

唐氏综合征产前筛查的进展

池丰丽 综述 段涛 审校

(同济大学附属第一妇婴保健院,上海 200040)

【摘要】 唐氏综合征是人类最常见的染色体疾病,且目前无有效治疗方法。因此,对唐氏综合征的产前筛查已成为预防性优生学的重要措施,在早期发现、早期诊断、及时终止妊娠、避免患儿的出生等方面正发挥着越来越重要的作用。本文介绍目前孕母血清学标志物检查及遗传学超声技术在唐氏综合征筛查方面的研究进展,两者结合显示出良好的应用前景,且人们正在探索更多的标志物用于唐氏综合征筛查。

【关键词】 唐氏综合征;产前筛查;血清学标志物;遗传学超声;胎儿颈项透明层厚度

唐氏综合征(Down's Syndrome, DS)又称 21-三体综合征,是严重的先天性智力障碍疾病。1959 年 Lejeune 证实 DS 的发病原因为 21 三体。目前有研究发现 DS 相关区为 21q22.1-21q22.3,额外的 1 条 21 号染色体导致某些基因增强表达和某些正常基因产物过剩,造成一些重要的生化代谢不平衡^[1,2]。DS 在新生儿中的发病率为 1/700 左右,但约 2/3 的 DS 患儿在妊娠早、中期自发流产或胎死宫内,因此实际发病率要比新生儿中的发病率高^[3]。目前 DS 尚无有效的治疗方法,故进行产前筛查,查出后及时终止妊娠成为有效避免 DS 患儿出生的重要措施。本文主要介绍血清学标志物及遗传学超声筛查在 DS 产前筛查方面的进展。

1 血清学标志物筛查

目前应用于 DS 筛查的血清学标志物主要有:甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、游离雌三醇(uE3)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、抑制素 A 等,处在探索阶段的有解聚素金属蛋白酶 12(ADAM12)、人胎盘泌乳素(hPL)、胎盘生长激素(PGH)、生长激素结合蛋白(GHBP)等。

1.1 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 孕母血清 AFP 是最早被用来筛查 DS 的血清标志物,是胎儿血清中最常见的球蛋白,其结构和功能类似于白蛋白。AFP 孕早期由卵黄囊产生,孕中期由胎儿肝

脏产生,DS 胎儿由于肝脏发育不全,AFP 合成减少。1984 年 Merkatz 等^[4]发现妊娠染色体三体胎儿的孕母血清中 AFP 水平低于正常值 1.0 MoM,之后 AFP 被广泛用于孕中期 DS 筛查。

1.2 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG) hCG 是由胎盘绒毛膜的合体滋养层产生,它由 α 和 β 二聚体的糖蛋白组成。在妊娠的前 8 周增加较快,孕 38 周后逐渐下降,约 20 周达到相对稳定。1987 年 Bogart 等^[5]最先报道了孕中期 hCG 的升高与 DS 的发生有关。DS 孕母血清中的 hCG 升高,可能由于胎盘发生水肿及肥厚,以致 hCG 分泌量增加。研究发现^[6],游离 β -hCG 用于 DS 的检测在孕中期的检出率最高,单用检出率高达 51%,且稳定性好,现已广泛用于 DS 血清学筛查。

1.3 游离雌三醇(unconjugated oestriol, uE3) uE3 由胎儿肾上腺、肝脏和胎盘合成,以游离形式直接由胎盘分泌进入母体循环,在母体肝脏内被代谢为硫酸盐和葡萄糖苷酸雌三醇。DS 胎儿的肾上腺皮质发育不良,导致 uE3 前体——硫酸脱氢表雄酮的合成减少,从而 uE3 减少。DS 孕母孕中期血清中 uE3 表现为降低异常。Reynold^[7]经过分析发现,孕中期 AFP+ β -hCG+uE3 的三联检测比 AFP+ β -hCG 的两联检测检出率要高 6%~10%。

1.4 妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) PAPP-A 是由胎盘合体滋养层分泌的大分子糖蛋白,其在孕早期对 DS

等胎儿染色体异常较敏感。研究表明^[8], PAPP-A 的检测敏感期仅限于孕早期, 单用检出率可达 60%, 假阳性率 5%。Spencer 等^[9] 研究发现, PAPP-A 在孕早期低于正常值 0.5MoM。Wright 等^[10] 发现, 孕早期和孕晚期重复检测母体血清 PAPP-A 水平, 加入基础血清学标志物 (β -hCG + uE3 + AFP) 中分析, 可提高检出率, 降低假阳性, 而重复测量 β -hCG 或 uE3 则无此意义。

