

# 我国产前诊断学科建设的现状与展望

翁炳焯<sup>1</sup> 黄荷凤<sup>1</sup> 贺晶<sup>1\*</sup> 林俊<sup>1</sup> 王建莉<sup>2\*</sup>

(1. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 300006;

2. 浙江大学医学院免疫系, 浙江 杭州 310031)

【中图分类号】 R-1      【文献标识码】 A

为了促进产前诊断学科的建设和发展,降低出生缺陷,提高人口素质,我国于1994年公布了《中华人民共和国母婴保健法》,2001年颁布了《中华人民共和国母婴保健法实施办法》,2002年卫生部制定了《产前诊断技术管理办法》,并先后成立了各省、市产前诊断中心,开展了常规产前诊断工作,取得了显著成绩。但国内产前筛查和诊断起步较晚,在很多方面还需要改进和健全<sup>[1-3]</sup>。本文主要从我国产前诊断的学科建设和工作实际出发,对国内产前诊断的近况,特别是在近年文献鲜有报道或易于忽略的问题提出见解。

## 1 产前诊断学科现状

1.1 缺乏独立的技术机构和专业学科 产前诊断是近年来提出并开展起来的医学诊断技术,在国内还没有专门的产前诊断医院或研究所之类的独立的产前诊断技术机构,现今由专业相近或相关的医院承接,孕妇需与其他病员在同一就诊环境中就诊,医院的设施也不可能按产前诊断一站式服务的特定要求进行布局,仅就就诊条件而言就存在不合理之处。此外,目前在学生教学中还没有产前诊断的专业学科,产前诊断技术人员难以接受正规化、系统性的专业培训,产前诊断工作也难以由专职的技术人员担任。

1.2 筛查的方法滞后 目前国内产前筛查方法不一致,仅有少数单位开始做早孕筛查,一般单位通过

中孕期母血中 AFP、Free-HCG 含量,即所谓二联筛查来估算三体疾病和神经管缺陷发生的风险度,虽然对胎儿无创伤性,但假阳性和假阴性率较高,神经管缺陷的检出率为 85%~90%,但漏检率为 10%~15%,而 21 三体 and 18 三体综合症的检出率仅为 60%~70%、漏检率为 30%~40%。一般产前筛查高风险孕妇的阳性率占整个筛查人群的 5%~10%,其中真正异常的胎儿占高风险孕妇的 1.0%~1.4%,如 21-三体综合症的假阴性率为 0.05%(群体总体发病率为 0.1%~0.15%),而其假阳性率为 99%,如此大的假阳性率需要引起高度重视,长久下去,会影响广大孕妇对产前筛查和诊断的接受度和信任度。

1.3 产前诊断方法滞后,难以满足社会需求 目前产前诊断的主要项目是羊水细胞培养做染色体核型分析,用以诊断 21 三体综合征、18 三体综合征等重大出生缺陷,其准确性高,是染色体病产前诊断的金标准,但是工作效率很低,每个较熟练的技术人员每个工作日仅能完成数例染色体核型分析,致使有些地区出现产前筛查结果高风险后难以顺利进行产前诊断,羊水细胞培养作染色体核型分析已成为临床工作的瓶颈。而事实上,基因诊断(PCR)、出生缺陷蛋白质组(生物标志物)分析方法、荧光原位杂交(FISH)、母体外周血胎儿有核红细胞及游离 DNA 检查、孕早期绒毛染色体检查等方法也较为成熟,但均未用于常规产前诊断。另外,国内更缺少基因病的产前诊断实验室。较为广泛应用的影像学检查也仅用于神经管、颜面部、肢体和内脏严重畸形的重大结构异常的产前诊断,尚未应用于三体疾病的产前诊断。

基金项目:浙江省科技厅公益技术研究社会发展项目(编号:2012C33SA870003)“染色体缺陷产前诊断关键技术的改良研究”;浙江省科技厅重大科技专项社会发展项目(编号:2007C13001)“优化产前筛查和产前诊断网络化管理”

