

# 无创性产前诊断技术在产前诊断中的应用前景预测

## ——233例染色体病胎儿病例回顾分析

杨昕 廖灿\* 李东至 易翠兴 袁思敏 韩瑾 潘敏

(广州市妇女儿童医疗中心 广州市优生围产研究所, 广东 广州 510623)

**【摘要】 目的** 对2010年6月至2012年2月在广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊确诊的233例染色体病病例进行回顾分析,初步探讨无创性产前诊断技术的应用前景。**方法** 2010年6月至2012年2月,广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊共施行产前诊断穿刺术4225例(包括绒毛穿刺900例、羊水穿刺2345例、脐血穿刺980例),产前诊断指征包括唐氏筛查高风险(21、18、13三体综合征筛查高风险)、高龄( $\geq 35$ 岁)、NT增厚( $NT > 3.0$  mm)、胎儿超声结构异常等。产前诊断共检出染色体异常胎儿233例。**结果** 233例产前诊断为染色体病病例中,79例为21三体综合征(33.9%),18三体综合征29例(12.5%),13三体综合征11例(4.7%),47例为性染色体异常(20.2%),其中45,X病例20例,占8.6%,另外还有67例为其他染色体异常或染色体病嵌合体(28.8%)。106例唐氏高风险病例中,仅仅45例最终诊断为唐氏综合征(42.5%),14例为18或13三体综合征(13.2%),11例(10.4%)为性染色体异常(包括45,X;47,XXY;47,XXX等),仍有36例为其他染色体异常(34.0%)。**结论** 目前的无创性产前诊断技术仍不能完全替代现有的介入性的产前诊断及唐氏筛查手段。

**【关键词】** 胎儿;染色体病;无创性产前诊断

**【中图分类号】** R714.53 **【文献标志码】** A

**【Abstract】 Objective** This is a retrospective study, which mainly analyze our data of 233 cases identified with chromosomal abnormality by prenatal diagnosis in Guangzhou maternal and neonatal hospital. **Method** From July 2010 to February 2012, 4225 cases of invasive procedure were performed in prenatal diagnosis center in Guangzhou maternal and neonatal hospital, which including 900 chorionic villus sampling, 2345 amniocentesis and 980 cord blood sampling. The indication of prenatal diagnosis include advanced maternal age (age $>35$ ), high risk of Down syndrome screening, increased Nuchal Translucency ( $>3.5$  mm) and ultrasound abnormalities of fetus. **Results** From 2010.6 to 2012.2, there are 233 cases of chromosomal abnormalities confirmed by prenatal diagnosis in our clinic. Out of the 233 cases, there are 79 cases of trisomy 21(33.9%), 29 cases of trisomy 18(12.5%), 11 cases of trisomy 13(4.7%) and 47 cases of sex chromosomal abnormalities (20.2%) (including 20 cases of 45, X), other chromosomal abnormalities were also identified with 67 cases(28.8%). In 106 cases with high risk of Down syndrome, only 45 cases (42.5%) were identified with trisomy 21, 25 cases (23.6%) with trisomy 18, 13 or sex chromosomal abnormality, and 36 cases (34.0%) with other chromosomal abnormality. **Conclusions** Non-invasive prenatal diagnosis technique can not take place the present invasive procedure or Down syndrome screening, but it owns a great potential for future clinical application.

**【Key words】** fetal; Non-invasive prenatal diagnosis; chromosomal abnormality

\* 通讯作者:廖灿, E-mail: canliao@hotmail.com

2008年,Lo YM等<sup>[1]</sup>成功采用无创性分子诊断方法对母体血清中21三体综合征胎儿DNA进行检测,检测成功率接近100%,并成功应用于临床,开创了无创性产前诊断的新篇章。目前,无创性产前诊断技术已可以成功检测21、18、13三体综合征<sup>[2]</sup>。随着无创性产前诊断技术越来越多地应用于临床,许多临床医生也产生了很多疑惑,如无创性产前诊断技术是否可以完全取代目前的介入性产前诊断技术;无创性产前诊断技术是否可以取代唐氏筛查技术;当无创性产前诊断技术结果提示阴性时,是否排除了胎儿染色体病可能。

本研究的主要目的是对我中心近2年来产前诊断确诊为染色体病的233例病例资料进行回顾分析,客观地评价无创性产前诊断技术在临床应用的可行性及应用前景。

## 1 对象与方法

1.1 对象 2010年6月至2012年2月,广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊共进行产前诊断4225例,产前诊断指征包括唐氏筛查高风险、18、13三体综合征筛查高风险,高龄( $\geq 35$ 岁),NT增厚( $NT > 3.0$  mm),胎儿超声结构异常等。共检出染色体异常胎儿233例。

