

产前筛查策略与评价

王燕芸 王谢桐

(山东大学附属省立医院妇产科, 山东 济南 250021)



王谢桐,男,医学博士,博士生导师,教授,主任医师。现任山东省妇产医院副院长、山东省立医院产科主任,国家级临床重点专科学科带头人。兼任中华医学会围产医学分会常务委员、中华医学会妇产科分会产科学组成员、国家产前诊断专家组成员、山东省围产医学分会主委、山东省医师协会围产医师分会主委,山东省妇女保健分会主委、山东省医学会妇产科分会副主任委员、山东省医师协会妇产科分会副主任委员、山东省优生与遗传分会副主任委员、山东省产前诊断专家组组长。《中华妇产科杂志》、《中华围产医学杂志》、《现代妇产科进展》、《中国实用妇科与产科杂志》、《中国产前诊断杂志》、《国际妇产科学杂志》等编委。获2011年度山东省“我最喜爱的健康卫士”称号、山东省首届医药卫生中青年重点科技人才、山东省优秀医务工作者、山东省卫生厅“百名质量明星”记三等功、山东省立医院两好一满意活动“十佳质量明星”。擅长:孕产期保健、妊娠合并症的诊治、产科危重病人抢救、各种难产

处理、习惯性流产的诊治、多胎妊娠孕中期选择性减胎术、产前诊断、优生与遗传咨询及胎儿监护。发表论文七十余篇;主编、副主编著作4部;获十一五“全国人口和计划生育优秀科技成果”三等奖1项、山东省科技厅三等奖2项(第一、二位)、山东省卫生厅和计生委科技进步一、二、三等奖各1项(第一位)。现承担国家和山东省自然科学基金课题各1项、山东省科技厅课题2项、中医药管理局和计生委课题各1项。

唐氏综合征(Down syndrome,DS)是最常见的染色体疾病之一,发病几率约占活产儿的1/600~1/800。DS患儿为先天性智障,且缺乏有效的治疗方法,对家庭和社会的影响极大。我国孕妇人群基数大,DS产前筛查是减少DS患儿出生的十分重要的二级预防措施。国外自20世纪80年代发现AFP与胎儿DS有关以来,胎儿DS产前筛查标记物已发展至十几种。有些产前筛查标记物得到广泛认可并应用于临床,而有些标记物尚处在研究中。针对不同的孕期采用不同的标记物进行筛查的策略也不尽相同。我国目前利用中孕期孕母血清生化指标筛查DS已非常成熟。近年来,早孕期的筛查在我国也逐渐开展,无创产前基因检测胎儿染色体非整倍体也开始了临床应用。究竟哪种筛查策略更加安全有效,哪种策略具有更高的效价比,哪种策略更

适合我国的国情,是研究者们进一步研究的方向。

1 目前常用的筛查指标

1.1 血清学指标 1984年Merkatz等首次报道孕有染色体异常,尤其是DS胎儿的孕妇,其血清甲胎蛋白(AFP)水平较孕有正常胎儿的孕妇低,因此,建议将其作为DS产前筛查的筛查指标;1987年研究发现在中孕期DS妊娠的母血清非结合性雌三醇(uE3)水平较正常妊娠低且人绒毛膜促性腺激素(HCG)较正常妊娠高;1990年及1992年分别发现游离 β -HCG在DS妊娠母亲早孕期及中孕期血清中的水平显著升高;1990年妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)被发现在早期妊娠时,DS胎儿的母血清中含量显著低于正常孕妇;而1996年发现抑制素A(Inhibin-A)在孕中期DS妊娠母血清中水平升高,

但对孕早期筛查意义不大。

1.2 胎儿颈部半透明组织厚度(NT) 1992年被认为是筛查DS胎儿最有效指标的NT检测被首次提出。NT测量标准是指胎儿颈椎部位皮肤与颈椎软组织间的最大透明厚度,由于DS胎儿染色体的变异,可使胎儿结缔组织疏松增厚,部分胎儿心脏畸形,心功能异常,导致静脉压增高,淋巴回流障碍,从而形成NT增厚或颈部淋巴囊肿。NT测量有较高的技术标准要求,另外影响NT测量的因素较多,如超声仪的分辨率、测量人员的技术水平等,因此NT的测量应有严格的操作规程。英国胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FFMF)已建立了一整套培训及质量评价程序,以便更好地将NT引入临床筛查。