\* 通讯作者:贺晶, E-mail: hej@zju.edu.cn;

王建莉, E-mail: jlwang@zju.edu.cn

1.4 孕妇思想负担重,对产前筛查或诊断结果存在一定比例误处理现象。国内大多数医院产前诊断的流程是从孕18周左右开始做产前筛查,高风险者则会在孕22~24周做羊水穿刺产前诊断,预约不到羊水穿刺检查者,在孕24~28周左右做脐血穿刺检查,然后在2~3周后才能拿到诊断报告,在这近2个月的产前筛查和诊断过程中,孕妇及其家属思想负担很重,常有孕妇表现出焦虑、不安、猜疑等负面情绪,这是孕妇缺乏产前诊断方面的科普教育、产前诊断方法不够快速的结果。更由于部分地区缺乏产前诊断专科咨询医师,对产前筛查结果高风险及低风险的真实意义不明,未做进一步确诊;更有孕妇得到平衡易位或多态性变化的报告单后,误以为染色体异常,显得非常紧张,在未找专科医师咨询的情况下,就仓促地盲目要求终止妊娠。

1.5 产前诊断质量控制有待于进一步完善或建立常规产前筛查的质量控制已较为完善,已有质控物并开展了室内质控和室间质评。而常规染色体病产前诊断方法目前还没有质控物,虽然有文献报道要重视产前诊断的质量控制<sup>[4,5]</sup>,但至今还没有成功地研发出质控物,建立室间质评网络并开展室间质评,特别是基层产前诊断技术人员,因缺少经验易误诊疑难、罕见的染色体核型。

## 2 学科建设及发展趋势的设想

2.1 筹建独立的产前诊断机构或某医院分院形式的产前诊断医院。可设置出生缺陷研究实验室、出生缺陷临床实验室、影像学诊断中心、胎儿镜检查室、检验科(临检、生化、免疫、微生物、内分泌等检验)、新生儿疾病筛查室、新生儿听视实验室、围产儿病理实验室,开设胎儿医学门诊、遗传咨询门诊、孕前咨询门诊等与产前诊断相配套的临床科室;以及产前诊断质量控制需要的质量控制中心、出生缺陷基础平台、出生缺陷监测管理中心、产前诊断网络管理中心及孕妇、医生教育中心。以集中资源优势,精细分工,定点承接产前诊断的临床、教学、科研、技术指导及管理工作,为提供优质、全流程的产前诊断服务,更加系统、规范地培训产前诊断技术人员,承担大型的出生缺陷科研项目奠定基础。

2.2 开设独立的产前诊断学课程。产前诊断技术涉及多学科交叉,需要特殊的技术培训,应在医学院校中开设产前诊断学专业课程,组织专家编写产前诊断系统教材,包括产前诊断医学基础理论、专业理论、实验和科研技能理论、伦理学、孕妇心理学、医患沟通学、产前诊断行政法规等,从源头开始定向、系统地培养产前诊断专业技术和管理人才,如临床遗传学医师、细胞和分子遗传学技师等,影像学诊断医师,并从事专职的产前诊断的临床、教学、科研和管理工作。

2.3 加强出生缺陷(研究)实验室的建设。实验室包括产前筛查、细胞遗传学、分子遗传学、基因诊断(PCR)、蛋白质组分析中心,依托于产前诊断医院或其他主管单位。在做好出生缺陷产前诊断性工作的同时,对照重点实验室评审标准进行改进,重点做好出生缺陷的研究工作,主要是从分子或细胞遗传学、分子生物学、蛋白质组学、免疫学、流行病学、环境卫生学的角度,研究出生缺陷的发生机制、筛查方法、诊断方法、筛查和诊断方法的质控物及其质控方法,具体是:

