

唐氏综合征产前筛查方案的进展

潘玲

(浙江大学医学院附属妇产医院,浙江 杭州 310006)

【摘要】 唐氏综合征是人类最常见的染色体异常疾病,行产前唐氏综合征筛查尤为重要,筛查指标及方案不断更新,本文对近年来唐氏综合征产前筛查采用的生化指标、超声指标和筛查方案等方面的进展进行综述。

【关键词】 唐氏综合征; 产前筛查; 早孕期筛查; 中孕期筛查; 序贯筛查; 整合筛查

21-三体疾病,又称唐氏综合征(Down's syndrome, DS),是人类最常见的可致患儿中至重度智力障碍的染色体异常疾病,在活产儿中的发病率为 1/1000~1/800。至今尚缺乏对该病有效的治疗手段,目前惟一有效可行的措施是行 DS 的产前筛查,及早发现高风险者并进行产前诊断。该项技术开展近 20 余年,筛查指标及方案不断更新,本文就近年来的进展综述如下。

1 筛查指标

1.1 孕母年龄 DS 的发生率与孕母年龄相关。随母亲年龄的增长,DS 患病风险在逐渐增加,特别是在 35 岁以上的高龄孕妇。但这并不是说 35 岁以下的孕妇就不会生出 DS 患儿。事实上,因为低龄孕妇所占基数较大,占了分娩总数的绝大部分。美国于 70 年代开始对年龄 35 岁的孕妇进行产前诊断,结果仅检出了 20%~30% 的 DS 妊娠。显然仅以年龄作为筛查指标,虽然 35 岁孕妇中 DS 的检出率可达 100%,但在整个人群中还会有近 70% 的唐氏妊娠被漏诊^[1]。因此在进行 DS 产前筛查时,必须系统地对各年龄阶段孕妇进行筛查。目前有关孕母年龄单项筛查 DS 患儿的研究不多,且资料多已陈旧,目前多把孕母年龄放在筛查方案里作为参考因素。

1.2 血清学指标

1.2.1 甲胎蛋白(AFP) AFP 是胎儿血清中最常见的球蛋白,妊娠早期由卵黄囊产生,妊娠中期由胎

儿肝脏产生。在非妊娠期血清中可测得少量的 AFP,AFP 于妊娠早期开始增加,妊娠 10~20 周呈直线上升,28~32 周处于相对稳定。Beppala 等于 1967 年首次报道孕母血 AFP 低值异常与胎儿染色体异常相关;1984 年, Milunsky 等的研究结果也持相同观点。Cuckle 等^[2]检测孕母血清 AFP 筛查 DS 胎儿,在假阳性率为 5% 时检出率为 33%~36.9%。目前,多数学者认定 AFP 为妊娠中期 DS 筛查的有效标记。

1.2.2 绒毛膜促性腺激素(HCG) HCG 由胎盘合体滋养细胞产生,于受精后 9~12 天孕母血浆中可测出,在妊娠的前 8 周 HCG 水平迅速增高,大约第 9 周到第 20 周,HCG 水平又开始降低,并维持在一定水平,产后 12 天消失。但当孕母血 HCG 水平在孕第 9 周以后仍持续增高,并随妊娠月份增加,血 HCG 仍维持在较高水平时,提示该胎儿为 DS 高风险的患儿。HCG,尤其是游离 -hCG 稳定性好、敏感性高,是目前早、中妊娠期必选的临床筛查指标,其最佳检测时间是孕 8~13 周。Spencer 研究发现筛查组合中 hCG 对 DS 患儿的检出率是 52%,游离 -hCG 对唐氏综合征的检出率是 66%。Jaunzau 等检测游离 -hCG 进行 DS 筛查时,当假阳性率 5%,检出率达 46%~84.6%,并发现其存在可能与胎儿性别相关,女胎阳性率高于男胎阳性率。

1.2.3 血清游离雌三醇(uE3) 呈游离型,为 E 和 E₂ 的代谢产物,主要是由胎儿—胎盘单位合成,随妊娠进展而增加,其浓度变化可直接反映胎儿、胎盘

功能情况。在整个妊娠期,母血中 α E3 也是逐步增加的,但当母体血清 α E3 水平降低时,提示 DS 患儿发病风险将大大增加,这是因为 DS 患儿的肾上腺皮质发育不良,导致 α E3 前体—硫酸脱氢表雄酮合成减少,从而造成 α E3 合成随之减少。目前 α E3 主要用于妊娠中期 DS 筛查,当其异常降低, MOM 值

