

二联血清标记物用于产前筛查的效果分析

张莉 冯光 储穆庭 宋奉侠 孙文芝 杨晓军

(沈阳市妇女儿童保健中心 遗传室, 辽宁 沈阳 110032)

【摘要】 目的 探讨孕妇孕中期二联血清标记物用于产前筛查时,对唐氏综合征、18-三体、神经管畸形等出生缺陷疾病检出的实际应用意义。**方法** 应用时间分辨荧光免疫分析技术对孕中期(15~20⁺6周)35岁以下妇女进行二联血清标记物(AFP、free-βHCG)检测,2T-risk软件计算风险值。对于高危孕妇进行产前诊断。**结果** 共筛查109 703例孕妇,其中唐氏综合征高危孕妇4 725人,阳性率为4.31%(4 725/109 703),18-三体高危588人,阳性率0.54%(588/109 703),神经管畸形高危861人,阳性率0.78%(861/109 703)。接受羊膜腔穿刺术的高危孕妇1 952人,发现染色体异常59人,异常检出率为3.02%(59/1 952)。**结论** 利用孕妇二项血清标记物进行孕中期产前筛查可有效检出唐氏综合征等染色体异常疾病及其它部分先天性疾病,是预防和降低出生缺陷的有效手段。

【关键词】 唐氏综合征;18-三体综合征;神经管畸形;出生缺陷

Effect of Second Trimester Prenatal Screening Using Two Serum Markers

Zhang Li, Feng Guang, Chu Mu-ting, Song Feng-xia, Sun Wen-zhi, Yang Xiao-jun

(Genetics Lab, Shengyang Women and Children Health Care Centre, Liaoning, Shenyang 110032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the significance of second trimester prenatal screening on detecting birth defects including Down's Syndrome, 18-trisomy and nervous tube defects. **Methods** Applicate time-resolved fluorescence immunoassy to detect two serum markes (AFP and free-β HCG) in second trimester women(15-20⁺6 w), whose ages are ≤35 years. Applicate 2T-risk soft ware to calculate risk. Prenatal diagnose high-risk pregnant women. **Results** There are 4 725 cases of Down's Syndrome high-risk ones, 588 cases of 18-trisomy high-risk ones and 861cases of nervous tube defects high-risk ones in total screening 109 703 pregnant women, which had positive rate 4.31% (4725/109 703), 0.54% (588/109 703), 0.78% (861/109 703) respectively. We found 59 cases fetal chromosome abnormalities within 1952 women who received prenatal diagnosis of amniotic fluid, which had detecting rate 3.02% (59/1952). **Conclusion** Second trimester prenatal screening by detecting AFP and HCG can predicting chromosome abnormalities and some other birth defects effectively, so it is important and effective way to prevent and decrease birth defects.

【Key words】 Down's Syndrome; 18-trisomy; nerve tube defects; birth defects

随着优生优育、提高人口素质观念的日益深入,产前诊断技术得到广泛应用,而此项技术多为采用侵入性手段进行取材,如羊膜腔穿刺术对母亲和胎儿的危险性约为1/200~1/1 000^[1]。为了缩小羊膜腔穿刺术范围,减少其盲目性,以便更有效更有针对性地控制出生缺陷是我们开展经济、方便、无创伤的

群体筛查的目的。

1 对象和方法

1.1 对象 2004~2009年沈阳市孕中期(15~20⁺6周)≤35岁(16.4~35岁,平均年龄27.3岁),体重31~154 kg(平均59.69 kg)的孕妇。

1.2 方法

1.2.1 空腹采集孕妇 2ml 非抗凝静脉血,应用时间分辨免疫荧光分析系统(美国 PE 公司, AutoDELFIA1235)测定 AFP 和 free-βHCG,利用 2T-risk 风险软件计算孕妇怀有 21-三体、18-三体、神经管畸形胎儿的风险值。21-三体以 1/270 为截断值,大于 1/270 为高风险,小于 1/270 为低风险;18-三体以 1/350 为截断值;神经管畸形(NTD)以 AFP≥2.5MoM 为高风险。

