

广东省揭阳市 600 例高危妊娠介入性产前诊断分析

郑春璇¹ 屈芷伊² 陈建平³ 陈宏勉¹ 杨伟萍¹ 郑伟玉^{1*}

(1. 广东省揭阳市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 揭阳 522031; 2. 南方医科大学珠江医院 胎儿医学与产前诊断科, 广东 广州 510282; 3. 南方医科大学珠江医院 设备器材科, 广东 广州 510282)

【摘要】 **目的** 分析揭阳市介入性产前诊断在不同指征下对异常核型及重型地贫检出率的临床价值。**方法** 2018年1月至2021年1月于揭阳市妇幼保健院产前诊断中心行介入性产前诊断的孕妇600例纳入研究,其中羊水穿刺564例,绒毛穿刺17例,脐血穿刺19例。回顾性分析介入性产前诊断指征、胎儿核型异常及重型地贫的检出率。**结果** 羊膜腔穿刺最常见的指征是血清学筛查高风险和胎儿超声异常,绒毛穿刺最常见的指征是唐氏综合征筛查高风险,而脐血穿刺最常见的指征是胎儿超声异常。在本研究群体中,胎儿异常核型检出率为17.5%(87/496),重型地贫检出率为16.3%(17/104)。**结论** 对已知胎儿遗传疾病高风险的孕妇施行介入性产前诊断可有效检出染色体异常胎儿和重型地贫患儿。

【关键词】 出生缺陷; 介入性产前诊断; 染色体异常; 地中海贫血

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Clinic analysis of 600 high-risk pregnant patients of invasive prenatal diagnosis

Zheng Chunxuan¹, Qu Zhiyi², Chen Jianping³, Chen Hongmian¹, Yang Weiping¹, Zheng Weiyu^{1*}

(1. Prenatal Diagnosis Center, Jieyang Maternal & Children Hospital, Jieyang 522031, Guang Dong, China; 2. Fetal Medicine and Prenatal diagnostics Department, ZhuJiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 3. Medical Equipment Department, ZhuJiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical value of interventional prenatal diagnosis under different indications in the detection rate of abnormal karyotype and major thalassaemia in Jieyang. **Methods** A retrospective study of 600 patients with invasive diagnosis was conducted in our center from January 2018 to January 2021. The invasive diagnosis included chorionic villus sampling (CVS), amniocentesis (AC) and fetal blood sampling (FBS). Among the 600 patients, 564 of them chose amniocentesis, 17 of them chose chorionic villus sampling, and 19 of them chose fetal blood sampling. Different invasive prenatal diagnosis indications and the detection rate of abnormal karyotype and major thalassaemia were retrospectively analyzed. **Results** “Abnormal ultrasound findings” and “High risk in Down syndrome screening” were the most common indications in amniocentesis. “High risk in Down syndrome screening” was the most common indications in chorionic villus sampling. “Abnormal ultrasound findings” was the most common indication in fetal blood sampling. In this study, the detection rate of abnormal karyotype was 17.5% (87/496) and thalassaemia major was 16.3% (17/104). **Conclusion** Invasive prenatal

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.04.004

* 通信作者: 郑伟玉, Email: 1286233554@qq.com

基金项目: 2021年揭阳市卫生健康局医学科学技术研究项目(2021-180)

diagnosis on pregnant women who have a high-risk of fetal genetic diseases can effectively detect fetus with abnormal karyotype and major thalassemia.

