

母体血清甲胎蛋白联合超声在产前诊断中的临床应用

黎冬梅 章锦曼 银益飞 朱宝生 曹永久 朱姝

(云南省第一人民医院 云南省遗传诊断中心,云南 昆明 650032)

【摘要】 目的 探讨母体血清甲胎蛋白联合超声检查在产前诊断胎儿神经管畸形及遗传综合征中的价值。**方法** 回顾性分析中孕期(15~20⁺6周)血清甲胎蛋白 AFP≥2.5MoM 孕妇胎儿超声检查结果,统计分析胎儿神经管缺陷、遗传综合征及其他异常检查结果。**结果** 1405 例血清甲胎蛋白 AFP≥2.5MoM 孕妇中,超声检出神经管缺陷 37 例,其中露脑畸形 2 例、无脑儿 5 例、脊柱裂 14 例、脑膜脑膨出 16 例。检出遗传综合征 12 例,其中肢体-体壁综合征 5 例、VATER 联合征 3 例、Cantrell 五联征 2 例、Meckel-Gruber 综合征 2 例。其他畸形例 47 例,包括心脏畸形 2 例、腹壁裂 5 例、脐膨出 6 例、死胎 13 例。胎儿附属物异常中,胎盘厚 12 例、羊水少 12 例。**结论** 利用孕妇血清 AFP 水平测定结合胎儿超声检查是中孕期胎儿神经管缺陷及合并脊柱裂或腹壁裂的遗传综合征等异常产前筛查、产前诊断的首选方法,能为临床遗传咨询及孕期管理提供科学依据。是减少出生缺陷发生的有效手段之一。

【关键词】 甲胎蛋白;神经管缺陷;遗传综合征;产前诊断

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective This paper is to investigate the value of maternal serum alpha-fetal protein combined with ultrasonography in prenatal diagnosis of fetal neural tube defects, genetic syndromes and other abnormalities. **Method** Retrospective analysis of 15~20⁺6 gestational weeks pregnant women whose serum AFP≥2.5MoM. Study these pregnant women's fetal ultrasound examination results, analysis of fetal neural tube defects, genetic syndromes and other abnormal findings, and statistical analysis. **Results** 1405 cases of 15~20⁺6 gestational weeks pregnant women whose serum AFP≥2.5MoM. Ultrasonic detection of neural tube defects 37 cases, including 2 cases exencephalia, 5 cases anencephaly, 14 cases Spina bifida, 16 cases meningeal encephalocele. Detected genetic syndromes 12 cases, among which limb-wall syndrome 5 cases, pentalogy of Cantrell 2 cases, Meckel-Gruber syndrome 2 cases, VATER syndrome 2 cases. And other malformations 47 cases: heart malformation 2 cases, abdominal fissure 5 cases, omphalocele 6 cases, stillbirth 10 cases. Abnormal fetal appendages: placental thickness 12 cases and oligohydramnios 12 cases. **Conclusions** The determination of serum AFP≥2.5MoM level in pregnant women with fetal ultrasound examination is the preferred method in the fetal with neural tube defects and other genetic abnormalities who with Spina bifida or abdominal wall cleft in prenatal screening and prenatal diagnosis, and can provide scientific basis for clinical genetic counseling and prenatal management. It is one of the effective means to reduce the incidence of birth defects.

【Key words】 alpha fetal protein;neural tube defects;genetic syndrome;prenatal diagnosis

神经管缺陷(neural tube defect,NTDs)是一种常见的严重神经系统先天畸形,是临床最常见的出生缺陷之一,约占全部畸形的 1/4。我国是世界上

神经管缺陷发病率较高的国家之一,为 4.8%^[1],北方发病率较南方高,是我国预防出生缺陷二级预防的主要目标疾病之一。目前,利用中孕期血清学产前筛查(简称产筛)即母体血清 AFP 水平升高结合

