

存在差异^[14],及时了解当地呼吸道病原体流行特征,便于临床分析不同季节、不同人群患者呼吸道感染的常见原因,为临床的早期诊断提供依据。

参考文献

[1] 李炼,何蕾.某三级综合医院 4391 例儿童 9 种呼吸道病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].临床输血与检验,2019,21(6):616-619.

[2] 周艳君,王鹏,李树军,等.豫北地区 2014—2016 年 9 项呼吸道病原体的临床分布和流行病学特征[J].新乡医学院学报,2017,34(11):982-986.

[3] 黄明兰,彭致平,隋洪,等.东莞南城区九项呼吸道病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].实验与检验医学,2020,38(2):392-395.

[4] 赵万辉,刘义庆,王泽筠,等.2013—2015 年山东某院呼吸道感染患者 9 种病原体血清 IgM 抗体检测情况[J].检验医学与临床,2018,15(15):2211-2213.

[5] 武利涛,姚兴伟,李宝萍,等.北京市某医院就诊呼吸道感染患者病原体流行特征[J].国际检验医学杂志,2019,40(20):2468-2470.

[6] 成守金,许贺春,赵丽萍.11 376 例呼吸道感染 9 种病原体检测结果分析[J].实验与检验医学,2020,38(3):533-536.

[7] 李荣凯,韩玉芬,葛廷,等.新乡地区 2011 至 2014 年呼吸道感染患者病原学调查分析[J].临床医学,2020,40(1):

1-5.

[8] 周燕,刘成桂,沈伟,等.成都地区儿童呼吸道病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(18):2517-2519.

[9] 张英辉,王玉红,韩笑,等.呼吸道病原体谱抗体 IgM 检测在呼吸道感染诊断中应用价值[J].临床军医杂志,2019,47(11):1204-1206.

[10] 葛廷,赵洁,韩玉芳,等.1 482 例呼吸道感染患者病原体检测结果分析[J].中国实用医刊,2017,44(8):5-7.

[11] 张旭,王宁,周晔,等.上海崇明地区 0~12 岁儿童呼吸道病原体抗体检测分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(5):603-606.

[12] MEDJO B, ATANASKOVIC-MARKOVIC M, RADIC S, et al. Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis[J]. Ital J Pediatr, 2014, 40:104-107.

[13] 尤显雨,刘伟平,冯莎莎.2 144 例儿童 11 项呼吸道病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].检验医学与临床,2020,17(11):1497-1499.

[14] 王丽,周光,王磊利,等.2013—2016 年 14 383 例呼吸道感染患者 9 种病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(17):2579-2582.

(收稿日期:2020-11-03 修回日期:2021-02-18)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.025

无创产前检测在辅助生殖胎儿非整倍体疾病筛查中的应用评价

余夏¹,石明芳²,周元圆²,梁秀云^{2△}

1.广西壮族自治区人民医院精准联合检验中心,广西南宁 530021;
2.广西壮族自治区南宁市第二人民医院检验科,广西南宁 530031

摘要:目的 分析无创产前检测(NIPT)在辅助生殖胎儿非整倍体疾病筛查中的应用价值。方法 收集 2017 年 12 月至 2019 年 2 月于南宁市第二人民医院产前诊断中心进行 NIPT 的孕妇,其中体外受精-胚胎移植方式(IVF)受孕的孕妇 418 例为 IVF 组,同期自然受孕孕妇 4 944 例为对照组,回顾性分析 NIPT 结果及高风险产前诊断结果,比较 2 组孕妇一般情况及 21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征的阳性预测值差异,评价 NIPT 在 IVF 受孕孕妇染色体非整倍体异常筛查中的价值。结果 IVF 组孕妇年龄偏高,2 组孕妇年龄比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组孕妇体质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVF 组双胎 135 例、单胎 283 例,对照组双胎 115 例、单胎 4 829 例,IVF 组孕妇双胎妊娠比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IVF 组 21-三体综合征阳性预测值为 100.0%,对照组为 94.1%;对照组 18-三体综合征阳性预测值为 57.1%。结论 NIPT 用于 IVF 受孕孕妇染色体非整倍体异常筛查有重要价值,对 IVF 孕妇在检测前应进行充分知情告知,高风险结果应谨慎解释和提供遗传专家咨询。

