

产前诊断与血清学筛查在高龄孕妇唐氏综合征中的应用比较

杨 岚,唐 叶,郭彩琴,高 明,崔 玉,尹新红,肖建平*

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院产前诊断中心,江苏 无锡 214021)

[摘要] 目的:比较孕中期血清学筛查和产前诊断在预防高龄孕妇唐氏综合征等出生缺陷中的临床应用价值。方法:选取2011~2013年间在南京医科大学附属无锡妇幼保健院行羊水穿刺产前诊断的506例孕中期单胎妊娠高龄孕妇为研究对象,分为两组:一组孕妇在诊断前知情同意后自愿进行了孕中期游离绒毛膜促性腺激素、游离雌三醇、甲胎蛋白等血清学指标检测,筛查均为高风险(筛查高风险组,136例,神经管缺陷高风险未计入内);另一组孕妇为 ≥ 35 岁未行血清学筛查而直接行羊水穿刺产前诊断者(单纯高龄组,370例)。根据两组诊断结果及随访妊娠结局比较血清学筛查的临床应用价值。结果:506例高龄孕妇中,共诊断染色体异常25例,阳性率4.94%。筛查高风险组共确诊唐氏综合征9例(6.60%),其他染色体异常4例(3.0%);随访发现该组不良妊娠结局发生率4.41%(6/136)。单纯高龄组中检出唐氏综合征2例(0.50%),其他染色体异常10例(2.70%),不良妊娠结局发生率0.54%(2/367)。筛查高风险组对唐氏综合征的检出率和不良妊娠结局发生率均明显高于单纯高龄组($P < 0.01$)。结论:孕中期血清学筛查,不仅在高龄孕妇唐氏综合征的预防中有较高应用价值,对评估高龄孕妇发生不良妊娠结局的风险也有较好作用。

[关键词] 高龄孕妇;产前筛查;产前诊断;唐氏综合征

[中图分类号] R714.55

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)03-414-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20150325

我国是世界上出生缺陷新生儿的高发国家之一,近年来,随着产前筛查技术的普及,结合介入性产前诊断,对预防唐氏综合征、18三体综合征、神经管缺陷三类先天疾患的出生有重要应用价值,是提高出生人口素质的重大举措。目前,针对这些缺陷儿的产前筛查和产前诊断已被广大孕妇所接受^[1-2],在国外唐氏综合征的产前筛查与诊断价值早已被证实^[3],并且推荐从孕早期开始,认为在孕早期进行母体血清学指标的相关检测,是筛查唐氏综合征及18三体综合征行之有效的手段^[4]。现今产前血清学筛查和产前诊断在预防出生缺陷中的重要意义虽已明确,但国内关于两者在预防高龄孕妇先天缺陷疾病中的应用比较报道较少,本研究通过对参加产前诊断的高龄孕妇的诊断结果作回顾性分析,旨在比较孕中期血清学筛查和产前诊断在预防高龄孕妇唐氏综合征中的临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2012年1月~2013年12月在南京医科大学附属无锡妇幼保健院行羊水穿刺产前诊断的单胎

妊娠高龄孕妇共506例(年龄35~46岁),按知情同意原则签署羊水穿刺同意书后进行产前诊断检查,除外年龄高风险或血清学筛查高风险外,所有对象均排除夫妻任一方有染色体异常、排畸超声检查异常或异常胎儿分娩史等其他异常。共分两组:筛查高风险组136例,为 ≥ 35 岁在产前诊断前自愿先行选择血清学筛查者,年龄35~45岁,平均 (37.58 ± 2.83) 岁;单纯高龄组370例,为 ≥ 35 岁未行血清学筛查而直接行羊水穿刺产前诊断者,年龄35~46岁,平均 (37.98 ± 2.37) 岁,两组年龄经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 收集样本及检测方法

抽取孕妇肘静脉血3 ml,不抗凝,静置30 min,3 000 r/min离心6 min后分离血清, -20°C 储存备检。孕妇均填写“孕中期产前筛查申请单”,其中包括孕妇出生日期、体重、末次月经日期、B超核实孕周、是否吸烟、是否有胰岛素依赖型糖尿病以及异常妊娠史等。采用DELFI A时间分辨荧光法及配套的甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)/游离绒毛膜促性腺激素(free β -human chorionic gonadotropin, free- β -HCG)双标试剂及游离雌三醇(unconjugated estriol, $\mu\text{E}3$)试剂盒,于1周内测定孕妇血清标记物free- β -HCG、

[基金项目] 江苏省妇幼保健重点基金项目(F201315);南京医科大学面上项目(2013NJMU200)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: jianpingx999@126.com

