

孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查的效果分析

唐斌[#] 陈柯艺[#] 钟志成 詹文丽 杨笑涵 骆明勇

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 探讨孕早中期阶段性序贯筛查唐氏综合征血清学筛查的临床效果。**方法** 回顾性分析2013年1月至2015年12月在广东省妇幼保健院进行唐氏综合征血清学筛查的病例。共146 190例标本进行了孕早期(9~13⁺6周)唐氏综合征血清学筛查。136 471例早期筛查为阴性,其中33 587例进行了孕早中期阶段性序贯筛查的中期筛查。**结果** 146 190例早期筛查标本中,筛查阳性病例为9719例,其中确诊阳性85例,确诊阴性9634例;筛查阴性病例为136 471例,其中确诊阳性数为11例,确诊阴性数为136 460例。早期筛查方法的灵敏度为88.54%,假阳性率为6.59%。在上述早期筛查的基础上,其中33 587例进行了孕早中期阶段性序贯筛查的中期筛查,中期筛查阳性病例为640例,其中确诊阳性6例,确诊阴性634例;筛查阴性病例为32 947例,其中确诊阳性数为2例,确诊阴性数为32 945例。结合上述早期筛查的结果,阶段性序贯筛查方案的筛查阳性病例为10 359例,其中确诊阳性91例,确诊阴性10 268例;筛查阴性病例为135 831例,其中确诊阳性数为5例,确诊阴性数为135 826例;阶段性序贯筛查方案的阳性率灵敏度为94.79%,假阳性率为7.03%。**结论** 孕早中期阶段性序贯筛查方案能大大提高唐氏综合征血清学筛查的灵敏度;3年筛查工作中,本实验室数据虽然仅有部分病例采用孕早中期阶段性序贯筛查方案,但灵敏度提高了6.25%,防止了6例漏筛病例。综上,孕早中期阶段性序贯筛查方案应进行广泛的临床推广应用,可有效地减少唐氏综合征胎儿的漏筛。

【关键词】 产前筛查;唐氏综合征;阶段性序贯筛查

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of stepwise sequential screening in detecting fetal Down syndrome. **Method** A retrospective study was conducted on 146,190 pregnant women with singleton pregnancies who had received first trimester screening at the Guangdong Women and Children Hospital from January 2013 to July 2015. Of the 136,471 pregnant women with a negative first trimester test result, the stepwise sequential screening was performed on 33,587 (24.6%). **Results** Among the population submitted for the first trimester test, the detection rate was 88.54% (85/96) for trisomy 21 and trisomy 18 and the false-positive rate was 6.59% (9634/146,094). Excluding many cases with a negative first trimester test result were unavailable due to different choice or screening strategies, 33,587 cases (24.6%) as the subjects for the second trimester screening. 640 women were recorded as having a positive screening result, including 6 cases of trisomy 21 and 634 cases of false positive. Negative screening results were found in 32,947 pregnancies, including 2 cases of false negative. Overall, with the use of stepwise sequential screening, the detection rate for Down syndrome is 94.79% (91/96) at a false-positive rate of 7.03% (10,268/146,094). **Conclusions** Stepwise sequential test proved to be superior for detecting

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2018.02.000

[#] 并列第一作者

* 通讯作者: 骆明勇, E-mail: luo-my@163.com

基金项目: 广东省省级科技计划项目(2014A020212246); 广东省省级科技计划项目(2016A020218011)

Down syndrome at our center over 3 years. Although only a portion (24.6%) goes on to second trimester screening, stepwise sequential test indicates that the detection rate would be higher (94.79% vs. 88.54%). Six cases in which the first step of screening was falsely reassuring were found in stepwise sequential screening. Overall, in order to reduce the missed diagnosis of Down syndrome, stepwise sequential screening should be applied extensively on clinical screening.