胎儿超声进行神经管缺陷的产前诊断,取得了很大的社会效益。在临床工作中我们发现,除神经管缺陷外,AFP水平增高还与某些遗传综合征特别是合并神经管畸形或腹壁裂、脐膨出的遗传综合征相关。不同的遗传综合征其发生机制、预后情况、再发风险均不同,给病人遗传咨询的建议亦不相同。本研究旨在对AFP ≥ 2.5 MoM者胎儿超声检查结果进行研究,探讨二者结合在产前诊断神经管缺陷及遗传综合征的价值,为临床遗传咨询及孕期科学管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2012年1月1日至2015年12月31日期间在云南省第一人民医院遗传诊断中心、产前诊断中心进行孕15~20⁺⁶周中孕期血清学产前筛查,且筛查结果呈AFP ≥ 2.5 MoM即筛查神经管缺陷(NTD)高风险的孕妇1405例。

1.2 一般情况 孕妇平均年龄(24.2 \pm 4.3)岁,范围18~34岁(排除预产期年龄35岁者)。孕周在15~20⁺⁶周之间,平均孕周(18 \pm 2.4)周。均为单胎、自然妊娠。研究对象排除孕妇内、外科主要是能引起AFP增高的疾病,主要是肝胆疾病、糖尿病、孕妇卵巢肿瘤。均自愿按本科室要求进行胎儿超声检查。以母体血清AFP浓度 ≥ 2.5 MoM为截断值,AFP浓度范围在2.5~17.9MoM,平均为(3.5 \pm 2.7)MoM。

1.2 仪器与方法

1.2.1 中孕期血清学产前筛查 产前筛查采用时间分辨荧光免疫分析法,仪器为美国Perkin-Elmer公司VICTOR2-1420型多标记时间分辨荧光读数仪。用中位数法统计本地区孕妇各孕周血清AFP正常中位数参考值。采用血清AFP浓度指标母体血清标记物以AFP ≥ 2.5 MoM为截断值。所有孕妇均以B超核定孕周:早孕期即孕11~13周⁺⁶测量胎儿头臀径;中孕期即孕14~20周⁺⁶测量胎儿双顶径。

1.2.2 超声检查 超声检查使用美国GE-E8型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率均为3.5 MHz,选择仪器预设的胎儿检查条件。

超声检查内容主要参照国家卫生计生委《产科

超声检查技术指南》Ⅲ级产前超声检查内容及项目进行。每一例孕妇均常规检查测量例胎儿头颅:大脑、脑中线、双顶径、侧脑室、丘脑、小脑、透明隔腔、第三脑室、小脑、后颅窝池;颜面部:眼、鼻骨、上唇皮肤;心脏:四腔心切面、左室流出道、右室流出道、三血管气管切面、房室间隔、房室瓣、大血管、胎心率;重点观察脊柱矢状面、横切面、冠状切面;颈、胸、腰、骶段脊柱椎体排列形态是否正常,脊柱弯曲度是否正常,脊椎骨是否平行排列,有无椎体连续性中断;肢体:股骨、肱骨长度、尺骨、桡骨、胫骨、腓骨完整性、是否短肢、缺肢等;腹部脏器:腹壁完整性、肝、胃、双肾、膀胱,脐血管、腹壁脐带入口处;胎儿附属结构:胎盘位置、厚度,脐带入口、脐动脉血流等结构进行细致的形态学观察。按不同的内容采集不同的图片贮存于超声工作站。

若遇有扫查切面不理想或因胎位等因素造成解剖图像不满意时,嘱孕妇活动半小时后或改天复查到图像满意为止。

1.2.3 统计学处理 用Excel表格记录孕妇相关信息,用SPSS13.0统计软件进行数据处理。

2 结果

AFP ≥ 2.5 MoM胎儿超声检查结果中孕期母体血清AFP ≥ 2.5 MoM超声检查结果如表1~4所示。胎儿畸形超声诊断、软指标、遗传综合征诊断定义参照文献^[2]。检查结果分为胎儿因素和胎儿附属物异常两类。各组胎儿检出情况见表1~4。

表1 母体AFP ≥ 2.5 MoM胎儿超声异常($n=1405$)

类型	例数[例(%)]
神经管缺陷	37 (2.63)
遗传综合征	12 (0.85)
胎儿附属物异常	15 (1.07)
死胎	10 (0.71)
腹壁裂	5 (0.36)
脐膨出	6 (0.43)
总计	85 (6.05)

表2 母体血清AFP ≥ 2.5 MoM胎儿神经管缺陷($n=1405$)

