

三种常用侵入性产前诊断技术的临床结局分析

李娇* 杜娟 许涓涓 李萌 黄萍丽

(广西壮族自治区妇幼保健院,广西 南宁 530003)

【摘要】 目的 了解3种侵入性产前诊断技术的成功率、有效性、安全性及其手术并发症。**方法** 总结2010年1月至2012年12月广西壮族自治区妇幼保健院优生遗传门诊所进行的经腹绒毛穿刺、羊水穿刺、脐静脉穿刺手术病例,对其进行回顾性分析。**结果** 3种侵入性产前诊断技术均能安全、有效地预防出生缺陷,羊水穿刺一次成功率最高,但流产率无显著性差异。**结论** 侵入性产前诊断技术能安全有效地预防出生缺陷,值得推广。

【关键词】 产前诊断;绒毛穿刺;羊水穿刺;脐血穿刺

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective we analyzed the success rate, effectiveness, safety and complications of these invasive diagnostic techniques. **Method** Summarized all invasive prenatal diagnostic surgical cases of Abdominal CVS, amniocentesis and umbilical vein puncture of Guangxi MCH genetic clinics from January 2010 to December 2012. **Results** Three kinds of invasive prenatal diagnostic techniques can safely and effectively prevent birth defects, amniocentesis with the highest success rate, There is no significant difference in the miscarriage rate. **Conclusions** Invasive prenatal diagnosis can safely and effectively prevent birth defects, and could be widely applied.

【Key words】 prenatal diagnosis; CVS; amniocentesis; umbilical vein puncture

产前诊断又称宫内诊断,是指在胎儿出生前通过适当的医疗手段对胎儿进行先天性缺陷或遗传病的诊断。根据检查方法,产前诊断一般分为侵入性和非侵入性两类,常用侵入性技术方法主要包括孕早期绒毛穿刺、孕中期羊膜腔穿刺、孕中晚期脐静脉穿刺,由此获得胎儿细胞,进而进行胎儿基因或染色体核型分析以达到产前诊断的目的。20世纪50年代中期,羊膜腔穿刺首先用于临床诊断,在以后的几十年里,超声影像技术不断发展,早期绒毛活检及脐静脉穿刺技术也逐渐发展起来。

1 方法

1.1 基本资料 2010年1月至2012年12月广西

壮族自治区妇幼保健院优生遗传门诊所进行的经腹绒毛穿刺、羊膜腔穿刺、脐静脉穿刺手术病例,分析其手术指征、成功率、有效性、安全性及并发症等情况,见表1、2。

1.2 统计学方法 采用SPSS 17.0软件包处理数据,计数资料用非配对卡方检验或Fisher精确检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 经腹绒毛穿刺术(简称绒毛穿刺) 取样时间在妊娠 $10 \sim 13^{+6}$ 周之间,采用19G穿刺针经腹B超引导定位后操作,以获取绒毛5 mg以上为取材成功。广西壮族自治区妇幼保健院优生遗传门诊3年间共进行绒毛穿刺716例,613例因双方携带同型地中海贫血基因行胎儿地中海贫血基因的产前诊断,共诊断中、重型地中海贫血143例,阳性率23.3%

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2014.04.004

基金项目:广西壮族自治区卫生厅医疗重点科研课题(重2010063);广西壮族自治区卫生厅医疗重点科研课题(重2010064);广西科技攻关桂科攻(1140003B-82)

* 通讯作者:李娇, E-mail: lijiao185@163.com

表1 3种穿刺术成功率比较

方法	总数 (例)	一次成功		两次成功		3次成功		穿刺失败	
		例	%	例	%	例	%	例	%
绒毛穿刺	716	655	91.48	715	99.86	0	0	1	0.14
羊水穿刺	11355	11262	99.18	11350	99.95	5	0.05	0	0
脐血穿刺	4108	3927	95.59	4099	99.78	9	0.22	0	0
χ^2		345.073		10.158		—		—	
P		0.000		0.006					