2.3.1 发现出生缺陷相关基因,出生缺陷的干预或基因治疗方法。

2.3.2 建立出生缺陷研究的基础平台或出生缺陷资源保存中心,诸如出生缺陷永生细胞库、基因库、文库等,以便收集各类出生缺陷的淋巴细胞、绒毛细胞、死胎组织、胎儿脱落细胞、血样等建成细胞株或文库后作为科研资源永久保存,为寻找出生缺陷基因、功能基因、诊断用的生物标志物以及为进一步作出出生缺陷基因工程、基因干预或治疗等研究奠定基础。

2.3.3 考虑从蛋白质组学的角度寻找出生缺陷特有生物标志物或规律性变化的蛋白质组份,研发原创性的产前诊断或筛查方法并用于实验诊断。

2.3.4 收集疑难、罕见、易误诊的染色体异常核型细胞,建立细胞株,制备染色体分析室间质评物。

2.3.5 回顾性调查重大出生缺陷的病因,开展新生儿脐血染色体病筛查,承接与病残儿鉴定相关的染色体病诊断工作。

2.3.6 开展对不良妊娠结局的胎儿组织,包括绒

毛、死胎组织、胎体组织的染色体、基因组、蛋白质组、抗体及激素等的检查,回顾性调查其孕前和孕期暴露于主要危险与重大出生缺陷的病因关联,以提出切合实际的干预手段。

2.4 重视产前诊断报告后续的质量控制 临床实验室的质量控制应包括实验前、中、后3个环节<sup>[7]</sup>。在产前诊断或筛查中,尤其是羊水细胞染色体分析等,其工作职责或质量控制目前就是延伸到发出诊断报告为止。需建立产前诊断质评网络,开展定期室间质评或考核,如染色体分析的室间质评,其简易的方法是收集各单位疑难、罕见的染色体核型图像,建立染色体异常图像数据库,从中选择图像,通过质评网络,定期发送到参评实验室,统计各参评单位反馈的结果,综合评价其成绩。定期集中各参评单位人员,分析讨论质评中的错报,从而增加各参评单位人员对疑难、罕见病例的见识和经验。此外,尚有文献报道收集疑难、罕见染色体病例的淋巴细胞,建成质控细胞株后用于染色体核型分析的室间质评或考核<sup>[8]</sup>。

2.5 优化服务流程,提高产前诊断就诊率 由于常规产前诊断方法效率很低,致使较多的高风险孕妇难以得到顺利就诊。为了较好地解决这一问题,还应考虑以下几点:

2.5.1 普及产前筛查和诊断常识 建立可供查阅的官方产前诊断网,发放产前诊断基本知识手册,使不同教育背景的夫妇都有所了解,让其知道进行产前筛查或诊断的合适孕周、适应征,检查前如何准备、所需费用、地点、风险度、判断结果的常识,找什么科或医师咨询、联系电话等。

2.5.2 提高各产前诊断中心工作量预测能力 各中心必须根据往年的就诊人数及相关资料,较准确地估计本地区本年度、各季度,甚至本月及接下来的几个月内就诊人次,在获取较准确的信息后,做到有计划地预先安排工作,如工作人员增减、就诊孕妇的分流、诊断方法的改进、设备的添置等。

2.5.3 集中产前诊断服务项目 目前的产前诊断工作基本上是按户口地或居住地就近定位于各区域的医疗单位,因就诊者较为分散以及考虑到实验诊断的成本等原因,就只能开展常规的产前诊断项目,

较难开展诸如血友病、DMD、X染色体连锁、鱼鳞病、脆性X综合征、性畸形、无精子症相关基因缺失诊断、 $\beta$ 、 $\alpha$ 地中海贫血、脊髓性肌萎缩、猫叫综合征、软骨发育不全、结节性硬化症等少见病例的产前诊断项目。因此建议成立少见病例的远程会诊系统,全国范围划分若干区域,给此类病人又有诊断机会,又不至于路途遥远盲目就诊。