【Key words】 prenatal screening; Down syndrome; stepwise sequential screening

唐氏综合征(Down syndrome, DS)又称之为21-三体综合征或先天愚型,该病在活产新生儿中发病概率为1:800~1:1000^[1]。DS患者具有特殊面容,如宽眼距、低鼻梁、通贯掌、脸裂上斜及内眦赘皮等,常伴有严重智力障碍及生长迟缓等临床症状^[2]。DS患者给社会和家庭带来巨大经济负担。目前该病尚无有效的治疗方法,采用超声和血清学指标进行DS的产前筛查是目前预防其出生的最常用的措施。我国目前唐氏综合征筛查方案中最为普遍应用的是中孕期三联筛查(AFP+游离 β -hCG+uE3)^[3]。孕早期一站式唐氏筛查(PAPP+游离 β -hCG+NT)正趋于常规应用^[4]。而整合筛查和序贯筛查是未来DS产前血清学筛查的主要发展方向^[5,6]。国内关于孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查的文献较少,本研究回顾性分析2013年1月至2015年12月33587例孕早中期阶段性序贯筛查的结果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2013年1月至2015年12月本院检测的146190例早期唐氏综合征筛查的病例。孕妇年龄在17~43岁之间,平均年龄为27.68岁。早期筛查结果高风险的病例建议产前诊断,筛查结果低风险病例建议进一步进行中期筛查。136471例早期筛查阴性的标本中,有33587例进行了孕早中期阶段性序贯筛查的中期筛查。所有患者均签署知情同意书。记录患者出生日期、妊娠方式、妊娠胎数、体重、末次月经、妊娠史、既往病史及是否吸烟喝酒等信息。

1.2 仪器与试剂 采用PerkinElmer公司DELFLA-1235型全自动时间荧光分辨仪及检测试剂盒检测。

1.3 研究方法

1.3.1 血清学筛查 孕早期筛查(9~13⁺6周)采用血清标志物PAPP、游离 β -hCG及超声指标NT评估风险。孕中期筛查(15~20⁺6周)采用血清标志物AFP、uE₃及游离 β -hCG评估风险。早中孕阶段性序贯筛查:将孕早中两个时期的唐筛结果通过Wallac唐氏综合征风险评估软件“LifeCycle 4.0”整合。

1.3.2 结果判读 风险评估软件根据血清学筛查结果,同时结合孕妇孕周、体重、年龄等因素评估风险。21-三体高风险为 $\geq 1:250$,18-三体高风险为 $\geq 1:350$ 。

1.3.3 产前诊断和随访 接受筛查孕妇的妊娠结局通过电话随访获知。部分妊娠结局可通过本院产前诊断病例实验结果获知。剔除其它染色体异常,妊娠结局是21-三体及18-三体的病例,为确诊阳性病例。

2 结果

146190例早期筛查标本中,筛查阳性病例为9719例,其中确诊阳性85例,确诊阴性9634例;筛查阴性病例为136471例,其中确诊阳性数为11例,确诊阴性数为136460例。早期筛查方法的阳性率为6.65%(9719/146190),灵敏度为88.54%(85/96),假阳性率为6.59%(9634/146094)(表1)。在上述早期筛查的基础上,其中33587例进行了孕早中期阶段性序贯筛查的中期筛查,中期筛查阳性病例为640例,阳性率为1.9%,其中确诊阳性6例,确诊阴性634例;筛查阴性病例为32947例,其中确诊阳性数为2例,确诊阴性数为32945例(表2)。结合上述早期筛查的结果,整个阶段性序贯筛查方案的筛查阳性病例为10359例,其中确诊

阳性 91 例, 确诊阴性 10 268 例; 筛查阴性病例为 135 831 例, 其中确诊阳性数为 5 例, 确诊阴性数为 135826 例; 阶段性序贯筛查方案的阳性率为 7.09% (10 359/146 190), 灵敏度为 94.79% (91/96), 假阳性率为 7.03% (10 268/146 094) (表 3)。

表 1 早期筛查结果(例)

筛查结果	唐氏孕妇 (确诊阳性)	正常孕妇 (确诊阴性)	合计
阳性	85	9 634	9 719
阴性	11	136 460	136 471
合计	96	146 094	146 190

表 2 早期筛查阴性中期筛查结果(例)

筛查结果	唐氏孕妇 (确诊阳性)	正常孕妇 (确诊阴性)	合计
阳性	6	634	640
阴性	2	32 945	32 947
合计	8	33 579	33 587

表 3 阶段性序贯筛查结果(例)

