

# 3657 例孕中期唐氏筛查及产前诊断的临床价值分析

王丹 刘丽\* 宋朝晖 董佳

(辽宁省锦州市妇婴医院遗传室, 辽宁 锦州 121000)

**【摘要】 目的** 探讨孕中期唐氏筛查对检出胎儿染色体异常和妊娠不良结局的临床价值。**方法** 应用时间分辨荧光免疫法对 3 657 例孕中期(14~20<sup>+</sup>周)妇女进行血清标记物 AFP 和 free- $\beta$ -hCG 2 项指标双标记检测。筛查结果应用 LifeCycle 和 Elipse 软件计算唐氏综合征风险。唐氏筛查风险切割值为 1:270, 当切割值 $\geq$ 1:270 时为唐氏高危孕妇。对于高危孕妇, 于孕 18~22 周左右进行羊膜腔穿刺, 抽取羊水进行胎儿染色体核型分析。并继续追踪胎儿和孕妇情况。**结果** 在有回访资料的 3 258 例孕妇中, 去筛查到高危 212 例, 唐氏筛查阳性率为 5.8%(212/3657)。其中 68 例接受羊水或脐血穿刺产前诊断, 占筛查高危孕妇的 32.1%(68/212); 发现胎儿染色体异常 8 例, 异常检出率 11.8%(8/68), 其中 3 例唐氏综合征、2 例 18-三体综合征、1 例 Turner's 综合征、1 例 9 号染色体臂间倒位、1 例平衡易位。唐氏筛查高风险和低风险组不良妊娠结局分别为 6.6% 和 3.4%, 呈显著性差异( $p < 0.05$ )。**结论** 孕中期产前筛查是预测异常胎儿和不良妊娠结局的有效指标。结合羊水培养或脐血培养等产前诊断技术和方法, 对预防先天缺陷儿出生有重要临床应用价值。

**【关键词】** 唐氏筛查; 产前诊断; 染色体; 胎儿异常

## The Clinical Value Analysis of Second Trimester Prenatal Screening and Diagnosis of 3657 Cases of Down's Syndrome

Wang Dan, Liu Li\*, Song Zhao-hui, Dong Jia

(Genetics Lab, Jinzhou Baby and Women Hospital, Liaoning, Jinzhou, 121000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of second trimester Down's syndrome screening on detection of fetal chromosomal abnormalities and adverse pregnancy outcome. **Methods** Apply time-resolved fluorescence immunoassay on 3 657 cases of second trimester (14-20<sup>+</sup> weeks) women with two targets double-labeled testing of serum markers AFP and free- $\beta$ -hCG. Apply LifeCycle and Elipse to calculate Down's syndrome risk with the risk cutting value of 1:270, which  $\geq$ 1:270 is high-risk pregnant women for Down's syndrome. For these pregnant women, use Amniocentesis at 18-22 weeks to conduct fetal karyotype analysis and continue to track the fetal and maternal outcomes. **Results** There were 212 cases of high-risk pregnant women of 3258 cases pregnancy women which have follow up and Down's syndrome positive rate of screening 5.8% (212/3657). We found 8 cases fetal chromosome abnormalities within 68 women (11.8%, 8/68) who received prenatal diagnosis of amniotic fluid or umbilical cord puncture (32.1%, 68/212). Of the 8 fetal chromosome abnormalities, there were 3 cases of Down's syndrome, 2 cases of 18 - trisomy, 1 case of Turner's syndrome, 1 case of chromosome 9 pericentric inversion and 1 case of balanced translocation. Down's screening rate of high risk and low risk of adverse pregnancy outcomes were 6.6% and 3.4%, showing significant difference ( $p < 0.05$ ). **Conclusion**

Second trimester prenatal screening is an effective indicators for predicting abnormal fetal and adverse pregnancy outcomes. Combination of umbilical cord blood and amniotic fluid culture or the cultivation of

\* 通讯作者: 刘丽, Email: liuli660531@sina.com

prenatal diagnostic techniques and methods to prevent birth defects in children born has an important clinical value.