2 临床应用的多指标联合筛查策略

2.1 中孕期母血清学筛查 中孕期DS血清学筛查单独采用某个血清学指标结合孕妇年龄的筛查效果不理想,将几个指标联合起来则可以大大提高筛查的检出率,联合方案可以有二联、三联和四联方案。常用的二联方案为AFP+HCG/ β -HCG,三联方案为AFP+HCG/ β -HCG+uE3,四联方案为AFP+HCG/ β -HCG+uE3+Inhibin-A。Wald等^[1]总结,超声核实孕周后与孕妇年龄相结合,当假阳性率为5%时,AFP+HCG的检出率为59%,AFP+uE3+HCG的检出率为69%,AFP+uE3+HCG+Inhibin-A的检出率为76%。2003年Wald等^[2]再次总结了14个医院5年中46 193例中孕期四联筛查方案的效果。在88例DS妊娠中,71例为筛查阳性,检出率为81%,在46 105例正常妊娠中,3000例筛查阳性,假阳性率为7%。结果显示,四联筛查比其他中孕期筛查方案有效。

2.2 早孕期筛查

2.2.1 早孕期血清筛查 Wald等^[3]对国际产前筛查协作组的21个中心的孕8~14周的保留血样进行分析,其中77例为DS妊娠,按1:5设置正常对照,分别测定AFP、uE3、HCG、游离 β -HCG、游离 α -HCG、PAPP-A和Inhibin-A 7个指标的值并进行分析,结果表明只有游离 β -HCG和PAPP-A在DS

妊娠和正常妊娠中具有明显差异。当假阳性率为5%时,游离 β -HCG和PAPP-A联合检测可达到62%的检出率。若在此基础上增加上述另外5个标记中的任何一个,阳性检出率的增加均不超过2%。另外,这2个指标均与孕妇年龄没有关联,是独立的筛查指标,因此游离 β -HCG和PAPP-A是最好的早孕期母血清筛查指标。早孕期血清学筛查相当于中孕期AFP+uE3+HCG三联筛查的水平。

2.2.2 早孕期联合筛查 早孕期母血清游离 β -HCG和PAPP-A与NT厚度测定相结合,可以大大提高筛查的检出率。Wright等^[4]进行的一项多中心研究中对222 475例正常妊娠孕妇和886例DS妊娠孕妇于妊娠7~14周进行血清学指标 β -HCG+PAPP-A的检测,于11~13周进行NT的测量,分析早孕期联合筛查的检出率。当假阳性率控制在3%时,孕12周同时进行血清学检测并NT测量,检出率为86%,远高于早孕期及中孕期血清学筛查;尤其是当孕9周时进行血清学检测,孕12周时行NT测量,检出率可升高至90%。因此研究者认为,早孕期联合筛查在孕9~10周行血清学检测效果最佳。早孕联合筛查策略的应用在提高筛查敏感性的同时,使更早进行产前诊断和出生缺陷干预成为可能。对于筛查阳性孕妇,可在孕早期通过绒毛活检术(chorionic villi sample, CVS)获取绒毛染色体分析得到确诊,以便及时终止妊娠。

2.2.3 整合筛查(integrated screening) 整合筛查,即将早、中孕期筛查结果综合起来计算总风险值的筛查策略,检测指标包括早孕的NT、PAPP-A和中孕的AFP、uE3、游离 β -HCG/HCG、Inhibin-A。完成早孕筛查后并不将可能的风险告知孕妇,而是等到中孕筛查结束后,综合早孕、中孕筛查结果计算出一个风险值,再告知孕妇。由于所有的检测指标均在敏感期进行检测,因此提高了DS的检出率,并降低了假阳性率。Wald等^[5]在1999年提出此种筛查策略,以1/120作为截断值,DS的检出率为85%,假阳性率为0.9%,与三联筛查相比,整合筛查可以提高检出率,降低假阳性率。因此,采用整合筛查可大大降低侵入性产前诊断的数量及其导致的正常胎儿的丢失。在不具备早孕NT检查条件的地

