

“妊娠 11~13 周胎儿非整倍体的筛查”点评

韩瑾 李东至

(广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

1 论文题目及原文摘要

Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks

Effective screening for major aneuploidies can be provided in the first trimester of pregnancy. Screening by a combination of fetal nuchal translucency and maternal serum free- β -human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein-A can identify about 90% of fetuses with trisomy 21 and other major aneuploidies for a false-positive rate of 5%. Improvement in the performance of first-trimester screening can be achieved by firstly, inclusion in the ultrasound examination assessment of the nasal bone and flow in the ductus venosus, hepatic artery and across the tricuspid valve, and secondly, carrying out the biochemical test at 9 to 10 weeks and the ultrasound scan at 12 weeks.

2 论文核心内容及点评

该论文发表在 2011 年的《Prenatal Diagnosis》杂志 31 卷 7~15 页,由英国胎儿医学基金会主席 Nicolaides 撰写,论文主要系统地回顾并总结了近 20 年来唐氏综合征和其他非整倍体异常的早期筛查方法和筛查效果,也对新的研究进展进行了论述,主要内容如下:染色体异常是围产儿死亡和儿童智力障碍的主要原因之一,因此,检测染色体异常胎儿成为孕期侵入性产前手术的最常见指征。由于羊膜腔穿刺术和绒毛穿刺术都有引起胎儿流产的风险,产前诊断手术仅仅适用于那些高危孕妇,即怀疑孕育有染色体异常胎儿的孕妇。20 世纪 70 年代,仅以孕妇的年龄作为筛查指标;80 年代,不单考虑孕妇年龄,还增加了孕中期的某些血清生化标记物作为检测指标;90 年代,首次出现孕 11~13⁺ 周胎儿 NT 厚度结合孕妇年龄的筛查方法,随后又将 NT 结合到孕妇血清生化指标游离的人绒毛膜促性腺激

素(free β -HCG)和妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)的生化测定,这种产前筛查使得绝大多数的非整倍体胎儿都能够在这一时期被检测出;在随后的 10 年间,又有新的超声标记物不断被用到筛查中以提高检出率和降低假阳性率。

以下综述了不同的筛查方法:

2.1 只以孕妇的年龄作筛查 多种胎儿染色体异常的风险都会随孕妇年龄的增加而上升。此外,由于染色体异常胎儿的宫内死亡率较正常胎儿高,因此风险会随着孕周下降。在 12~40 孕周间,21 三体胎儿的自然死亡率约为 30%;18 和 13 三体约为 80%;而正常胎儿仅为 1%~2%。在 12 孕周,20 岁孕妇发生 21、18、13 三体胎儿的预期风险大约分别为 1/1 000、1/2 500、1/8 000;而 35 岁孕妇分别为 1/250、1/600 和 1/1 800;至足月分娩时,前者分别为 1/1 500、1/18 000 和 1/42 000,后者分别为 1/350、1/4 000、1/10 000。Turner 综合征与孕妇年龄无关,其发生率于 12 周时为 1/1 500;20 周时为 1/3 000;40 周时则为 1/4 000。孕妇年龄对其他性染色体异常(47,XXX、47,XXY 及 47,XYY)没有显著影响,宫内死亡率并不较染色体正常的胎儿高,总发生率(约 1/500)不会随孕周下降。三倍体与母亲年龄不相关,12 孕周的发生率为 1/2 000,大多数三倍体胎儿死于 20 孕周内,在出生婴儿中非常罕见。

20 世纪 70 年代早期,由于年龄超过 35 岁的孕妇占当时人群的 5%,故 21-三体妊娠的发生率占总妊娠的 30%。因此,以母亲 35 岁为截断值来定义高风险人群,唐氏综合征的检出率为 30%,假阳性率为 5%。在随后的几年,临界的年龄逐渐上调,这类孕妇中的 21 三体妊娠占总 21 三体妊娠的 50%。

2.2 血清生化指标筛查 孕妇的血清筛查是指测

量孕妇血液中的生化指标浓度,然后将其转化成相应的 MOM 值(浓度除以该孕周的正常值的中位数)以及 \log_{10} MOM,得出该指标在正常妊娠和 21 三体妊娠的正态分布,计算在不同的 MOM 值两者分布高度的比值,即为该测量浓度时 21 三体的似然比。然后用孕妇背景或前设风险(a priori risk)乘以各个血清生化指标的似然比(likelihood ratio),计算个人风险或孕妇特异风险(patient-specific risk)。