1.5 抑制素 A (Inhibin-A) 抑制素 A 被认为是由合体滋养层产生的化学物质。其一种特殊结构——二聚体抑制素 A (DIA), 在唐氏综合征孕母血清中有所升高。在一些多标记联合应用中发现其作用不可忽视。有学者发现^[11], 在传统的序贯筛查中加入 DIA 检测, 能更早获得可靠的检测结果, 不过这一发现还需大规模前瞻性研究来证实。

1.6 解聚素金属蛋白酶 12 (A disintegrin and metalloprotease-12, ADAM12) ADAM12 有蛋白水解活性及抗胰岛素生长因子结合蛋白 3,5 作用, 也被认为是妊娠期控制胎儿发育的机制之一, 与胎儿宫内生长受限相关^[12]。Torrington 等^[13] 研究发现, 在 8~11 周孕母血清 ADAM12 水平随孕周增加而上升, 且与胎儿体重呈负相关。2007 年 Christiansen 等^[14] 发现孕中期 DS 孕母血清 ADAM12 水平有所升高, 且于 AFP + β -hCG 两联筛查中加入 ADAM12 能增加 4% 的检出率, 与加入 uE3 检测的意义相似。近期国内研究也发现^[15], 孕中期 DS 孕母血清 ADAM12 水平高于正常值 1.26MoM, 且能增加 DS 的检出率, 故认为 ADAM12 能作为孕中期 DS 筛查的有效指标。Christiansen 等^[16] 亦发现, 于孕早期在 90% 检出率的前提下, ADAM12 与 PAPP-A + β -hCG + NT 联合能降低 25% 的假阳性。

1.7 人胎盘泌乳素 (Human placental lactogen, hPL) hPL 是由胎盘合体滋养层细胞产生的蛋白类激素, 可促进胎儿生长、乳腺发育, 促进糖原、蛋白质的合成和红细胞生成, 抑制母体对胎儿的排斥等。Christiansen 等^[17] 目前研究发现, hPL 在孕早期 DS 孕母血清的水平是正常值 0.63MoM, 联合 PAPP-A + β -hCG 使孕早期 DS 筛查的检出率从 67% 提高到

75%, 假阳性为 5%。

1.8 胎盘生长激素 (Placental growth hormone, PGH)、生长激素结合蛋白 (growth hormone binding protein, GHBP) PGH 是生长激素类似物, 由胎盘合成, 逐渐替代生长激素的节律性分泌和其促生长和脂肪分解的作用。GHBP 可与之结合并调节其生理功能。PGH 可在早孕母体外周血中检测到, 并逐渐升高。研究发现^[18], 在孕 8~10 周的 DS 筛查中, 单一 PGH 检出率是 39%, 假阳性率是 5%; 结合 PAPP-A + β -hCG 结果分析, 检出率可升高至 72%; 而 PGH + GHBP 结合 PAPP-A + β -hCG + 颈部透明带厚度检测 (CUB test) 的检出率为 91%, 明显高于 CUB test 的 80% 的检出率。

1996 年由 Wald^[19] 领导的国际产前筛查研究小组对 AFP、hCG、 α -hCG、 β -hCG、uE3、PAPP-A、inhibin-A 等 7 项血清标志物进行综合统计分析, 发现用 β -hCG、PAPP-A 组合, 在孕 10 周 DS 的阳性检出率最高, 可达 63%, 若在此基础上增加上述另外 5 个标记中的任何 1 个, 结果阳性检出率的增加均不超过 2%。因此认为 β -hCG、PAPP-A 是孕早期血清学筛查 DS 的最佳组合。Bredaki 等^[20] 研究发现, 在孕 11~13 周, 把 AFP 加入 PAPP-A + β -hCG + 颈部透明带厚度的检测后, DS 检出率没有显著改变, 但假阳性由 2.8% 下降至 0.4%。孕中期 DS 筛查一般在妊娠 15~20 周进行, AFP、 β -hCG、uE3 是最先被使用的组合, 被称为“三联标记”^[21]。这一组合筛查 DS 的阳性检出率约为 65%~75%, 其中用于高龄孕妇检出率更高。目前常用于孕中期 DS 筛查的血清学指标另一组合式是 AFP、 β -HCG、和 PAPP-A。而 ADAM12、hPL、PGH、GHBP 等新的血清标志物都能提高检出率或降低假阳性率, 但还需要更多的研究来证实其可靠性, 其临床有效性和最佳组合方式尚需进一步研究和探讨。

