

779 例高龄孕妇的产前筛查与诊断结果分析

沈国松 张甦 何平亚 姚娟 沈学萍 薛建英 卢宝庭

(湖州市妇幼保健院产前诊断中心, 浙江 湖州 313000)

摘要 目的 探讨对高龄孕妇实施唐氏综合征产前筛查的可行性及意义。方法 对高龄孕妇(预产期年龄 \geq 35 周岁)采用二联血清生化指标进行孕中期唐氏综合征筛查,以 1/270 作为风险截断值,对筛查高风险孕妇和低风险孕妇均建议行产前诊断,并随访所有高龄孕妇妊娠结局。同时以低龄孕妇作为对照组进行比较。结果 779 例高龄孕妇中,血清筛查唐氏高风险孕妇 166 例,筛查阳性率为 21.3%,筛查高风险孕妇共有 137 例行羊水染色体分析,确诊 21 三体 2 例;筛查低风险孕妇共有 286 例行羊水染色体分析,发现 1 例核型为 47,XXX。随访到妊娠结局 770 例,确诊的 2 例 21 三体和 1 例 47,XXX 胎儿已终止妊娠,发现 1 例 21 三体出生,系低风险孕妇通知就诊而拒绝做产前诊断者,另还随访到包括自然流产、新生儿死亡、先心、羊水过少而引产及其他异常妊娠共 15 例。结论 高龄孕妇行唐氏血清学筛查,检出率为 66.7%,与低龄孕妇筛查检出率相近,对高龄孕妇根据筛查结果行产前诊断,可以减少孕妇的介入性诊断手术,减轻孕妇的心理焦虑。

关键词 高龄孕妇; 产前筛查; 检出率; 产前诊断; 唐氏综合征; 羊水染色体

Prenatal Screening and Diagnosis Result Analysis of 779 Pregnant Women with Advanced Maternal Age

Shen GuoSong, Zhang Su, He Pingya, Yao Juan, Shen Xueping, Xue Jianying, Lu Baoting.

(Huzhou Prenatal Diagnosis Center, Huzhou Maternal & Child Health Care Hospital, Huzhou, Zhejiang Province 313000, China)

Abstract Objective To discuss the feasibility of the prenatal screening to the pregnant women with advanced maternal age (AMA). Methods The pregnant women with advanced maternal age (maternal age at EDD is more than 35) have the second trimester maternal serum screening dual tests and cutoff value is 1/270. All the AMA pregnant women either with the screening positive result or the negative result are recommended to have prenatal diagnosis and all the outcomes recorded. The pregnant women with age lower than 35 are compared as control group. Results Among 779 AMA pregnant women, 166 are maternal serum test screening positive with the screening positive rate of 21.3%, and among which 137 have amniocentesis and 2 are diagnosed as 21 trisomy syndrome. 286 screening negative pregnant women also have amniocentesis and one 47, XXX is found. During the followup results of 770 pregnant women, 2 cases with 21 trisomy syndrome and 1 case with 47, XXX are diagnosed and the pregnancies are terminated. And one 21 trisomy syndrome baby was born due to the refuse of amniocentesis by the pregnant women with screening negative result. In addition, there are 15 other abnormal pregnancies are found including miscarriage, newborn death, congenital cardiac disease, medical termination due to oligohydramnios and etc. Conclusion The detection rate of Down Syndrome maternal serum screening of AMA pregnant women is 66.7%, similar to the pregnant women with age lower than 35. The prenatal diagnosis according to the screening result of the AMA pregnant women can decrease the invasive diagnosis and anxiety.

Key words advanced maternal age pregnant women; prenatal screening; detection rate; prenatal diagnosis; Down's Syndrome; amniocentesis

高龄孕妇(advanced maternal age, AMA)一般是指孕妇的分娩年龄大于或等于 35 周岁, AMA 是婴儿合并唐氏综合征(DS)的一个重要危险因素。由于种种原因造成 AMA 在逐年增多, 根据现行的有关产前诊断方面的法律法规, 笔者对 AMA 采取直接产前诊断的办法, 但随着工作的进展, 介入性诊断的比例越来越高, 仅仅根据孕妇年龄对其进行介入性产前诊断的策略受到质疑, 本文对 AMA 进行了血清学产前筛查和产前诊断的研究, 现将研究结果报告如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料 实验组取 2005~2007 年 3 年间来本院做产科检查的 AMA 共 779 例, 分娩年龄为 35~47 周岁, 平均年龄 37.06 岁, 平均体重 56.98 kg。对照组取同期做产科检查的低龄孕妇共 3.5 万例, 分娩年龄 < 35 周岁, 平均年龄为 25.84 岁, 平均体重 52.21 kg。