0.7,假阳性率为 4~6%时,染色体异常胎儿检出率为 40%。多数学者对这一筛查指标持肯定态度。

1.2.4 妊娠相关血浆蛋白(PAPP-A) 是由胎盘衍生出来的一种大分子糖蛋白,属于一种胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP4)相关的蛋白酶,是由胎盘合体滋养层细胞、蜕膜细胞及正常月经周期子宫内膜间质细胞合成并分泌到血清中,其合成及分泌的具体机制尚未完全阐明。PAPP-A 在早期配子的发育、孕卵的着床、妊娠的维持以及胎儿和胎盘的生长、发育等诸多方面均起着至关重要的作用。但 PAPP-A 并不是妊娠特异性蛋白,在非孕妇女及男性血清中也可测到 PAPP-A,并受相关性因素如胎龄、孕母体重、种族及是否患有糖尿病等因素影响。DS 的孕母孕早期血清 PAPP-A 水平与正常相比有明显下降,单项 PAPP-A 结合孕母年龄筛查对孕早期 DS 的检出率为 41.0%~52.5%。胎龄对 PAPP-A 的检测有明显影响,PAPP-A 只有在孕早期检测才有意义,孕 12 周前被认为是 PAPP-A 定量测定的适宜时间^[3]。

1.2.5 抑制素-A(Inhibin-A) 主要由胎盘产生,与胎儿染色体异常相关的主要是二聚体抑制素-A(DIA),母体内 DIA 的水平在整个妊娠期间呈双峰模式:在孕 10~12 周时增加并达到高峰,妊娠 15~20 周下降成平台期,晚期妊娠时再次升高,足月达最高水平。Nigel 等^[4]研究发现,DIA 作为 DS 筛查标记物的最大优势是在 15~18 孕周,此时平均浓度变化很小,孕期估测的偏差对筛查结果的影响较小。另位,DIA 的 MOM 值与孕母体重之间呈负相关,而与母亲年龄之间无明显关联。多数学者认为 Inhibin-A 可作为妊娠中期辅助筛查的临床标记之一,可提高胎儿 DS 的检出率,但是妊娠早期筛查意义不大。Wald 等^[5]对 21 例 DS 受累孕妇及 150 例正常妊娠作为对照组的研究发现:DIA 的中位数在

妊娠 15、16 及 17 周时分别为 237 ng/L、266.9 ng/L 与 207.2 ng/L,远远高于正常的对照组范围,单独的 DIA 对 DS 筛查假阳性率仅为 5.3%,检查率为 62%。Ramos-Corpas 等^[6]最近发表的研究结果表明,DIA 与其他血清学检查结果结合可作为早孕筛查 DS 的指标,并认为孕 13 周为筛查 DIA 的最佳时机,当然 DIA 真正运用于早孕筛查还需前瞻性大样本量的研究证明。

1.2.6 人解聚素金属蛋白酶(ADAM12) 是一种妊娠相关蛋白,起源于胎盘,在孕母血清中可检测到 ADAM12,而在非孕妇女血中则不能。ADAM12 能和胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、胰岛素样生长因子结合蛋白 5(IGFBP-5) 结合并具有蛋白水解活性,能将 IGFBP 水解为小片段,降低其与胰岛素样生长因子(IGF)的亲合力,逆转 IGFBP 对 IGF 有丝分裂及 DNA 刺激效应的抑制作用,缺乏 IGF 会造成胎儿生长延迟。ADAM12 在早孕期 DS 妊娠母血中显著下降^[7]。Laigaard 等^[8]对 218 例 DS 妊娠及 389 例正常妊娠的对照研究表明,在 5% 的假阳性率时,ADAM12 与其他早孕筛查指标(PAPP-A、free- β -hCG 和 NT)联合筛查的检出率可达 97%;ADAM12 和 PAPP-A 双联筛查的检出率也可达 91%。尽管目前尚无可用于临床检测的 ADAM12 商品化试剂上市,但作为一种有效的 DS 早孕筛查指标,其良好的临床应用前景已受到关注。

1.2.7 其他血清学指标 妊娠特异性 B1 糖蛋白(SP1):SP1 是胎盘合体滋养层细胞产生的一种糖蛋白,几乎与 HCG 同时出现于母血循环中,随着孕周进展而增加,DS 胎儿孕母血 SP1 浓度低值异常,在妊娠 9 周以内是一种具有很强鉴别能力的血清标记物。假阳性率 5%时,可筛查出 38%~43% 的染色体异常胎儿,但目前该指标的使用频率不高。血清癌抗原(CA125):1990 年 Cherk 等提出妊娠早期妇女血清 CA125 水平高于正常值,这可能与胎儿自发流产和 DS 有关,许多学者对此褒贬不一,1997 年 Spencer 等对此仍持否定态度,认为 CA125 对唐氏综合征筛查价值不大。