2.5.4 优选产前诊断方法,提高工作效率 目前的产前诊断方法还难以实现高通量,所以工作效率较低,远不能满足社会需求。为此,对于几种已公认的可用于产前诊断的方法且其他优缺点类似者,就应选用效率更高的方法,同时应对某些方法进行改良,例如在绒毛组织培养染色体制备中,经典的方法是剪碎绒毛组织并经胶原酶或胰酶消化成单个细胞后,在酶消化过程中,要控制好消化时间,并作多次离心、去上清液以清洗细胞,操作过程费时,消化过度使细胞失活,易污染,但如果省略酶消化过程,取自然下沉中已剪得更碎的单个细胞培养,不但成倍地提高工作效率,成倍地降低成本,还可减少操作污染、避免消化不当等,从而提高细胞培养成功率。

2.5.5 把好有创产前诊断指征关,合理使用产前诊断资源 虽然羊水、绒毛、脐血染色体核型分析是三体综合征等产前诊断的金标准,但因其是有创诊断,可引起约0.5%~1%的胎儿流产,只适用于高风险孕妇。国内大多数单位选用中孕期二联法的产筛方案<sup>[9]</sup>,其高风险的假阳性率当然很高。因此首先是要提高产前筛查的准确性,减少假阳性。建议采用早孕期血清学筛查(B-HCG+PAPP-A)+胎儿颈项透明层厚度联合中孕常规筛查<sup>[10]</sup>,笔者单位已部分开展早孕项目,已初见较好的结果,等时机成熟后提出早中孕联合筛查或酌情筛查。另外国内已有研究表明可以超声检查染色体异常软指标来预测中孕期21三体综合征,敏感度达69.23%,特异度达93.36%,假阳性率为6.74%<sup>[11]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] 迟洪滨,程利南.早期产前筛查和诊断的现状与进展[J].中华医学杂志,2005,85(39):2798-2801.  
[2] 段涛.产前诊断面临的问题与挑战[J].中国实用妇产科杂志,

- 2008,24(2):81-83.
- [3] 王斌. 中国大陆产前诊断的现状和前景[J]. 北京大学学报(医学版), 2006,38(1):14-16.
- [4] Sikkema-Raddatz B, Suijkerbuijk R, Bouman K, et al. Quality aspects of prenatal cytogenetic diagnosis: Determining the effect of various factors involved in handling amniotic fluid and chorionic villus material for cytogenetic diagnosis[J]. Prenat Diagn, 2006,26(9):791-800.
- [5] 胡文胜, 贺晶, 林俊, 等. 疑难病例会诊在产前诊断中的应用[J]. 中华医院管理杂志, 2005,21(7):462-463.
- [6] 翁炳焕, 任宇珂, 吕时铭, 等. 产前诊断中染色体核型分析的质量控制[J]. 中华医院管理杂志, 2008,24(3):202-203.
- [7] 楼慧萍. 谈检验科的全面质量管理[J]. 中华医院管理杂志, 2003,19(5):276-278.
- [8] 翁炳焕, 蔡剑平, 王绪敏, 等. 染色体异常核型淋巴细胞建系及其在染色体分析室间质评中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2007,24(6):689-691.
- [9] 边旭明. 我国产前诊断的现状与展望[J]. 现代妇产科进展, 2006,15(2):81-91.
- [10] Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, et al. Genetia song raphy after first-trimester. Down syndrome screening[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29:666-670.
- [11] 任芸芸, 李笑天, 严英榴, 等. 中孕期超声筛查胎儿染色体异常软指标的临床价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(1):41-43.

编辑:孟梦

(收稿日期:2011-11-27)

## 读者·作者·编者

### 本刊对于稿件规范用语的要求

1. 摘要:论著性文章需附中、英文摘要,均为500字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论4部分,各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

2. 关键词:论著需分别在中、英文摘要后标引2~5个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。若无相应的词,可按下列方法处理:① 可选用直接相关的几个主题词进行组配;② 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③ 必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

3. 医学名词和药物名称:医学名词以1989年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社1995年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

4. 缩略语:文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。

5. 计量单位:执行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第3版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为A。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部