最初的血清生化筛查主要用于中孕期,是结合孕妇的年龄和血清中 AFP 和 free β HCG(二联筛查),在假阳性率为 5%时,检出率为 60%~65%;若增加 uE3(三联筛查)检出率提高至 65%~70%;再增加 inhibin A(四联筛查)为 70%~75%。如果为 HCG,检出率将降低 5%。从 20 世纪 90 年代开始,生化指标筛查开始广泛应用于早孕期,这是因为结合早期超声指标胎儿颈皮厚度计算风险后,筛查的效果显著优于中孕期筛查。在 21 三体胎儿孕妇血清中的 free β -hCG 含量较正常妊娠胎儿的孕妇高(约 2 MOM),而 PAPP-A 则降低(约 0.5MOM)。所有测量的血清生化指标均受到孕妇的个体因素如种族、体重、吸烟、妊娠方式的影响,因此,计算孕妇的风险时,也应考虑到这些因素影响,将血清生化指标结果进行校正转化成的 MOMs。结合孕妇的年龄和血清中 PAPP-A 和 free β HCG 的筛查效果在假阳性率为 5%时,检出率为 65%,由于 PAPP-A 在孕 9 周时,正常妊娠和 21 三体胎儿的孕妇的血清浓度差别较大,所以这一时期的筛查效率优于 13 孕周。Free β hCG 在三倍体和正常胎儿间的浓度差别随孕周而增大,但差别幅度与具有相反关系的 PAPP-A 要小。在计算风险时,应考虑到生化指标水平随孕周的变化,以及它们与母亲体重的关系,以算出准确的患者特异风险。母体血清 free β -hCG 及 PAPP-A 在 18 及 13 三体妊娠中降低,在性染色体异常中的 free β -hCG 水平正常,而 PAPP-A 降低。在双雄受精而成的三倍体中,free β -hCG 显著升高,PAPP-A 则轻微下降;而双雌受精的三倍体二者均显著升高。

ADAM12(基质金属蛋白酶 12)作为新型的血清生化筛查指标,在三倍体妊娠中显著降低;但是,

由于该标志物降低水平的与正常妊娠差别不大,而且与传统的生化筛查标记物 free β -hCG、PAPP-A 间有显著相关,所以没有明显提高筛查检出率。

2.3 胎儿 NT 的筛查 1866 年,Langdon Down 首次报道了 21 三体综合征(以后命名为唐氏综合征),发现唐氏患儿具有共同特征:皮肤缺乏弹性及过厚、面扁而鼻细。到了 20 世纪 90 年代,研究发现增厚的皮肤可能是因为胎儿颈后部皮下液体过度积聚的结果,并会在胎儿期第 3 个月通过超声观察得到。近 20 年人们对 NT 的深入研究使得它成为有效的早孕期筛查唐氏综合征和其他常见非整倍体的方法。此外,NT 值与心脏畸形、其他胎儿畸形和遗传综合征相关。NT 超声测量应于胎儿 11~13⁺6 周,胎儿头臀长为 45~84 mm 时进行。选择 45 mm 作为测量下线,是因为这个时期胎儿畸形不易被漏诊;选择 84 mm 作为上限,是为了怀孕异常胎儿的孕妇能够更早、更安全终止妊娠的方式。经腹部或经阴道超声测量的 NT 值结果近似。

NT 的准确测量,取决于超声医师适当的培训,以及对测量标准的遵从。图像应尽可能地放大,仅显示胎头和胎儿上胸部。取得胎儿的正中矢状切面图,并在胎儿自然姿势时测量,测量皮肤与覆盖颈椎的软组织间区域即皮下透明层的最大厚度。在胎儿正中矢状切面图像上,可见强回声的鼻尖、长方形的前腭、中间的间脑和后方的颈膜。测量有 3 个要点需要注意:①因为胎儿的皮肤与颈部软组织之间的 2 条线并不总是平行的,因此要在最大垂直距离测量;②调节合适的超声增益较少线条的厚度;③标尺在 2 条线条上的准确定位。为了避免测量的误差,现在新发展的超声 NT 半自动的测量方法,在一定程度上减少了超声医生之间和自身在测量所得 NT 值的偏差。

胎儿 NT 正常厚度随头臀长(或孕周)增加,因此在决定透明层是否过厚时,必须考虑测量时的孕周。常用有 2 种方法量化 NT 与正常中位数间的偏差,一种是 NT 测量值减去正常中位数,即 Delta-NT;另一种是 NT 除以正常中位数得到 MOM。孕妇特异风险的计算,是将孕妇年龄及孕周相关的背景风险乘以 NT 的似然比得出。一种新的方法用于

