

# 早孕期联合筛查标记物的临床价值

李玮璟

(暨南大学第一附属医院 胎儿医学科,广州 510630)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 A

随着医学和超声技术的进步,早孕期筛查已被国际公认为合理有效的染色体异常和早期胎儿结构异常的有效筛查方法。随着早孕期筛查技术的逐步完善,越来越多的早孕期筛查标记物被发现和广泛应用。“倒金字塔”<sup>[1]</sup>的概念被逐渐应用于临床并取得较好的临床效果。

## 1 早孕期联合筛查标记物与染色体异常

20世纪90年代初研究发现,唐氏儿早孕期颈后皮肤透明层(nuchal translucency, NT)较正常胎儿增厚,NT作为筛查唐氏有效标记(筛查率71%)被引起重视<sup>[2]</sup>。进一步研究发现21、18、13三体妊娠NT厚度分别为3 mm、4 mm、5 mm和>6 mm时,筛出率分别是以母亲年龄为指征的3倍、18倍、28倍和36倍。45,XO和三倍体筛出率分别是9倍和8倍<sup>[3]</sup>。同时研究发现唐氏综合征妊娠母亲血清HCG升高、PAPP-A降低<sup>[4-6]</sup>。1995年一项RADIUS研究<sup>[7]</sup>发现没有经过NT测量培训的人员和没有系统严格审核会导致错误结论进而导致健康胎儿被无辜引产。因此,慈善机构英国胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)经过长时间努力,逐步建立了完善可行的早孕期联合筛查(母亲血清学+母亲年龄+NT)培训体系以对这种有效的筛查方法提供支持和审核。FMF提供免费早孕期联合筛查培训课程,并对通过理论和实践操作考试人员颁发证书并开发早孕期联合筛查风险计算软件提供给筛查人员用于计算早孕期21、18、13三体风险值。筛查风险计算软件的提供使得计算染色体异常风险时可以把不同的影响因素综合加以分析并得以量化,最大的益处在于高风险人群如母亲高龄或

NT增大等单因素经过风险筛查软件的计算仍有可能回归低风险人群进而显著降低侵入性检查率或经过进一步检查而诊断为正常胎儿被保留下来,避免由于这些单因素如NT增大而被主观判定高风险终止妊娠案例的发生。经过培训的人员NT+母亲年龄筛查染色体异常筛出率为85%,假阳性5%。因此早孕期11~13<sup>+6</sup>周联合筛查即母亲年龄+胎儿NT+母亲血清学(HCG+PAPP-A),以其相对准确的筛出率(89%,假阳性率5%)<sup>[8,9]</sup>而被全世界接受并作为唐氏综合征筛查标准加以使用,而20世纪80年代广泛使用的中孕期母亲血清学筛查方法逐步转变为孕妇错失早孕期联合筛查后的补充。随后,鼻骨缺如、三尖瓣反流、脐静脉导管血流阻力等超声标记物因其对染色体异常筛查特异性也被用于早孕期联合筛查以提高三体的筛出率,其对唐氏筛查特异性分别为57.1%、65.1%和66.4%<sup>[10-12]</sup>。这些标记物与联合筛查结合把唐氏综合征筛出率提高到93.8%,假阳性率4.84%<sup>[13]</sup>。最近更有研究表明<sup>[14,15]</sup>,NT是筛查21、18、13三体和45,XO最敏感的标记物,而NB和TR是三倍体筛查最特异性的标记物但敏感性不高。如果不考虑母亲血清学因素影响,NT+TR是最敏感的三倍体双连超声标记物(78.57%)。丹麦全国范围一项研究<sup>[16]</sup>表明,应用FMF指定的早孕期风险筛查软件Astraia对357 675次妊娠进行8~13<sup>+6</sup>周早孕期联合筛查并计算风险,发现NT+PAPP-A可以筛出更多比较少见的染色体三体异常和染色体嵌合体异常,如9、8三体。这项研究证明早孕期联合筛查方法可以提前至妊娠8周,进而可以检出更多即将流产的染色体三体异常胎儿。这对于那些不明原因流产病例病因的检查无疑是一大进步<sup>[16,17]</sup>。