表2 3种穿刺术并发症及安全性比较

方法	总数 (例)	穿刺部位渗血		胎心率减慢		两周内流产		总流产	
		例	%	例	%	例	%	例	%
绒毛穿刺	716	1	0.14	0	0.00	1	0.00	4	0.56
羊水穿刺	11355	164	1.44	1	0.01	17	0.15	24	0.21
脐血穿刺	4108	2026	49.32	35	0.85	13	0.32	15	0.37
χ^2		6020.079		98.274		4.491		5.116	
P		0.000		0.000		0.104		0.081	

(143/613)。另103例因胎儿NT增厚、高龄妊娠、夫妇一方染色体异常或有染色体异常儿分娩史等原因行胎儿染色体核型分析,共诊断具有临床意义的异常核型19例,阳性率18.4%(19/103)。655例穿刺一次成功,60例穿刺两次成功,取材失败1例(孕妇腹壁厚、胎盘薄,穿刺一次未见绒毛,因胎儿珍贵改17周羊水穿刺)。1例术后发生胎盘血肿,血肿于术后1个月被完全吸收,1例术后于1周复诊时胚胎已停育,3例术后于1个月流产。

2.2 羊膜腔穿刺术(简称羊水穿刺) 穿刺孕周在16~24周之间,采用7号腰穿针在B超定位下操作,共进行羊水穿刺11355例。主要指征为孕中期母体血清生化指标筛查阳性(5831例),同时高龄妊娠(2865例)、双方同型地中海贫血基因携带(1284例)、胎儿畸形或可疑畸形(745例)均是重要指征,其他指征共630例。诊断中、重型地中海贫血398例,阳性率31%(398/1284),诊断具有临床意义的异常核型189例,阳性率为1.88%(189/10071)。11262例穿刺一次成功、88例穿刺两次成功、5例穿刺3次成功。164例因前壁胎盘且穿刺出现胎盘渗血导致血性羊水,1例于术后出现持续性胎心率减慢,予阿托品治疗后胎心恢复正常,术后随访共发现流产24例,其中17例为2周内流产。

2.3 脐静脉穿刺术(简称脐血穿刺) 脐血穿刺可直接获得胎儿血液细胞,是孕中晚期产前诊断的重

要方法,穿刺孕周介于20~38周之间,3年共进行脐血穿刺4108例。胎儿畸形或可疑畸形(1516例)是主要指征,错过羊水穿刺时间的筛查高危(1190例)、双方同型地中海贫血基因携带(676例)和高龄妊娠(654例)同为重要指征,其他指征共72例,主要为绒毛、羊水穿刺结果出现嵌合体或细胞培养失败而采取的补救措施。共诊断中、重型地中海贫血196例,阳性率29%(196/676),诊断具有临床意义的异常核型116例,阳性率3.38%(116/3432)。一次穿刺成功3927例、两次穿刺172例、3次穿刺9例。羊水细胞培养失败者经脐静脉穿刺后均获得诊断结果。出现术后持续性胎儿心动过缓35例,经吸氧、阿托品、碳酸氢钠对症处理后胎心率均于术后10分钟内恢复正常。术后随访共发现流产15例,其中13例为术后两周内流产;早产5例,1例28周早产儿夭折,4例分娩时孕周大于32周,其中1例因胎儿水肿夭折,余3例健康存活。

3 结论

综上所述,3种侵入性穿刺技术均能安全、有效地运用于产前诊断。绒毛穿刺和脐血穿刺在某些产前诊断中心因技术条件受限、惧怕流产风险等问题一直难以普及开展。研究表明在正确的操作下,3种穿刺的流产风险在差异上无统计学意义。为提高我国产前诊断率和预防出生缺陷应该推广应用,

建议根据产前诊断指征合理选择最佳方式。脐血穿刺术实施孕周较晚,虽并发症风险较大,但对于必须血液检验和孕晚期才出现异常的病例仍有不可替代的优势。

穿刺技巧上,单针绒毛穿刺法因难以预先估计术中所抽吸到的绒毛量是否足够,故术前定位是穿刺的关键,选择足够的抽吸深度,快速进针,上下移动2~3次,90%以上能一次获取足量绒毛^[15]。脐血穿刺建议选择孕24周以上进行操作,此时脐静脉直径较宽,选择脐带游离段基本可以取得胎儿纯血,且此段脐带胶质较多,出血容易很快停止,不易出现胎心过缓等并发症。若术中未能一次刺中血管,可游离穿刺针调整角度采用短促有力的手法穿刺血管,且一边穿刺一边观察胎心变化,一旦发现胎心减慢则立即停止穿刺操作,并予以吸氧等对症治疗,对恢复胎心很有帮助。此外,手术者应选用固定人员操作,本研究中3种穿刺术后流产率能控制在较低水平与手术人员固定且经验丰富有关,当出现手术人员变动时流产率可出现略微升高。