### 1.2 方法

1.2.1 早孕期唐氏筛查 筛查孕周 $10 \sim 13^{+6}$ 周,接受唐氏筛查孕妇首先测量胎儿NT厚度,然后抽取母体血清测量PAPP-A和游离 $\beta$ -hCG水平,根据母亲年龄,NT厚度及母体血清中PAPP-A、 $\beta$ -hCG中位数值对胎儿进行风险评估。胎儿NT测量医师全部取得英国胎儿医学基金会NT证书。母体血清PAPP-A和游离 $\beta$ -hCG水平用AutoDELFIA仪器检测。运用lifecycle2.0、3.0软件,计算孕妇21、18、13三体综合征风险值。

1.2.2 中孕期唐氏筛查 筛查孕周 $15 \sim 20^{+6}$ 周,接受筛查孕妇直接抽外周血,测量血清 $\beta$ -hCG、AFP及游离E3水平,根据母亲年龄、 $\beta$ -hCG、AFP及游离E3中位数值对胎儿进行风险评估。母体血清游离 $\beta$ -hCG、AFP及游离E3水平采用AutoDELFIA仪器检测。运用lifecycle2.0、3.0软件,计算孕妇21、18、

13三体综合征风险值。

当 $NT \geq 3.5$  mm时,直接建议孕妇进行产前诊断(绒毛、羊水或脐血穿刺);当孕妇年龄大于35岁,建议孕妇选择产前诊断;当孕妇中孕期胎儿结构筛查发现胎儿结构异常,建议孕妇选择产前诊断。

2009年12月,广州市妇女儿童医疗中心自行开发产前诊断工作站,将所有的产前诊断数据记录其中,本回顾性研究的所有数据就是基于此工作站而进行的。

1.3 统计分析 233例阳性病例的产前诊断指征进行分类统计。分别计算21、18、13三体综合征病例所占的比例,统计软件采用SPSS 16.0。

## 2 结果

2010年6月至2012年2月,广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊共进行介入性产前诊断病例4225例,233例病例诊断为染色体病,检出率约为5.5%。

233例产前诊断为染色体病病例中,79例为21三体综合征(33.91%),29例18三体综合征(12.45%),11例13三体综合征(4.72%),47例为性染色体异常(20.17%),其中45,X病例20例,占8.6%;另外还有67例为其他染色体异常或染色体病嵌合体(28.76%),见表1。

表1 233例产前诊断确诊为染色体病的病例回顾分析

	染色体异常类型	例数	百分比(%)
	21三体综合征	79	33.91
	18三体综合征	29	12.45
染色体异常胎儿	13三体综合征	11	4.72
	性染色体异常	47	20.17
	其他染色体病	67	28.76
总计		233	100.00

在233例染色体病病例中,106例为产前唐氏筛查21三体高风险而行产前诊断。在这106例唐氏高风险病例中,仅仅45例最终诊断为唐氏综合征(42.45%),14例为18或13三体综合征(13.21%),11例(10.38%)为性染色体异常(包括45,X;47,XXY;47,XXX等),仍有36例为其他染色体异常(33.96%),见表2。

表2 106例唐氏筛查高风险病例回顾分析

	染色体异常类型	例数	百分比(%)
唐氏筛查高风险	21三体综合征	45	42.45
	18三体综合征	11	10.38
	13三体综合征	3	2.83
	性染色体异常	11	10.38
	其他染色体病	36	33.96
总计		106	100.00

除去产前胎儿超声结构异常病例,仅仅唐氏筛查高风险病例98例,其中40例诊断为21三体综合征(40.82%),8例为18三体综合征(8.16%),3例为13三体综合征(3.06%)。11例为性染色体异常(11.22%),仍有36例为其他染色体异常(36.73%),见表3。

表3 98例去除超声结构异常的98例唐氏高风险病例回顾分析

	染色体异常类型	例数	百分比(%)
去除超声结构异常的唐氏高风险病例	21三体综合征	40	40.82
	18三体综合征	8	8.16
	13三体综合征	3	3.06
	性染色体异常	11	11.22
	其他染色体病	36	36.73
总计		98	100.00

### 3 讨论

与介入性产前诊断相比较,无创性产前诊断技术由于其对胎儿没有任何风险,较易为广大孕妇及家属所接受。但由于目前这种新的技术只能检测21、18及13三体,因此在临床上能否替代传统的细胞遗传学分析技术仍备受争议。2010年6月至2012年2月,广州市妇女儿童医疗中心产前诊断门诊共进行介入性产前诊断4225例,共诊断出染色体病233例。本研究将通过回顾性分析对无创性产前诊断技术在临床上的应用前景进行客观的评价。