2 遗传学超声筛查

遗传学超声检查作为胎儿染色体异常的产前筛查手段越来越受到重视。经过大量的临床探索, 用于 DS 筛查的项目可总结为以下几个方面。

2.1 胎儿颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 厚

度 NT厚度是指胎儿颈背侧软组织和皮肤之间的厚度,被认为是筛查唐氏综合征和其他染色体异常的最常见、最有效、最敏感、最特异的遗传学超声指标。对单胎妊娠的研究发现^[22],在染色体异常的组别里,发现的NT增厚胎儿中,50%为21-三体,25%为18或13-三体,10%为Turner综合征,5%为其他三倍体胎儿。Kagan等^[23]的大规模前瞻性研究发现,孕11~13周用孕母年龄+PAPP-A+ β -hCG筛查DS的检出率为63%,而孕母年龄+NT的检出率为81%,两者联合检出率可达90%。Bestwick等^[24]回顾性研究发现,DS筛查中加入NT检测能使假阳性降为原来的80%。目前NT检测也已被广泛应用于孕早期DS筛查,以获得更早更准确的检查结果,尤其是对高龄孕妇^[25]。

2.2 鼻骨(nasal bone, NB) 自妊娠11周开始,通过超声在胎儿仰卧正中矢状切面可以检出胎儿鼻骨。鼻骨缺如或发育不全在DS筛查中已显现出越来越大的作用。Cicero等^[26]发现在孕11~14周,73%的唐氏胎儿存在鼻骨缺如,而正常胎儿中只有0.5%存在鼻骨缺如。Geipel等^[27]人回顾性研究发现,孕中期检测到NT增厚+NB缺如或发育不全能筛查出64.9%的DS患儿,还能筛查出66.7%的18或13三体综合征患儿。

2.3 静脉导管反流、三尖瓣反流 Maiz等^[28]发现,静脉导管反流出现在66.4%的21三体、58.3%的18三体、55%的13三体和75%的Turner综合征,而整倍体胎儿中只有3.2%出现静脉导管反流。Geipel等^[27]人的回顾性研究还发现,孕中期静脉导管反流+三尖瓣反流联合NT增厚+NB缺如或发育不全能筛查出75.7%的DS患儿,还能筛查出83.3%的18或13三体综合征患儿。上述4项指标若再加上胎儿其他结构异常,则能使DS检测率提高到83.9%,18或13三体综合征的检出率能达到100%。而Stressig等^[29]的回顾性研究指出,静脉导管反流、三尖瓣反流、NB缺如筛查DS的检出率分别为33.8%、32.4%、31.4%,而仅靠年龄因素的筛查率就有29%,故认为对于无明显结构异常的胎儿,静脉导管反流、三尖瓣反流、NB缺如筛查的意义并不大。

2.4 长骨测量 DS患儿长骨较正常胎儿短小,目前被用于筛查胎儿DS的长骨有:肱骨、股骨、胫骨、腓骨,其中肱骨、股骨使用频率较高。肱骨、股骨的短小与DS胎儿的关系较密切,其检出率分别可达50%~54%、40%~50%,肱骨测量+NT厚度检测筛查DS的检出率可达75%^[30]。而长骨检测筛查DS的检出率与孕周相关,以14~17周检测为佳^[31]。另外有学者^[32]发现,股骨和肱骨检测筛查DS的检出率和胎儿性别相关,女性比男性高出约8%。

2.5 其余超声影像标记 Zvanca等^[33]通过多普勒超声检查发现,胎儿肝动脉血流与DS有关,DS胎儿肝动脉搏动指数下降,收缩期峰值速度升高。超声下DS患儿还表现为:肾盂扩大、心脏畸形、心室强回声点、肠腔回声增强、髌骨角度增宽等,多项指标结合可提高DS检出率^[30]。

大量的检测数据提示,遗传学超声技术远远超越常规产科B超的应用范围,正在成为产前筛查中一项实用且非常有效的方法。遗传学超声已从孕中期发展到孕早期,相关的标记也在不断增加,这些标记经过不断验证,有望成为DS或其他染色体异常筛查的常规B超标记,提高检出率,降低假阳性。

3 结论

在唐氏综合征的筛查方法中,血清筛查和遗传学超声均属无创性检测方法。对于某些血清筛查阳性,但又拒绝或不能进一步做羊水检测的孕妇,遗传学超声也许是其判断胎儿质量的必选项目。血清学标志物结合超声筛查提高了阳性检出率,有效地减少了唐氏综合征患儿的出生。现在人们正在探索越来越多的血清标志物及超声学标记,但其可靠性及临床有效性仍需进一步证实。另一个要面对的难题是双胎及多胎妊娠唐氏综合征的筛查。有研究发现^[34],检测双胎妊娠的血清学标志物的价值高于单胎妊娠,利用血清学标志物的检出率低于检测双胎NT厚度的检出率,且双胎的检测结果显示双胎患DS存在不一致性。目前唐氏综合征产前筛查的努力方向是改善现有筛查方式假阳性率高的问题,以建立快速、准确、经济的筛查方式。