关键词:无创产前检测; 体外受精-胚胎移植; 产前诊断

中图分类号:R443

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)14-2081-04

有研究发现孕期母体外周血有胎盘游离 DNA 存在^[1],通过检测孕期母体外周血中游离 DNA 片段进

行各种胎儿染色体疾病的产前筛查和诊断成为备受关注的研究热点。2008 年 FAN 等^[2]报道利用大规

△ 通信作者, E-mail: Lxy129@sina. cn。

模平行测序技术对母体外周血中的游离 DNA 进行深度测序,从而获取胎儿染色体非整倍体信息。之后,该技术广泛应用于临床产前筛查 21-三体综合征、18-三体综合征及 13-三体综合征^[3]。无创产前检测(NIPT)是采集孕妇外周血,提取总游离 DNA,通过计数非整倍体胎儿引入的额外染色体,采用高通量测序进行准确检测;计算出胎儿游离 DNA 相对表达水平,从而筛查出胎儿染色体异常的方法。由于 NIPT 较传统产前筛查和诊断存在快速、无创、灵敏度和特异度高等优点,成为临床医师与孕妇的普遍选择,尤其是通过体外受精-胚胎移植方式(IVF)受孕的孕妇,在进行染色体非整倍体筛查时更加倾向于选择 NIPT。而目前关于 NIPT 用于辅助生殖胎儿的大样本量数据研究较少,本研究选择 2017 年 12 月至 2019 年 2 月于南宁市第二人民医院产前诊断中心进行 NIPT 的 IVF 孕妇,与自然受孕者比较,进一步评价 NIPT 在 IVF 受孕者中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 12 月至 2019 年 2 月于南宁市第二人民医院产前诊断中心进行遗传咨询并签署知情同意行 NIPT 的孕妇,其中经 IVF 受孕者 418 例为 IVF 组,同期自然受孕者 4 944 例为对照组。

1.2 仪器与试剂 外周血游离 DNA 提取及文库制备采用北京博奥生物集团有限公司晶芯®胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(半导体测序法),采用晶芯® BioelectronSeq 4000 测序平台进行高通量序列分析,采用晶芯®无创产前数据分析管理软件进行生物信息学分析。染色体核型采集分析采用德国蔡司公司全自动染色体扫描分析系统。

1.3 方法 详细记录孕妇的临床资料,包括年龄、孕产史、采血时孕周、体质量、胎数妊娠方式、既往病史等内容。抽取孕妇外周血 10 mL 置于 DNA 保存管中,4℃条件下以 1 600×g 离心 15 min,吸取上层血浆保存于 2 mL 离心管中,吸取白细胞层于 1.5 mL 离心管中存储。4℃条件下以 16 000×g 离心 10 min

去除细胞,吸取上清液置于新的 1.5 mL 离心管中用于检测。对 NIPT 结果高风险的孕妇经知情同意后抽取羊水,对羊水标本进行细胞培养及染色体制备。回顾性分析 IVF 孕妇及自然受孕孕妇 NIPT、随访和产前诊断结果,分析评价 IVF 孕妇与自然受孕孕妇的阳性预测值是否存在差异。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计算不同组间 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征阳性预测值和阴性预测值。阳性预测值(PPV) = 真阳性病例数 / (真阳性病例数 + 假阳性病例数) × 100%,阴性预测值(NPV) = 真阴性病例数 / (真阴性病例数 + 假阴性病例数) × 100%。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇一般情况比较 IVF 组孕妇年龄偏高,2 组年龄比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),但 2 组孕妇体质量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。IVF 组双胎 135 例,单胎 283 例,对照组双胎 115 例,单胎 4 829 例,IVF 组孕妇双胎妊娠比例高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组孕妇一般情况比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	双胎数量 (<i>n</i>)	单胎数量 (<i>n</i>)
IVF 组	33.35 ± 4.65 ^a	56.06 ± 8.14	135 ^a	283
对照组	31.79 ± 5.70	55.21 ± 8.66	115	4 829

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05。

2.2 2 组 PPV、NPV 比较 NIPT 筛查结果显示,IVF 组 21-三体综合征 PPV 为 100%;对照组 21-三体综合征 PPV 为 94.1%,18-三体综合征 PPV 为 57.1%,性染色体异常 PPV 为 27.3%,其他染色体异常 PPV 为 17.4%;筛查 2 组 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征的 NPV 均为 100%。见表 2。

表 2 2 组 PPV、NPV 比较

项目	IVF 组(<i>n</i> = 418)				对照组(<i>n</i> = 4 944)			
	NIPT 高风险 (<i>n</i>)	产前诊断阳性 (<i>n</i>)	PPV (%)	NPV (%)	NIPT 高风险 (<i>n</i>)	产前诊断阳性 (<i>n</i>)	PPV (%)	NPV (%)
21-三体综合征	3	3	100.0	100.0	18	16	94.1	100.0
18-三体综合征	0	0	0.0	100.0	7	4	57.1	100.0
13-三体综合征	0	0	0.0	100.0	4	4	0.0	100.0
性染色体异常	0	0	0.0	—	24	9	27.3	—
其他染色体异常	0	0	0.0	—	19	4	17.4	—