1.3 超声学指标

1.3.1 胎儿颈部半透明组织厚度(NT) 为胎儿颈

背部颈椎以上至颈部皮肤之间的半透明软组织的最大厚度。正常情况下,NT在妊娠中期(>14周)消失。NT增厚与胎儿非整倍体发生率有关,Nicolaidis等^[9]对妊娠早期孕妇进行了NT筛查,在筛查出的871例DS胎儿中,有76.8%的胎儿NT增厚。Roizen等^[10]在一项样本含量超过200000名孕妇、DS妊娠超过900例孕妇的大规模研究表明,当假阳性率为1%时,通过NT筛查可检出60%DS及其他染色体异常的胎儿;当假阳性率为5%时,检出率为75%。在筛查DS的众多超声指标中,测量NT的厚度是最为常见和有效的筛查方法,且在早孕期诊断价值更高。Wald等^[11]的研究发现,DS胎儿的NT MoM值的中位数在早孕期随着孕周的增加呈线性递减。在妊娠10周、11周、12周和13周,DS胎儿的NT MoM值的中位数分别为2.24、2.18、1.96和1.77,即每增加1周NT值约下降10%。目前较为公认的正常胎儿在11~14周时B超下测量的NT均值为3mm,范围在2~4mm^[12]。虽然NT为孕早期筛查DS胎儿的敏感指标,但NT的测量过分依赖操作者的技术水平,需要经过专业的培训、严格的质量监控和充足的测量时间,这限制了大规模的筛查开展。

1.3.2 胎儿鼻骨(NB) 一般要求在妊娠11~13⁺⁶周或胎儿头臀长在45~84mm时进行测量,图像放大到只显示胎儿头部和上胸,然后取正中矢状切面,超声探头与胎儿鼻平行,图像上可见到3条高回声线:外层为皮肤,下方厚且回声较皮肤高的是鼻骨,与皮肤几乎相连但略高一些的为鼻尖。许多研究表明,在妊娠11~13周超声扫查发现胎儿NB缺失,对早期筛查胎儿染色体异常疾病、尤其是DS有意义。Viora等^[13]对1906例妊娠11~14周的孕妇行胎儿NB测量,发现10例DS患儿中有6例NB缺失(60%);而在1733例正常孕妇中仅24例胎儿NB缺失(1.4%)。笔者在香港地区研究^[14]证实虽然中国人的鼻骨长度较高加索人种短,但通过超声检测鼻骨长度的DS产前筛查仍然是可行的。同样超声检查NB对操作者的要求很高,需要严格的专业训练,以满足鼻骨超声图像的标准化要求^[10]。

1.3.3 股骨长度(FL)、肱骨长度(HL) DS患儿

四肢短小,四肢与躯干比例失调,是确定染色体异常的外观特征之一。目前,被用于筛查DS胎儿的长骨有股骨、肱骨、胫骨、腓骨,其中前二者使用频率较高。Vergani等^[15]研究发现,28%的DS患儿肱骨短小。有学者认为,用双顶径(BPD)与股骨长(FL)之比,以1.5标准差为界,可检出54%~70%的DS患儿。也有学者用双顶径(BPD)与肱骨长度(HL)比值作为筛查指标,或用测量结果与标准正常值之比来衡量,当HL测量值与标准正常值之比<0.9,或FL测量值与标准正常值之比<0.91时,DS患病风险均增加。

1.3.4 心脏异常 包括出现心脏局灶性回声(EIF)、心脏瓣膜缺损或流出道的异常,较为常用的是EIF。心脏局灶性回声(EIF):是指心脏乳头肌或腱索出现类似或大于周围骨组织的回声,在妊娠中期的超声检查中是较常见的现象。左心室出现的可能性较大,为91%,右心室为7.5%,两侧同时出现的可能性仅为1.5%。有研究者认为,EIF的出现与胎儿染色体异常有关,并将其作为遗传学超声检查的内容。EIF在正常胎儿的发生率约为10%,在DS患儿中的发生率可达22.7%,且双侧心室均出现EIF意义较大^[9]。但Anderson等^[16]研究认为,对妊娠18~34周的孕妇进行超声检查单独出现EIF与DS没有一定关系。

1.3.5 肠腔强回声 肠回声强度类似或强于周围骨组织,妊娠中期约1%正常胎儿有肠腔强回声,在DS胎儿中的出现率远高于正常胎儿。因此,可将其作为DS产前筛查的辅助指标。Kubas等^[17]研究发现,肠腔强回声与染色体异常、胎儿宫内生长受限、宫内感染等异常有关,仅发现肠道为强回声与染色体非整倍体异常关系不大(仅占27%),当合并其他结构异常则非整倍体检出率可达42%,主要和DS有关。十二指肠闭锁的发生率为万分之一,单项十二指肠闭锁的胎儿非整倍体检出率为38%,若合并其他畸形时非整倍体检出率可达64%,主要类型为DS。

