

唐氏筛查在孕妇产前诊断中的必要性研究

王 铮¹, 桂俊豪¹, 杨 柳¹, 刘鸿春¹, 黄国香¹, 余伍忠¹, 周 瑾² (兰州军区乌鲁木齐总医院: 1. 临床医学研究所; 2. 妇产科, 新疆乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 探讨唐氏筛查在孕妇产前诊断中的重要意义。**方法** 于妊娠中期利用孕妇血清中甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、游离雌三醇(UE3)三联标记物进行产前筛查胎儿唐氏综合征, 唐氏高风险人群经羊膜腔穿刺术, 进行荧光原位杂交技术和羊水培养染色体核型分析进行确诊。**结果** 共筛查 3 654 例孕妇, 其中超过 35 岁者 192 例, 占筛查总数的 5.2%。初筛出 DS 高危孕妇 103 例, 筛查阳性率为 2.81%, 接受羊水产前诊断的胎儿染色体异常 3 例, 占 2.91%; 而没有接受唐氏筛查的 383 例孕妇中, 出现 1 例唐氏综合征患儿, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通过血清学的筛查提高了孕妇产前诊断的异常检出率, 说明该筛查系统在判断异常妊娠结局方面有重要参考价值。

【关键词】 唐氏综合征; 甲胎蛋白; 游离雌三醇; 人绒毛膜促性腺激素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.19.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)19-2434-02

Necessity research of Down syndrome screening in maternal prenatal diagnosis WANG Zheng¹, GUI Jun-hao¹, YANG Liu¹, LIU Hong-chun¹, HUANG Guo-xiang¹, YU Wu-zhong¹, ZHOU Jin² (Wulumuqi General Hospital of Lanzhou Military Region; 1. Clinical Medicine Institute; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Wulumuqi, Xinjiang 830000, China)

【Abstract】 Objective To study the important significance of Down syndrome screening in the maternal prenatal diagnosis. **Methods** Maternal serum AFP, β -HCG and free estriol(UE3) were detected in the mid-pregnancy (14-20 weeks) for screening Down syndrome. Then the screened high-risk women were diagnosed by amniocentesis, fluorescent in situ hybridization and amniotic fluid culture for chromosome analysis. **Results** A total of 3 654 singleton pregnant women were included in the study. Among them, 192 cases were more than 35 years old and accounted for 5.2% of total screening number. By the primary screening, 103 cases were found at high risk of Down syndrome with the screening positive rate of 2.81%. Among pregnant women with amniotic fluid prenatal diagnosis, 3 cases were found to have abnormal chromosomes and accounted for 2.91%. Among 383 pregnant women without receiving Down syndrome prenatal screening, only 1 cases of Down syndrome was found. Comparing the two groups showed statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The serological screening increases the abnormality detection rate in maternal prenatal screening diagnosis. The screening system has important reference value in judging the abnormal pregnant outcomes.

【Key words】 Down syndrome; AFP; UE3; HCG

唐氏综合征(down syndrome)又称 21-三体综合征, 是最常见的常染色体病之一, 其发生率约占活产新生儿的 1/600~1/800。鉴于本病患者出生后目前没有有效治疗方法, 且会增加社会和家庭负担, 因此开展对唐氏综合征的产前筛查和产前诊断, 并采取相应措施, 防止患儿出生, 是降低人口出生缺陷, 提高人口素质的重要措施。于妊娠中期利用孕妇血清中甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、游离雌三醇(UE3)等标记物进行产前筛查胎儿唐氏综合征的方法, 已在国际上得到公认^[1]。筛查后大约有 12%~15% 的孕妇被视为高危人群, 要做进一步的确诊检查。而随着孕妇年龄的增加, 胎儿患唐氏综合征的概率随之增加^[2-3]。是否对产前孕妇进行唐氏筛查, 还是仅仅根据孕妇年龄直接对高龄孕妇进行介入性产前诊断是产前诊断工作者所面临的实际问题。现对唐氏筛查在孕妇产前诊断中的价值探讨如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用知情选择签字的原则, 对 2010 年 12 月至 2011 年 12 月在本院就诊的 3 654 例妊娠 14~20⁺₆ 周孕妇接受唐氏产前筛查, 年龄 21~40 岁, 经主治医师宣教产前筛查