参 考 文 献

- [1] Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, et al. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome[J]. *J Immunol*, 2011, 187(6):3422-3430.
- [2] Lu J, Esposito G, Scuderi C, et al. S100B and APP promote a gliocentric shift and impaired neurogenesis in Down syndrome neural progenitors[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22126.
- [3] Megarbane A, Ravel A, Mircher C, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome[J]. *Genet Med*, 2009, 11(9):611-616.
- [4] Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(7):886-894.
- [5] Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities[J]. *Prenat Diagn*, 1987, 7(9): 623-630.
- [6] Goodburn SF, Yates JR, Raggatt PR, et al. Second-trimester maternal serum screening using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotrophin, and unconjugated oestriol: experience of a regional programme[J]. *Prenat Diagn*, 1994, 14(5):391-402.
- [7] Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance[J]. *Int J Womens Health*, 2010, 2:83-88.
- [8] Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, et al. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994, 101(11):970-974.
- [9] Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007, 145C(1):18-32.
- [10] Wright D, Bradbury I, Malone F, et al. Cross-trimester repeated measures testing for Down's syndrome screening: an assessment[J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(33):1-80.
- [11] 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.
- [12] Cowans NJ, Spencer K. 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.
- [13] Topping N, Ball S, Wright D, et al. First trimester screening for trisomy 21 in gestational week 8-10 by ADAM12-S as a maternal serum marker[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8:129.
- [14] Christiansen M, Spencer K, Laigaard J, et al. ADAM 12 as a second-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(7):611-615.
- [15] Wang M, Lu S, Zhu Y, et al. ADAM12 is an effective marker in the second trimester of pregnancy for prenatal screening of Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(6):561-564.
- [16] Christiansen M, Pihl K, Hedley PL, et al. ADAM 12 may be used to reduce the false positive rate of first trimester combined screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(2):110-114.
- [17] Christiansen M, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(1):1-5.
- [18] Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(13):1249-1255.
- [19] Wald NJ, George L, Smith D, et al. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(5):407-412.
- [20] Bredaki FE, Wright D, Matos P, et al. First-trimester screening for trisomy 21 using alpha-fetoprotein[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2011, 30(3):215-218.
- [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] Sherer DM, Manning FA. First-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidy [J]. *Am J Perinatol*, 1999, 16(3):103-120.
- [23] Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, et al. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21 [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(1):14-18.
- [24] Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome[J]. *J Med Screen*, 2010, 17(1):8-12.
- [25] De Souza E, Alberman E, Morris JK. Down's syndrome: screening and antenatal diagnosis regionally in England and Wales 1989-2008[J]. *J Med Screen*, 2010, 17(4):170-175.

- [26] Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation; an observational study[J]. Lancet, 2001, 358(9294):1665-1667.
- [27] Geipel A, Willruth A, Vieten J, et al. Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 35(5):535-539.
- [28] Maiz N, Valencia C, Kagan KO, et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(5):512-517.
- [29] Stressig R, Kozlowski P, Froehlich S, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21 [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 37(4):444-449.
- [30] Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice [J]. Prenat Diagn, 2010, 30(7):644-652.
- [31] Wang E, Chen C, Glimco E, et al. The performance of second trimester long bone ratios for Down syndrome screening is influenced by gestational age[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(7):642-645.
- [32] Goetzinger KR, Dicke JM, Gray DL, et al. The effect of fetal gender in predicting Down syndrome using long bone ultrasonographic measurements[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(10):950-955.
- [33] Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F, et al. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(1):22-27.
- [34] Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(2):91-95.

编辑:潘敏

(收稿日期:2011-08-18)

视频导读

孕早期胎儿心脏检查(STIC分析)

Simon Meagher¹ 孙路明²

(1. Monash医学中心 妇产超声科;2. 同济大学附属第一妇婴保健院)



Simon Meagher 教授, 超声专家, 墨尔本 Monash 医学中心妇产超声科主任、IVF 主任; 墨尔本慈善医院妇产科、超声科顾问。1984年毕业于都柏林国立大学。在伦敦 Hammersmith 和 Northwick Park 医院完成了母胎医学研究生进修课程, 并于 1991 年及 1993 年先后在悉尼皇家阿尔弗雷德王子医院、墨尔本莫纳什医疗中心参加超声培训。

先天性心脏病 占我国出生婴儿的 8%~12%, 意味着我国每年有 12 万~20 万的先天性心脏病患儿出生, 其中复杂的、目前治疗手段尚不能达到良好治疗效果的或易出生后早期死亡的先心病约占 20%, 是新生儿及儿童期的主要死亡原因之一。这些给家庭和社会带来了沉重的精神及经济负担, 给患儿带来无尽的痛苦。因此, 孕期胎儿超声心动图检查是产前超声监测预知胎儿健康的重要组成部分, 它能确定胎儿心脏和内脏位置; 显示胎儿心脏四腔切面, 是筛查心脏畸形的最重要切面; 能辨认心腔内结构和大血管连接, 可以帮助诊断复杂型先天性心脏病。