注:—为该项无数据。

3 讨 论

NIPT 的分析有效性和临床有效性已得到广泛验证,国内学者根据研究结果明确地将该技术定位于“目标疾病明确,检测效果接近于诊断的产前筛查技术”^[4],与传统筛查方法比较,它以更低的母婴损伤率,大幅提高了胎儿染色体非整倍体检测的准确度,对于产前诊断具有重要意义。

鉴于该技术的发展现状及在我国临床应用的实际情况^[5-8],我国将筛查的目标疾病定位于 21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征,并结合我国的具体情况规定了适用人群、慎用人群和不适用人群。慎用人群中包括高龄、重度肥胖、有异常胎儿分娩史、多胎妊娠史,以及 IVF 受孕者。故在采集病史时需完善年龄、孕产史、采血时孕周、体质量、胎数、妊娠方式、既往病史、不良孕产史等,辨别受试者是否适用 NIPT 检测,各类高风险因素对结果是否有影响。

目前我国不孕症的发病率约为 15%,以 IVF 为代表的辅助生殖技术是目前治疗不孕症的主要手段之一^[8],尽管胚胎移植前遗传学检测技术不断发展,但针对胚胎移植前未进行胚胎移植遗传学筛查而又不愿行有创检查的孕妇,NIPT 筛查染色体非整倍体异常就尤为重要。有研究表明,NIPT 在高风险人群筛查中 21、18、13-三体综合征的检出率和阳性预测值优于低风险人群^[9-10]。本研究 IVF 组和对照组比较,IVF 组孕妇年龄偏高,且孕妇双胎比例明显高于对照组($P < 0.05$)。随着国家二孩政策的实施,较多高龄孕妇因自然受孕困难故接受 IVF 方式受孕,故平均年龄高于自然受孕孕妇,也使得其染色体非整倍体的概率较自然受孕孕妇高。多胎妊娠为辅助生殖后的常见情况,双胎妊娠,多数为双卵双胎,它们分别有着独立的遗传物质,从母血中难以区分 2 个胎儿,导致血清学筛查效率降低。GIL 等^[11]一项 Meta 分析结果显示 NIPT 检测双胎 21-三体综合征的准确率为 94.4%,假阳性率为 0.0%,显示双胎 NIPT 检测比血清学筛查有着更高的检出率和更低的假阳性率。

本研究中,IVF 组筛查 21-三体综合征的阳性预测值高于对照组,与研究报道一致^[12]。IVF 组因样本量较小,18-三体综合征、13-三体综合征和其他染色体异常暂无高风险数据,缺乏与自然受孕孕妇的可对比性。但对照组 18-三体综合征的阳性符合率为 57.1%,13-三体综合征筛查准确性最弱,4 例均为假阴性,与朱赛娟等^[13]报道结果相近。其阳性预测值低与非整倍体的流行率相关,临床上对低风险的孕妇进行 NIPT 检测时 PPV 会相对偏低,导致假阳性结果^[14]。对照组染色体异常和其他染色体异常的 PPV 分别为 27.3%和 17.4%,故不推荐 NIPT 用于筛查 21、18、13 号染色体以外的常染色体非整倍体,

且应告知患者 NIPT 对于性染色体非整倍体筛查的假阳性率较高,并说明原因;但筛查结果提示性染色体非整倍体阳性时,应提供专业遗传咨询和产前诊断^[8]。NIPT 的假阴性率不高,其提示的阴性结果较可信,因而临床上对于 NIPT 提示阴性的结果往往是建议继续定期进行超声等常规产检而非进行侵入性产前诊断。

NIPT 作为一项筛查技术并不能诊断胎儿染色体异常,只是将孕妇分成高风险和低风险这两类人群。母体染色体拷贝数变异、母体嵌合、限制性胎盘嵌合、母体恶性肿瘤等均可能导致结果假阳性;胎儿嵌合体、胎儿游离 DNA 水平过低等因素可能导致假阴性。IVF 方式的孕育过程较复杂,2 个或 2 个以上胚胎植入带来的后果是可能存在的双胎消失综合征或减胎造成的胚胎停止发育^[15],胚胎停止发育后,其胎盘可能与存活胚胎胎盘融合形成胎盘嵌合。NIPT 检测的是胎盘游离 DNA,而不是胚胎本身 DNA,二者出现不一致时对后续结果准确性有影响。对 IVF 孕妇应充分知情告知后再行 NIPT 检测,21-三体综合征以外的阳性结果应谨慎解释,并需要详细的超声检查和遗传专家咨询。