和产前诊断的重要性和必要性, 详细询问孕妇的既往史, 如: 本人妊娠期是否感染、服药或接触过有害物质等; 给予预约登记, 记录孕妇姓名、年龄、体质量、孕周、筛查日期、联系电话等, 对愿意进行产前诊断和筛查且符合规定孕周范围的孕妇履行书面形式告知义务, 并签订产前筛查愿检协议书。

1.2 方法 于妊娠中期利用孕妇血清中 AFP、 β -HCG、UE3 等标记物进行产前筛查胎儿唐氏综合征, 结合孕母年龄、孕周和病史, 用唐氏筛查风险软件(Perkin Elmer 公司), 计算风险, 唐氏综合征风险超过 270 为筛查阳性; 唐氏高风险人群选择常规二维超声引导下, 经羊膜腔穿刺术取羊水 30 mL, 同时进行荧光原位杂交技术和羊水培养染色体核型分析进行确诊(对羊水细胞进行细胞培养, 在适当时机收获细胞, 经过低渗、固定等染色体制备过程, G 显带, 常规染色体核型分析)。产前诊断高危病例登记表详细记录孕妇的年龄、职业、家庭史以及有害物质接触情况, 孕妇资料收录在孕产妇系统管理的电脑软件管理档案中。

1.3 统计学分析 唐氏综合征危险概率由随机筛查统计分析专用软件联机统计分析, 采用百分率统计和 χ^2 检验, 以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

在 3 654 例孕妇进行血清标记物筛查中,其中小于 35 岁者 3 462 例,占 94.8%,≥35 岁者 192 例,占筛查总数的 5.2%。在所有接受筛查的孕妇中,103 例孕妇筛查唐氏高风险度,筛查阳性率为 2.81%,筛查高风险度孕妇中 102 例孕妇签字同意接受羊水穿刺,经过荧光原位杂交技术(FISH)和羊水培养染色体核型分析发现 3 例唐氏综合征,且 2 例经 B 超发现多处畸形,唐氏高风险孕妇中有 1 例本人不同意做羊水穿刺,而出生时经检查证实为唐氏综合征患儿。而没有接受唐氏筛查的 383 例孕妇中,经追踪出现 1 例唐氏综合征患儿,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组孕妇妊娠结局比较

人群	n	正常	唐氏综合征	唐氏综合征	χ^2	P
		妊娠	异常妊娠	发生率(%)		
唐氏筛查高风险人群	103	100	3	2.91*	4.12	<0.05
未行唐氏筛查人群	383	382	1	0.26		

注:与未行唐氏筛查人群相比,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

目前针对唐氏综合征患儿的产前筛查,国际上常用的方法是检查母亲血中的 AFP、 β -HCG 和 UE3,结合胎龄及母亲的其他因素应用唐氏综合征筛查风险软件综合分析发生先天愚型患儿的危险概率^[4-5]。怀有先天愚型胎儿的母亲血液中 HCG 的浓度明显高于正常值,而 AFP 的浓度则是降低。同时,AFP 浓度的变化还可预测胎儿是否有其他遗传缺陷,如无脑儿、脑脊膜膨出、隐性脊柱裂等神经管缺陷,出现以上先天缺陷时母亲血液中 AFP 浓度升高^[1,6]。

本文对 3 654 例妊娠 14~20⁺₆ 周的孕妇进行血清三联标记物筛查,检出高危人群 103 例,占受检人数的 2.81%,经过羊水染色体核型分析发现 3 例唐氏综合征患儿;而未行唐氏综合征筛查人群中,经过追踪出现 1 例唐氏综合征患儿。经过分析得出通过血清学的筛查提高了孕妇产前诊断的异常检出率,平均每筛查 34 例唐氏综合征高风险人群就能检查出 1 例唐氏综合征患儿,说明该筛查系统在判断异常妊娠结局方面有重要参考价值。因此产前血清学筛查是防止唐氏综合征患儿及其他染色体病、先天性缺陷出生的一项重要措施。