筛查结果	唐氏孕妇(确诊阳性)	正常孕妇(确诊阴性)	合计
筛查阳性	91	10 268	10 359
筛查阴性	5	135 826	135 831
合计	96	146 094	146 190

3 讨论

随着 DS 筛查技术的发展, 学者们一直探求一种最佳的筛查方案, 既能更早地筛查和诊断出唐氏儿, 又具有更低的假阳性率, 使得介入性产前诊断更有针对性。本研究的孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查是一种以孕早期一站式筛查及中孕期三联筛查为基础的早、中孕整合筛查策略。孕早期一站式筛查结果及时告知孕妇, 筛查阳性的孕妇建议进行产前诊断; 筛查阴性的病例给予中孕期三联筛查。最后孕早中期阶段性序贯筛查的结果将整合早、中孕的信息及实验结果, 计算出一个综合的风险值^[7] (图 1)。完全整合筛查方案与孕早中期阶段性序贯筛查相似, 但不同点在于, 该方案不告知早期结果, 等早、中孕整合筛查后, 最后告知一个总的筛查结果^[8]。国内基层单位多采用的是独立序贯筛查方案, 该方案分别计算每个孕妇孕早期一站式筛查及中孕期三联筛查的风险, 从而得到独立的两份报告, 缺乏对早、中孕风险的整合评估。该方案 DS 的检出率为 98%, 但假阳性率为 17%^[9], 不能最大限度地减少不必要的诊断。

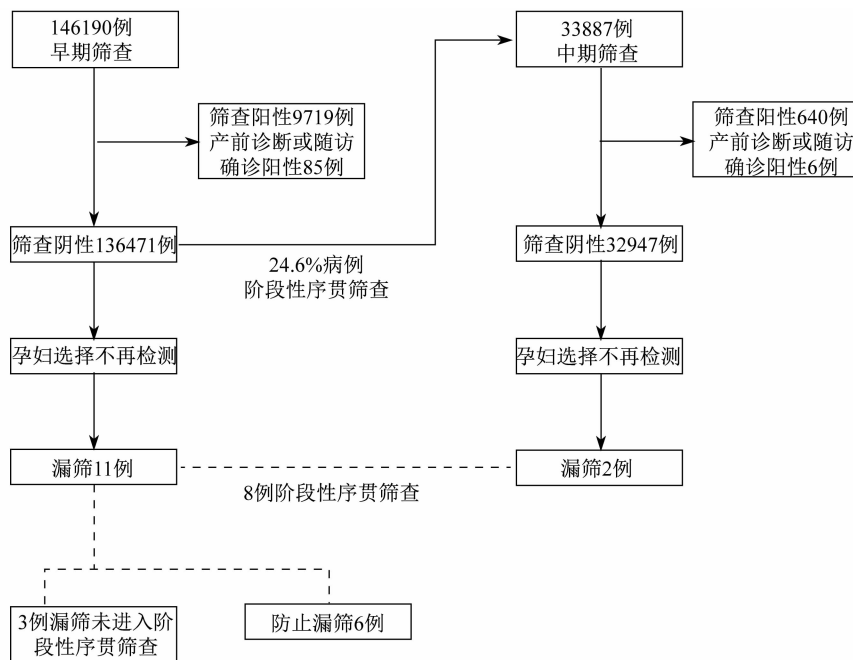


图 1 33 887 例孕早中期阶段性序贯筛查流程及结果

本实验室采用孕早中期阶段性序贯筛查方案, 假阳性率为 7.03% 时, 检出率为 94.79%, 与以往文

献报道较为一致。Guanciali 等^[10]学者在 7292 例单胎妊娠的孕妇中同时采用孕早中期阶段性序贯性筛查和完全整合筛查两个方案进行比较,21-三体高风险为 $\geq 1:250$,两种方案检出率均为 90%时,假阳性率分别为 5.2%、3.4%。另一文献显示,孕早中期阶段性序贯性筛查在假阳性率为 2%,检出率为 95%;完全整合筛查在假阳性率为 1%时,检出率为 94%~96%^[11]。这两种筛查方案都有检出率高,假阳性率低的特点。完全整合筛查方案认为 9%唐氏儿在中期筛查前已经流产^[12],在孕中期筛查后告知结果,可避免不必要的产前诊断介入。而阶段性序贯筛查具有早孕高风险及时告知的优点,减少孕妇长期等待的焦虑,高风险患儿及时确诊。