近年来开始利用母体血中的胎儿细胞进行无创性的产前诊断,虽能避免传统穿刺技术所致的流产等相关风险,但是应用时间短且局限性较大,目前仅针对21三体、18三体、13三体这3种非整倍体三体综合症的检测,对于染色体的结构异常、微缺失、微重复或其他数目异常还无法检测,此外,在地中海贫血等单基因病的产前诊断仍处于研究阶段。Simpson^[17]也曾在文献报道中多角度对比侵入性和非侵入性产前诊断方法,并指出侵入性产前诊断的重要作用 and 地位,建议推广使用。

4 讨论

4.1 成功率分析 羊水穿刺的一次成功率最高。在侵入性产前诊断技术中,羊水穿刺是应用历史最长、应用最广泛的,对比分析3种穿刺的一次成功率, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。孕中期羊膜腔空间相对较大,在B超定位下操作难度小,当进针后出现胎动频繁、胎体阻挡且无法调整时会增加穿刺频率。国内文献^[1-3]报道羊水穿刺的一次成功率为90.48%~100%,但样本量均不足1000例,本数据

的大样本量研究显示一次性成功率为99.18%,是最易操作的侵入性产前诊断手术。对于绒毛穿刺的一次成功率,大多数医院选用双套管针穿刺,国外Brambati等^[4]报道为98%,国内报为87.2%~97.65%^[1,5,6],梁伟翔等^[7]报道的单针穿刺一次成功率为92.8%,略高于本数据中的91.48%。早孕期绒毛穿刺难易度受孕周及胎盘位置影响较大,当孕周偏小时胎盘较薄,或当胎盘处于后壁时增加操作难度^[8]。综合文献报道^[9,10],脐血穿刺一次成功率70.29%~98.5%,常因胎动频繁、母体肥胖、羊水过多等因素增加操作难度,本数据中95.59%的一次成功率处于中上水平。

4.2 有效性分析 侵入性产前诊断能有效地避免缺陷儿的出生。在地中海贫血的防控中,3种侵入性产前诊断共检出中重型地中海贫血737例,阳性率在23.33%~30.99%之间,特别是对于 β 地中海贫血在胎儿时期无贫血和水肿表现,目前仅能通过侵入性的产前诊断方法获取胎儿细胞后确诊基因才能避免患儿的出生,是实现该疾病预防目标的最后屏障。绒毛穿刺可发挥绝对的时间优势,比羊水产前诊断可提早1~2个月实施干预。另外,在染色体病的产前诊断中共诊断具有临床意义的异常核型324例,阳性率在1.88%~18.45%之间,当胎儿在孕早期就表现出明显发育异常时,染色体异常的风险增加。

4.3 安全性分析 3种侵入性穿刺技术在两周內流产率和总流产率上比较 P 值均 >0.05 ,说明3种穿刺术流产风险的差异无统计学意义,均安全可行。但对于术后总体并发症的发生率而言 $P < 0.05$,差异有统计学意义,脐血穿刺的并发症风险高于绒毛穿刺与羊水穿刺。

4.3.1 绒毛穿刺 自20世纪90年代开始,经宫颈绒毛穿刺因易导致阴道流血、胎儿流产、母体感染、标本污染以及操作不方便等缺点逐渐被经腹绒毛穿刺所取代,Ann等^[11]报道的经腹绒毛穿刺流产率为0.5%~1%,在本资料中0.559%的流产率与报道一致,并与Wapner等^[12]提出的在妊娠10~13周经腹绒毛穿刺取样没有增加胎儿异常及流产的危险相符合,Evans^[13]也在报道中指出绒毛穿刺和羊水穿