随着近年来胚胎移植前遗传学检测技术的成熟和临床转化,对移植前胚胎染色体进行非整倍体检查,有效提高了患者妊娠成功率并降低新生儿出生缺陷的发生率。高通量测序检验技术在遗传学检测中的应用是未来的趋势,目前因存在研究样本量少、技术局限、检测费用高等情况,故还未在本地广泛开展。

参考文献

- [1] YM L M, CORBETTA N, CHAMBERLAIN P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. *Transfus Med Rev*, 1998, 12(2): 146.
- [2] FAN H C, BLUMENFELD Y J, CHITKARA U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(42): 16266-16271.
- [3] CHITTY L S, HUDGINS L, NORTON M E. Current controversies in prenatal diagnosis 2: cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities[J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(3): 160-165.
- [4] SONG Y, HUANG S, ZHOU X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1): 55-60.
- [5] WILSON R D. Committee opinion summary No. 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(3): 691-692.
- [6] BENN P, BORRELL A, CHIU R W, et al. Position statement from the chromosome abnormality screening com-

- mittee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(8):725-734.
- [7] GREGG A R, SKOTKO B G, BENKENDORF J L, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American college of medical genetics and genomics[J]. Genet Med, 2016, 18(10):1056-1065.
- [8] 刘俊涛. 无创产前检测国际指南与中国规范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(6):564-567.
- [9] IWARSSON E, JACOBSSON B, DAGERHAMN J, et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population—a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(1):7-18.
- [10] TAYLOR-PHILLIPS S, FREEMAN K, GEPPERT J A, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of down, edwards and patau syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2016, 6(1):e010002.
- [11] GIL M M, QUEZADA M S, REVELLO R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(3):249-266.
- [12] LEE T J, ROLNIK D L, MENEZES M, et al. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4):572-578.
- [13] 朱赛娟, 张月萍, 伍俊萍, 等. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前检测应用价值探讨[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12):917-920.
- [14] 李金明. 高通量测序技术[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 352.
- [15] 王一鹏, 王昕, 李颖, 等. NIPT 在 IVF 胎儿染色体非整倍体筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(10):109-110.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-02-26)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.026

红细胞分布宽度对急性缺血性脑卒中行 rt-PA 静脉溶栓治疗的临床结局预测价值分析

貌彦昀, 马小霞[△]

延安大学附属医院心脑血管病医院检验科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)对急性缺血性脑卒中(AIS)行重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗的临床结局的预测价值。方法 选取该院于2014年9月至2019年9月收治的98例AIS患者进行研究分析,采取rt-PA进行静脉溶栓治疗,溶栓前后分别进行改良Rankin量表(mRS)和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,检测RDW,根据mRS评分将患者分为结局良好组及结局不良组。对比2组患者RDW,并利用多因素Logistic回归分析影响患者治疗结局的独立危险因素。结果 溶栓后,结局不良率为28.57%(28/98),结局良好率为71.43%(70/98)。2组年龄和溶栓前NIHSS评分、住院时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);性别、BMI、既往卒中病史、心血管病史、血压、三酰甘油、高血糖和脑卒中亚型比较差异无统计学意义($P > 0.05$);溶栓前,2组患者RDW比较差异无统计学意义($P > 0.05$),溶栓后,结局良好组RDW低于结局不良组($P < 0.05$);溶栓前低RDW是AIS患者行rt-PA静脉溶栓治疗后结局良好的保护因素,高NIHSS评分是AIS患者行rt-PA静脉溶栓治疗后结局良好的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 采取rt-PA静脉溶栓治疗的AIS患者,RDW可对其进行早期预测,能为患者提供早期诊断与治疗参考,还可改善其神经功能状况和治疗结局。

关键词:红细胞分布宽度; 急性缺血性脑卒中; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 临床结局; 预测价值
中图法分类号:R743 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)14-2084-03

急性缺血性脑卒中(AIS)是神经内科常见疾病,且属于老年人常见的一种血管疾病,往往发病突然,约占全部脑卒中的70%,属于脑血流供应障碍引起的脑部病变^[1]。临床上主张尽早恢复患者的脑部组织血流供应,尽早预测及诊断是治疗AIS患者的关键,

针对该疾病的治疗,在临床上多采取有效溶栓治疗,该治疗属于挽救缺血半暗带,减少脑功能缺损,降低急性脑梗死的致死率、致残率的重要途径,其中重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)属于新型静脉溶栓药物,能激活纤溶酶原,并快速溶解血栓,挽救缺血半暗

[△] 通信作者, E-mail:373643374@qq.com.