1.2 方法 于妊娠 15~20⁺6 周时取上述两组孕妇血 2~3 ml, 离心取上清, 采用美国 PE 公司 Wallac 产前筛查系统进行二联血清学筛查, 即测定母血清中 AFP 及 Free β HCG 含量, 加上孕妇年龄、体重、孕周及其他相关条件后用软件计算风险, 以 1/270 作为风险截断值, 大于 1/270 为高风险, 实验组对高风险孕妇和低风险孕妇均建议行产前诊断, 并随访所有 AMA 妊娠结局。观察组对高风险孕妇行产前诊断, 低风险孕妇则常规产科检查, 并追踪妊娠结局。

随访方法: 通过网络化的全市出生缺陷上报系统, 以及电话调查、上门调查等手段对全部妊娠结局进行追踪随访。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 实验组结果 779 例 AMA 中, 血清筛查 DS 高风险孕妇 166 例, 筛查阳性率为 21.3% (166/779), 筛查高风险孕妇共有 137 例行羊水染色体分析, 确诊 21 三体 2 例; 筛查低风险孕妇共有 286 例

行羊水染色体分析, 发现 1 例核型为 47, XXX。见表 1。

表 1 779 例 AMA 产前筛查与诊断结果

	例数 (人)	所占比例 (%)	羊水穿刺数 (人)	占比 (%)	诊断结果
筛查高风险	166	21.3	137	82.5	2 例 DS
筛查低风险	613	78.7	286	46.7	1 例 47, XXX

随访到妊娠结局 770 例(失访率 1.2%), 确诊的 2 例 21 三体和 1 例 47, XXX 胎儿已终止妊娠, 发现 1 例 21 三体出生, 系低风险孕妇通知就诊而拒绝做产前诊断者, 另还随访到包括自然流产、新生儿死亡、先心、羊水过少而引产及其他异常妊娠共 15 例, 其余未见异常。见表 2:

表 2 AMA 异常妊娠随访结果

姓名	筛查时胎龄 (w)	年龄 (岁)	DS 风险率	妊娠结局
祝 XX	18 ⁺ 4	36.31	1/110	DS, 终止妊娠
江 XX	17 ⁺ 1	35.89	1/60	DS, 终止妊娠
徐 XX	18	35.33	1/930	DS, 活产
泮 XX	17 ⁺ 1	38.8	1/340	47, XXX, 终止妊娠
兰 XX	17 ⁺ 2	36.12	1/1700	自然流产
赵 XX	19	37.46	1/2900	先天性心脏病, 新生儿死亡
吴 XX	17	38.92	1/3900	自然流产
金 XX	19 ⁺ 1	38.19	1/60	自然流产
董 XX	17 ⁺ 2	35.67	1/1400	自然流产
泮 XX	18 ⁺ 1	35.11	1/320	自然流产
朱 XX	20 ⁺ 2	38.21	1/1100	自然流产
陈 X	18 ⁺ 1	37.51	1/770	自然流产
张 XX	18 ⁺ 6	36.62	1/950	自然流产
李 XX	20 ⁺ 5	38.45	1/640	死胎
郑 XX	19 ⁺ 5	36.76	1/1300	新生儿死亡
金 XX	17 ⁺ 5	36.56	1/1500	先天性心脏病, 糖尿病儿
余 XX	17 ⁺ 6	41.36	1/610	足月小样儿
黄 XX	20 ⁺ 5	37.88	1/240	羊水过少, 引产
田 XX	17	41.99	1/430	指趾畸形

2.2 对照组结果 对照组 3.5 万例孕妇中, DS 高风险孕妇 1 015 例, 筛查阳性率 2.9% (1 015/35 000), 共有 675 例进行了羊水染色体分析, 检出 9 例 DS, 在高风险孕妇 97% 的随访率中, 发现有 2 例因高风险却拒绝产前诊断而分娩出 DS, 在低风险孕妇 80% 的随访率中发现 4 例 DS 出生。见表 3。

表 3 对照组 35000 例产前筛查、诊断与随访结果

	例数 (人)	占比 (%)	羊水穿刺数 (人)	检出 DS (例)	DS 出生数 (例)
DS 高风险	1015	2.9	675	9	2
DS 低风险	33985	97.1	0	0	4