表 4 显示的是本研究中 33 587 例早期筛查阴性的标本通过进一步中期筛查,防止漏筛了 6 例标本。观察这 6 例病例的早期风险比值,其中 4 例为临界风险,2 例为低风险。如果没有进一步中期筛查,孕妇没有加以足够的重视,很有可能导致漏诊。阶段性序贯筛查可弥补早期筛查的局限性,可提高检出率,降低假阳性率。DS 产前筛查方案最具代表性的两个回顾性分析是英国的 SURUSS (The Serum Urine and Ultrasound Screening Study) 和北美的 FASTER (The First and Second Trimester Evaluation of Risk)。假阳性率为 5%时,SURUSS 和 FASTER 两个研究小组中孕期三联筛查的检出率分别为 74%、72%;孕早期一站式唐氏筛查检出率均为 85%,序贯筛查的检出率分别为 93%、95%^[13]。多项血清标记物联合应用可提高筛查的灵敏度和特异性,降低假阳性率。于此同时,孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查将早、中孕的信息及实验结果进行整合,综合评估风险值,将两个阶段筛查有效性进一步最大化。例如,由胎盘合体滋养层细胞和胎儿的肾上腺分泌的妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A),它的检测敏感期仅限于孕早期,13 周之后就不再是很好的指标^[14]。在孕中期,由胎儿肝脏产生的甲胎蛋白(AFP)具有筛查胎儿染色体疾病和神经管缺陷的双重作用,这是早期血清学筛查不能做到的优点^[15]。

表 4 阶段性序贯筛查阳性(早期筛查阴性)的染色体核型

病例	核型	筛查项目	早期筛查		中期联合筛查	
			结果	风险	结果	风险
1	47xn, +21	21-三体	-	1:260	+	1:130
2	47xn, +21	21-三体	-	1:1300	+	1:250
3	47xn, +18	18-三体	-	1:370	+	1:20
4	47xn, +21	21-三体	-	1:370	+	1:140
5	47xn, +21	21-三体	-	1:280	+	1:250
6	47xn, +18	18-三体	-	1:3800	+	1:240

唐氏综合征血清学筛查不论是采用哪种方案,都会存在局限性。本研究阶段性序贯筛查的病例中有 2 例假阴性,出生后确诊 21-三体综合征(表 2)。即便血清学筛查不是高风险,如果存在高龄、临界风险、单项指标 MoM 值和超声软指标等异常,也同样需要引起重视,加强妊娠监督。2 例假阴性病例就存在以上指标的异常,1 例为高龄,另一例为早期游离 β -hCG 的 MoM 值偏高。孕妇外周血胎儿游离 DNA 的胎儿非整倍体无创产前基因检测技术(non-invasive prenatal testing, NIPT)和超声可成为唐筛较好的补充,能有效降低漏诊和介入性产前诊断的比例。郭芳芳等^[16]回顾性分析 2837 例因产前筛查指标异常行 NIPT 检测的孕妇,将研究组分为单纯高龄组(预产期年龄 ≥ 35 岁)2448 例,单纯血清学筛查指标中位数倍数异常组 351 例及单纯胎儿颈项透明层增厚(2.5~3.0mm)组 38 例。确诊例数分别为 25 例、3 例及 1 例。类似这样的病例建议孕妇考虑是否进一步检查(NIPT 或介入性产前诊断)排除胎儿染色体异常。于孕 22~26 周在有产前诊断资质的医院通过三维/四维Ⅲ级超声和孕 28~32 周胎儿心脏超声排除胎儿发育异常^[17]。

本研究在 146 190 例早期筛查标本中,33 587 例早期筛查阴性的标本进行了孕早中期阶段性序贯筛查的中期筛查,即 24.6%的病例完成了孕早中期阶段性序贯筛查。该筛查方案要求,早孕低风险的孕妇需要前后完成早、中孕两个阶段的唐筛检测。与单一的早期联合筛查或中期联合筛查相比,序贯筛查存在筛查成本较高的问题。即便如此,和 NIPT 相比,唐筛血清学依然具有低成本的优势,更利于基层产前筛查的普及。本研究方案的实施存在孕妇的依从性问题,她们是否能够坚持完成整个

