

母血清筛查 21-三体、18-三体高风险病例的 产前诊断

柳爱华 宋奉侠 郝明革 孙文芝 冯光 储穆庭 张莉

(辽宁省沈阳市妇女儿童保健中心 遗传室, 辽宁 沈阳 110032)

【摘要】 目的 探讨孕中期母血清筛查 21-三体、18-三体高风险病例的染色体异常情况。方法 对沈阳地区 153 910 例怀孕 15~20⁺6 周的妇女采用时间分辨荧光法进行母血清常规二联筛查, 风险值计算 21-三体以 1/270, 18-三体以 1/350 为切割值, 筛查出的高风险孕妇进行羊膜腔穿刺, 细胞培养及染色体分析。结果 153 910 例筛查中有 8559 例为高风险病例, 占筛查总人数的 5.56%。其中 3546 例进行染色体分析(占高风险总数的 41.4%), 发现 76 例异常核型, 其中 21-三体 21 例, 18-三体 15 例, 性染色体异常 11 例, 其他核型异常 29 例, 异常发生率 2.14%。结论 产前筛查和诊断能减少染色体异常患儿的发生, 提高出生人口素质。

【关键词】 产前筛查; 产前诊断; 三体型

【中图分类号】 R714.53 **【文献标志码】** A

Prenatal Diagnosis of Trisomy 18 and Trisomy 21 in Population of Patients as Screen High-risk

Liu Ai-hua, Song Feng-xia, Hao Ming-ge, Sun Wen-zhi, Feng Guang, Chu Mu-ting, Zhang Li.

(Genetics Lab, Shengyang Women and Children Health Care Health Care Center, Liaoning, Shenyang 110032, China)

【Abstract】 **Objective** To study the chromosome analysis after a Down's syndrome or Edward's syndrome screen-positive result by maternal serum during the second trimester. **Method** 153 910 women at 15~20⁺6 weeks gestation were screened by maternal serum AFP and Free β -hCG using the time resolved fluorimmunoassay (TRFIA). Then the screened high-risk women were diagnosed by amniocentesis, cell culture and chromosome analyses. By use of a 1:270 midtrimester Down's syndrome risk, a 1:350 midtrimester Edward's syndrome risk cut off value. **Results** 8559 patients were screen high-risk for trisomy 18 or trisomy 21, corrected screen-positive rate 5.56%. Karyotype were reviewed for 3456 of these patients who received prenatal chromosome analysis. In addition to 21 cases of Down's syndrome, 15 cases Edwards syndrome and 11 cases abnormal sex chromosome were found among the 3546 pregnant women (2.14%). **Conclusions** The prenatal screening and diagnosis can reduce the birth of abnormal chromosome patients and improve the population quality.

【Key words】 prenatal screening; prenatal diagnose; trisomy

出生缺陷是我国围产儿死亡的主要原因之一, 其中染色体病是先天性多发畸形、智力低下及身体发育迟缓的重要原因。本中心自 2004 年开始在全市范围进行孕中期母血清产前筛查, 至 2011 年共筛查 153 910 例, 现将高风险病例进行羊水诊断的结果分析如下。

1 对象与方法

1.1 对象 自 2004 年 7 月至 2011 年 9 月在本中心产前门诊及各区县妇保所, 在知情同意的情况下, 妊娠 15~20⁺6 周的孕妇, 参加产前筛查, 以末次月经计算孕周, 月经不规律则以超声检查胎龄为准, 孕

妇平均年龄在 27.76 岁。

1.2 方法

1.2.1 空腹抽取非抗凝静脉血 2 ml,分离血清后-20 ℃冻存。各区县妇保所标本每周派专人收集转运。

1.2.2 仪器和试剂 采用时间分辨免疫荧光法(AUTODELFIA 1235,Wallac),双标试剂盒(AFP/Free β-HCG)(美国 Perkin Elmer 公司),严格按照说明书操作。

1.2.3 高风险病例判断标准 所有测定值采用中位数倍数(MOM)表示,根据年龄、孕周、体重、血清测定值等,由 2T-risk 分析软件判断风险概率。21-三体高风险切割值为 1:270,≥1:270 为高风险;18-三体高风险切割值为 1:350,≥1:350 为高风险。对高风险病例的孕妇进行电话通知,到本中心遗传咨询门诊进行咨询。经核实孕周和超声测定胎儿大小,再次核实筛查结果,仍是高风险的孕妇在知情同意的情况下进行羊膜腔穿刺、细胞培养及染色体核型分析。

1.2.4 羊水细胞培养及核型分析 将 30 ml 羊水分装到 2 个 15 ml 无菌离心管中,1500 r/min,离心 8 min,去上清,注入 5 ml 培养基(BIO-AMF-2,以色列),混匀制成细胞悬液,接种于培养瓶内(Nunc,丹麦),放置在 37 ℃,5% CO₂ 培养箱内开放式培养。静置 7 天换液,镜下观察,适时收获。标本制片后 80 ℃,2 h 老化,胰酶消化,Giemsa 染色。常规,计数 30 个分裂相,常规分析 3~4 个分裂相,如有异常加倍分析。