μE3、AFP 的生化值。

1.2.2 判定标准

筛查结果综合孕妇年龄、体重、孕周等信息得到 3 项指标对应的中位数值,用配套产前筛查风险评估软件计算风险率,对月经不规则的孕妇以 B 超检查胎龄为准,21 三体综合征高风险的截断值(cut off 值)为 1:270;18 三体综合征高风险的截断值为 1:350;神经管缺陷(neural tube defects,NTD)以 AFP 单项中位数值 ≥ 2.5 为截断值(此处不作为研究内容,故 NTD 高风险者不计入内)。

1.2.3 产前诊断与随访

产前诊断为在 B 超引导下,取羊水 20 ml,于 37℃、5% CO₂ 恒温培养箱内培养 7~8 d,于细胞生长旺盛期获取羊水细胞,按常规收获、制片、G 显带,按照细胞遗传学国际标准进行核型分析及计数,嵌合体或异常核型时增加分析和计数。密切随访所有对象,随访内容主要为妊娠结局及新生儿出生后生长发育情况,随访方式为病例追踪及电话随访,随访时限为产后 3~6 个月。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据统计分析,采用卡方检验比较两组间异常核型检出率及不良妊娠结局发生率, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组高龄孕妇产前诊断异常结果分析

两组产前诊断异常核型结果及妊娠结局见表 1。在 506 例行产前诊断的高龄孕妇中,共诊断染色体异常 25 例,总阳性率 4.94%。筛查高风险组检出染色体异常共 13 例(9.56%,13/136),其中 21 三体 9 例(6.60%),18 三体 2 例,性染色体异常 1 例,染色体结构异常 1 例;单纯高龄组中共检出染色体异常 12 例(3.24%,12/370),其中 21 三体 2 例(0.54%),性染色体异常 1 例,染色体结构畸变 9 例(2.43%)。筛查高风险组中确诊阳性率和唐氏综合征的检出率均明显高于单纯高龄组,差异有统计学意义($P < 0.01$);其他染色体异常及多态性在两组中检出率的比较,均未见有统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 高龄孕妇产前诊断异常核型结果

异常核型	筛查高风险组(n=136)			单纯高龄组(n=370)		
	例数	比例(%)	妊娠结局	例数	比例(%)	妊娠结局
数目异常						
21 三体	9	6.60*	引产	2	0.54	引产
18 三体	2	1.50	引产	0	0	-
47,XXX	1	0.70	引产	1	0.27	引产
结构畸变						
易位	0	0	-	2	0.54	足月分娩,表型正常
臂间倒位	1	0.70	足月分娩,表型正常	2	0.54	足月分娩,表型正常
正位重复	0	0	-	5	1.35	足月分娩,表型正常
多态性	2	1.50	足月分娩,表型正常	10	2.70	足月分娩,表型正常
异常阳性总计 ^Δ	13	9.56*	-	12	3.24	-

与单纯高龄组比较,* $P < 0.01$;Δ:此处多态性未计入染色体异常总数。

2.2 产前诊断结果正常孕妇的妊娠结局

对所有产前诊断结果正常的高龄孕妇妊娠结局进行随访,发现筛查高风险组产前诊断结果正常的患者 123 例,其中 117 例足月分娩正常胎儿,3 例孕 6~8 月胎停引产,2 例分别因先兆子痫、前置胎盘早产后胎儿均夭折,1 例足月分娩后胎儿夭折,不良妊娠结局总计 6 例(4.41%,6/136)。单纯高龄组产前诊断结果正常的患者 358 例,其中 353 例足月分娩正常胎儿,1 例孕 7 月胎停引产,1 例胎膜早破早产而胎儿存活,3 例失访,不良妊娠结局总计 2 例(0.54%,2/367)。两组不良妊娠结局差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

本研究 506 例行产前诊断的高龄孕妇中,共诊断出染色体异常 25 例,阳性率 4.94%,与国内学者相关报道相近^[5]。比较两组病例的染色体异常阳性率,筛查高风险组(9.56%)明显高于单纯高龄组(3.24%),可见通过血清学筛查,在一定程度上有助于提高对高龄孕妇染色体异常的检出率。在各类染色体异常中,筛查高风险组对染色体数目异常尤其是唐氏综合征的检出率(6.60%)显著高于单纯高龄组(0.54%),提示高龄合并筛查高风险者唐氏综合征的发生率更高。唐氏综合征是最常见的染色体病