1.3.6 肾盂扩张 大约25%的DS胎儿可检出肾盂扩张。Kubas等^[17]认为,以肾盂前后径定位,若在妊娠15~20周肾盂直径>4mm、20~30周

5 mm、30~40周 7 mm时,可能出现胎儿异常。但肾盂扩张不是独立预测 DS 的超声学指标,只能用于联合筛查。

1.4 其他筛查指标 DS 产前筛查技术的发展有赖于寻找新的、与 DS 发病及表现高度相关联的筛查标记,近期研究的指标包括:

1.4.1 孕母尿指标 目前 DS 的产前筛查的指标主要来自于孕妇血清,而尿样检查与血样检查相比,可避免静脉穿刺,更安全,易被接受,且受检者可自行取样,易普及。孕母尿高度糖化的 HCG (hyperglycosylated HCG, H-HCG)多在妊娠 14 周后增高,DS 胎儿孕母尿 H-HCG MoM 值为 3.63, (95% CI, 2.5~5.3)。一项包含 1 157 例染色体正常胎儿、23 例 DS 胎儿的孕妇尿 H-HCG 单项检测^[18]发现,当假阳性率为 5%时,DS 检出率达 79%。Wald 等^[19]研究还发现孕母尿侵入性的滋养细胞抗原 (invasive trophoblast antigen, ITA) 为 DS 筛查的最佳尿液指标,且只能在中孕期被检测到,如果在中孕期的四联筛查中加入 ITA,在保持 DS 检出率为 85%不变的情况下,可使四联筛查的假阳性率从 6.2%下降到 4.2%。还有 Sutton 等报道的唾液酸缺乏的侵入性的滋养细胞抗原 (Sialic acid-deficient invasive trophoblast antigen, sd-ITA),也有可能成为产前筛查 DS 的一项指标。

1.4.2 胎儿超声指标 额上颌夹角 (Frontomaxillary facial angle, FMF 角),是指 B 超扫描胎儿头部在正中矢状切面图像上,上颌骨的外表面与前额骨外表面的连线和上腭的上表面的连线所形成的夹角。Borenstein 等^[20]的一项回顾性研究发现,胎儿的 FMF 角值随孕龄增大而减小,正常胎儿 CRL 从 45 cm 增长至 84 cm 时,FMF 角从 83.5° 减少至 76.4°, FMF 角的标准差 (SD) 在正常胎儿为 4.264,而在 DS 胎儿中 FMF 角的 SD 为 4.092,因而 DS 胎儿 FMF 角较正常胎儿显著增宽,FMF 角的变化与 NT、PAPP-A 及 free- β -hCG 值的变化无明显关联。该研究对包括 782 例正常孕妇、108 例 DS 妊娠妇女及 49 例胎儿为其他染色体异常的孕妇进行早孕期联合筛查 (NT + free- β -hCG + PAPP-A),当假阳性率为 3%时可获得 85%的 DS

检出率;而增加对所有参加筛查的孕妇进行胎儿 FMF 角测量,假阳性率为 3%时 DS 的检出率提高到 92%;而如果对经过早孕联合筛查的孕妇依据筛查结果进行风险分组:风险值 1:50 的孕妇直接进行绒毛取材染色体核型分析,风险值 < 1 1 000 的孕妇不需要进一步筛查,风险值在 1 51~1 1 000 之间的孕妇进一步测量胎儿 FMF 角,通过风险分组仅有 12%的孕妇需进一步接受胎儿 FMF 角测量,应用此种筛查策略当假阳性率为 3%时 DS 的检出率为 91%,可见通过该方案筛查 DS 在保证较高的检查率的同时可以最大限度地节省医疗资源与筛查费用。

2 筛查方案

单个血清学指标或单一的产前超声筛查指标,用于 DS 筛查检出率低且假阳性率高,现已被几种指标的联合筛查取代。但多种指标如何组合,其筛查意义更大也是研究者的兴趣所在,现对其分别简述。