类型	例数[例(%)]
无脑畸形	5 (0.36)
露脑畸形	2 (0.14)
脊柱裂	14 (1.00)
脑或脑膜膨出	16 (1.14)
总计	37 (2.63)

表 3 母体血清 AFP ≥ 2.5 MoM 胎儿遗传综合征($n=1405$)

类型	例数[例(%)]
肢体-体壁综合征(limb body wall complex, LBWC)	5 (0.36)
Meckel-Gruber 综合征	2 (0.14)
Cantrell 五联征	2 (0.14)
VATER/VATERL 联合征	2 (0.14)
总计	11(0.78)

表 4 AFP ≥ 2.5 MoM 胎儿及其附属物异常($n=1405$)

类型	例数[例(%)]
死胎	10 (0.71)
脐膨出	6 (0.43)
腹壁裂	5 (0.36)
胎儿心脏畸形	2 (0.14)
胎盘厚	12 (0.85)
羊水过少	12 (0.85)
总计	47(3.35)

3 讨论

3.1 AFP 与神经管缺陷畸形 甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)是一种肿瘤相关的胎儿特异糖蛋白,分子量约为 64 000~70 000 道尔顿,妊娠期间 AFP 主要在胎儿的肝脏和卵黄囊合成,此外胃肠道、绒毛组织也可产生 AFP。人类胚胎发育的第 6 周左右用双向扩散法即能测出 AFP,第 13 周左右达到高峰,第 16 周后 AFP 的浓度迅速下降而白蛋白浓度上升,在妊娠 30 周达最高峰,以后逐渐下降。出生时血浆中浓度为高峰期的 1% 左右,约 40mg/L,在 1 岁时接近成人水平低于 30 μ mg/L^[3]。当胎儿上皮完整无损时,少量 AFP 由胎儿肾脏通过尿液进入羊水,再经过胎盘、羊膜渗透入母体血循环。胎儿有神经管缺陷或内脏暴露畸形,因覆盖的上皮缺损,脑组织、脊髓或腹腔内脏完整性破坏外露,可使胎儿脑脊液与血浆大量渗入到羊水中,AFP 可经羊水部分进入母体血循环,导致羊水和孕妇血清中的 AFP 浓度明显升高。因此,孕中期母体血清 AFP 水平增高提示胎儿可能患有神经管缺陷或其他异常。1973 年 AFP 作为开放性神经管畸形的标志物出现,在 1985 年成为美国孕妇的产前常规检查。1977 年英国学者全面证实并从病理机制上解释了母血 AFP 的增高与胎儿先天性神经管缺陷的相关性,从而正式将血清学产前筛查应用到临床预防出生缺陷检测中^[4]。目前,AFP 已经作为筛查胎

儿开放性神经管标志物广泛用于产科临床。85% 脊柱裂及无脑儿的母体血浆 AFP 在妊娠 16~18 周可见升高。死胎、畸胎瘤等先天缺陷亦可有羊水中 AFP 增高,所以必须与临床其他检查相结合以免出现假阳性。

神经管缺陷占我国围产儿先天畸形的 20%~25%^[5]。目前,AFP 水平升高者结合超声检查是产前诊断胎儿神经管缺陷,减少出生缺陷发生的一种有效手段之一。神经管缺陷筛查 NTD 高风险者首选通过胎儿超声扫查检出神经管缺陷胎儿^[2]。一直以来,胎儿超声检查被视为首选的产前诊断方法,神经管畸形胎儿在超声检查有特异的声像图显示如“香蕉小脑征”、“柠檬头征”、颅后窝池消失等^[2]。目前,神经管畸形发生率呈明显下降趋势的主要原因是应用产前超声诊断。Chan 等^[6]报道超声检查对神经管畸形诊断的敏感性为 93.1%,其中无脑畸形为 100.0%,脊柱裂为 75.5%,脑膨出为 53.8%。高质量、详细的超声检查发现 NTD 的准确率仍高于羊水 AFP 检查^[7]。遗传咨询方面,95% 的 NTD 病例呈散发,仅 5% 的 NTD 病例有家族史。一次妊娠为 NTD 则再发风险较基础风险增高 10 倍^[8]。研究证实^[9],孕前、孕期摄入叶酸可降低神经管缺陷发病风险。美国妇产科学会推荐^[10]低风险孕妇每天叶酸摄入量为 400 μ g,高风险或既往 NTD 患儿生育史的孕妇则需每天摄入叶酸 4mg。

