方實線—唐氏症兒，中間虛線—正常胎兒，左方細線—開放性神經管缺損胎兒)



圖六：正常胎兒與唐氏症胎兒孕婦血清中 hcg 濃度的分佈曲線

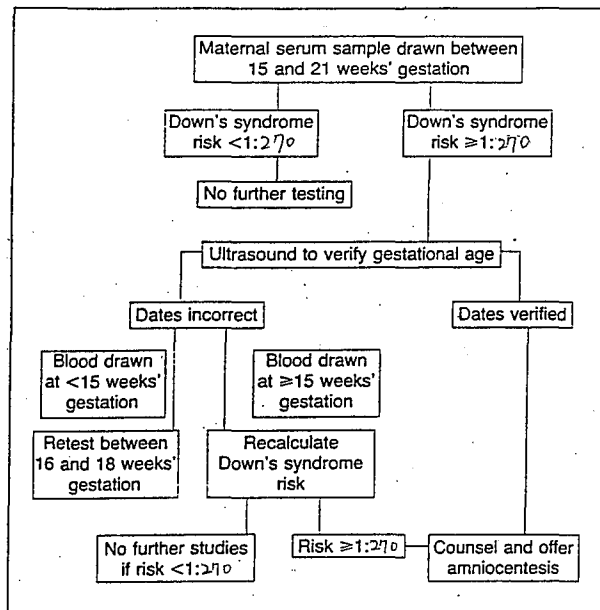


圖七：唐氏症胎兒與正常胎兒的孕婦血清中 uE3 的濃度分佈曲線

assay)、chemiluminescent enzyme immunometric assay 及 fluoroimmunometric assay 等，一般公認以 RIA 為標準。測量前檢體的存放很重要，在室溫過久會影響生化標記數值，抽血後應儘快測量，尤其在測量 free β -hCG 時，其濃度

會隨時間而上升，抽出的血在室溫下不宜超過 24 小時，若存放在 2~4°C 冰箱中不宜超過 1 週，其後應放在 -20°C 的冷凍庫存放。

這些生化標記在不同週數的濃度變化很大，所以，懷孕週數估計很重要，只靠最後月



圖八：孕婦血清篩檢唐氏症胎兒的流程圖

經期常發生錯誤，最好能配合超音波測胎兒大小估算懷孕週數，以減少篩檢結果的偽陽性率(事實上為正常胎兒，但篩檢結果為高危險)，但也可能忽略因染色體異常導致的胎兒生長遲滯，使超音波估計週數錯誤，造成偽陰性(事實上為唐氏症兒，但篩檢結果為低危險)，經綜合評估之後，Cuckle 等人報告認為超音波用於血清篩檢可降低偽陽性率及提高唐氏症兒檢出率[27]。

在國外一般的篩檢流程如圖八[17]，在篩檢陽性後作超音波確認懷孕週數，若週數不正確，則重新計算危險度，在台灣因超音波檢查普及，所以常在篩檢當天作超音波估計週數，以提高危險度估算的準確性。

對 Trisomy 18 的篩檢

用前述三項生化標記，也可以篩檢 Trisomy 18 胎兒，在懷有這種胎兒的孕婦血清中，hCG 很低(這點與唐氏症相反)，uE3 也偏低，而 AFP 在 75% 的病例中偏低，但在有神經管缺損或腹壁缺損的胎兒的孕婦血清中，則 AFP 正常或偏

高[28]。1992 年 Palomaki 等人報告以 AFP 低於 0.75MoM，hCG 低於 0.55MoM 及 uE3 低於 0.60MoM 為標準，約 0.51% 孕婦為篩檢陽性，可檢出 85% 的 Trisomy 18 胎兒[29]。