【Key words】 Birth defect; Invasive prenatal diagnosis; Abnormal karyotype; Thalassemia

出生缺陷(birth defect, BD)是指患儿在出生时就已经存在的结构或功能、代谢异常,通常包括先天畸形、染色体异常、遗传代谢性疾病、功能异常等。在我国,出生缺陷的总发生率约为5.6%^[1],其中新生儿各种染色体异常的发生率大约为0.5%^[2],严重危害患儿的生存和生活质量,危害家庭的和谐稳定,造成巨大的社会经济负担,是影响人口素质和群体健康水平的公共卫生问题,亟需及时采取适当的干预措施以降低我国新生儿死亡率和提高人均期望寿命。

产前诊断是在出生前对胎儿的发育状态、患病情况等方面进行检测和诊断,从而对可治性疾病选择适当时机进行宫内治疗;对不可治疗性疾病,做到知情选择。产前诊断的方法包括非介入性和介入性产前诊断,介入性产前诊断是指在产前有针对性地高危人群,通过有创的方式,获取胎儿来源的细胞,在孕期确诊常见的不可治愈性染色体疾病或单基因病,从而降低出生缺陷的发生,在预防严重出生缺陷方面起着不可替代的作用^[3]。介入性产前诊断包括羊膜腔穿刺(amniocentesis, AC)、绒毛穿刺(chorionic villus sampling, CVS)和脐血穿刺(fetal blood sampling, FBS),均在超声引导下进行操作,其安全性和可靠性有一定程度的保障,是目前临床上诊断染色体异常的主要方法。

本研究回顾性分析2018年1月至2021年1月在广东省揭阳市妇幼保健院行介入性产前诊断的病例,并初步评估及探讨本单位染色体核型异常的检出率和介入性产前诊断的穿刺指征,为揭阳市进一步开展介入性产前诊断技术提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2018年1月至2021年1月,广东省揭阳市妇幼保健院产前诊断门诊共对600例孕妇进行介入性产前诊断,穿刺指征主要包括血清学筛查(孕早期唐氏筛查和孕中期唐氏筛查)高风险、孕

妇高龄(预产期年龄 ≥ 35 岁)、无创产前基因检测(non-invasive prenatal test for fetal aneuploidy, NIPT)异常和超声发现胎儿结构异常等。本研究通过医院道德伦理委员会审理批准,批件号为(2021)伦审第(研3)号。经充分告知患者及家属穿刺风险,避免小概率不良事件导致患者较大心理创伤^[4],并签署知情同意书。依据临床所提供病历登记录入穿刺指征,类别如《2010年产前诊断技术标准》^[5]所示。

1.2 介入性产前诊断操作 ①穿刺时机:绒毛活检一般为妊娠11~13⁺6周,羊膜腔穿刺一般于16~24⁺6周进行,脐血穿刺时间为妊娠25周以后。②术前准备:穿刺前进行超声测量,记录胎儿大小、胎心率、胎盘位置、羊水暗区。询问患者近期是否存在阴道流血情况,完善血常规、尿常规、凝血功能、感染指标等相关检验,穿刺前嘱孕妇排空膀胱,操作前再次核对穿刺指征及患者信息。③绒毛活检术:孕妇取仰卧位,腹部常规消毒,使用0.1%利多卡因进行穿刺部位局部麻醉,穿刺针在超声引导下穿过腹壁及子宫,刺入胎盘绒毛边缘部分,吸取绒毛组织。④羊膜腔穿刺术:孕妇取仰卧位,常规消毒后,穿刺针在超声引导下刺入子宫腔内,抽取羊水25~40ml。⑤脐血穿刺术:使用超声探头找出脐带根部或游离段,穿刺针在超声引导下刺入子宫及脐静脉,吸取脐血1~5ml。⑥术后观察:穿刺完成后,孕妇在门诊休息室休息20~30min,无不适方可离开。对穿刺获取的细胞或组织按照常规方法进行细胞培养、收获、制片及核型分析。

1.3 随访 所有产前诊断结果均由专业医师进行遗传咨询,告知可能的遗传效应,根据住院分娩及电话咨询随访妊娠结局。

1.4 统计学分析 本研究所有数据采用SPSS 26.0统计学软件进行统计学分析。采用卡方检验分析各产前诊断指征与介入性产前诊断结果的关系,当 $P < 0.05$ 时被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入性产前诊断指征构成情况 进行介入性产前诊断的孕妇共 600 例,穿刺成功率 100%。其中,羊膜腔穿刺 564 例(94.0%),绒毛穿刺 17 例(2.8%),脐血穿刺 19 例(3.2%)。接受介入性产前诊断的临床指征主要包括血清学筛查高风险、胎儿超声异常、孕妇预产期高龄(≥ 35 岁)、无创筛查异常、孕妇及配偶同型地中海贫血等(表 1)。600 例接受介入性产前诊断孕妇的平均年龄为 30 岁(19~45 岁),平均孕周为 19 周(11~36 周)。

