

“在产前诊断中应用羊水病毒 PCR 技术的时机选择”点评

郭丽丽

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200040)

1 原文摘要

Objectives To determine which prenatal ultrasound findings indicate the need to also obtain PCR studies for viral genome in women undergoing midtrimester amniocentesis.

Methods This was a retrospective observational study on women that underwent amniotic fluid karyotyping and viral PCR testing for history or ultrasound based indication. Amniotic fluid was tested for adenovirus, cytomegalovirus, respiratory syncytial virus, enterovirus, Epstein-Barr virus, and parvovirus B19 using multiplex PCR study with multiple appropriate controls. Ultrasound findings were coded as normal or abnormal with 34 categories of ultrasound abnormality stratified into 18 subgroups. Relationships between these subgroups and karyotype/PCR results were tested by Pearson chi-square method or Fisher's exact test and overall logistic regression analysis.

Results Amniotic fluid samples from 1191 patients were obtained for the study. Abnormal karyotype was detected in 5.4% of cases (64/1191), and PCR was positive in 6.5% of cases (77/1191). Abnormal fetal ultrasonographic findings were observed in 28.4% of cases (338/1191). There was an association between intrauterine growth restriction, nonimmune hydrops fetalis, hand/foot anomalies or neural

tube defects (NTDs), and PCR positivity. NTDs were associated with PCR positivity in fetuses with normal karyotype and nuchal thickening, cardiac or ventral wall defects were specifically associated with aneuploidy.

Conclusion Amniotic fluid viral PCR testing should be considered for fetuses with intrauterine growth restriction, nonimmune hydrops fetalis, hand/foot anomalies, or NTDs. After aneuploidy is excluded, NTDs are associated with PCR positivity.

2 论文核心内容及点评

该文章于 2012 年 1 月由《Prenatal Diagnosis》杂志发表。作者采用了回顾性研究方法对羊水病毒 PCR 技术在中孕期产前诊断中的应用时机进行了深入的分析 and 探讨。主要内容如下:

PCR 技术作为快速且先进的分子遗传学诊断方法,通过对病毒核酸的检查用于宫内病毒感染的诊断,具有较高的敏感性和特异性,在产前诊断中有助于做出快速、正确的临床决策。由于羊水 PCR 检查费用较高,不适合作为常规筛查方法,故选择合适的人群显得尤为重要。本文作者认为,产前超声检查中某些特殊的表现可能与宫内病毒感染相关,在对该人群行羊水胎儿核型分析时,可以同时考虑行羊水病毒 PCR 检查。

为了验证该设想,作者采用了回顾性研究方法,筛选出了以病史或产前超声检查中异常等为指征而行羊水胎儿核型分析和羊水病毒 PCR 检查的 1191 例病例,羊水穿刺时孕周为 16~28 周。采用多重

PCR 检查了羊水样本中包括腺病毒、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒、肠病毒、EB 病毒和微小病毒 B19 在内的共 6 种病毒。超声检查异常的患者分为 18 个亚组,共计 34 项。作者采用了 Pearson 卡方法或 Fisher 精确检验和整体的 Logistic 回归分析对每个亚组和核型分析/羊水病毒 PCR 检查结果的相关性进行检验。

该研究共收集了 1996 年 3 月至 2007 年 3 月期间在作者单位行羊膜腔穿刺的所有病例,共计 1336 例,其中 145 例由于存在双胎妊娠、穿刺时不在 14~28 孕周内、宫内胎儿死亡和羊水细胞培养失败等原因被排除。在其余 1191 例患者中,核型异常、PCR 阳性和产前超声检查异常患者分别占 5.4%、6.5% 和 28.4%。

产前超声检查中胎儿生长受限(intrauterine growth restriction, FGR)、神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)、胎儿手足异常和非免疫性水肿(nonimmune hydrops fetalis, NIHF)等异常与 PCR 结果阳性显著相关。其中,15.4%(10/69)的 FGR 胎儿与 27.8%(5/18)的 NTDs 胎儿腺病毒 PCR 结果阳性;NIHF 胎儿中分别有 6.8%(1/15)和 20%(3/15)微小病毒 B19 和巨细胞病毒 PCR 结果阳性。

多因素 Logistic 回归分析分别检验了羊水 PCR 阳性(A 组)、PCR 阳性/核型正常(B 组)、核型异常(C 组)以及 PCR 阴性/核型异常(D 组)等 4 组和不同超声异常亚组间的相关性,结果显示虽然 NTDs 或胎儿手足异常均与 A 组相关,但仅 NTDs 与 B 组相关。胎儿颈部透明层厚度增厚(nuchal thickening, NT)、心脏或腹壁缺损及超声检查中疑似宫内感染的标志性改变等超声异常亚组仅与 D 组相关,提示 NTDs 仅与 PCR 结果异常且核型分析正常的胎儿相关,而胎儿颈部透明层厚度增厚与心脏或腹壁缺损特异地与核型分析异常的胎儿相关。

本文有以下几个方面对临床具有参考价值:首先,虽然羊水病毒 PCR 检查具有准确、快速等优势,但它是侵入性的检查且价格昂贵,必须有针对性地筛选高危人群进行检查;其次,产前超声检查为临床上有效筛选这些病例提供了可能,其中孕 16~28 周期间超声检查提示 FGR、NIHF、NTDs 及胎儿手足异常等与羊水 PCR 阳性显著相关,提示上述超声异常情况是宫内病毒感染的高危因素;最后,在排除羊水染色体核型异常的情况下,NTDs 与羊水 PCR 阳性显著相关。

编辑:杨颖俊

(收稿日期:2012-01-30)

读者 · 作者 · 编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每 3 张图单独占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过 50 字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用 jpg 格式,分辨率不低于 300 像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪辑顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用 AVI 格式,大小在 5M 以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部