1.2.2 对孕妇进行咨询,在知情选择的前提下,对自愿接受羊膜腔穿刺术的 21-三体及 18-三体高危孕妇抽取羊水进行羊水细胞培养和染色体核型分析;对神经管畸形高危孕妇建议其进行超声监测。

1.2.3 通过本院三级网对参加唐氏综合征筛查的孕妇进行随访,转归结果记入电子档案。

2 结 果

2.1 2004~2009 年本院共进行孕中期妇女唐氏综合征产前筛查 109 703 例,筛查出 21-三体高危 4 725 例,阳性率为 4.31%(4 725/109 703);18-三体高危 588 例,阳性率 0.54%(588/109 703);神经管畸形(NTD)高危 861 例,阳性率 0.78%(861/109 703),见表 1。接受我室羊水产前诊断 1 952 例,占 36.74%[1 952/(4 725+588)]。

2.2 在 1 952 例接受羊膜腔穿刺术进行产前诊断的孕妇中,共诊断出包括 21-三体、18-三体在内的各种染色体异常 59 例,其中包括 21-三体 13 例、18-三体 6 例,发生率 3.02%(59/1 952);NTD 高危中发生 34 例,发生率 3.95%(34/861)。

2.3 在 21-三体高危人群中发生 21-三体 14 例,低危人群中发生 21-三体 9 例,本中心实施二联血清标记物进行唐氏综合征产前筛查的效率为 60.87%(14/23);18-三体高危中发生 18-三体 11 例,低危人群中无此病发生,筛查效率为 100%;NTD 高危中发生 NTD 34 例,低危中发生 8 例,筛查效率为 80.95%(34/42),见表 2。

2.4 在所有 6 174(4 725+588+861)例高危人群中除来本院行羊水诊断发现 59 例染色体异常外,通过超声、随访、产后实验室检查等其它手段发现的染

色体异常、脑积水、腹壁裂、先心病、流产、死胎、死产等各种不良妊娠结局还有 128 例,发生率 3.02%(59+128)/(4 725+588+861),103 529 例低危人群中发生各种不良妊娠结局 238 例发生率 0.23%(238/103 529),两组比较有非常显著性差异($P < 0.001$),见表 3。

表 1 产前筛查总体情况

	高危(例)	低危(例)	总计(例)	筛查阳性率(%)
21-三体	4 725	104 978		4.31
18-三体	588	109 115	109 703	0.54
NTD	861	108 842		0.78
总计	6 174	103 529		5.63

表 2 本实验室筛查效率

	高危(例)		低危(例)	筛查效率(%)
	本室诊断	随访		
21-三体	13	1	9	60.87
非 21-三体		4711	104 969	
18-三体	6	5	0	100
NTD		34	8	80.95

注:假阳性率=4711/(4711+104969)=4.30%

表 3 两种筛查结果的孕妇妊娠结局

	正常结局(例)	不良妊娠结局(例)	总人数(例)	不良发生率(%)
高危孕妇	5 987	187	6 174	3.02
低危孕妇	103 291	238	103 529	0.23
总数	109 278	425	109 703	0.39

注:高危孕妇组与地位孕妇组的不良妊娠结局发生率比较, $P < 0.001$

3 讨 论

本实验室应用全自动时间分辨荧光免疫读数仪和 Wallac 提供的 2T-risk 风险评估软件,采用二联血清标记物的方法进行唐氏综合征产前筛查 109 703 例。结果显示:在所有筛查高风险人群中发生各种不良妊娠结局的比例明显高于低危人群中的发生比例, $P < 0.001$,统计学意义显著,这一点已被国内外的一些文献多次提到^[2]。高危孕妇中接受羊膜腔穿刺术抽取羊水进行羊水细胞染色体核型分析的高危孕妇共有 1 952 例,除检出 21-三体 13 例及 18-三体 6 例外,还有其它各类染色体异常 40 例,包括染色体倒位、易位、缺失、染色体数目异常等等,这些异常的发生率为 3.02%,明显高于活产新生儿染