表 2 介入性产前诊断的不同指征及异常核型占比

介入性产前诊断指征	例数 (n)	21 三体 (例)	18 三体 (例)	13 三体 (例)	性染色体数目异常 (例)	重型地贫 (例)	核型异常合计 (例)	百分比 (%)
血清学筛查高风险	215	2	1	0	1	0	4	1.8
胎儿超声异常	186	4	5	1	0	0	10	5.4
无创筛查异常	87	21	5	2	14	0	42	48.3
高龄	60	4	0	0	1	0	5	8.3
同型地贫携带	104	0	0	0	0	17	17	16.3

600 例介入性产前诊断穿刺细胞培养成功孕妇胎儿异常核型检出率为 14.5%(87/600),胎儿异常核型不包括正常染色体多态性。其中染色体数目异常 87 例:包括 21 三体综合征 25 例,18 三体综合征 9 例,13 三体综合征 3 例,性染色体数目异常 16 例。产前超声异常组胎儿异常核型检出率为 5.4%(10/186),血清学筛查高风险组异常核型检出率为 1.8%(4/215),无创筛查异常组异常核型检出率为 48.3%(42/87),高龄组异常核型检出率为 8.3%(5/60),重型地贫检出率为 16.3%(17/104)。

2.3 不同介入性产前诊断指征的异常核型检出率的比较 超声异常组和血清学筛查异常组的异常核型检出率无统计学意义($P > 0.05$,表 3),血清学异常组与无创异常组及超声组与无创异常组的异常染色体比例有统计学意义($P < 0.05$,表 4、5)。

表 3 超声异常组和血清学筛查异常组的

对比组	异常核型检出情况比较			χ^2 值	P 值
	核型正常 (例)	核型异常 (例)	合计 (例)		
血清学异常	211	4	215	2.7	0.10
超声异常	176	10	186		
合计	387	14	401		

2.2 不同介入性产前诊断指征的胎儿异常核型检出情况 在 600 例产前诊断病例中,发现染色体异常 87 例,重型地中海贫血 17 例。其中指征的构成见表 2。

表 1 介入性产前诊断指征构成

指征	例数(n)	构成比(%)
血清学筛查高风险	215	33.0
胎儿超声异常	186	28.5
无创筛查异常	87	13.3
高龄	60	9.2
双方地贫携带	104	16.0
总病例数	600	/

表 4 血清学筛查异常组和无创筛查异常组的

对比组	异常核型检出情况比较			χ^2 值	P 值
	核型正常 (例)	核型异常 (例)	合计 (例)		
血清学异常	211	4	215	99.8	0.00
无创筛查异常	45	42	87		
合计	256	46	302		

表 5 超声异常组和无创筛查异常组的异常核型检出

对比组	情况比较			χ^2 值	P 值
	核型正常 (例)	核型异常 (例)	合计 (例)		
超声异常	176	10	186	70.7	0.00
无创筛查异常	45	42	87		
合计	221	52	273		

3 讨论

本研究共施行 600 例介入性产前诊断案例,穿刺成功率为 100%。主要的穿刺指征为孕妇夫妇双方同型地中海贫血、血清学筛查高风险、胎儿超声异常、无创产前基因检测异常及孕妇高龄。

本组资料显示血清学筛查高风险、胎儿超声异常、无创产前基因检测异常组构成比分别为 33.0%、28.5%、13.3%,但血清学筛查高风险组和超声异常组检查出染色体异常的比例并不高,分别为为 1.8%