2.1 中孕期筛查方案

2.1.1 AFP + β -hCG + uE3 该组合被称为“三联标记”,是最先被使用的中孕期筛查组合。Wald 等^[21]首先实行联合检测孕母血清三项指标并结合孕妇年龄进行综合评价,以危险切割值 (cut-off) 为 1 250,共检测出 67%的受累孕妇,假阳性率仅为 5%。这种检测方法简便易行、节省费用,曾被认为是最有效的筛查措施,美国妇产科学院于 1994 年也向全美妊娠妇女正式推荐使用这一组合。来自 SURUSS^[19]研究发现,以危险切割值为 1 300 对 47 053 例孕 14~22 周的妊娠妇女 (其中包含 101 例受累孕妇) 进行三联筛查,DS 的检出率为 85%、假阳性率为 9.3%。由笔者国家计划生育研究中心发起的一项跨国研究^[22],对包括 15 096 例正常的单胎妊娠妇女和 24 例 DS 受累孕妇怀孕中期母血三联筛查。研究发现,受累孕妇血清中 hCG MoM 值为 1.40 高于正常孕妇 (MoM 值为 1.00),而受累孕妇母血中 AFP (MoM 值为 0.79) 和 uE3 (MoM 值为 0.68) 水平均低于正常孕妇。

2.1.2 AFP + HCG 另一种国际上常用的方法

是结合孕母年龄检测母体血清中的 AFP 与 β -hCG, 称为中孕期二联筛查, 在妊娠 14 ~ 20 周检出率最高。1999 年台湾学者利用此方案产前筛查 DS, 检出率 56.5% ~ 67%, 假阳性率为 5.3% ~ 8%, 提示二联筛查同样适用于亚洲人群, 笔者国从 1998 年开始逐步推广应用此方案对中孕期妇女行以 DS 为主的产前筛查。Wald 等^[19]报道, 在妊娠 14 ~ 22 周对孕妇行二联筛查, 当检出率为 85% 时假阳性率为 13%。一项主要针对年龄 < 35 岁的包括 20 例受累孕妇和 9 730 例正常孕妇的中孕期二联筛查研究^[23], 当危险切割值定为 1/499 时, 该筛查方案的假阳性率为 17.8%, 敏感性为 90.0%; 当危险切割值定为 1/332 时, 假阳性率和筛查的敏感性均下降, 分别为 12.0% 和 80.0%。通过中孕期二联筛查, 可减少大多数 DS 患儿的出生; 该方案与三联筛查相比, 检出率低且假阳性率高, 但筛查的实验室费用相对较低, 且筛查指标少产生误差相对较小, 因而仍有应用价值。

2.1.3 AFP + β -hCG + uE3 + inhibin-A 此方案是在三联筛查方案中添加了 inhibin-A 形成了中孕期的四联筛查。Wald 等^[19]2004 年发表的研究结果显示, 以危险切割值为 1/300, 当 DS 的检出率为 85% 时, 中孕期四联筛查(在妊娠 14 ~ 20 周进行)的假阳性率为 6.2%, 低于二联(假阳性率为 13%)与三联筛查(假阳性率为 9.3%)。Malone 等^[24]研究发现, 对孕 15 ~ 18 周的妊娠妇女行中孕期四联筛查, 血清学指标 AFP、 β -hCG、uE3 和 inhibin-A 的中数水平分别为 0.74 MoM (95% CI, 0.67 ~ 0.82)、1.79 MoM (95% CI, 1.59 ~ 2.01)、0.61 MoM (95% CI, 0.55 ~ 0.67) 和 1.98 MoM (95% CI, 1.74 ~ 2.26), 以危险切割值为 1/300, 当假阳性率为 5% 时, 该四联筛查的检出率为 81%; 而当 uE3 的中数水平为 0.72 MoM (95% CI, 0.68 ~ 0.75) 时, 在风险切割值和假阳性率均不变的情况下, 可将 DS 检出率提高到 86%。由于该筛查方案与二联和三联筛查相比, 提高了检出率。对于一些漏诊了早孕筛查的孕妇, 给她们提供中孕期的四联筛查也许最为合适, 但该方案筛查的指标多, 统计分析复杂、筛查费用高, 在一些基层地区多不被采用。

2.2 早孕期筛查方案

2.2.1 PAPP-A + β -hCG 早在 1996 年, 由 Wald 带领的国际产前筛查研究小组, 对覆盖 9 个国家的多中心的产前筛查七项指标: AFP、hCG、 α -hCG、 β -hCG、uE3、PAPP-A、inhibin-A 进行综合研究, 经过多种系统分析, 发现用 β -hCG 与 PAPP-A 组合在孕 10 周时 DS 的阳性检出率最高——63%。而在此基础上, 增加另外 5 个指标中的任何一个, 其阳性检出率的增加均不超过 2%, 因此 Cuckle 等于 1999 年提出“PAPP-A + free- β -hCG”这一组合为早孕期(10 ~ 14 周)DS 筛查的首选, 其筛查敏感性近似于中孕期筛查。Spencer 等^[25]报道, 当初初始假阳性率为 5% 时, 早孕期行“PAPP-A + free- β -hCG”筛查, DS 的检出率可达 65%。