2 结 果

2.1 产前筛查结果 共对 153 910 名孕妇进行母血清产前筛查,21-三体和 18-三体高风险者共 8559 例,占筛查总人数的 5.56%。按知情同意的原则,其中 3546 例进行羊膜腔穿刺和细胞培养,经核型分析发现异常核型 76 例,比率为 2.14%。

2.2 产前诊断结果 76 例异常核型中,47,XX(XY),+21 共 21 例,其中易位型 21-三体 1 例;47,XX(XY),+18 共 15 例,性染色体异常 11 例,发现 1 例三倍体,其他异常核型 28 例(表 1)。

表 1 产前筛查高风险病例产前诊断异常情况

编号	年龄(岁)	AFP(MOM)	Free β-HCG(MOM)	风险值	胎儿染色体核型
1	37	0.56	1.20	21-三体 1/210	47,XY,+21
2	40	0.99	2.24	21-三体 1/80	47,XY,+21
3	38	0.96	2.67	21-三体 1/50	46,XY,inv(9)
4	34	0.41	1.63	21-三体 1/130	47,XY,+21
5	35	0.77	1.19	21-三体 1/270	46,XX,t(2;4)
6	39	0.43	2.61	21-三体 1/20	47,XX,+21
7	24	0.40	0.33	18-三体 1/170	47,XY,+18
8	33	0.89	2.36	21-三体 1/260	46,X,inv(Y)
9	26	0.82	4.46	21-三体 1/250	46,XX,t(5;11)
10	28	0.58	0.11	18-三体 1/20	69,XXX
11	21	0.32	0.06	18-三体 1/10	47,XX,+18
12	32	0.65	0.13	18-三体 1/40	47,XXY
13	28	0.8	3.91	21-三体 1/200	47,XX,+21
14	36	1.00	0.10	18-三体 1/10	47,XY,+18
15	31	0.40	0.17	18-三体 1/50	47,XX,+18
16	42	0.42	0.13	18-三体 1/10	47,XX,+18
17	38	0.76	3.07	21-三体 1/30	46,XY,inv(9)
18	26	0.38	5.66	21-三体 1/80	45,X
19	29	0.58	6.19	21-三体 1/20	46,XY,inv(9)
20	38	0.49	0.22	18-三体 1/70	47,XX,+18
21	24	0.51	3.49	21-三体 1/40	46,XY,inv(9)
22	21	0.73	3.76	21-三体 1/250	47,XX,+21
23	38	0.87	3.16	21-三体 1/40	46,XY,inv(9)
24	29	0.44	2.01	21-三体 1/220	46,XX,del(9)/46,XX
25	42	0.94	2.39	21-三体 1/20	47,XY,+21
26	22	0.61	3.50	21-三体 1/190	46,XY,inv(9)
27	33	0.29	1.03	21-三体 1/170	46,XY,inv(9)
28	22	0.69	5.04	21-三体 1/170	45,X
29	34	0.57	2.14	21-三体 1/110	47,XY,+21
30	31	1.19	6.78	21-三体 1/260	46,XY/47,XY
31	22	0.77	2.91	21-三体 1/240	46,XX,inv(12)
32	32	0.84	0.16	18-三体 1/200	47,XXY
33	43	0.95	1.61	21-三体 1/60	47,XY,+21
34	35	0.55	1.71	21-三体 1/150	47,XX,+21
35	28	0.38	0.14	18-三体 1/10	46,XY/47,XY,+18
36	37	0.52	3.51	21-三体 1/30	47,XX,+21
37	28	0.65	6.56	21-三体 1/170	47,XY,+21
38	32	0.57	3.82	21-三体 1/80	46,XY,inv(9)
39	33	0.82	4.08	21-三体 1/120	47,XX,+21
40	21	0.69	0.11	18-三体 1/30	47,XX,+18
41	28	0.63	0.13	18-三体 1/60	47,XX,+18
42	31	0.57	2.18	21-三体 1/180	46,XY,inv(9)
43	28	0.43	0.17	18-三体 1/80	47,XX,+18
44	33	0.76	2.36	21-三体 1/150	4,XX,inv(7)
45	30	0.86	3.43	21-三体 1/220	46,XY,inv(9)
46	40	0.82	10.9	21-三体 1/20	47,XY,+21
47	22	0.44	0.06	18-三体 1/10	47,XX,+18
48	32	0.68	2.56	21-三体 1/150	45,XX,der(15;21)

