

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.034

孕中期胎儿染色体异常病例的产前筛查指标 MOM 值分析

黄秋兰¹, 刘春强^{2△}, 林斯燕³

1. 福建省南安市妇幼保健院检验科, 福建南安 362300; 2. 福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心, 福建泉州 362000; 3. 福建省泉州市第一医院病理科, 福建泉州 362002

摘要:目的 分析经产前血清筛查高风险确诊为胎儿染色体异常患者的筛查指标中位数倍数(MOM)值的变化趋势。方法 采用时间分辨荧光免疫方法对孕中期孕妇进行血清学三联筛查,对筛查结果为高风险自愿进行羊膜腔穿刺术的 1 956 例孕妇进行羊膜腔穿刺术产前诊断,对诊断为染色体异常患者的筛查指标 MOM 值进行分析,并以同期进行中孕期产前筛查,后经产后随访确定为分娩健康新生儿的孕妇 1 956 例为健康人群组。结果 在确诊为胎儿染色体异常的患者中,甲胎蛋白(AFP)的 MOM 值为 0.90,低于健康人群组的 1.00,游离人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的 MOM 值为 3.68,高于健康人群组的 1.02,游离雌三醇(uE_3)的 MOM 值为 0.65,低于健康人群组的 0.99,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 当产前筛查指标出现 AFP 降低,游离 β -HCG 升高, uE_3 降低时应注意染色体异常风险;产前筛查高风险不仅可检出目标疾病 21-三体综合征和 18-三体综合征,而且对其他染色体异常也有指示作用,尤其是对于特纳综合征。

关键词: 产前筛查; 染色体异常; 中位数倍数

中图分类号:R714.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1483-03

产前筛查是检出胎儿是否患 21-三体综合征、18-三体综合征、开放性神经管畸形(ONTD)等疾病风险的一种简便、可行、无创的方法。近年来,随着产前筛查的广泛开展,需要接受产前诊断的孕妇越来越多,羊膜腔穿刺术已经成为应用时间最长、最广泛、最安全的侵入性产前诊断技术^[1]。现对福建省南安市妇幼保健院、福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心 2019—2021 年经产前筛查为高风险且进行羊膜腔穿刺术确诊为胎儿染色体异常的患者进行分析,并分析其筛查指标中位数倍数(MOM)值的变化趋向,为临床遗传咨询积累经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019—2021 年于福建省南安市妇幼保健院、福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心进行中孕期产前筛查且结果为高风险,自愿接受羊膜腔穿刺术的 1 956 例孕妇中确诊为染色体异常的 60 例患者纳入核型异常组,年龄 19~34 岁,单胎妊娠,孕周 15~20⁺⁶ 周。健康人群组为同期在福建省南安市妇幼保健院、福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心进行中孕期产前筛查,后经产后随访确定为分娩健康新生儿的孕妇 1 956 例,年龄 19~34 岁,单胎妊娠,孕周 15~20⁺⁶ 周。

1.2 方法 对孕 15~20⁺⁶ 周的孕妇依据自愿原则,采用甲胎蛋白(AFP)、游离人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)和游离雌三醇(uE_3)三联的方法进行产前筛查。仪器采用美国 Perkin Elmer 公司 1235-AU-

TODELFIA 全自动免疫荧光分析仪,试剂盒为该公司配套产品,检测方法为时间分辨荧光免疫方法,并结合孕妇的孕周、体质量、年龄、是否合并胰岛素依赖性糖尿病等因素,通过 lifecycle3.0 风险分析统计软件计算其 MOM 值,评估胎儿罹患 21-三体综合征、18-三体综合征、ONTD 3 种先天缺陷疾病的风险值。21-三体综合征和 18-三体综合征分别以 1/270 和 1/350 为高风险截断值,ONTD 以甲胎蛋白(AFP) MOM 值 ≥ 2.5 为高风险截断值。

高风险孕妇经遗传咨询,根据产前诊断管理办法建议进行羊膜腔穿刺术做胎儿染色体核型分析。于孕 18~23 周在超声引导下穿刺取羊水 20 mL,经离心后取细胞悬液接种至含培养基的 2 个培养瓶中,37℃、5%CO₂ 中双链培养 8~10 d,收获细胞,胰酶消化制片,经 G 显带染色,GLS120 染色体自动扫描系统进行图像采集,分析核型,并按照《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》进行核型结果描述。

对核型异常组进行分析,与健康人群组对比,查阅相关文献资料,研究其筛查指标 MOM 值的变化趋势。

1.3 统计学处理 采用 Excel 2007 统计软件进行数据处理,采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,中位数比较采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体异常分类 确诊的 60 例胎儿染色体异

[△] 通信作者, E-mail:1551639234@qq.com。

常核型分别为 21-三体综合征 21 例 (35.00%), 18-三体综合征 7 例 (11.67%), 性染色体异常 12 例 (20.00%), 染色体结构异常 20 例 (33.33%)。见表 1。同时检出 38 例多态性核型, 其中 9 号染色体的臂间倒位 20 例。