区,也可开展血清整合筛查,即仅检测血清学指标。

2.2.4 序贯筛查(sequential screening) 这也是一种以孕妇年龄为基础的早、中孕期联合筛查策略。该筛查策略有2种形式:①独立序贯筛查,即分别计算早、中孕期风险值,孕妇得到2份报告。有研究表明,虽然独立序贯筛查的检出率可达98%,但其筛查阳性率为17%。由于该筛查方法缺乏对早、中孕信息的整合,尽管有较高的检出率,但假阳性率也增加。②阶段序贯筛查,即按阶段先行早孕筛查,孕妇接受早孕筛查后即被告知检测结果,然后再接受中孕期筛查,最后整合所有信息得出最后风险值。Benn^[6]研究显示阶段序贯筛查能提高检出率,降低了需要进行侵入性产前诊断的病例数。

2.2.5 酌情筛查(contingent screening) 可以视为序贯筛查的一种特殊方式。在早孕期筛查后,根据风险值评定结果分为高危、中危和低危3组,高危进行CVS确诊,低危终止筛查,中危继续接受中孕期筛查,最后综合早、中孕期筛查结果进行风险评估和处理。酌情筛查检出率较高,而假阳性率较低。酌情筛查的策略与整合筛查相比检出率为85%时,假阳性率仅升高0.1%,并且只有小部分孕妇(25%)需要继续进行中孕期筛查^[7]。但是该筛查方法仍需要大样本前瞻性研究,尤其是对孕妇心理影响和可行性的研究。

3 筛查策略的评价及选择

筛查策略的评价需要考虑的因素既包括有效性、安全性,又包括成本是否低廉、是否易于操作、推广,效益-成本比即效价比高的策略是最受欢迎的策略。SURUSS研究小组对47 053例单胎妊娠(包括101例唐氏综合征妊娠)分析后认为,当DS检出率为85%时,整合筛查的假阳性率为0.9%,血清学整合筛查的假阳性率为2.7%,早孕期联合筛查为4.3%,中孕期四联筛查为6.2%;并且在85%的检出率下,在每10万名整合筛查的孕妇中仅有6例侵入性产前诊断导致的胎儿丢失,而早孕联合筛查和中孕期四联筛查的相应例数为35和45。因此,就有效性和安全性来讲,如果孕妇有条件在孕早期就开始接受筛查,完整的整合筛查是最佳选择;在无法

进行NT检查时,血清学整合筛查是最有效的;对于在中孕期才有条件接受筛查的孕妇,可进行四联筛查^[8]。整合筛查与序贯筛查及酌情筛查策略相比,在相同的检出率为90%的情况下,酌情筛查和序贯筛查的假阳性率分别为2.25%和2.42%,整合筛查的假阳性率为2.15%,酌情筛查仅增高了0.1%,并且只有30%的孕妇进行中孕期筛查。如果不考虑测量AFP可以进行神经管缺陷的筛查,酌情筛查具有最高的效价比,否则整合筛查的效价比最高^[9]。但是Wald认为,由于序贯筛查和酌情筛查在早孕期检出部分DS妊娠而施行了流产术,在这之中大约有20%是不必要的,因为这些胎儿会在中孕早期自然流产。

Gekas等^[10]通过对110 948名孕妇数据的分析,对8种不同筛查策略的效益-成本比进行了比较,认为酌情序贯筛查是效益-成本比最高的筛查策略,而且孕妇可及时被告知结果,减轻焦虑情绪,是目前较好的一种筛查策略,其次为血清整合筛查。早孕期联合筛查的社会成本较高且相关的正常胎儿丢失率也最高,有一定局限性。

在美国,ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists)^[11]于2007年发表产前筛查指南推荐:应向在早孕期就诊的孕妇提供早孕期和中孕期联合的筛查方法(整合筛查或序贯筛查)。筛查策略应根据是否能进行CVS和超声操作者是否经过NT测量的培训来决定,如果不能进行CVS,应向孕妇提供整合筛查,如果不能进行准确的NT测量,则应向早孕期就诊孕妇提供血清整合筛查,向中孕期就诊孕妇提供中孕期联合筛查。