**【Key words】** Down's syndrome screening; Prenatal diagnosis; Chromosome; Fetal abnormal

唐氏综合征(Down's Syndrome, DS)又称先天愚型,也叫21-三体综合征,是由英国医生Langdon Down于1866年首次报道,故命名为唐氏综合征<sup>[1]</sup>。它以智力低下为主要表现,伴有特殊面容及各种先天畸形,是导致先天智力低下的最常见的遗传因素之一<sup>[2]</sup>。其出生率约占活产新生儿的1/700~1/800,其中95%的患儿为21三体型,其余为易位型或嵌合型<sup>[3]</sup>。额外的一条21号染色体导致某些基因表达增强或一些重要生化物质产物过剩,造成器官结构和功能障碍,最终表现为智力低下、生长发育迟缓、特殊面容、心脏或其他畸形<sup>[4,5]</sup>。目前这种患儿出生后尚无有效的治疗手段<sup>[6]</sup>,家庭要为此承受沉重的经济负担和精神压力,国家也要为此付出大量的人力物力。因此,产前诊断唐氏综合征,防止和降低患儿出生,就显得尤为重要。产前筛查和产前诊断是防止染色体病和先天缺陷儿出生的一项重要措施<sup>[7,8]</sup>。

产前诊断多采用侵入性技术,有一定的创伤性。文献报道,羊膜腔穿刺术对母亲和胎儿的危险性约为1/200~1/1 000,脐血穿刺则可引起1.1%~7.0%的胎儿丢失<sup>[9]</sup>。因此,开展经济、简便易行、无损伤的血清学筛查方法,可以减少产前诊断的盲目性。

本产前诊断中心对3 657例孕中期孕妇血清甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)和游离β绒毛膜促性腺激素(freeβ-human chorionic gonadotrophin, freeβ-hCG)进行测定,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 从2006年1月到2008年12月期间来本院门诊做产前检查的孕妇,在知情同意的原则下,共筛查14~20<sup>+</sup>周孕中期孕妇3 657例,年龄为19~45岁,其中≥35岁者136例,占筛查总数的3.7%。追踪妊娠结局,随访人数为3 258人。回访率为89.1%。

1.2 方法 取材和筛查指标:妊娠14~20<sup>+</sup>周孕

妇来本院抽取2ml静脉血,分离血清,标本保存于-20℃冰箱,于10天内检测。筛查指标为孕妇AFP和free-β-hCG。试剂和仪器:测定方法采用时间分辨免疫荧光法。试剂为美国PerkinElmer公司提供的DELFIATM时间分辨免疫荧光法甲胎蛋白/游离HCGβ亚基双标试剂盒。检测仪器采用Victor 2D 1420型多标记免疫分析系统,测定方法按说明书进行。判断标准:应用随机软件结合孕妇年龄、体重、孕周、民族、有无糖尿病史及吸烟史等计算。唐氏综合征高风险的切割值(cut off值)为1:270,18-三体高风险的切割值为1:350,神经管缺陷(neural tube defect, NTD)高风险为AFP≥2.5MoM。对筛查结果有疑问,再用超声核实孕周,最终确诊为高风险的孕妇,建议进行羊水细胞培养或脐血染色体核型分析,排除胎儿唐氏综合征或其他染色体异常。

## 2 结果

2.1 3 657例接受筛查的孕妇中,212例孕妇筛查高风险,阳性率为5.8%。其中唐氏筛查高风险孕妇172例、18-三体筛查高风险7例、NTD筛查高风险33例。212例高风险孕妇中共有68名孕妇签字同意接受羊水或脐血穿刺,占高风险孕妇群的32.1%(68/212)。检测结果发现胎儿染色体异常共8例,占染色体核型检查的11.8%(8/68),其中发现3例唐氏综合征、2例18-三体综合征、1例Turner's综合征、1例9号染色体臂间倒位、1例11和13号染色体间平衡易位。具体结果见表1。

2.2 212例筛查高风险孕妇中,除68例进行染色体核型检查发现的染色体明显异常外,通过超声检测发现脑积水、腹壁裂、先心病等6例不良妊娠结局。因此,212例筛查高风险孕妇中共发现14例不良妊娠结局,占6.6%(14/212)。其余2 946例筛查低风险孕妇不良结局总数为101例,占3.4%(101/2 946),两组差异有显著性( $p < 0.05$ ),见表2。