## 2 早孕期联合筛查标记物与多胎妊娠

过去 30 年生育年龄提高和辅助生育技术广泛应用直接导致染色体异常、高风险多胎妊娠数量增加。与单胎妊娠相比,多胎妊娠产前诊断相对困难。首先,中孕期母亲血清学筛查方法不适用于多胎妊娠<sup>[18]</sup>;其次,侵入性产前诊断结果有时不确定或者导致流产风险增高;第三,双胎之一生长发育异常导致后续管理和治疗困难增加,比如减胎。众所周知,双胎妊娠 16 周后减胎风险明显高于 16 周前<sup>[19]</sup>。因此,早孕期联合筛查成为最适用的多胎妊娠产前染色体异常甚至是结构异常的主要方法,同时应用 FMF 提供的风险计算软件可分别计算每个胎儿风险值,如果风险高于 1/50,则应进行绒毛穿刺确定核型,否则可以等待至 16 周后进行羊水穿刺明确核型<sup>[20]</sup>。随着对复杂双胎妊娠研究<sup>[21-23]</sup>深入,单绒毛膜双胎 NT 差异 $>0.6$  mm、头臀径长度差别 $>10$  mm 以及 DVPIV 差别成为预测双胎输血综合征和选择性宫内生长受限的敏感有效的超声软指标。

## 3 早孕期联合筛查标记物与胎儿结构畸形

NT 增大与胎儿心脏畸形密切相关理论早在 1999 年就被研究证实<sup>[24]</sup>。随着早孕期扫描培训规范化和审核标准严格化和程序化,经过培训的人员对早孕期心脏扫描成功率逐步提高,早孕期心脏畸形筛查率也逐步提高<sup>[25]</sup>,如果以 NT、DV 和 TR 为胎儿心脏畸形标记物,当 NT 超过 3.5 mm 或 DV a 波倒置或 TR 时,心脏畸形检出率分别是 42.9%、39.2%和 28.6%。约 64.3%心脏畸形病例存在三项标记物中任意一项以上,提示 3 项标记物筛查先天性心脏病有很高的敏感性和特异性<sup>[25,26]</sup>。除 NT、TR、DV 等心脏畸形标记物外,早孕期观察胎儿鼻后三角(retronasal triangle, RNT)可以筛查胎儿腭裂<sup>[27]</sup>,RNT 筛查胎儿腭裂敏感性为 87.5%,特异性 99.9%。早孕期胎儿颅内透明层(intracranial translucency, IT)筛查可以提高开放性脊柱裂筛查率<sup>[28]</sup>。一项包含 16 164 例胎儿数据研究表明,早孕期以 IT 为标记物筛查开放性脊柱裂检出率为 100%<sup>[29]</sup>。其他以 NT 增大等超声标记物对早孕期

胎儿结构畸形筛查研究也在不断揭示早孕期联合筛查的重要性。如 NT 值大于 95 百分点时,先天性脑积水、肺发育不良、小肠狭窄或闭锁、软骨发育不良以及膈疝发生率增加 3 倍以上<sup>[30]</sup>。系列研究表明,以 NT 为主的早孕期超声标记物筛查不仅是染色体异常筛查重要和主要手段,也是胎儿结构异常筛查重要标记物,同时早孕期诊断胎儿结构异常有助于发现染色体结构异常<sup>[31]</sup>。一项对过去 10 年发表的与早孕期胎儿畸形筛查相关的 1203 篇文章回顾性综合分析研究总结<sup>[32]</sup>发现 78 002 次早孕期筛查,957 例胎儿畸形早孕期诊断 472 例,诊断率 51%。检出率最高为颈部异常 92%,肢体、面部和泌尿生殖道畸形检出率最低(34%),心脏畸形检出率为 53%。多发畸形检出率(60%)特异性高于单发畸形检出率(40%),阴道和腹部超声联合检查优于单纯经腹或经阴道检查,高危人群检出率明显高于正常人群。

综上所述,NT 等早孕期联合筛查标记物是染色体异常、胎儿结构异常、基因综合征以及流产和胎死宫内高风险的主要标记物。发现这些标记物后,孕妇应被转送至胎儿医学专科并应用风险评估软件进行详细风险评估和咨询,进行进一步关于核型和微阵列 aCGH 检测,进行详细的针对胎儿心脏和与标记物相关的结构异常的早孕期和中孕期筛查。对于后续检查未发现异常的标记物阳性的胎儿预后是非常乐观的<sup>[33]</sup>。但是尽管随着早孕期标记物逐渐被认识和超声机器分辨率提高,超过 50%的胎儿畸形可以在 14 周前诊断。但早孕期筛查胎儿结构假阳性率较高(3%~4%)<sup>[34]</sup>,尤其对于心脏畸形胎儿,应在 15 周后进行复查。同时应告知孕妇胎儿结构异常可能继续加重但也可能随着妊娠而出现改善。因此,无论高危还是低危孕妇,都应进行规范的早孕期联合筛查和详细的胎儿结构扫描,尤其对于肥胖妇女,中孕期或多胎妊娠时难以清楚观察胎儿,而早孕期经腹和经阴道联合检查是观察此类孕妇胎儿结构的最佳时期和方法。

## 参考文献

[1] Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care [J].