量化 NT 测量值与正常值间的偏差,该方法是研究发现在非整倍体和整倍体妊娠中胎儿 NT 有 2 种分布,分别是 CRL 依赖型和非依赖型。在混合模型中,研究发现 NT 随 CRL 增加而增大的分布在整倍体胎儿中占 95%、21 三体占 5%、18 三体占 30%、13 三体占 15%、Turner 综合征占 10%。CRL 非依赖型 NT 的中位数在整倍体组为 2.0 mm,21 三体、18 三体、13 三体、Turner 综合征分别为 3.4、5.5、4.0、7.8。

很多研究证明:①超过 99%的病例可以成功测量胎儿 NT 值;②染色体异常的风险随母亲年龄和胎儿 NT 厚度增加而增加;③在胎儿 NT 值较低时,母亲年龄相关风险有所降低。在 5%假阳性率下,NT 筛查能检出 75%~80%的 21 三体胎儿和其他常见的非整倍体胎儿。

2.4 胎儿 NT 结合血清生化指标筛查 由于不论在 21 三体或染色体正常的妊娠中,胎儿 NT 与母体血清游离 β -hCG 或 PAPP-A 均无显著相关性,因此合并 NT 与这 2 个生化指标比单用其中一种方法能得到更有效的筛查。大量前瞻性研究证实:在 5%假阳性率下,早孕期联合筛查能检出 90%的 21 三体妊娠。

2.4.1 早孕期联合筛查的时间 “一站式”唐氏筛查(OSCAR)可作为早孕期联合筛查的一种形式,这种形式是在血样收集后 30 分钟内提供准确且可重复的结果。实现了将生化检测、超声检查以及遗传咨询“一站式”服务的理念。筛查最理想的时间是孕 12 周,这一时期除了筛查 21 三体综合征,还可以诊断大多数的胎儿畸形,12 孕周 21 三体的检出率是 90%,假阳性率是 5%。

另外一种早孕期联合筛查的形式是选择在 2 个时期进行,即 9~10 周的生化筛查和 12 周的 NT 测量,有研究证实这一筛查方法可以将检出率从 90%提高至 93%甚至 94%。

还有一种是在 12 周测量 NT、9 周检测 PAPP-A 和 12 周测量 free β -hCG,检出率提高至 95%。

以上哪种方式更易被接受取决于检测的成本和政府医疗策略,第二和第三种方式都有潜在发展的趋势。

2.4.2 其他的早孕期超声标记物 除 NT 增厚外,其他敏感度和特异度都高的超声标记物包括鼻骨的缺乏、静脉导管血流速波异常、三尖瓣血流的反流。它们出现在 21 三体胎儿的几率分别为 60%、66%和 55%,而在正常胎儿仅为 2.5%、3.0%和 1.0%。将其中任一指标加入到早孕期联合筛查中后,检出率将提高至 93%~96%,假阳性率降低至 2.5%。这一结果类似于酌情筛查,即对所有受检者提供早孕期筛查后,风险高于 1:50 视为筛查阳性,而风险低于 1:1 000 为筛查阴性,介于中间者约占筛查受检者的 15%,需要进行第二期的筛查即检测胎儿鼻骨、静脉导管和三尖瓣,并重新对上一期的风险进行校正,结果小于 1:100 视为筛查阴性,而大于者为阳性。最近研究表明肝动脉在 21 三体胎儿中表现为血流速度的加快,这一指标也被应用于酌情筛查的第二期筛查。

2.4.3 早孕期选择性的血清指标或超声标记物筛查 最好的早孕期筛查模式是结合孕妇的年龄、生化指标和多个超声标记物,在切割值为 1:100 时,21 三体的检出率为 95%,假阳性率为 2.5%。筛查形式可以通过单纯的早孕期联合筛查或者是酌情筛查,即先行将孕妇的年龄结合 NT 或其他超声标记物进行筛查,然后对于风险处于中间状态的受检者(约占总的受检者 20%)进行血清生化标记物的检测。其他的酌情筛查形式还可以先进行血清筛查,然后再测量胎儿的 NT,这一筛查方法的检出率为 80%~90%,假阳性率为 4%~6%,需要 NT 测量的受检者仅占 20%~40%。先行血清生化指标筛查方法的优点就是较为简便,但缺点是怎样对血清测量结果的进行恰当的解释,以及论证超声测量 CRL 核对孕周的必要性,因为如果是必要的话,超声的检测也就不可避免了。先行 NT 测量的酌情筛查方法的优点表现在多个方面:①降低成本,因为仅有 20%的人需要随后的血清标记物的筛查;②某些胎儿畸形可以在早期得到诊断;③可以同时进行多普勒测量;④静脉导管的 a 波的反流和三尖瓣的反流不仅可以检测 21 三体综合征,还有助于识别胎儿心脏畸形及妊娠不良结局。缺点就是多普勒测量花费时间较长,而且超声检查者也需要适当的培训。