长期以来羊水培养染色体核型分析是唐氏综合征产前诊断的传统技术,也是金标准,但由于培养周期长且具有细胞培养失败的风险,因此在等待结果过程中也给孕妇及其家庭加重心理负担。近年来,已经可以用 QF-PCR 或者 FISH 对某些特定染色体进行快速核型分析,如对 21、18、13 三体可以准确、可靠地做出诊断^[7-8]。快速核型分析的优点是出报告快、准确性高、高度自动化的操作。毫无疑问,如果仅仅是用快速核型分析,一些罕见的,特别是快速核型分析不包括的染色体异常、易位、缺失或嵌合体将被漏诊^[9]。而本文则通过结合荧光原位杂交技术和羊水培养染色体核型分析,对孕中期母体血清标记物的筛查高危人群进行确诊。

羊膜腔穿刺抽取羊水进行染色体检查在出生缺陷产前诊断中发挥了相当大的作用。多年来国内一直把 35 岁以上的孕妇作为高危人群,对其直接做羊膜腔穿刺进行唐氏综合征产前诊断,但却仅能检出 20% 的唐氏综合征胎儿,且产前诊断多须采用侵入性技术,有一定的创伤性,孕妇不易接受。然而发达国家近 5~6 年大面积筛查表明,80% 唐氏综合征患儿发生在

年龄小于 35 岁的孕妇^[2]。在本文资料中作者追踪到的发生唐氏综合征患儿的孕妇年龄大部分小于 35 岁,说明近年来发生 21-三体综合征胎儿的母亲年龄趋于年轻化,这与文献报道一致^[10]。这提示,使用该筛查系统的孕妇在被判为唐氏综合征高风险后,即使年龄未超过 35 岁,应该告知其进行羊水染色体核型分析进行诊断。因此利用孕妇血清筛查唐氏综合征不仅经济、有效,且操作简便,损伤小,能有效地减少实施侵入性检查的人数,有临床推广应用价值。

随着计划生育的进行及优生优育知识的大力宣传,发生唐氏综合征的高危人群发生了变化,因此应利用血清学进行产前筛查,进一步确定产前诊断的范围,以降低唐氏综合征患儿的出生率。但如果丢弃整体性原则,仅以筛查作为确诊,不进一步行产前诊断加以确诊,就会导致误诊的发生。因此,筛查项目的普及开展必须遵循一定的标准和程序。同时应该提高孕妇(孕前和孕中)自我防范意识,最大限度地减少有害物品的接触,加大优生优育环境因素重要性的宣传力度,真正实现优生优育。

参考文献

[1] 李文典. 唐氏胎儿妊娠筛查血清标志物妊娠相关血浆蛋白 A 研究进展[J]. 国外医学:妇幼保健分册,2000,11(1):13-16.

[2] Migliore L, Boni G, Bernardini R, et al. Susceptibility to chromosome malsegregation in lymphocytes of women who had a Down syndrome child in young age[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(5):710-716.

[3] Benn PA, Egan JF, Fang M, et al. Changes in the utilization of prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2004, 103:1255-1261.

[4] Wang YY, Zhang L, Peng ZQ, et al. Chinese weight-correction model for maternal serum markers in Down syndrome prenatal screening[J]. Int J Gynaecol Obset, 2007, 97(1):21-25.

[5] Huang T, Boucher K, Summers AM. Second trimester prenatal screening for Down syndrome: the associations between the levels of serum markers in successive pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(12):1138-1142.

[6] Wasant P, Liammonkolkul S. Prenatal genetic screening for Down syndrome and open neural tube defects using maternal serum markers in Thai pregnant women[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2003, 34:244-248.

[7] Caine A, Mahby AE, Parkin CA, et al. Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment[J]. Lancet, 2005, 366:123-128.

[8] 刘子建, 梁德杨, 陈敏, 等. 唐氏综合征的产前诊断[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(10):732-734.

[9] Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers[J]. Semin Perinatol, 2005, 29:203-208.

[10] 刘杰, 刘玉芝, 谭凤钦. DOWN'S 综合征母亲趋于年轻化分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(2):40-41.