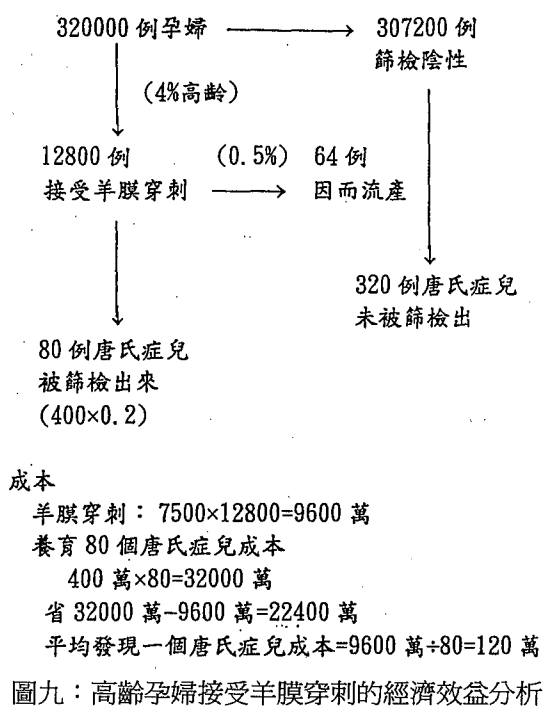
對其他異常狀況的篩檢

用這三種生化標記，可篩檢出其他染色體異常如 Turner 症候群(45,x)的 hCG 偏高，uE3 偏低；三套染色體(Triploidy)的 hCG 及 uE3 都偏低[30]，也可篩檢出其他異常狀況，如水腫胎兒的 hCG 偏高，uE3 偏低；胎死腹中的 AFP 偏高而 hCG 及 uE3 偏低[31]。

此外，血清篩檢陽性的孕婦，即使胎兒染色體正常，發生流產、早產、胎盤早期剝離、妊娠高血壓及子宮內生長遲滯的機率較高[32]。

多胞胎妊娠

目前對三胞胎以上的懷孕無足夠數據作篩檢，而雙胞胎的孕婦血清中 AFP 為 2.04MoM，hCG 為 1.95MoM，uE3 為 1.64MoM，以此為



標準，在雙胞胎懷孕時，約可篩檢出 50% 的唐氏症兒[33]。

篩檢時機的影響

以往認為 16~18 週時篩檢最好，但 1994 年 Macri 等人報告發現用 AFP 及 free β -hCG 時，在 14~16 週及 17 週以後的唐氏症兒檢出率分別為 73% 及 63% [34]，所以用 AFP 及 free β -hCG 時，在 14~16 週篩檢較好。

其他影響生化標記濃度的因素

孕婦體重過重會使 hCG 及 uE3 的濃度偏低，胰島素依賴型糖尿病孕婦的 AFP 及 hCG 偏低，抽煙的孕婦 AFP 偏高而 hCG 及 uE3 偏低，非洲裔及亞裔的孕婦 AFP 及 hCG 可能偏高，懷有男嬰的孕婦 AFP 偏高，而 hCG 及 uE3 偏低，經過統計結果評估，孕婦體重、糖尿病及族裔這三種因素可能影響篩檢結果，宜作修正[17]。

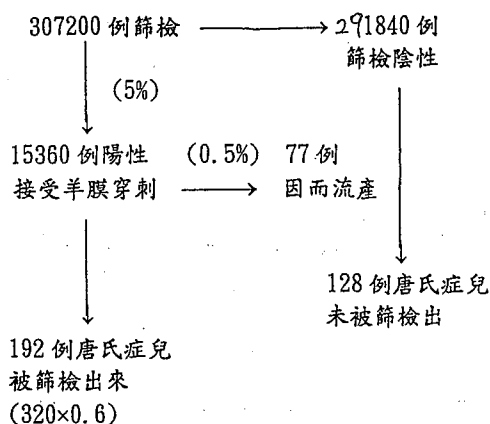
台大醫院婦產部的篩檢結果

台大醫院婦產部自 1993 年 10 月到 1996

年 12 月共篩檢了 4060 位懷孕 14~21 週的孕婦，其中 93.1% 的孕婦在抽血當天有作超音波估計懷孕週數，其結果是以危險度 1/270 作判讀標準。