2.2.2 NT + free- β -hCG + PAPP-A 与上述早孕期筛查方案相比, 该筛查方案增加了超声指标 NT, 被称为早孕期联合筛查 (first-trimester combined screening)。Malone 等^[24]的一项大规模(样本包含 38 167 例孕妇)早孕期(妊娠 10⁺³ ~ 13⁺⁶ 周)联合筛查研究显示, 以危险切割值为 1/150 进行筛查, 当假阳性率为 5% 时, 早期联合筛查在孕 11 周检出率最高, 为 87%, 而在孕 12 周、孕 13 周的检出率分别为 85% 与 83%; FMF (Fetal Medicine Foundation, Kings College, London)^[26]的包含 10 436 例孕妇的该方案的研究表明, 当危险切割值定为 1/300 时, DS 的检出率为 90.6% 而假阳性率仅 3.9%。Kagan 等^[27]的一项历时 8 年(1999 年 7 月至 2007 年 7 月)大规模(样本量为 56 771 名孕妇, 其中正常孕妇为 56 376 例, DS 受累孕妇为 395 例)早孕期联合筛查研究, 显示出该方案具有较高的临床应用价值。他们比较了妊娠 11 周、12 周、13 周三个时间段早孕联合筛查的结果, 当假阳性率为 5% 时, 三个时间段的 DS 检查率分别为 94%、90%、83%, 研究者认为孕 11 周为早孕期联合筛查 DS 的最佳时间, 但为了更多地发现胎儿解剖学畸形, 显然妊娠 12 周、13 周较妊娠 11 周来说更占优势, 因而得出结论: 如果既要获得高的 DS 胎儿检出率, 又想尽早尽可能多的筛查出解剖学畸形的胎儿, 妊娠 12 周为筛查的最佳时机。与传统筛查方案相比, 早孕

期联合筛查有利于临床上作出早期诊断和采取干预措施,此举可减轻孕妇的精神压力和心理创伤,且早期终止妊娠相对于中期引产来说更为安全,因而早孕期DS筛查正在逐渐取代中孕期筛查,这一趋势在如澳大利亚等一些国家已很普遍。但必须强调的是DS胎儿的一些伴发畸形是在妊娠过程中是逐渐显现的,有些是在中孕期甚至更后期才能在超声检查下观测到,因而早孕期筛查有一定的漏诊率。Wenstrom等^[28]研究表明大约9%的早孕期存活DS胎儿将在中孕筛查前发生自然流产,认为早孕筛查会检出一部分原本将发生自然流产的DS胎儿,导致非必要的人工终止妊娠率增加。而且早孕筛查后续的早期诊断需绒毛取材核型分析,该技术比羊膜腔穿刺术复杂,母体组织污染率及手术并发症发生率更高。另外,在应用绒毛进行染色体核型分析时,如果出现限制性胎盘染色体嵌合的现象,尚不能排除胎盘组织干扰,需待羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺确诊,这无疑会增加孕妇及家属的精神负担。

2.3 筛查方案的改进

2.3.1 序贯筛查 序贯筛查是一种以孕妇年龄为基础的早、中孕联合筛查策略,可分为独立序贯筛查(independent sequential screening)、阶段序贯筛查(stepwise sequential screening)两种。

2.3.1.1 独立序贯筛查:该筛查方案是分别计算每个孕妇早孕期的联合筛查($NT + free\text{-}hCG + PAPP\text{-}A$)和中孕期的四联筛查($AFP + hCG + uE3 + inhibin\text{-}A$)的风险值从而得到两份报告。研究表明独立序贯筛查DS的检出率可达98%,但其假阳性率为17%^[29]。筛查方案缺乏对早、中孕信息的整合,因而具有较高的筛查阳性率和假阳性率。

2.3.1.2 阶段序贯筛查:此方案先告知孕妇其早孕联合筛查的结果,然后再给予中孕期四联筛查,最后结合早、中孕的筛查结果计算出一个综合的风险值,高危患者进行羊水染色体核型分析。该方案在一定程度上弥补了独立序贯筛查的缺陷,与独立序贯筛查方案相比,阶段性序贯筛查方案的检出率低(为71.8%),而假阳性率相对较低。研究表明,在34岁的妊娠妇女中,阶段性和独立性序贯筛查的假阳性率分别为1.1%和4.3%;在39岁孕妇中,阶段

性和独立性序贯筛查的假阳性率分别为1.9%和7.2%;而在40岁的孕妇中,阶段性和独立性序贯筛查的假阳性率分别为10.2%和43.0%。但无论是独立序贯筛查还是阶段序贯筛查均要求所有孕妇完成早、中孕两个阶段的筛查,存在着成本高的问题,在临床应用,有些孕妇并不能完成整个筛查过程:早孕筛查结果被告知为高风险的孕妇通常希望尽快进行介入性的确诊检查,而不愿再等待中孕的筛查结果;而早孕筛查为低风险的孕妇很可能不愿再参加中孕筛查。