我国是发展中国家,而且医疗保障体系欠完善,多数孕妇,尤其是农村孕妇为自费进行产前筛查。若以PAPP-A作为早孕期的血清学筛查指标的话,存在筛查成本偏高的问题。早孕期联合筛查同时须结合胎儿NT厚度的超声测定才能优于中孕期血清学筛查的检出率水平。对于胎儿NT厚度的超声测定,国际上广泛认可的是NT厚度测量超声培训和认证体系-FMF体系。由于NT厚度测量要求具备较高的超声诊断技术,测量的质量控制要求严格,目前只是在国内少数单位开展。另外早孕期筛查的后

续诊断-CVS技术的掌握有一定的难度,且诊断成本较高,目前仅在技术领先的产前诊断中心针对有明确指征的高危妊娠中开展。综合以上各个因素,目前国内尚不具备广泛开展早孕期产前筛查的条件,更不用说整合筛查、序贯筛查及酌情筛查的广泛开展。近年来某些经济发达地区技术水平比较高的医院已经开始尝试开展上述筛查方法,筛查的效果和社会满意度还有待于进一步观察。

无论是整合筛查、独立序贯筛查还是阶段序贯筛查,所有孕妇均要完成早、中孕两个阶段的检查,存在着成本高的问题。对于那些涉及筛查指标较多的筛查策略,其效益-成本比还需大量的临床工作来验证。在临床应用中,一些孕妇并不能完成整个筛查过程,有一些孕妇就诊时已经超过13周,有一些在早孕期即被告知高风险的孕妇通常希望尽快进行确诊检查,不愿再等待中孕的筛查结果,而有一些拿到早孕低风险的孕妇很可能不愿再参加中孕筛查。如何根据本地区的经济文化情况,将现有的筛查指标相组合,建立最有效、安全的产前筛查策略是目前研究的焦点。根据医院的技术水平开展不同的筛查策略,并且对孕妇进行充分的告知由其自主选择筛查方案可能会使孕妇达到最高的满意度。

4 无创伤产前诊断技术飞速发展背景下的产前筛查

1997年Lo等利用PCR技术在妊娠12~40周孕有男胎的孕妇血中检测到SRY基因的特异性序列,确定了孕妇血中胎儿游离DNA的存在。孕妇血中胎儿游离DNA的含量远高于胎儿细胞DNA的含量,并且怀有染色体非整倍体异常胎儿的孕妇其外周血胎儿游离DNA较怀有正常胎儿的孕妇外周血胎儿游离DNA浓度高^[12],这为无创产前基因检测胎儿染色体非整倍体开辟了新的发展方向,而高通量基因测序技术的迅猛发展为无创产前基因检测胎儿染色体非整倍体提供了坚实的技术保障。目前检测效果最好、研究最多的是基于全基因组测序的无创产前基因检测技术。该技术还拥有良好的可扩展性,除染色体非整倍体外将来还可能应用于胎儿微缺失微重复、单基因病、甚至全基因组的检测。Bianchi等^[13]的研究显示利用大规模平行基因测序

技术检测21三体敏感性达100%,18三体敏感性达97.2%,性染色体数目异常达93.8%以上。该技术不依赖特定目标区域及多态性位点,对所取的母体外周血样本中所有游离的DNA(含胎儿游离DNA)进行高通量测序,并基于生物统计学将测序结果进行信息分析,根据分析结果判断胎儿患染色体非整倍体疾病的风险。无创产前基因检测的优势在于准确性高,且对孕妇无创伤,它的应用大大减少了需进行侵入性产前诊断孕妇的数量。目前无创产前基因检测胎儿21三体已经开始商业化运行,且检测价格也呈现逐年下降的趋势。在这样的形势下,产前筛查还能有哪些优势?还能有多大的发展空间?