续表

编号	年龄 (岁)	AFP (MOM)	Free β - HCG(MOM)	风险值	胎儿染色体 核型
49	32	0.62	3.33	21-三体 1/80	47,XY,+21
50	30	1.09	5.13	21-三体 1/270	46,XY,inv(9)
51	41	1.41	1.75	21-三体 1/140	46,XY,inv(9)
52	31	0.80	3.34	21-三体 1/160	46,XY,t(4;12), 15ps+
53	24	0.33	0.16	18-三体 1/30	47,XY,+18
54	33	1.07	2.81	21-三体 1/230	47,XX,t(4;12)
55	31	0.81	4.03	21-三体 1/140	47,XXY
56	28	0.08	0.02	18-三体 1/10	45,X/46, XX/47,XXX
57	22	0.87	7.88	21-三体 1/310	46,XY,inv(9)
58	35	0.91	1.93	21-三体 1/270	46,XY/47,XXY
59	31	0.68	3.53	21-三体 1/90	47,XY,+21
60	39	0.67	2.21	21-三体 1/50	47,XY,+21
61	25	0.90	4.09	21-三体 1/270	46,XY,inv(9)
62	29	0.98	3.11	21-三体 1/250	46,XY,inv(9)
63	36	1.41	2.73	21-三体 1/210	47,XXX
64	24	0.46	0.10	18-三体 1/10	47,XY,+18
65	33	0.94	2.83	21-三体 1/150	46,XY,inv(9)
66	32	0.45	0.24	18-三体 1/230	47,XX,+18
67	30	0.36	1.66	21-三体 1/110	46,XY,inv(9)
68	28	0.94	2.91	21-三体 1/270	46,XY,inv(9)
69	37	0.9	13.3	21-三体 1/60	47,XX,+21
70	26	0.64	2.83	21-三体 1/220	46,XX/47, XY,+12
71	42	0.89	3.62	21-三体 1/20	47,XX,+21
72	22	1.20	5.59	21-三体 1/270	46,XY,inv(9)
73	21	0.45	0.45	18-三体 1/230	47,XY,+18
74	30	1.10	4.34	21-三体 1/270	47,XXX
75	33	0.85	2.88	21-三体 1/140	46,XX,-21, +der(21;21)
76	26	0.61	4.99	21-三体 1/160	47,XY,+21

3 讨论

近年来,利用妊娠中期联合母血清 AFP 和 Free β -HCG 进行产前筛查,已成为欧美一些发达国家推荐的常规检测项目^[1]。筛查高风险的孕妇,必须进一步做产前诊断才能确定胎儿染色体是否异常。羊水细胞培养进行产前诊断是降低出生缺陷的有效途径之一。

21-三体综合征是最常见的染色体病,占新生儿全部染色体病的 95%。其发生具有随机性,无明显家族史,各个年龄段的孕妇均有生出患儿的可能。18-三体综合征又称 Edwards 综合征,是产前诊断中另一种常见的三体综合征,该综合征患者存在严重的智力低下和多种生理缺陷。

本研究对 153 910 例孕 15~20⁺周的孕妇进行母血清产前筛查的回顾性分析,高风险病例进行产前诊断染色体核型分析中发现 21 例 21-三体综合征,其中 1 例为易位型。过去常单纯将年龄 \geq 35 岁的孕妇划为高风险人群,本研究发现的 21 例 21-三体病例中,母亲年龄 \geq 35 岁的 10 例,其余 11 例孕妇年龄均小于 35 岁。所以仅依据母亲年龄确定是否会生育患儿远远不够,必须综合孕妇各方面的情况考虑风险。另外还发现 11 例性染色体异常患者。据 Saller^[2]报道,有性染色体异常的胎儿也可通过筛查的方法被发现,通常表现为 21-三体高风险。本文发现 5 例平衡易位患者,均为 21-三体高风险。在 21-三体高风险中发现 19 例 9 号臂间倒位。筛查 18-三体高风险患者进行产前诊断,发现 15 例 18-三体综合征。据报道,母血清筛查可使 90% 的 18-三体综合征被检出^[3]。国内相关分析显示,国内 18-三体发生率高于国外。同时 18-三体筛查高风险病例中发现 1 例三倍体患儿,据报道三倍体患者通常会表现 18-三体高风险,母血清 AFP 和 Free β -HCG 值极低。

普通人群染色体异常发生率为 5%,新生儿高达 8%,本文研究结果显示,对筛查高风险人群进行羊膜腔穿刺,染色体异常发生率为 2.14%,远高于普通人群及新生儿。通过测定母血清 AFP 和 Free β -HCG,应用产前筛查结合产前诊断可以更大范围诊断出染色体异常儿,有效减少染色体异常患儿的出生。因此,提高产前筛查及诊断的覆盖率,有助于提高出生人口素质,是妇幼保健工作者今后的工作方向。

参 考 文 献

- [1] Jodi SD, Diane MT, Rigoberto SR, et al. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195:1623-1628.
- [2] Saller DN, Canick TA, Schwartz S, et al. Multiple marker screening in pregnancies with hydropic and non-hydropic Turner syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 167:1021-1041.
- [3] Saller DN, Canick JA. Maternal screening for Down's syndrome: the detection of other pathologies [J]. Clin Obstet Gynecol, 1996, 39:739-800.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2012-05-28)