在 1993 年 10 月到 1995 年 9 月之間，用 EIA 的方法測量 AFP 及 β hCG (包括結合型的及 free β -hCG)，篩檢的 2011 位孕婦中，9.0% 為高齡孕婦，結果共有 9.4% 的孕婦為篩檢陽性 (若扣除高齡孕婦，只有 7.1% 為篩檢陽性)，其中 154 (7.7%) 位孕婦接受羊膜穿刺，結果有三個唐氏症胎兒及一個其他染色體異常胎兒 (46xy/47xyy，鑲鉗型) 被診斷出來，但追蹤之後，發現另外有 2 例唐氏症兒為偽陰性，未被篩檢出來，所以檢出率為 60%。

在 1995 年 9 月到 1996 年 12 月之間，用 chemiluminescent enzyme immunometric assay 的方法測 AFP 及 free β -hCG，篩檢的 2049 位孕婦中，7.3% 為高齡孕婦，有 6.2% 孕婦為篩檢陽性 (若扣除高齡孕婦，則只有 5.2% 為陽性)，其中 116 位 (5.7%) 接受羊膜穿刺，結果診斷出一個唐氏症胎兒及兩個其他染色體異常胎兒 Trisomy 18 及 46xy/47xy+Mar，鑲鉗型)，目



成本

篩檢： $1000 \times 307200 = 30720$ 萬
 羊膜穿刺： $7500 \times 15360 = 11520$ 萬
 共 42240 萬
 養育 192 個唐氏症兒成本
 400 萬 $\times 192 = 76800$ 萬
 省 76800 萬 $- 42240$ 萬 $= 34560$ 萬
 平均發現一個唐氏症兒成本 $= 42240$ 萬 $\div 192 = 220$ 萬

圖十：年輕孕婦接受血清篩檢的經濟效益分析

前未發現偽陰性的病例。

高齡孕婦的篩檢

作血清篩檢時，年齡愈大，篩檢陽性的機率愈大，唐氏症兒被診斷出來的機率也愈高，在 35 歲孕婦，以 1/190 為標準，約 13% 篩檢陽性，可篩檢出 70% 的唐氏症兒，而 40 歲的孕婦，約有 36% 為篩檢陽性，可篩檢出 90% 的唐氏症兒，在所有大於 35 歲的孕婦，平均篩檢陽性率為 23%，可篩檢出 87% 的唐氏症胎兒，所以有人建議高齡孕婦可在作完血清篩檢後再決定是否要作羊膜穿刺，但是因為血清篩檢有偽陰性，且對其他的染色體異常篩檢的效果不好[18]，所以美國婦產科醫學會(ACOG)仍建議所有的 35 歲以上的孕婦接受羊膜穿刺。

篩檢的經濟效益

依台灣地區目前每年生產數為 32 萬計算，每年產生約 400 個唐氏症兒。平均的血清篩檢費用為 1000 元(包括超音波估計胎兒週數)，平

均的羊膜穿刺費用為 7500 元，而每生下一個唐氏症兒所需花費的醫療及教養費用以平均壽命 40 歲來計算約需 400 萬。用以上數據來計算篩檢及羊膜穿刺的經濟效益結果如圖九及圖十。佔 4% 的高齡孕婦若都能接受羊膜穿刺，可診斷出 80 例唐氏症兒，若都能中止妊娠，可省下新台幣 2.24 億元，而在剩下的 96% 年輕孕婦中，若都能經過篩檢，約 15360 位孕婦需接受羊膜穿刺，可診斷出 192 例唐氏症兒，若都能中止妊娠，可再省下新台幣 3.4 億元

所以，若高齡孕婦都作羊膜穿刺，年輕孕婦都作血清篩檢及必要時作羊膜穿刺，每年可省下新台幣 5.6 億元，也減少了 270 個家庭日後因生下唐氏症兒產生的長期精神負擔。