(4/215)和5.4%(10/186),二者异常染色体的比例无统计学意义($P>0.05$,表3),提示以血清学高风险及超声异常为指征的介入性产前诊断,在实施前我们应充分告知孕妇其检出率的情况,减轻孕妇的思想负担。此外,血清学异常组与无创异常组及超声组与无创异常组的异常染色体比例有统计学意义($P<0.05$,表4、5),这说明无创筛查异常对提示染色体异常更有意义,虽然血清学筛查高风险组和胎儿超声异常组的异常核型检出率较无创产前基因检测异常组异常核型检出率低,但血清学筛查具有价格低廉且无创的优点,能够有效地检出胎儿唐氏综合征、18三体综合症以及神经管缺陷,且检查流程简便,产妇易于接受,超声检查能够直观地、清楚地观察到胎儿的具体情况,作为广泛铺开的检查方案,孕期血清学筛查和产前超声的筛查依然非常重要^[6]。近10年来,国内外对早孕期筛查策略的研究^[7-9]证实,特定“超声指标”联合“血清学指标”的早孕期筛查策略对于非整倍体异常的检测相对敏感且特异,能够明显提高产前诊断效率,所以我们应加强妊娠过程中不同阶段的产前检查,包括早、中期血清学筛查、孕早期胎儿颈项透明层测量、孕中期Ⅱ、Ⅲ级排畸超声检查等,及时发现异常^[10]。

地中海贫血是由血红蛋白珠蛋白链合成缺失或不足引起的常染色体隐性遗传溶血性疾病。本病主要见于地中海沿岸国家及东南亚各国,是目前全球分布最广泛、累及人群最多的一种单基因疾病,全世界大约有9000万患者与基因携带者^[11-13]。地中海贫血是我国南方沿海地区发病率最高、影响最大的遗传病之一,尤其以两广地区和海南为甚,而在广东省育龄人群的地贫基因携带率约为16.8%^[14]。若夫妇双方为同型地中海贫血基因携带者,则每次妊娠的胎儿均有1/4几率罹患重型地中海贫血。目前重型地中海贫血尚无有效的根治方法,产前诊断仍是目前预防重型地中海贫血患儿出生的有效措施。我市是地中海贫血高发地区,本研究检出重型地中海贫血胎儿17例,占16.3%(17/104)。因此,对我市进行地中海贫血综合性预防措施以降低重型地中海贫血患儿的出生率是非常必要的。

我国于2001年实施出生缺陷干预工程,建立以

一级预防为主体,二级预防为重点,三级预防为补充的出生缺陷三级防治体系。其中,一级预防是指孕前保健和遗传风险评估,预防出生缺陷的发生;二级预防主要是指通过产前筛查和产前诊断方法,早发现,早干预,以降低异常胎儿的出生率^[10,15];三级预防是指对已出生的先天性缺陷新生儿进行早诊断,早治疗,减轻或避免致残的发生。产前筛查和产前诊断是出生缺陷二级预防的主要防控措施^[16]。本研究以血清学筛查高风险、胎儿超声异常、孕妇高龄、无创产前基因检测异常为产前诊断指征,进行介入性产前诊断确诊胎儿染色体核型异常者为87例,占17.5%(87/496)。因此,需在揭阳市加大育龄妇女健康宣教,加强高危孕妇的管理,提高产前筛查效率,降低产前筛查假阳性率,大力发展产前诊断技术,是降低揭阳市出生缺陷的关键。细胞培养和染色体核型分析仍是目前检测胎儿染色体异常最经典的方法^[17-18],但随着三胎政策的落实及产前筛查的普及,介入性产前诊断资源供不应求的现象日益严重。而本研究关于介入性产前诊断相关资料的总结,有助于进一步在揭阳市施行介入性产前诊断技术,有效缓解了产前诊断资源不足的窘况,这对于提高揭阳市出生人口素质具有重要作用。