- Fetal Diagn Ther, 2011, 29: 183-196.
- [2] Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. Br Med J, 1992, 304:867-869.
- [3] Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, et al. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetus with increased nuchal translucency[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995, 5:15-19.
- [4] Wald N, Stone R, Cuckle H, et al. First-trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein 14 in Down's syndrome [J]. Br Med J, 1992, 305: 28-36.
- [5] Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, et al. First-trimester biochemical screening for fetal chromosomal abnormalities and neural tube defects[J]. Prenat Diagn, 1993, 13: 681-689.
- [6] Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, et al. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy [J]. Br J Obstet Gynecol, 1995, 102: 127-132.
- [7] Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995, 6: 330-333.
- [8] Spencer K, Souter V, Tul N, et al. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 13:231-237.
- [9] Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome [J]. Prenat Diagn, 1997, 17:821-829.
- [10] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22:31-35.
- [11] Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, et al. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 +6-week scan [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26: 22-27.
- [12] Maiz N, Valencia C, Kagan KO, et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33:512-517.
- [13] Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free beta-hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 39:528-524.
- [14] Chanprapaph P, Dulyakasem C, Phattanchindakun B. Sensitivity of multiple first trimester sonomarkers in fetal aneuploidy detection [J]. J Perinat Med, 2015, 43(3): 359-365.
- [15] 李玮璟、闫瑞玲、张永良,等. 妊娠早期超声多指标筛查胎儿染色体异常的临床价值[J]. 中华围产医学杂志. 2013, 2(16):82-85.
- [16] Tørring N, Petersen OB, Becher N, et al. Danish Clinical Genetics Study Group. First trimester screening for other trisomies than trisomy 21, 18, and 13[J]. Prenat Diagn, 2015, [Epub ahead of print].
- [17] 史珊珊、查庆兵、潘观玉,等. 间期核荧光原位杂交在稽留流产病因诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志. 2013, 21(8):40-42.
- [18] Snijders RJM, Jonson S, Sebire NJ, et al. First-trimester ultrasound screening for chromosomal Defects [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996, 7: 216-226.
- [19] Evans ML, Goldberg JD, Dommergues M, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 171: 90-94.
- [20] Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, et al. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency thickness[J]. Br J Obstet Gynecol, 1996, 103(9):887-890.
- [21] Lewi L, Lewi P, Diemert A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199:493.e1-7.
- [22] Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29(5):527-532.
- [23] Maiz N, Nicolaides KH. Ductus Venosus in the First Trimester: Contribution to Screening of Chromosomal, Cardiac Defects and Monochorionic Twin Complications [J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 28:65-71.
- [24] Hyett J, PerduM, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study [J]. BMJ, 1999, 318: 81-85.
- [25] 向静文、李玮璟、闫瑞玲,等. 早孕期超声筛查胎儿心脏畸形临床价值的探讨. 中华围产医学杂志. 2015. [Epub ahead of print]

- [26] Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? [J]. Prenat Diagn, 2014,34(13):1235-1245.
- [27] Li WJ, Wang XQ, Yan RL, et al. Clinical Significance of First-Trimester Screening of the Retronasal Triangle for Identification of Primary Cleft Palate. Fetal Diagn Ther, 2015 Jan 22. [Epub ahead of print]
- [28] Chaoui R, Benoit B, Heling KS, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 38(6):722-726.
- [29] Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, et al. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening-Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study[J]. Ultraschall Med, 2015 Apr 14. [Epub ahead of print]
- [30] Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(6):675. e1-19.
- [31] 潘观玉,史珊珊,查庆兵,等. 孕妇早孕期超声联合筛查联合绒毛染色体核型分析的临床应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014,12:55-58.
- [32] Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review [J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6): 1160-1167.
- [33] Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014, 28(3):355-366.
- [34] Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2015, 27(2):143-150.

(收稿日期:2015-04-12)

编辑:孙琦

· 视频导读 ·

## Voluson Family

GE



GE 医疗集团通过提供革新性的医疗技术和服 务, 开创医疗护理的新时代。我们在医学成像、信息技术、医疗诊断、患者监护系统、药物研发、生物制药技术、卓越运营和整体运营解决方案等领域拥有广泛的专业技 术, 能够帮助客户以更低的成本为全世界更多的人提供 更优质的服务。此外, 我们还和医疗行业领袖一道, 正 努力通过全球政策, 打造成功的、可持续的医疗体系。

Voluson 系列超声产品是 GE 公司享誉全球的专业用于妇产科领域的超声诊断仪。Voluson 来源于 voluson sonography, 是容积超声的开创者, 目前的产品包括最高端的专家系列 E10、E8 和 E6, 中高端系列 S8 和 S6, 及中低端的 P8。超声在妇产科领域的应用, 贯穿了从不孕不育至产后及中老年女性的整个时期, 是对女性关爱的整体解决方案。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.02.003