2.5 中孕期的超声筛查 在中孕期超声检查时发现表现异常的组别会与不同的染色体异常有关。与21三体相关的征象有:鼻发育不全、颈水肿、心脏畸形、心室内强回声点、十二指肠闭锁及肠管强回声、轻微肾盂扩张、股骨短小而肱骨短小情况更甚、趾间间隔明显(sandal gap)及小指内弯或其中指骨发育不全;与18三体相关的征象有:草莓头、脉络膜囊肿、胼胝体缺失、小脑延髓池增大、颜面裂、下颌过小、颈水肿、心脏畸形、膈疝、食道闭锁、脐膨出(通常囊内只有肠道)、单脐动脉、肾脏畸形、肠管强回声、脊髓脊膜膨出、生长迟缓及肢体短小、桡骨发育不全、手指交叠及内翻足或船底状脚;与13三体相关的征象有:全前脑、小头症、脸部异常、心脏畸形、肾脏肿大或强回声、脐膨出及轴后多指症。

若在中孕期超声检查时发现严重畸形,即使畸形是独立出现的,也应建议孕妇进行胎儿核型分析。若该病变为致死性或者造成严重残障(例如全前脑),更应进行一系列检测以决定可能成因及复发风险。如果畸形属于可以通过宫内或产后手术纠正(例如膈疝),应先排除胎儿染色体异常的可能性。

轻微胎儿畸形或软指标很常见,而且通常不会引致任何残障,除非是与染色体异常有关。若对所有出现这些软指标的胎儿都进行常规核型分析,易造成流产并在经济上造成负担。所以先进行个人风险再次评估和遗传咨询,而不是主观地建议进行直接侵入性的检查。中孕期的超声筛查结合早期的唐筛大约可以将唐氏综合征的检出率提高6%,但假阳性率也提高1.2%。

2.6 早期与中期的复合筛查 常用的复合筛查有3种形式:①联合筛查:所有的孕妇都参加早期NT和PAPP-A及中期AFP、uE3、free-βHCG和inhibin A的筛查,在所有的筛查结束后给出筛查风

险;②序贯筛查:所有孕妇参加早期NT、free-βHCG和PAPP-A的筛查,高风险孕妇进行绒毛穿刺术,中度和低风险的孕妇都参加中孕期筛查,联合风险为高风险者再进行羊水穿刺术;③酌情筛查:类似于序贯筛查,只有早期筛查为中度风险的孕妇参加中期筛查,其优点为:①75%~80%的孕妇不必进行中期筛查;②60%的非整倍体胎儿在早期已经被诊断。缺点就是依从性不如一次筛查,部分胎儿异常的妊娠在中期才被诊断,失去了早期终止妊娠的机会。这3种形式的复合筛查的检出率大约为90%~94%,假阳性率为5%。

2.7 其他常见非整倍体的筛查 18三体和13三体综合征是仅次于21三体的常见非整倍体异常,在11~13孕周,它们与唐氏综合征的相关的发生率为1/3和1/7。这3种非整倍异常都与孕妇高龄、NT的增厚和PAPP-A的降低相关,但是free-βHCG在21三体表现为升高而18和13三体表现为降低。85%的13三体还表现有心动过速。利用21三体的筛查公式可以检出大约75%的18和13三体。复合筛查可以将检出率提高至95%,而假阳性率仅提高0.1%。利用这个公式还可以检出约85%的三倍体。11~13孕周除了测量NT,也可以通过超声识别出许多严重的胎儿畸形,如全前脑、脐膨出及巨大膀胱症,它们的发生率分别为1/1300、1/400、1/1600。常见的非整倍体18和13三体约65%表现全前脑、55%表现为脐膨出、30%表现为巨大膀胱症,多普勒的超声异常亦可表现在50%、55%和30%的三倍体、18和13三体中。

更多原文的信息请参考原文:Kypros H. Nicolaide Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn, 2011, 31: 7-15.