2.3 两组部分数据比较 实验组 AMA 筛查阳性率明显比观察组低龄孕妇的筛查阳性率高, 两者的差异有显著性意义($P < 0.05$); 实验组 AFP 的平均中位数比值(1.09)与对照组 AFP 的平均中位数比值(1.03)的差异无显著性意义($P > 0.05$); 实验组 Free β HCG 的平均中位数比值(1.24)与对照组 Free β HCG 的平均中位数比值(1.31)的差异无显著性意义($P > 0.05$); 实验组筛查检出率 66.7%(2/3)与对照组筛查检出率 73.3%(11/15)的差异无显著性意义($P > 0.05$); 实验组假阳性率 21.1%[(1662)/(77922)]与对照组假阳性率 2.87%[(1015211)/(3500011)]的差异有显著性意义($P < 0.05$)。

3 讨论

DS 是最常见的胎儿染色体异常综合征。美国妇产科学会(ACOG)和遗传医学学会(ACMG)建议:凡是年龄大于 35 岁孕妇均应行侵入性产前诊断^[1, 2]。我国的 5 母婴保健法实施办法⁶也明确规定,对于高龄产妇应进行产前诊断。随着法规的颁布,各个地方部门的重视、宣教的到位以及 AMA 的逐年增高,介入性产前诊断量迅猛升高,对产前诊断临床工作造成较大的压力,在这个背景下,本文作了 AMA 筛查后再行产前诊断的研究。

文章表明,本院在 2005~2007 年的三年中,共分析了 1 098 例羊水染色体,其中 AMA 占到 38.5%(423/1 098),占据了很大的比重。在产前咨询中发现,AMA 在接受介入性产前诊断之前,往往会在异常妊娠的风险、接受产前诊断的愿望、产前诊断操作的风险、等待检查结果的焦急以及费用之间犹豫不决,或多或少表现出一定的焦虑心情,不利于母亲和胎儿的身心健康,据笔者不完全的调查,主要因素是仅根据孕妇年龄决定介入性产前诊断受到孕妇的广泛质疑。

本文对 779 例 AMA 进行了产前筛查与诊断研究,结果表明,测定母血清中 AFP 及 Free β HCG 含量,加上孕妇年龄、体重、孕周及其他相关条件后用软件得出的 DS 风险率,AMA 人群 DS 风险率大大高于国外报道的普通孕妇筛查 DS 风险率^[3, 4],这与 DS 发病与孕妇年龄高度相关是相一致的。文章表明,在 AMA 人群中,DS 的发病率高达 1/260,远高于有关报道^[5, 6]的 DS 在人群中的发病率为 1/600 至 1/1 000 之间,也大大高于本文中的低龄孕妇群中的发病率,从随访的结果来看,AMA 中其他异常妊娠的比例也非常高(2.4%),这说明 AMA 确实是一个高风险的人群。

本研究表明,AMA 经过 DS 产前筛查再行产前诊断,检出率与低龄孕妇筛查的检出率一致,虽然有筛查假阴性不可避免地发生,但将假阳性率从 99.6%[(77923)/779]降低到 21.1%,可以免除近八成的 AMA 进行介入性产前诊断,大大降低了产前诊断临床工作量,而在产前咨询中也发现,AMA 对筛查高风险再行诊断的接受度远远高于以年龄为指征的方案。

近几年在胎儿唐氏综合征的产前筛查方面的研究有了很大的进展,从二联(AFP+ Free β HCG)筛查到三联(AFP+ Free β HCG+ uE3)筛查再到四联(AFP+ Free β HCG+ uE3+ NH2A)筛查,检出率在不断提高;有报道早孕期母血清 Free β HCG 和 PAPP2A 测定结合超声测定胎儿颈部透明带测定,对 DS 的检出率可达 90%,还有人研究利用早、中孕结合序贯筛查提高 DS 检出率。因此,如何选择最佳的筛查方案,更好地对 AMA 进行产前筛查和诊断,最大限度地检出染色体异常胎儿,尽可能降低介入性产前诊断率,更好地利用卫生资源,提高产前筛查和诊断的效价比,是目前临床产前诊断工作面临的一个重要问题。

本研究表明,对 AMA 应用个体化的产前筛查与诊断是可行的,即向 AMA 进行必要的产前咨询,向其提供现有产前筛查的方案和产前诊断的手段,解释这些方法的可行性、有效性、局限性和相应具有的风险,由孕妇权衡后自行选择。