表 1 8 例染色体异常胎儿的详细资料

核型	例数	孕妇年龄(岁)	产前诊断原因	诊断方法	妊娠结局
47,XY,+21	2	35/26	室缺,羊水过多;唐氏筛查高风险 1:180	羊水染色体检查	中期引产
47,XX,+21	1	41	唐氏筛查高风险 1:160	羊水染色体检查	中期引产
47,XX,+18	1	29	单脐动脉,18-三体高风险 1:180	羊水染色体检查	中期引产
47,XY,+18	1	45	超声示胎儿畸形	脐血染色体检查	孕晚期引产
45,X	1	38	胎儿水肿畸形	羊水染色体检查	中期引产
46,XY,inv(9)	1	25	超声示胎儿脑积水	脐血染色体检查	孕晚期引产
46,XX,t(11;13)	1	30	父亲为染色体异常携带者	羊水染色体检查	足月剖宫产

表 2 两组孕妇妊娠结局比较

组别	例数	正常结局	不良结局	异常检出率(%)
筛查高风险	212	198	14	6.6
筛查低风险	2946	2845	101	3.4
总数	3258	3043	115	3.5

注:筛查高风险组与低风险组的异常检出率比较, $p < 0.05$

2.3 212 例筛查高风险孕妇中,年龄 $\geq 35$ 岁有 23 人,占筛查高危孕妇的 10.8%(23/212),其中 15 例进行了胎儿染色体检查,发现染色体异常 4 例,异常检出率为 26.7%(4/15);筛查阳性年龄 $< 35$ 岁的孕妇为 189 人,53 例进行了胎儿染色体检查,发现染色体异常 4 例,异常检出率为 7.5%(4/53)。两组异常胎儿染色体检出率差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 2 组孕妇胎儿染色体异常比较。

年龄(岁)	产前诊断例数	正常核型数	异常核型数	异常检出率(%)
$\geq 35$	15	11	4	26.7
$< 35$	53	49	4	7.5
总数	68	60	8	11.8

注:68 例高风险孕妇中, $\geq 35$ 岁的孕妇异常胎儿染色体检出率与 $< 35$ 岁组相比,差异有显著性。 $P < 0.05$

### 3 讨论

本文利用 Wallac 提供的唐氏筛查软件对 3 657 例妊娠 14~20<sup>+</sup>6 周的孕妇血清,采用 AFP 和 Free- $\beta$ -hCG 2 项标记物进行唐氏综合征产前筛查。结果显示筛查高风险组孕妇的异常检出率明显高于筛查低风险组,具有显著性差异,强烈建议唐氏筛查高危孕妇进一步行羊水穿刺术,以便早期发现异常进行引产处理,减少孕产妇不良妊娠合并症发生,提高优生优育。同时,筛查高风险的孕妇中发生胎儿宫内窘迫、胎儿宫内发育迟缓、羊水过少、新生儿 Apgar

评分低、死胎等不良妊娠结局的情况也明显高于筛查低风险孕妇组,这一点与国内其他报道相似<sup>[10]</sup>。

染色体三体的产生主要是生殖细胞在进行减数分裂时染色体不发生分离的结果<sup>[11]</sup>。多年来人们观察到染色体不分离与母亲年龄密切相关,大于 35 岁的妇女染色体不分离的发生机率明显增大。本文统计也发现高龄孕妇胎儿染色体异常检出率明显高于对照组。因此,对于高龄孕妇更应积极建议她们做好产前检查,必要时进行产前诊断。