从以上数据可以看到,233例产前诊断确诊为染色体病的胎儿中,仅40%左右为唐氏综合征,而常见的21、18、13三体综合征的病例占总体的51%左右。仍有接近30%的病例为性染色体或其他染色体异常。根据此数据,当孕妇接受唐氏筛查并提

示为高风险时,仅仅进行无创性产前诊断,则有可能会漏诊30%左右的染色体病胎儿。

由于无创性产前诊断技术对常见胎儿染色体病诊断的准确性,于是有人提出用此技术替代唐氏筛查。在本回顾性研究的233例染色体病胎儿病例中,由于唐氏高风险而进行介入性产前诊断的病例106例,其中21三体综合征仅占其中的40%左右,唐氏高风险而产前诊断结果为18三体或13三体的病例占13%左右,还有17%的病例为性染色体病,由此可以看出,唐氏筛查的风险增高不仅仅对唐氏综合征有筛查意义,对18、13及性染色体异常同样具有一定的筛查意义。而且,我们知道,唐氏筛查中的血清学指标异常(如 $\beta$ -HCG升高或PAPP-A降低)不仅对染色体病具有指导意义,而且对某些妊娠期合并症如妊娠高血压综合征、妊娠合并糖尿病或胎儿宫内生长受限同样具有一定的筛查意义<sup>[3]</sup>。另一方面,唐氏筛查是从蛋白质水平揭示染色体病的风险,而无创性产前诊断主要从分子水平对21、18、13三体进行检测,虽然其筛查的假阳性率及假阴性率很低,但其无法从蛋白质水平对高风险人群进行筛查,因此存在一定的片面性。

但是,另一方面,我们可以看到,唐氏筛查高风险人群中,最后真正确诊的病例仅占5%左右(假阳性率5%),也就是说95%的病例唐氏筛查虽然阳性,但产前诊断结果却是正常的,从这一个角度考虑,无创性产前诊断的阴性检出率还是较高的,因此笔者认为,对于唐氏筛查高风险,无创性产前诊断结果提示阴性,且胎儿超声结构筛查未见明显结构异常,则是否可以考虑不进行产前诊断,但仍需向孕妇解释漏诊的风险。

因此,从本研究结果可以看到,目前的无创性产前诊断技术作为筛查手段仍存在一定的风险,如果能将常见的性染色体异常(如45,X或47,XXY等)也包括在诊断范围内,则胎儿染色体病漏诊的机会较小。但不可否认的是,对于孕妇来说,无创性产前诊断代表了产前诊断的发展趋势,相信不久的将来,我们一定可以为临床提供一种安全、准确、快速的产前诊断策略。

参 考 文 献

[1] Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105(51):20458-20463.

[2] Chen EZ, Chiu RW, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing[J]. PLoS One, 2011,6(7):e21791.

[3] Ong CY, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications[J]. Br J Obstet and Gynaecol, 2000, 107:1265-1270.

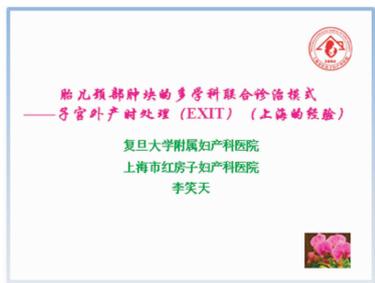
编辑:郁君  
(收稿日期:2012-10-23)

视频导读

## 胎儿颈部肿块的多学科联合诊治模式 ——子宫外产时处理(EXIT)

李笑天

(复旦大学附属妇产科医院)



EXIT手术(ex-utero intrapartum therapy, EXIT),又称子宫外产时处理,是指剖宫产中在胎儿尚未完全娩出时,在不剪断脐带的情况下,迅速为胎儿实施手术,手术完毕后再断脐。世界首例EXIT手术实施于1993年美国宾州医院,近年来在国内北京、上海、沈阳、武汉、广东等几家医院开展过。

本视频节选自“第二届中国胎儿医学大会”会议现场。以李笑天教授所在的复旦大学附属妇产科医院完成的1例胎儿颈部肿块EXIT手术为例,向我们详细讲述了该手术的全过程。李笑天教授亦表明,EXIT手术既是一项多学科联合诊治的工程,需要产科、儿外科、新生儿科、超声科等科室的通力协作;又是一项系统的工程,从孕期开始,经过分娩,一直需要持续到儿童期。至2012年6月,李笑天教授所带领的团队已经成功完成7例EXIT手术,他的见解及经验或许能为我们在处理EXIT手术时所遇到的问题提供帮助。