血清篩檢引起的問題

作孕婦血清篩檢可能因抽血造成局部疼痛及血腫，在篩檢陽性的孕婦，除了有 0.5% 的孕婦可能因羊膜穿刺造成流產及絨毛羊膜炎等併發症外，還會有焦慮、恐懼等心理負擔，此

外，在篩檢偽陰性的孕婦產下唐氏症兒之後，可能對醫師誤解甚至引起訴訟，所以，醫師必需對作血清篩檢的孕婦詳細解釋這種篩檢無法檢出所有的唐氏症兒，以避免不必要的困擾。

篩檢的未來發展

爲了提早篩檢染色體異常胎兒，許多學者在懷孕 10~13 週作血清篩檢，但在這段期間，前述三項生化標記無法有效篩檢出唐氏症兒，只有 pregnancy - associated placental protein - A(PAPP-A)濃度偏低[15]，較有應用價值。1995 年 Wald 等人報告在懷孕 10 週時，測血清中 PAPP-A 及游離的 β 人類絨毛性腺激素次元，在 5% 孕婦爲篩檢陽性的情況下，可篩檢出 62% 的唐氏症兒，而在唐氏症胎兒的孕婦血清中，PAPP-A 及游離的 β 人類絨毛性腺激素次元濃度分別爲 0.43 及 1.79MoM[35]，以後可用這兩項生化標記作早期懷孕的篩檢。

此外，1996 年 Spencer 等人報告懷孕中期懷有唐氏症胎兒的孕婦尿液中的游離的 β 人類絨毛性腺激素次元及其代謝產物— β 次元核(β core)的濃度偏高，分別爲 2.47 及 2.35MoM，若以 5% 的孕婦篩檢陽性率爲標準，可分別篩檢出 58% 及 41% 的唐氏症兒[36]，可見這種方法也可以作唐氏症兒篩檢，以避免抽血引起的問題。

結 論

孕婦血清篩檢是目前廣泛應用的產前檢查項目之一，在懷孕 14~21 週時，測 AFP、hCG(或 free β -hCG)及 uE3 或其中的前兩項，配合孕婦年齡及懷孕週數，可作唐氏症、Trisomy 18、開放性神經管缺陷及其他染色體異常的篩檢，在以發生率 1/190~1/270 爲標準時，約 5~6% 的孕婦爲篩檢陽性，需接受羊膜穿刺，可診斷出 60~70% 的唐氏症胎兒，但仍有 30~40% 的唐氏症兒無法被篩檢出來，所以，對高齡孕婦而言，血清篩檢無法取代羊膜穿刺。

在年輕孕婦作血清篩檢，在篩檢陽性時作羊膜穿刺，在高齡孕婦直接作羊膜穿刺，是目

前最好的篩檢及檢查染色體異常胎兒的方法，孕婦血清篩檢在台灣地區推廣三年之後，依據各醫院的統計，已避免了 50 例以上的唐氏症及其他染色體異常兒的出生，確實能減少社會及家庭的經濟及精神負擔，值得繼續推廣實施。

推薦讀物

1. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS; Walle D. Genetics, Biochemistry, and Molecular Basis of Variant Human Phenotypes. In: Scriver CR eds: The metabolic and molecular bases of inherited disease 7th ed, New York: McGraw-Hill Inc. 1995;1-49.
2. 余玉眉：台灣地區婦幼衛生現況與展望，陳哲堯、謝豐舟、謝燦堂主編：當代周產期醫學會，台北合記，1992;523-35.
3. Twining P: Ultrasound diagnosis of chromosomal disease. In Reed GB ed: Diseases of the fetus and new-born 2nd ed., London: Chapman & Hall Medical 1995;939-53.
4. Epstein CJ: Down Syndrome (Trisomy 21) in Scriver CR, eds: The metabolic and molecular bases of inherited disease 7th ed, New York: McGraw-Hill Inc, 1995;749-94.
5. Hook EB: Rate of Chromosome abnormalities at different maternal age. Obstet Gynecol 1981;58:282-5.
6. Bergstrand CG, Czar B: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 1956;174:8-11.
7. Brock DJH, Sutcliffe RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida, Lancet 1972;ii:197-9.
8. Leek AE, Ruoss CF, Kitau MJ, Chard T: Raised alpha-fetoprotein in maternal Serum with anencephalic pregnancy. Lancet, 1973;ii:385.
9. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM:

- Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1973;ii:923-4.
10. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
 11. Cuckle HS, Wald NJ: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;i:926-9.
 12. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW: Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diag* 1987;2:623-30.
 13. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ: Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3.
 14. Wald NJ, Cheng R, Cuckle HS, Canick JA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Osathanondh R: Maternal serum levels of the estriol precursor, 16 alpha-OH-DHEAS, are low in Down syndrome pregnancy. *Am J Hum Genet.* 1992;51:1046.
 15. Wald NJ, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, Teisner B, Fuhrmann W: First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down syndrome. *Br. Med J* 1992;305:28-9.
 16. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Johnson AM, Osathanondh R, Canick JA: Maternal serum levels of the placental products hCG, hPL, SP1 and progesterone are all elevated in cases of fetal Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1989;45:1031.
 17. Canick JA, Knight GJ: Multiple marker screening for fetal Down syndrome. *Contemporary Obstet Gynecol* 1992;I:25-42.
 18. Adinolfi A, Adinolfi M, Lessof MH: Alpha-fetoprotein during development and disease. *J Med Genet* 1975;12:138-51.
 19. DiMaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM, et al: Screening for fetal Down syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl J Med* 1987;317:342-6.
 20. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening. Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurements and age to screen for Down syndrome in pregnant women under 35. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:575-81.
 21. Wald NJ, Cuckle HS: Biochemical screening. In Brock DJH, Rodet CH eds: *Prenatal Diagnosis and Screening*, London: Churchill Livingstone, 1992;563-77.
 22. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7.
 23. Milunsky A: The use of biochemical markers in maternal serum screening for chromosome defects. In Milunsky A ed: *Genetic Disorders and the fetus*, 3th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992;565-92.
 24. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al: Maternal serum Down syndrome screening: free beta -protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1248-53.
 25. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al: Maternal serum Down syndrome screening: unconjugated estriol is not useful. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:672-3.
 26. Spencer K, Carpenter P: Prospective study of prenatal screening for Down's syndrome with free-beta human chorionic gonadotropin. *BMJ* 1993;307:764-9.

27. Cuckle HS, Wald NJ: The effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the sensitivity of alpha-fetoprotein screening for Down syndrome. *Br. J Obstet Gynaecol* 1987;94:274-6.
28. Ozturk M, Milunsky A, Brambati B, et al: Abnormal serum levels of human chorionic gonadotropin free subunits in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1990;36:480-3.
29. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE: Prospective intervention trials of a screening protocol to identify fetal trisomy 18 using maternal serum alpha fetoprotein, unconjugated oestriol, and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1992;12:925-30.
30. Mason G, Lindow G, Cuckle HS Holding S: Low maternal Serum chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol in a triploid pregnancy. *Prenat Diagn* 1992;12:545-7.
31. Mason G, Lindow G, Ramsden C, et al: Low maternal serum oestriol and chorionic gonadotropin in prediction of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 1993;13: 223-5.
32. Gravett CP, Buckmaster JG, Watson PT, Gravett MG: Elevated second trimester maternal serum beta-hCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet* 1992;44:485-6.
33. Wald NJ, Cuckle HS, Wu T, George L: Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies, implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:905-8.
34. Macri JN, Spencer K, Garver K, et al: Maternal serum free beta hCG Screening: results of studies including 480 cases of Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:97-103.
35. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK: First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1995;15:1227-40.
36. Spencer K, Aitken DA, Macri JN, Buchanan PD: Urine free beta hCG and beta core in pregnancies affected by Down's syndrome, *Prenat Diagn* 1996;16:605-13.