3.2 遗传综合征及相关遗传咨询 遗传综合征(genetic syndrome)是指若干种症状同时遗传的疾病,大多为罕见疾病。与 AFP 升高相关的遗传综合征主要有肢体-体壁综合征(limb body wall complex, LBWC)、Cantrell 五联征、Meckel-Gruber 综合征、VATER 和 VATERL 联合征等。

肢体-体壁综合征又称体蒂异常(body stalk anomaly),发生率约 1/14 000。具有广泛前侧腹部裂、明显的脊柱侧弯、肢体畸形、颜面颅脑畸形、脐带极短等多种畸形。任何腹壁缺陷畸形合并脊柱侧弯时都应考虑 LBWC 可能。目前,病因不明,该病其发病机制存在多种学说,有早期羊膜破裂学说、血管损坏学说、胚胎发育障碍学说等,目前普遍认为是在胚胎发育 4~6 周时由于出血、坏死、缺氧从而导致

腹壁闭合异常^[11]。该遗传综合征散发、致死性、预后差,与染色体异常无相关性,没有复发风险^[12-14]。

Cantrell 五联征(pentalogy of cantrell)是指脐膨出、心脏异位、下部胸骨、前膈及心包缺陷 5 处畸形,该综合征的特征性标志是脐膨出和心脏异位合并存在。病因不明,呈散发性,预后取决于腹部缺损大小、心脏畸形和合并其他畸形的严重程度。畸形较轻时,可行外科修补术。大多预后差^[15,16]。

Meckel-Gruber 综合征是一种罕见、致死性遗传综合征,呈常染色体隐性遗传。包括脑膨出、多指趾(多为轴后多指趾)、多囊肾、肾发育不良综合征,预后差,多数在新生儿期死于严重中枢神经系统缺陷或肾缺陷。致病基因定位于 17 号染色体 17q21-q24,系常染色体隐性遗传病,呈常染色体隐性遗传,携带者生育患儿的风险是 1/4^[17]。

VATER 联合征(VATER association)包括椎体血管畸形(vertebral and vascular anomalies)、肛门直肠闭锁(anal-rectal atresia)、气管食管闭锁(trachea-esophageal atresia)、肢体桡侧畸形(radial limb anomalies)。VATERL 联合征(VATERL association)还可出现以下畸形:先天性心脏畸形(congenital cardiac abnormalities)、肾脏畸形(renal abnormalities)、单脐动脉(single umbilical artery)、肢体其他畸形(limb abnormalities),以上综合征都有腹壁裂或脐膨出,预后差,病因不明,目前有报道与基因拷贝数异常相关。复发风险低,多数为散发^[18,19]。

以上遗传综合征均有脊柱裂或腹壁裂、脐膨出,导致母体血清 AFP 升高导致 NTD 高风险。以上疾病结合母体血清 AFP 升高提高了这些疾病的检出率。当然,单纯腹壁裂和脊柱裂的超声诊断相对容易,但当合并其他畸形时,应仔细扫查,牢记合并两个畸形的遗传综合征的诊断要点,做到准确诊断,提供准确遗传咨询信息,准确评估风险。

3.3 其他 死胎 10 例,考虑死胎组织溶解所致 AFP 升高。胎儿附属物因素:超声检查发现一部分 NTD 高风险者胎盘厚、面积大,其中一位孕妇 AFP 的 MoM 值达 17.9。超声检查胎盘面积大、胎盘厚,导致 AFP 水平升高。文献报道母体血清 AFP 浓度

升高与不良妊娠结局相关^[20],我们发现的羊水少、胎儿心脏畸形等与报道相符。AFP 升高原因目前认为可能是胎盘缺血-血栓形成而导致胎盘屏障的破坏,使 AFP 由胎儿向母体循环输送增多的结果^[21]。

4 结论

中孕期产筛结果 NTD 高风险者结合超声检查除可发现胎儿神经管缺陷畸形外,还可能是胎儿其他异常,如某些遗传综合征、畸形。中孕期产筛 AFP 水平增高者,胎儿超声检查应认真仔细,除脊柱、腹壁外还应该仔细对胎儿脏器进行系统筛查。遗传综合征较为罕见,临床工作中应该提高对遗传综合征的认识。单纯脊柱裂、腹壁裂、脐膨出与合并脊柱裂、腹壁裂的遗传综合征的发病原因、遗传因素、再发风险、预后不同。超声准确诊断有助于为临床遗传咨询和妊娠期管理提供准确依据。