2.3.2 整合筛查

2.3.2.1 完全整合筛查 (fully integrated screening) 所谓完全整合筛查,即在早孕期对孕妇行“ $PAPP\text{-}A + NT$ ”筛查,此筛查结果不告知孕妇,所有经过早孕期筛查的妊娠妇女再参加中孕期的四联筛查($AFP + hCG + uE3 + inhibin\text{-}A$),最后联合早孕期和中孕期筛查计算出一个总的筛查结果,再告知孕妇。Wald^[19]的研究显示,当DS患儿的检出率为85%时,完全整合筛查的假阳性率仅为0.9%。根据Malone等^[24]报道,整合筛查中的早孕期筛查在妊娠11周进行,危险切割值定为1/150,中孕期筛查在妊娠15~18周进行,危险切割值定为1/300,当假阳性率为5%时,该筛查方案可获得高达96%的检出率。Weisz等^[30]首次将整合筛查用于临床实践,在参与筛查的5039例单胎妊娠孕妇中,94.7%的孕妇完成了早、中期筛查,在完成了整合筛查的妊娠妇女中,假阳性率为2.9%,11例DS妊娠全部被检出,检出率达到100%。完全整合筛查是目前产前筛查方法中DS检出率最高、假阳性率最低的筛查方案,因而是最为有效和安全的筛查策略。问题是所有的孕妇均参加早孕期和中孕期的筛查,筛查的费用大大提高,对大多数早孕筛查低风险的孕妇来说,后续的中孕期筛并不能使她们从中获益;而对于那些早孕期筛查为高风险的孕妇,由于早孕期筛查结果不予告知,因而不利于临床上早期诊断和采取干预措施。

2.3.2.2 血清学整合筛查 (serum integrated screening) 该筛查方案与完全整合筛查的区别是:血清整合筛查在早孕期只筛查孕母血清中PAPP-A

的含量而不需要测量胎儿的 NT。一项来自于 Knight^[31] 血清学整合筛查报道,危险切割值定为 1/100,当初始假阳性率为 3.2%,DS 的检出率为 87%;当根据超声检查来确定孕周,重调假阳性率为 2.7%,得到相应的 DS 检出率是 79%。血清学整合筛查较早孕期联合筛查和传统的中孕期筛查,可以获得较高的检出率而假阳性率相对较低;而与完全整合筛查相比,检出率偏低且假阳性率高;但血清学整合筛查不需要测量胎儿 NT,而 NT 的测量过分依赖于检查者的技术水平,因而在一些超声诊断技术还不成熟的单位,可以用血清学整合筛查来替代完全整合筛查。

2.3.3 酌情筛查(contingent screening) 此筛查策略要求所有孕妇均参加早孕筛查,计算出其风险值,并根据风险值把孕妇分为高危组、中危组和低危组:高危组孕妇将在早孕期抽取绒毛进行产前诊断,而不必等待中孕筛查结果;低危组孕妇将终止筛查程序,不需要接受中孕期筛查;只有中危组的孕妇将继续接受中孕筛查,最后综合早、中孕的筛查结果计算出风险值,并用最终截断值来判断是否需要确诊检查。Wright 等^[32] 把孕早期筛查风险比 1/8.9 的孕妇定为极高危组,进行绒毛取材染色体核型分析;早期筛查风险比 < 1/1980 的孕妇为低危组,在孕中期不进行进一步筛查;孕早期筛查风险比介于 1/9 ~ 1/1979 之间的孕妇为中危组,需进行孕中期再次筛查。再将筛查结果风险比 1:126 者进行羊水穿刺染色体核型分析,风险比 < 1/126 者不作进一步检查。此方案的检出率为 85% 而假阳性率仅为 1.2%,该方案的优点是检出率高同时假阳性率低,由于大部分孕妇不需要参加中孕期筛查,这样既减轻了医生的工作负担又节省了患者的经济支出,因而医生和患者对此方案的满意度均较高。Ball 等^[33] 的一项酌情筛查研究通过对 38 033 名孕妇进行回顾性分析发现,酌情筛查是效价比最高的一种筛查方案,但达到临床应用尚需大量的深入研究。

总之,当今国内外 DS 筛查方案很多,受医疗技术水平、经济发展水平与宗教信仰等因素的影响,各国与地区在 DS 产前筛查的普及程度和筛查策略的选择上不尽相同。目前国际上广泛应用的还是孕