表 1 60 例羊水诊断染色体异常核型详情

异常类型	核型	n			
数目异常	常染色体异常	47,XN,+21	21		
		47,XN,+18	7		
	性染色体异常	45,X	3		
		45,X/46,XN 嵌合体	4		
		45,X[18]/46,X,i(X)(q10)[32]	1		
		45,X[5]/46,X,del(Y)(q11.23)[45]	1		
		47,XXX	2		
		46,XX[85]/47,XXX[15]	1		
		结构异常	倒位	46,XY,inv(10)(p11.2q22)	1
				46,XX,inv(16)(p11.2q12)	1
46,X,inv(Y)(p11.1q11.2)	3				
缺失	46,X,del(X)(q22.2)		1		
	环状		46,XX,(r7)	1	
易位			46,XX,t(5;13)(q31;q34)	1	
	46,XX,t(1;11)(q10;q10)		1		
	46,XX,t(2;7)(p10;q10)		2		
	46,XY,t(3;12)(q21;q24)		1		
	46,XX,t(6;12)(p21;q15)		1		
其他	46,XY,t(5;6)(q23;p12)	1			
	45,XY,inv(9)(p11.q13),rob(14;21)(q10;q10)	1			
	45,XN,rob(13;14)(q10;q10)	4			
	46,XX{75}(47,XX,+mar){5}	1			

注: XN 表示同时含有 XX 和 XY。

2.2 两组 AFP、游离 β-HCG、uE₃ MOM 值比较 与健康人群组比较, 核型异常组 AFP 的 MOM 值降低, 游离 β-HCG 的 MOM 值升高, uE₃ 的 MOM 值降低, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 两组 AFP、游离 β-HCG、uE₃ MOM 值比较 (M)

组别	n	AFP MOM 值	游离 β-HCG MOM 值	uE ₃ MOM 值
健康人群组	1 956	1.00	1.02	0.99
核型异常组	60	0.90	3.68	0.65

2.3 特纳综合征 MOM 值 在性染色体数目异常患者中发现 9 例特纳综合征患者 (包含嵌合体和合并其他结构异常), 检出数仅次于 21-三体综合征。特纳综合征患者 uE₃ MOM 值为 0.65, 低于健康人群组的

0.99, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 9 例特纳综合征患者 AFP、游离 β-HCG、uE₃ MOM 值

核型	AFP MOM 值	游离 β-HCG MOM 值	uE ₃ MOM 值
45,X	0.99	3.53	0.63
45,X	1.19	8.41	0.79
45,X	1.47	4.39	0.65
45,X[45]/46,XX[5]	0.73	0.24	0.49
45,X[33]/46,XX[17]	0.35	0.40	0.32
45,X[10]/46,XY[40]	0.67	5.28	0.54
45,X[29]/46,XY[31]	0.73	4.65	0.90
45,X[18]/46,X,i(X)(q10)[32]	1.16	0.80	0.70
45,X[5]/46,X,del(Y)(q11.23)[45]	0.89	3.89	0.66

3 讨 论

血清学产前筛查因经济、简便、无创等特点被广大孕妇所接受, 研究表明高风险胎儿染色体异常核型的检出率为 3.0%~5.7%^[2-5]。在本研究中 1 956 例筛查高危孕妇检出染色体异常患者 60 例, 检出率为 3.07%, 与以往报道一致^[2-5]。其中染色体数目异常占 66.67% (40/60), 包括 21-三体综合征 21 例, 18-三体综合征 7 例, 性染色体异常 12 例; 染色体结构异常占 33.33% (20/60), 包括染色体易位、倒位、缺失等。可见孕妇血清学产前筛查高风险不仅提示胎儿为 21-三体综合征、18-三体综合征等染色体数目异常, 也提示胎儿可能存在其他染色体异常^[6]。

本研究发现, 核型异常组游离 β-HCG MOM 值较健康人群组明显升高, 达 3.68; uE₃ MOM 值明显降低, 为 0.65; 而 AFP MOM 值略有降低, 幅度较小。游离 β-HCG、uE₃、AFP 由胎儿本身或胎盘组织合成, 经胎盘屏障进入孕妇外周血, 其波动可间接反映胎儿生长发育和胎盘的功能状态。β-HCG 是由胎盘滋养细胞合成和分泌的一种糖蛋白, 其水平升高可导致不良妊娠结局, 可能的病理、生理基础是某些病理因素导致胎盘滋养细胞呈低氧环境, 使滋养细胞大量反应性增生, 孕妇血清中人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 水平升高。CUCKLE^[7] 总结了 850 例 21-三体综合征妊娠 14 周后血清 HCG 平均值为 2.02 倍 MOM 值。本研究发现游离 β-HCG MOM 值在 3 项指标中升高幅度最明显, 是健康人群组的 3 倍, 临床上对于有该项指标异常升高的孕妇应加强孕期监测。uE₃ 是胎盘产生的一种雌激素, 在孕妇外周血中随孕周增加而逐渐升高。孕期血清 uE₃ 水平低与胎儿染色体异常有关, 还