参 考 文 献

- [1] 关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知[R]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2018(8):103-105.
- [2] 韩骅,蒋玮莹. 临床遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:23.
- [3] 陆国辉,徐湘民. 产前诊断临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:102-119.
- [4] BHATT RK. Chorionic villus sampling[J]. J Fetal Med, 2017,4:70-84
- [5] 中华人民共和国卫生部. WS322.2-2010 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查诊断技术标准[S]. 北京,2010.
- [6] 刘敏,李湘莲,戴晓燕. 血清学筛查联合系统超声检查及介入性产前诊断在出生缺陷干预中的作用[J]. 影像研究与医学应用,2020,4(12):112-113.
- [7] DRISCOLL DA, GROSS S. Clinical practice. Prenatal screening for aneuploidy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24):2556-2562.

- [8] LICHTENBELT KD, ALIZADEH BZ, SCHEFFER PG, et al. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000 ~ 2009 [J]. Prenat Diagn, 2011, 31(8): 765-772.
- [9] BIANCHI DW, PARKER RL, WENTWORTH J, et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 799-808.
- [10] 尚丽新. 出生缺陷研究现状[J]. 人民军医, 2012, 55(1): 74-76.
- [11] JOLY P, PONDARRE C, BADENS C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects [J]. Ann Biol Clin(Paris), 2014, 72(6): 639-668.
- [12] PIEL FB, WEATHERALL DJ. The alpha-thalassemias [J]. N Engl J Med, 2014, 371(20): 1908-1916.
- [13] 张艳霞, 杜丽, 王继成, 秦丹卿, 袁腾龙, 姚翠泽, 梁杰, 陈延冰. 广东地区 HbH 病合并 β 地贫及中重型 β 地贫合并 α 地贫患者的血液学特征分析 [J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(4): 23-26.
- [14] YINA H, LIB, LUOM Y, et al. The prevalence and molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations in 14, 332 families of Guangdong Province, China [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89855.
- [15] 马涛, 岳军. 1257 例介入性产前诊断指征及围产结局分析 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(24): 4448-4450.
- [16] 林晓娟, 孙庆梅, 何晓春, 等. 胎儿染色体核型异常的临床分析 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(2): 173-178.
- [17] 毛倩倩, 鲁莉萍, 陈铁峰, 等. 235 例胎儿染色体异常核型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(3): 367-369.
- [18] 朱湘玉, 胡娅莉. 胎儿染色体异常诊断方法的研究进展 [J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(2): 105-108.

(收稿日期: 2022-05-08)

编辑: 刘邓浩

· 视频导读 ·

中国胎儿医学的未来发展方向

刘子建

(中华胎儿医学基金会, 中国 香港 999077)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.04.014



中华胎儿医学基金会主席刘子建教授在第 12 届中国胎儿医学大会的主旨报告中, 展望了“中国胎儿医学未来的发展方向”。刘教授指出, 随着超声检测技术不断发展, 超小型超声仪器增加了使用的便利性, 远程操作系统可实时超声操作, 未来有较广阔的应用前景。虚拟现实和人工智能助力了胎儿超声的发展和医生培训, 未来的超声仪器可以实现全自动化机器人结合人工智能, 根据超声图像实时调整检测位置。此外, 检测胎儿来源有核红细胞的产前非侵入性检测有望得到发展, WGS/WES 在产前胎儿遗传学诊断中也具有重要作用。在胎儿疾病的治疗方面, 刘教授认为宫内手术治疗的发展空间有限, 今后更大的发展在于基因治疗和干细胞治疗。包括脊髓性肌萎缩症在内的重大胎儿疾病的基因治疗进入了研究阶段, 但仍需关注基因治疗带来的母婴不良风险。人造子宫的发展从技术和安全性方面对于胎儿疾病的治疗更为便利, 但更需要关注伦理问题。最后, 刘教授指出应关注孕妇和医生对于治疗方法的不同态度, 开展以病人为中心的咨询。技术是否适用于病人, 是否利大于弊, 这一问题应不断探讨, 并且首先要做到避免不必要的伤害。