早期和孕中期筛查方案,但是早孕筛查和序贯筛查将是未来 DS 产前筛查的主要发展方向。在经济发达地区,开展序贯筛查和整合筛查也值得期待。早在 2001 年, Yvette Cooper 就提出了“不同的筛查单位应给不同妊娠阶段的妇女提供不同的筛查”这一个性化筛查的构想也正在逐步实现。目前国际上关于高危孕妇及多胎妊娠产前唐氏筛查的资料缺乏,有待于各筛查中心进一步研究。笔者国产前筛查技术中的计算机分析软件及相关的资料均源自西方人群,因此每个实验室在筛查一定数量的 DS 病例后都应建立各筛查指标的正常值范围,从而满足中国人群筛查的需要。

参考文献

- [1] Rosen T, D 'Alton ME. Down Syndrome Screening in the First and Second Trimesters: What Do the Data Show? [J]. Semin Perinatol, 2005, 29(6): 367-375.
- [2] Cuckle HS, Vanlith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome [J]. Prenat Inagn, 1999, 19(6): 505.
- [3] Spencer K, Ong CY, Liao AW, et al. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(6): 491-494.
- [4] Nigel P Groome, Lee W Evans. Does measurement of inhibin have a clinical role[J]? Ann Clin Biochem, 2000, 37 (Pt4): 419-431.
- [5] Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down S syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) [J]. J Med Screen, 2003, 10(2): 56-104.
- [6] Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(9): 833-838.
- [7] Cowans Nicholas J, Spencer Kevin. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(3): 264-271.
- [8] Laigaard Jennie, Spencer Kevin, Christiansen Michael, et al. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2006, 26 (10): 973-979.
- [9] Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester

- sonographic markers of chromosomal abnormalities[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(1):45-67.
- [10] Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome [J]. Lancet, 2003, 361(9365):1281-1289.
- [11] Wald Nicholas, Rodeck Charles, Rudnicka Alicja, et al. Nuchal translucency and gestational age[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(2):150-151.
- [12] Michael T, Mennuti MD, Deborah A, et al. Screening for Down syndrome too many choices[J]. New Engl J Med, 2003, 349(15):1471-1473.
- [13] Viora E, Masturzo B, Errante G, et al. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses[J]. Prenat Diagn, 2003, 23(10):784-787.
- [14] Chen M, Lee CP, Leung KY, et al. Pilot study on the mid-second trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(2):87-91.
- [15] Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Caveats for the use of humerus length in the prediction of fetal Down syndrome [J]. Fetal Diagn Ther, 2003, 18(3):190-195.
- [16] Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years [J]. Ultrasound Obstet Gyn, 2003, 21(4):354-358.
- [17] Kubas C. Noninvasive means of identifying fetuses with possible Down syndrome: a review [J]. J Perinat Neonatal Nurs, 1999, 13(2):27-46.
- [18] Cole LA, Shahabi S, Oz UA, et al. Urinary screening tests for fetal Down syndrome: . Hyperglycosylated hCG[J]. Prenat Diagn, 1999, 19(4):351-359.
- [19] Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS in perspective[J]. BJOG, 2004, 111(6):521-531.
- [20] Borenstein M, Persico N, Kagan KO, et al. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(1):5-11.
- [21] Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy[J]. BMJ, 1988, 297(6653):883-887.
- [22] Wang YY, Luo J, Zhu MW, et al. Second-trimester double or triple screening for Down syndrome: a comparison of Chinese and Caucasian populations [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 94(1):67-72.
- [23] Hwa Hsiao-Lin, Ko Tsang-Ming, Hsieh For-Jou, et al. Risk prediction for Down's syndrome in young pregnant women using maternal serum biomarkers: determination of cut-off risk from receiver operating characteristic curve analysis[J]. J Eval Clin Pract, 2007, 13(2):254-258.
- [24] Malone Fergal D, Canick Jacob A, Ball Robert H, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome[J]. N Engl J Med, 2005, 353(19):2001-2011.
- [25] Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome: implications for screening in subsequent pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2001, 21(6):445-447.
- [26] Hadlow Narelle C, Hewitt Beverley G, Dickinson Jan E, et al. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry[J]. BJOG, 2005, 112(11):1561-1564.
- [27] Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 31(6):618-624.
- [28] Wenstrom KD. Evaluation of Down syndrome screening strategies[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(4):219-224.
- [29] Platt Lawrence D, Greene Naomi, Johnson Anthony, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(4):661-666.
- [30] Weisz B, Pandya P, Chitty L, et al. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice[J]. BJOG, 2007, 114(4):493-497.
- [31] Knight G, Palomaki GE, Neveux LM, et al. Integrated serum screening for Down syndrome in primary obstetric practice[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(12):1162-1167.
- [32] Wright Dave, Bradbury Ian, Benn Peter, et al. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(10):762-766.
- [33] Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(1):10-17.

(收稿日期:2008-12-26)