与不良妊娠结局相关,尤其是其水平极低的时候^[8]。本研究发现核型异常组 uE₃ 的 MOM 值明显低于健康人群组。血清 AFP 水平在染色体异常胎儿母体中会降低,最早由 MERKATZ 等^[9]于 1984 年提出。单独检测 AFP 对于染色体异常的筛查效果并不理想^[10],结合孕龄对 21-三体综合征的检出率只有 36% (假阳性率 5%)^[11],但其对 ONTD 是一项很好的筛查指标。本研究发现染色体异常组 AFP 的 MOM 值为健康人群组的 0.90 倍,变化幅度不及游离 β-HCG 和 uE₃,在临床工作中更应关注其在 ONTD 中的筛查作用。

本研究筛查出特纳综合征 9 例,占总检出异常的 15.00%(9/60),仅次于 21-三体综合征。对特纳综合征患者的 MOM 值进行分析,未发现 AFP 和游离 β-HCG 在该疾病中的变化规律,但 uE₃ 的 MOM 值明显低于健康人群组。RYALL 等^[12]研究认为,Turner 综合征中的非整倍体血清生化模式有可能降低 AFP 和 uE₃,并升高游离 β-HCG 水平,从而改变 21-三体综合征筛查的风险值,增加 21-三体综合征筛查的风险。据此推测筛查高风险对特纳综合征有指示作用,但目前未找到相关文献解释其具体机制。

在本研究中,筛查高风险者检出 20 例染色体结构异常。关于染色体结构异常为什么会导血清筛查高风险目前尚无研究定论,戴美珍等^[13]和刘彦慧等^[14]对高风险与其他核型异常的关系进行了研究报道,因结构异常核型有遗传效应,对于胎儿检出结构异常时,建议亲代也进行核型分析,其结果有助于确诊。

综上所述,对于中孕期产前筛查,当出现游离 β-HCG 升高,uE₃ 降低,AFP 降低时应注意染色体异常风险,尤其是对于游离 β-HCG 异常升高和 uE₃ 降低明显的孕妇,应加强孕期监测;筛查高风险不仅可检出目标疾病 21-三体综合征和 18-三体综合征,对其他染色体异常也有指示作用,尤其是对于特纳综合征。

参考文献

[1] 陆国辉. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:103.

[2] 张彩荣,郭敏,木合塔尔江·木沙,等. 489 例高危孕妇的产前细胞遗传学诊断[J]. 中国计划生育和妇产科,2019, 11(10):61-63.

[3] STOYANOVA V,IVANOV H,LINEV A,et al. Frequencies of fetal chromosomal aberrations detected by amniocentesis: our 15-years experience[J]. Akush Ginekol (Sofia),2015,54(5):13-18.

[4] 王芳芳,王超,刘羽,等. 225 例产前诊断指征及胎儿异常染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(2): 38-40.

[5] 潘敏,李东至,易翠兴,等. 5 263 例血清学唐氏综合征筛查高风险病例产前诊断核型结果分析[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(7):540-542.

[6] 陶荷花,杨灿峰,王俊峰. 4 450 例胎儿羊水细胞染色体核型结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(8):48-49.

[7] CUCKLE H. Integrating antenatal Down's syndrome screening[J]. Curr Opin Obstet Gynecol,2001,13(2):175-181.

[8] SUMMERS A M,LANGLOIS S,WYATT P,et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy[J]. J Obstet Gynaecol Can,2007,29(2):146-161.

[9] MERKATZ I R,NITOWSKY H M,MACRI J N,et al. An association between low maternal serum alpha-feto-protein and fetal chromosomal abnormalities[J]. Am J Obstet Gynecol,1984,148(7):886-894.

[10] 戚庆炜,向阳. 母血清生化指标筛查胎儿唐氏综合征的研究进展[J]. 中国医刊,2004,39(9):17-20.

[11] WALD N J,KENNAED A,HACKSHAW A,et al. Antenatal screening for Down's syndrome[J]. J Med Screen, 1997,4(4):181-246.

[12] RYALL R,CALLEN D,COCCIOLONE R,et al. Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum screening[J]. Prenatal diagnosis,2001,21(7):553-557.

[13] 戴美珍,王菊清,金先富,等. 唐氏综合征筛查中检出 28 例其他染色体异常[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(9):44.

[14] 刘彦慧,黎丽芬,吴亚敏. 孕中期母血唐氏筛查分析与遗传咨询[J]. 南方医科大学学报,2010,30(3):532-534.

(收稿日期:2022-08-06 修回日期:2023-01-20)