染色体病发生率 0.625%^[3]。这可能是由于胎儿的异常情况影响到胎盘功能,从而影响孕妇血清生化指标异常,最终这些孕妇被筛查为高危孕妇,继而接受产前诊断。对于易位、倒位以及染色体多态性尽量要求胎儿父母做进一步的染色体核型检查,有助于对胎儿进行明确诊断。另外,本文采用二联孕妇血清生化标记物进行唐氏综合征产前筛查的风险截断值为 1/270,此时本院的筛查效率为 60.87%,假阳性率为 4.30%,这与一些相关文献中提到的数据相符^[4,5]。对于 18-三体,根据笔者的随访结果未发现有漏筛现象发生,说明这项工作对于 18-三体的筛查效率还是非常高的。按笔者的统计数据,无论是 21-三体还是 18-三体,它们的发生率[21-三体为 0.2‰(23/109 703),18-三体为 0.08‰(9/109 703)]均较低,低于文献报道的群体发生率^[6]。分析原因:一是本院的统计数据不包含高龄孕妇;二是随访不及时或部分患儿较早夭折,随访不到相关信息。

NTD 的筛查效率为 80.95%,与文献报道相似^[1],可以说对孕妇进行 AFP 检测用以筛查 NTD 经济、高效。孕妇甲胎蛋白一般在妊娠 12~14 周时开始上升,在 28~32 周时达到最高峰并相对稳定,但生产完毕后甲胎蛋白测定值可逐渐恢复正常。胚胎发育的 24~28 天神经管关闭,此时由于某些因素的影响使神经管关闭受阻,可形成 NTD。当胎儿出现脊柱裂、神经管缺损、无脑等情况时,由于胎儿神经管闭合不佳,胎儿皮肤不完整,血浆甲胎蛋白可由能自由开放的神经管进入到羊水中,从而导致孕妇的甲胎蛋白严重升高,特别是胎儿出现先天性开放性神经管畸形时,孕妇 10~16 周的血清甲胎蛋白含量就可比正常值高出 10 倍左右。对于 NTD 高危孕妇,要定期进行超声监测。

本文统计结果显示:产前筛查高危孕妇组异常的发生率明显高于低危组,这包括了各种出生缺陷、妊高征、胎儿宫内生长受限、流产、死胎、死产及其它。这也与其它文献报道类似^[2]。分析原因:胎儿

发育与胎盘功能互为影响,以致影响到各种孕期激素等生物物质的产生和分泌,而这些生物物质正是产前筛查中所采用的指标,它们的异常导致筛查结果异常。

国内近十几年来开展的利用孕妇血清生化指标进行产前筛查及诊断这一优生优育项目普及迅速。这项筛查技术创伤小、经济、方便、易于接受。伴随筛查技术的普及,羊水细胞培养及其染色体核型分析技术亦逐渐被认同,它不但可以检出 21-三体 and 18-三体等所筛查出的目标染色体病,还可同时检出其他各种不常见的染色体异常。由此可见本中心根据沈阳地区具体情况采用二联血清标记物在孕妇中开展唐氏综合征产前筛查并对高危孕妇进行羊水细胞染色体核型检查及超声监测,不仅可以排除唐氏综合征、神经管畸形,还可避免其它先天异常疾病的出生,这对于减少病残儿的出生,保障优生优育国策具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 朱俊真,张宁,彭彦辉. 产前诊断学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2005. 267-269.
- [2] 王丹,刘丽,宋朝晖,等. 3657 例孕中期唐氏筛查及产前诊断的临床价值分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2010,2(3): 17-19.
- [3] 周云主编. 遗传与优生手册[M]. 沈阳:辽宁大学出版社,1986. 129-133.
- [4] 银益飞,珠宝生,苏洁,等. 中孕期唐氏综合征三联筛查与二联筛查的筛查效率[J]. 中国妇幼保健,2009,24:3130-3133.
- [5] 边旭明,刘俊涛,戚庆炜,等. 对孕中期妇女血清学二联指标筛查胎儿唐氏综合征的多中心前瞻性研究[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(11):805-809.
- [6] 陈竺. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005. 71-75.

编辑:邹刚

(收稿日期:2011-06-23)