利用孕妇血清 AFP 水平测定结合胎儿超声检查是中孕期胎儿神经管缺陷及合并脊柱裂或腹壁裂的遗传综合征产前筛查、诊断的首选方法,能为临床遗传咨询及孕期管理提供科学依据。是减少出生缺陷发生的有效手段之一。

参 考 文 献

- [1] 代礼,朱军,周光萱,等. 1996-2000 年全国神经管缺陷的动态监测[J]. 中华预防医学杂志,2002,36:402-405.
- [2] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2011:123-646.
- [3] 梁雄,朱峰,朱兰芳,等. 3195 例孕中期唐氏综合征的血清筛查和产前诊断临床分析[J]. 中国现代医学杂志,2005,15(20):3079-3084.
- [4] 吕时铭. 检验与临床诊断-妇产科学分册[M]. 北京:人民军医出版社,2007:167-168.
- [5] 王艳萍,朱军,吴艳乔,等. 1988-1992 中国神经管缺陷发生率的动态变化[J]. 中华预防医学杂志,1998,32:369-371.
- [6] Chan A, Robertson EF, Haan EA, et al. The sensitivity of ultrasound and serum alpha fetoprotein in population-based antenatal screening for neural tube defects, South Australia 1986-1991[J]. Br J Obstet Gynecol, 1995, 102(5): 370-374.
- [7] Kooper AJ, de Bruijn D, van Ravenwaaij-Arts CM, et al. Fetal

- anomaly scan potentially will replace routine AFAP assays for the detection of neural tube defects[J]. *Prenat Diagn*, 2007,27(1):29-33.
- [8] Aitken DA, Crossley JA. Neural tube defects/alpha-fetoprotein Down's syndrome screening[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1997,9(2):113-120.
- [9] Lister N. Prevention of neural tube defects; results of the medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group[J]. *Lancet*, 1991, 338:131-137.
- [10] ACOG. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003, Cervical cytology screening (replace committee opinion 152 March 1995) [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(2): 417-427.
- [11] 叶明侠、卢彦平、翟青枝. 胎儿体蒂异常的诊疗分析[J]. *中国医药导报*, 2012,9(15):180-181.
- [12] Gajzer DC, Hirzel AC, Saigal G, et al. Possible Genetic Origin of Limb-Body Wall Complex[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2015,34(4):257-270.
- [13] Luehr B, Lipsett J, Quinlivan JA. Limb-body wall complex: a case series[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2002,12(2): 132-137.
- [14] Werier MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects[J]. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol*, 2003,67(1):68-72.
- [15] Jnah AJ, Newberry DM, England A. Pentalogy of cantrell: case report with review of the literature[J]. *Adv Neonatal Care*, 2015,15(4):261-268.
- [16] Chandran S, Ari D. Pentalogy of cantrell: an extremely rare congenital anomaly[J]. *Clin Neonatol*, 2013,2(2):95-97.
- [17] Al-Belushi M, Al Ibrahim A, Ahmed M, et al. A review of Meckel-Gruber syndrome-incidence and outcome in the state of Qatar[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(12): 2013-2016.
- [18] Bloemendaal AL, Gorissen K, Prapasrivorakul S, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to imperforate anus in VATER/VACTERL association[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(3):777-778.
- [19] Choinitzki V, Zwink N, Bartels E, et al. Second study on the recurrence risk of isolated esophageal atresia with or without trachea-esophageal fistula among first-degree relatives: no evidence for increased risk of recurrence of EA/TEF or for malformations of the VATER/VACTERL association spectrum [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013, 97(12): 786-791.
- [20] Metcalfe A, Langlois S, Macfarlane J, et al. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors[J]. *Prenat Diagn*, 2014,34:172-179.
- [21] Alkazaleb F, Chaddha V, Viero S, et al. Second trimester prediction of several placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006,194:821-827.

(收稿日期:2016-12-06)

编辑:刘邓浩