众所周知,产前筛查不仅仅局限于胎儿非整倍体的检测,胎儿存在的其他染色体异常疾病也可表现为筛查高风险,进而可以通过产前诊断技术确诊。另外产前筛查还有一些附属效益。Kazerouni等^[14]通过对26323名四联产前筛查高危的孕妇进一步行超声检查,检出1085(4.1%)名孕妇的胎儿存在明显的结构异常,其中包括胎儿神经管缺陷207例以及腹壁缺损254例,除这些结构异常外还发现225例死胎、4例葡萄胎、15例双胎输血综合征和92例胎盘异常。因此产前筛查不仅仅局限于21三体、18三体和神经管缺陷这些疾病的筛查,产前筛查阳性还和多种胎儿和胎盘异常相关。

多项研究发现,产前筛查指标还与胎儿胎盘的发育及代谢相关,可以用于不良结局妊娠的预测,例如AFP除可预测胎儿神经管缺陷外,有研究发现,AFP的升高与胎儿宫内死亡、胎儿生长受限、胎儿窘迫、胎盘异常和较高的围产期死亡率有关^[15]。HCG是胎盘滋养层产生的妊娠期激素,研究发现自发性流产、早产、胎儿生长受限、子痫前期、死胎等并发症更易发生在HCG高值妊娠妇女中。PAPP-A本质是一种胰岛素样生长因子结合蛋白相关的蛋白酶,能协调细胞滋养层的增生分化、保护胎儿免遭排斥、促进凝血功能,对早期配子发育、受精卵着床、妊娠维持、胎儿胎盘生长起重要作用。目前妊娠早期低水平母血清PAPP-A已经被证明与以下产科并发症有明显关联,如自发性早产、羊水过少、流产、胎盘畸形、胎儿生长受限等等,此外其与子

病前期也有一定相关性^[16]。Gagnon 等^[17]回顾了1966~2007年相关的英语文献,总结了不良妊娠结局与PAPP-A、AFP、HCG、uE3和inhibin-A等常用产前筛查指标之间的关系,并给出一些指导性建议,以便于把产前筛查中指标异常的结果运用到妊娠管理当中。这些研究有助于在产前筛查时就能发现潜在的不良妊娠结局风险,能够进一步将风险分级并为妊娠管理提供指导从而最大程度降低妊娠并发症的影响。

虽然产前筛查检出率较无创伤产前基因检测低,但是价格低廉,更易于被广大孕妇接受,可能会在未来一定时间内长期存在。无创产前基因检测安全、准确、无创等特点使得该技术备受欢迎,但是无创产前基因检测技术主要检测非整倍体染色体异常,为针对性检测,且价格较为昂贵,短时间难以大范围推广。如果在临床工作中能将无创产前基因检测技术与常规临床产前筛查与诊断流程非常好的进行整合,这也许是未来产前筛查最有可能的发展趋势。

参 考 文 献

- [1] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down's syndrome[J]. *J Med Screen*, 1997, 4:181-246.
- [2] Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test[J]. *Lancet*, 2003, 361:835-836.
- [3] Wald NJ, George L, Smith D, et al. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103:407-412.
- [4] Wright D, Spencer K, Kagan K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36:404-411.
- [5] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341:461-467.
- [6] Benn PA, Campbell WA, Zelop CM, et al. Stepwise sequential screening for fetal aneuploidy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197:312.e1-312.e5.
- [7] 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, 24:762-766.
- [8] Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS in perspective[J]. *BJOG*, 2004, 111:521-531.
- [9] Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26:769-777.
- [10] Gekas J, Durand A, Bujold E, et al. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204:175.e1-175.e8.
- [11] ACOG. Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109:217-227.
- [12] Zhong XY, Burk MR, Troeger C, et al. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses [J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20:795-798.
- [13] Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119:890-901.
- [14] Kazerouni NN, Currier RJ, Hodgkinson C, et al. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30:981-987.
- [15] McPherson E, Thomas GD, Manlick C, et al. Extreme values of maternal serum analytes in second trimester screening: looking beyond trisomy and NTD's [J]. *J Genet Counsel*, 2011, 20:396-403.
- [16] Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia [J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28:7-10.
- [17] Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, 30:918-919.

(收稿日期:2012-08-02)