筛查策略并做出有效的选择。比如早孕低风险的孕妇可能不愿意进行中期筛查。于此同时,孕妇存在流动性,早孕及中孕不在同一家医院实验室检测,导致无法将早、中孕的信息及实验结果进行整合,计算出一个综合的风险值。

目前,各国家和地区 DS 产前筛查的普及程度及筛查模式策略的选择不尽相同。如何根据本地区的实际情况,选择最佳的筛查方式,是产前筛查工作者关注的问题。本研究回顾分析 3 年工作中,孕早中期阶段性序贯筛查方案的病例,虽然仅有部分病例采用该筛查方案,但灵敏度提高了 6.25%,防止了 6 例漏筛。唐筛血清学筛查在经济成本上不高,利于基层医院的推广普及,孕早中期阶段性序贯筛查方案可有效地减少唐氏综合征胎儿的漏筛,产前筛查指标异常的病例再进一步有效结合 NIPT 检测,可达到尽早筛查出唐氏儿,又能降低假阳性率,最大限度减少不必要的产前诊断的目的。孕早中期阶段性序贯筛查方案是较优筛查模式,应进行广泛的临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Al-Nbaheen MS. Analysis of Down's syndrome with molecular techniques for future diagnoses [J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(3): 558-562.

[2] Saquetto MB, Pereira FF, Queiroz RS, et al. Effects of whole-body vibration on muscle strength bone mineral content and density, and balance and body composition of children and adolescents with Down syndrome: a systematic review[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(3):527-533.

[3] 潘玲. 唐氏综合征产前筛查方案的进展[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2009, 1(1): 35-42.

[4] 何天文, 陈柯艺, 唐斌. 20323 例孕早期一站式唐氏筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1):35-39.

[5] Wax JR, Cartin A, Smith D, et al. Stepwise sequential aneuploidy screening in clinical practice[J]. J Clin Ultrasound, 2012, 40(1): 26-30.

[6] Bestwick JP, Wald NJ. Sequential integrated antenatal screening for Down's syndrome, trisomy 18 and trisomy 13 [J]. J Med Screen, 2016, 23(3): 16-23.

[7] Shamshirsaz AA, Ravangard SF, Turner G, et al. Efficacy of the genetic sonogram in a stepwise sequential protocol for

down syndrome screening[J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(9): 1607-1613.

- [8] Yan J, Ayer T, Keskinocak P, et al. Age-based differences in the predictive accuracy of a one-size-fits-all risk-cutoff value in prenatal integrated screening for Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(9):894-898.
- [9] Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 15(3): CD012599.
- [10] Guanciali-Franchi P1, Iezzi I, Palka C, et al. Comparison of combined, stepwise sequential, contingent, and integrated screening in 7292 high-risk pregnant women[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(11): 1077-81.
- [11] Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M, et al. Down syndrome: current Status, challenges and future perspectives[J]. Int J Mol Cell Med, 2016, 5(3):125-133. DOI:无.
- [12] Crombag NM, Bensing JM, Iedema-Kuiper R, et al. Determinants affecting pregnant women's utilization of prenatal screening for Down syndrome: a review of the literature[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013,26(17):1676-1681.
- [13] Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6):1003-1008.
- [14] Talasaz ZH, Sadeghi R, Askari F, et al. First trimesters pregnancy-associated plasma protein-A levels value to predict gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(2):181-189.
- [15] Shea TL. Prenatal paradox: an integrative review of women's experiences with prenatal screening for fetal aneuploidy and neural tube defects[J]. Contemp Nurse, 2017, 53(2):235-261.
- [16] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 1-5.
- [17] Sainz JA, Peral I, Borrero C, et al. Stepwise sequential screening for Down's syndrome (combined test associated with modified genetic sonography) in pregnant women with low risk for chromosomal disorders[J]. J Perinat Med, 2012 Nov;40(6):647-651.

(收稿日期:2018-06-02)

编辑:宋文颖