之一,其发病率约为1/600~1/1 000,其危害众所周知,已证实随着孕妇年龄增长,其胎儿唐氏综合症的发病率也逐年上升^[6],由于该病尚无有效治疗手段,给患儿家长带来沉重心理及经济负担,产前进行血清学筛查,除了可筛查胎儿唐氏综合征等疾病,结果高风险者对胎儿异常发生率也有较高的预测价值^[7],因而产前筛查对降低出生缺陷率具有重要临床意义。目前羊水或脐血核型分析虽是确诊胎儿染色体病的金标准,但为有创性操作对母儿均有一定危险,尚不适于全面普及,且在诊断时间上存在一定限制。现随着我国“单独二胎”政策的逐步放开,高龄产妇亦日渐增多,唐氏综合征等先天缺陷儿的发生率也随之增加,因此,采取有效而经济的筛查和诊断方法显得尤为重要。本研究结果显示,孕中期血清学筛查在高龄孕妇预防唐氏综合征的应用中呈现出较高筛查价值,虽然血清学筛查在提高其他诸如染色体结构异常、多态性变化等的检出率方面并无明显优势,但相比筛查灵敏度较高的无创性产前诊断的二代测序技术^[8],两者筛查的病种数量虽相仿,但血清学筛查除具备后者所缺乏的筛查神经管缺陷的应用价值外,在筛查成本方面还具有独特的经济优势,不仅有助于提高产前诊断非整倍体疾病尤其是唐氏综合征的阳性率,还可有效降低侵入性产前诊断的成本。新近国外学者报道孕早期产前筛查在高龄孕妇唐氏综合征的预防中也同样有较高的筛查价值和成本效益^[9],这与本研究的结果相呼应。可见,目前孕早中期产前筛查还是经济、简便、有效筛查高龄孕妇唐氏综合征的主要技术手段。对于高龄群体,采取先行血清学筛查再行产前诊断的策略,有助于提高染色体异常的检出率,同时降低诊断成本。关于产前血清学筛查存在的少数漏筛率,可考虑采取孕早中期联合筛查以进一步提高筛查效率^[10-11],从而提高整体的产前诊断率。

本研究同时对产前诊断结果正常者的妊娠结局进行了统计,发现高龄孕妇介入性诊断后筛查高风险组因妊高症、前置胎盘、胚胎死亡等发生后期早产、引产等不良妊娠结局的几率明显高于单纯高龄组。最近国外 Bare 等^[12]对孕早中期整合筛查孕妇群体中不良妊娠结局发生率的研究结果显示,排除胎儿染色体异常和神经管缺陷因素,同样发现筛查高风险者更容易发生先兆子痫、前置胎盘等致引产、早产等不良妊娠结局,本研究结果与之相符,可见产前血清学筛查对评估包括高龄孕妇在内的群体发生不良妊娠结局的风险方面有一定的提示作用。

综上,孕中期血清学筛查在高龄孕妇唐氏综合征的预防中有较高应用价值,有助于提升高龄群体唐氏综合征的检出率,降低诊断成本,同时对高龄孕妇后期不良妊娠结局的发生风险也有较好的预示价值。

[参考文献]

- [1] Demirhan O, Pazarbasi A, Guzel AI. The reliability of maternal serum triple test in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities of pregnant Turkish women [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2011, 15(10):701-707
- [2] 赵慧茹, 廖世秀, 杨艳丽, 等. 河南地区 10730 例羊水细胞染色体核型分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(6):755-756
- [3] Demirhan O, Pazarbasi A, Guzel AI, et al. The reliability of maternal serum triple test in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities pregnant Turkiis women [J]. *Genet Test Mol Bioma*, 2011, 15(10):701-707
- [4] Driscoll DA, Gross SJ. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy [J]. *Genet Med*, 2008, 10(1):73-75
- [5] 陆建英, 王天飞, 杨惠珠, 等. 7059 例孕妇唐氏综合征筛查及羊水产前诊断[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(7):24-25
- [6] 马京梅, 李辉, 王玲, 等. 11 003 例唐氏综合征筛查分析[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2009, 5(4):63-66
- [7] 武春梅, 李霞莲, 杜叶平, 等. 孕中期产前筛查唐氏综合征的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(20):2760-2762
- [8] Lau TK, Jiang FM, Chan MK, et al. Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(4):434-437
- [9] Ghi T, Arcangeli T, Ravennati F, et al. Prenatal diagnosis versus first-trimester screening of Down syndrome among pregnant women aged 35 or more [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014 [Epub ahead of print]
- [10] Miao ZY, Liu X, Shi TK, et al. First trimester, second trimester, and integrated screening for Down's syndrome in China [J]. *J Med Screen*, 2012, 19(2):68-71
- [11] Angelova L, Gadancheva V, Konstantinova D, et al. Maternal biochemical screening: an approach for genetic prevention. part 2. Sequential approach with integrated risk assessment [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2013, 52(5):14-18
- [12] Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(3):603-609

[收稿日期] 2014-09-10