孕中期产前筛查是预测异常胎儿和不良妊娠结局的有效指标;结合羊水培养或脐血培养等产前诊断技术和方法,对预防先天缺陷儿出生有重要临床意义。

### 参考文献

- [1] Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, et al. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology[J]. Nat Rev Genet, 2004, 10:725-738.
- [2] Nagalla SR, Canick JA, Jacob T, et al. Proteomic analysis of maternal serum in down syndrome: identification of novel protein biomarkers[J]. J Proteome Res, 2007, 4:1245-1257.
- [3] 吕巍, 赵强, 王树玉. Down's 综合征产前筛查方法进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 6:7-8.
- [4] 商敏, 马彦彦. 唐氏综合征血清筛查[J]. 中华围产医学杂志, 2003, 3: 190-192.
- [5] 郭晓, 玲钟进, 张国华, 等. 唐氏综合征的产前筛查与诊断[J]. 中国初级卫生保健, 2007, 11:38-39.
- [6] Stoeva SI, Lee JS, Smith JE, et al. Multiplexed detection of protein cancer markers with biobarcode nanoparticle probes[J]. J Am Chem Soc, 2006, 26:8378-8379.
- [7] Laigaard J, Cuckle H, Wewer UM, et al. Maternal serum ADAM12 levels in Down and Edwards' syndrome pregnancies at 9-12 weeks' gestation[J]. Prenat Diagn, 2006, 8:689-691.
- [8] 蒋滢, 曹利, 向时庆, 等. 唐氏综合征母体血清时间分辨荧光

免疫筛查和产前诊断分析[J]. 重庆医学, 2009, 1: 70-72

[9] Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters [J]. Semin Perinatol, 2005, 4: 252-257.

[10] Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome [J].

Prenat Diagn, 2005, 8: 645-652.

[11] Wright D, Bradbury I, Benn P, et al. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening[J]. Prenat Diagn, 2004, 10: 762-766.

(收稿日期: 2010-08-04)

## · 会议通知 ·

# 中华医学会第九次全国医学遗传学学术会议

## 暨第十次东亚人类遗传学联盟学术年会(会议通知)

医学术便函[2010]第 078 号

尊敬的各有关医疗、科研人员:

您好!“中华医学会第九次全国医学遗传学学术会议暨第十次东亚人类遗传学联盟学术年会”定于 2010 年 10 月 8~11 日在山东省济南市召开。本次会议经中华医学会批准,为中华医学会一类学术年会。会议由中华医学会医学遗传学分会和东亚人类遗传学联盟主办,山东大学承办。会议主题是“基因组新技术与人类疾病”。会议将围绕基因组疾病、单基因病、复杂疾病、疾病动物模型和临床遗传学等领域的新进展开展广泛学术交流。本次会议将邀请国内外医学遗传学及人类遗传学领域的知名专家做学术报告,并采用大会报告、分组报告和壁报等形式进行交流。我们诚恳地邀请您踊跃参加会议并投稿。现将会议相关事项说明如下:

**一、会议时间:**第十次东亚人类遗传学联盟学术年会于 2010 年 10 月 8 日报到,2010 年 10 月 9 日开会;中华医学会第九次全国医学遗传学学术会议于 2010 年 10 月 9 日报到,2010 年 10 月 10 至 11 日开会。

**二、报到及住宿地点:**山东省泰安市泉盛大酒店(山东省泰安市环山路 139 号,原山东泰山会议中心)。

**三、会议地点:**山东省泰安市泉盛大酒店。

**四、会务费:**代表每位 1000 元,学生代表每位

800 元,含注册费和资料费等。交通及住宿费自理。

**五、会议征文主要领域:**单基因遗传病,复杂疾病遗传学,细胞遗传学,分子遗传学,生化遗传学,临床遗传学,肿瘤遗传学,药物遗传学,分子诊断和遗传咨询,群体遗传学,法医遗传学,医学伦理学,以及基因治疗等。

请参会代表于 2010 年 9 月 10 日前将报告或论文摘要通过会议网站(<http://www.ncmg2010.sdu.edu.cn/>)上传(摘要格式:小四号字体,1.5 倍行距,A4 纸型,按题目、作者、作者单位和文摘内容顺次输入;限 1 页)。

**六、请在 2010 年 10 月 5 日前登录会议网站**(<http://www.ncmg2010.sdu.edu.cn/>)注册。

其他信息请查阅会议网站 <http://www.ncmg2010.sdu.edu.cn/>。

联系人: 邹永新

电话: 0531-88382043 手机: 13589048190

邮箱: [sdugenetics@gmail.com](mailto:sdugenetics@gmail.com)

中华医学会医学遗传学分会

东亚人类遗传学联盟

中华医学会学术会务部

2010 年 5 月 28 日