刺的风险没有差别。可见孕早期经腹绒毛穿刺术是有效、可行、相对安全的产前诊断技术,对有早孕期产前诊断指征的孕妇可作为首选,特别是对于夫妇双方为相同致病基因携带者的应尽早选择绒毛穿刺进行产前诊断。

4.3.2 羊水穿刺 羊水穿刺的并发症以流产和穿刺部位渗血为主。资料中羊水穿刺术后流产24例,总流产率0.21%,其中17例为术后两周内流产,流产率0.15%。Eddleman等^[14]报道与穿刺直接相关的流产大多数发生于穿刺后两周内,流产率在0.06%~1%之间。羊水穿刺术中穿刺部位渗血主要是当穿刺针通过前壁胎盘时刺破胎盘小血管所致的少量出血,可形成血性羊水,但均未影响羊水细胞的生长。王清等^[2]报道超声引导下羊膜腔穿刺的血性羊水发生率1.7%,本资料中为1.444%,低于报道水平。可见羊水穿刺作为最成熟的产前诊断取材技术,其临床应用是安全有效的,且已被广大医生及患者所接受^[14,15]。

4.3.3 脐血穿刺 文献报道脐血穿刺胎儿丢失率0.8%~3.2%^[9,10,15,16],本组数据中脐静脉穿刺流产率为0.365%,与操作相关的流产率为0.316%,均低于廖灿等^[9]报道的0.8%。脐带穿刺部位渗血2026例,占49.3%(2026/4108),出血时间在5~60秒之间,且大多不超过30秒,多数学者认为出血与胎儿丢失无直接关系^[15],不属于严重并发症,当渗血时间过长时应注意胎心率变化。脐血穿刺在3种侵入性产前诊断中属相对风险偏高,应把握好穿刺指征,但由于取材时间范围较广且能直接获取胎血,足以弥补绒毛穿刺与羊水穿刺的不足,还能扩大检测范围,如诊断胎儿血液系统疾病等,故在产前诊断取材技术中有着不可或缺的重要性。

参 考 文 献

[1] 许代娣,李琪,马燕,等. 产前诊断取材手术及并发症分析[J]. 广西医科大学学报,2002,19(4):528-529.
[2] 王清,李丽,王欣. 超声引导下的羊膜腔穿刺术和脐静脉穿刺术在产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(4):54-55.

[3] 张丽,储穆庭,孙文芝,等. 羊膜腔穿刺360例临床分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(23):3349-3350.
[4] Brambati B, Tului L, Cislighi C, et al. First 10000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator[J]. Prenat Diagn, 1998, 18:255-266.
[5] 张秀兰,范佳鸣,史骁梁,等. 早孕期经腹绒毛穿刺125例临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2012,4(3):52-54.
[6] 罗艳敏,方群,杨水忠,等. 两种途径绒毛活检在产前诊断中应用的比较[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(10):814-817.
[7] 梁伟翔,陈智毅,袁文琳,等. 彩色超声引导下早孕期经腹穿刺吸取绒毛活检术的探讨[J]. 影像诊断与介入放射学,2008,17(5):221-223.
[8] Zaragoza E, Akolekar R, Poon LC, et al. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33:382-386.
[9] 廖灿,潘敏,李东至,等. B超引导下的脐静脉穿刺术在产前诊断应用中的安全性研究[J]. 中华妇产科杂志,2004,93(12):813-815.
[10] 白幼鹏,罗红,刘之英,等. 脐静脉穿刺术在产前诊断中的应用[J]. 华西医学,2008,23(2):330-331.
[11] Ann Tabor, Zarko Alfirevic. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques[J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 27:1-7.
[12] Wapner RJ. Invasive Prenatal Diagnostic Techniques[J]. Semin Perinatol, 2005,29(6):401-404.
[13] Evans MI, Wapner JS. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005[J]. Prenat Diagn,2005,29:215-218.
[14] Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after, midtrimester amniocentesis[J]. Obstet Gynecol, 2006,108(5):1067-1072.
[15] 陆国辉,徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:101-113.
[16] 段涛,边旭明,向阳,等. 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.
[17] Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: Any futuer left? [J]. Bset Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynagecology, 2012, 26:625-638.

(收稿日期:2014-07-09)

编辑:邹刚