参考文献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities [R]. ACOG Practice Bulletin 27. Washington, DC: ACOG, 2001.
- [2] American College of Medical Genetics. ACMG position statement on multiple marker screening in women 35 and older, 1994[R]. Asp, 2003.
- [3] Stojilkovic M, Mikic T, Rodeck CH. Antenatal screening policies for Down's syndrome [J]. BMJ, 2002, 1034(2): 325.
- [4] Michael T, Mennuti M D, Deborah A, et al. Screening for Down's syndrome 2 too many choices [J]. New England

Journal of Medicine, 2003, 349: 147121473.

- [5] Can Liao, Yining Huang, Dongzhi Li, et al. Second trimester maternal serum screening for Down syndrome in Mainland China [J]. Prenat Diagn, 2006, 26: 127121273.
- [6] Françoise M, François F, Bernard D, et al. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening: results of a countrywide study of 854902 patients [J]. Prenat Diagn, 2002, 22: 925-929.

编辑: 肖云山

收稿日期: 2009-12-01

本期病例小测试答案

从该胎儿 B 超所见, 这是一个孕 30 周的生长受限的胎儿, 伴有脑积水、小头、侧脑室壁回声增高。从图 2 中可见双顶径为 60mm, 相当于孕 24 周。对孕龄 30 周的胎儿来说, 这是很严重的小头畸形! 对于脑室壁回声增高表现, 结节性硬化症患者脑室壁回声没有那么高, 范围没有那么大, 因此钙化更符合该病例。从产后的 MRI 图像显示脑积水, 侧脑室壁钙化, 大脑皮质萎缩无沟回。

鉴别诊断 因为引起颅内钙化的疾病较少, 我们把它作为主要表现来进行鉴别诊断。颅内钙化的病因有以下这些:

1. 病毒感染: 风疹病毒: 在美国, 仅 10% 的妇女是易感人群; 带状疱疹: 仅 15% 妇女为易感人群; 单纯性疱疹病毒; 委内瑞拉马型脑炎; 弓形体病; 先天性巨细胞病毒感染 (CMV): 最常见的先天性获得性感染。

2. 梗死
3. 畸胎瘤
4. 家族性线粒体脑病
5. 32 羟异丁酸尿症
6. 默比厄斯综合征
7. Fahr's 综合征

在大部分这些疾病中, 颅内钙化表现在基底神经节和大脑皮质内, 所以很容易被排除。比较严重的是家族性线粒体脑病。而对于巨细胞病毒感染和弓形体病, 超声所显示的颅内钙化是最主要的鉴别手段。巨细胞病毒感染的颅内钙化常见于侧脑室壁而弓形体病的钙化则常见于大脑皮质。

诊断 先天性巨细胞病毒感染

讨论 围产期病毒感染的最重要的诊治方法之一是现代分子生物技术, 例如 PCR。

巨细胞病毒是疱疹病毒群中的 DNA 病毒, 是最常见的先天性获得性感染。在美国, 60% 血清中发现该病毒, 在新生儿中, 发现率为 0.5%~2.5%。对胎儿或新生儿而论, 严重的损害的发生率为 1/5 000 到 1/20 000。

先天性获得性巨细胞病毒感染的最常见表现有: 淤斑 (79%)、肝脾大 (74%)、黄疸 (63%)、小头 (50%)。正如我们所知, 不是所有的这些表现都可以由超声来获得。在巨细胞病毒感染的胎儿中, 超声可见的表现有: 肝脾大、小头、颅内钙化、小脑和(或)大脑皮质萎缩、脑积水、IUGR、心脏肥大、腹水、胎儿非免疫性水肿。

像其余的疱疹病毒一样, 巨细胞病毒感染是潜伏的。正因为此, 在婴儿期早期的感染不会引起免疫系统的反应。

围产期 CMV 感染的实验室检查有: a) 羊水检查: CMV IgM、病毒培养、PCR; b) 胎儿血液检查: CMV IgM、病毒培养、PCR、病毒抗原。众所周知, 这其中, 羊水的病毒培养是该病最准确的诊断方法。最近, 有文献报道认为, 在孕 23 周后做这些检查, 其灵敏度可达 95%。

结论 如果一个生长受限的胎儿, 同时伴有脑积水、小头、侧脑室壁钙化, 应考虑巨细胞病毒感染。

(史夏琛子 陈萍 编译)