

# 基于唐氏综合征血清学筛查的双胎产前筛查

唐斌 梁丽华 钟志成 詹文丽 刘攀 李洁 柴慧颖 黄滨梅 骆明勇 陈柯艺\*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

**【摘要】** 双胎血清学筛查由于需要考虑合子性和绒毛膜性,唐氏综合征阳性病例的有限和多数研究依靠统计建模的局限性等原因,其筛查效率和价值的研究较为复杂。本文从双胎妊娠与非整倍体筛查的相关因素、双胎与单胎之间血清学水平的差异、筛查方案中涉及的颈项透明层厚度、血清学筛查方案在双胎妊娠中的研究、双胎之一消失、双胎血清学筛查方案的选择等方面,探讨基于唐氏综合征血清学筛查的双胎产前筛查在临床中的应用价值,以期评估双胎唐氏综合征风险提供理论依据。

**【关键词】** 双胎; 唐氏综合征; 血清学筛查; 产前筛查

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

近年来,随着生育年龄的延迟和辅助生殖技术的广泛应用,包括双胎妊娠在内的多胎妊娠发生率明显增高<sup>[1]</sup>。由于非侵入性产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)的大规模推广仍需假以时日,以血清学筛查为依据的产前筛查依旧是国内大部分医疗机构一线筛查的方法,其在双胎妊娠中的筛查效率和价值仍旧值得研究。

在双胎妊娠中筛查唐氏综合征(Down's syndrome, DS),因以下几个因素而变得复杂:风险评估需考虑合子性,但这并不总是可以确定的;生化指标不是针对每个胎儿特异性的;由于双胎妊娠中DS病例数量有限,探讨其血清标记物的病理分布变得困难,且风险评估的基础是假设双胎妊娠孕妇体内血清标志物浓度的中位数是单胎妊娠的2倍;侵入性手术意味着更多的风险等<sup>[2]</sup>。基于唐氏综合征血清学筛查的双胎产前筛查面临着现有双胎妊娠相关数据的缺乏和依赖数学模型研究的局限性。

## 1 双胎妊娠与染色体非整倍体筛查的相关因素

1.1 合子性质及绒毛膜性质 合子性质很大程度上决定了染色体异常的风险程度,以及胎儿染色体非整倍体的风险是否一致,而绒毛膜性反映的是胎盘的分布。合子性质及绒毛膜性质应在唐氏综合征血

清学筛查风险评估时予以校正。自然单合子双胎的发生率在全球范围内较为稳定,在新生儿中约为4%<sup>[1]</sup>。辅助生殖技术使其发生率增加了2~12倍,具体机制尚不明确<sup>[3]</sup>。单合子双胎由单个受精卵分裂而成,几乎所有这样的双胎染色体核型一致,两胎儿应同时为患儿或同为正常胎儿,其双胎妊娠的风险与单胎妊娠相同。极少情况下,由于基因突变或染色体不分离,可导致双胎表型和基因不一致。双合子双胎的发生率因种族、产妇年龄、胎次和不孕症治疗等因素而有很大差异<sup>[4]</sup>。双合子双胎是由2个独立的卵子与2个独立的精子受精而产生的,因而遗传基因是截然不同的,理论上,其双胎妊娠患DS的风险是单胎妊娠的2倍。

双胎绒毛膜性质的确定尤其重要,最佳评估时间为孕早期。绒毛膜性超声诊断的准确性孕早期为96%~100%,而孕中期则降低为80%。由于“Lambda”标志或双峰的识别已被证实是双绒毛膜妊娠可靠的诊断标志,最好不要错过孕早期进行超声检查<sup>[1]</sup>。超声检查可以确定绒毛膜性,但合子性却不能完全根据绒毛膜性来推断。由于80%~90%的双绒毛膜(dichorionic, DC)妊娠是双合子妊娠,仍有部分是来自受精后3天内分裂的单个受精卵,使得性别一致的双绒毛膜双胎,除非进行基因检测,否则是无法确定合子性的<sup>[5]</sup>。此外,超声检查的“T”征提示单绒毛膜性,除了极少数病例外,单绒毛

膜(monochorionic, MC)双胎为单合子双胎。在临床检测中,由于无法辨识双绒毛膜双胎中哪些是单合子的病例,唐筛血清学系统评估风险时只能默认双绒毛膜为双合子,单绒毛膜为单合子,导致约有10%应为单合子的双绒毛膜病例,按双合子评估了风险。

双胎妊娠唐氏综合征的实际发生率低于理论的风险评估值,即使是双合子双胎,也并非单胎的2倍。Sparks等<sup>[6]</sup>对77 279例双胞胎进行回顾性研究,结果显示唐氏综合征发病率显著低于预期。单合子双胎、双合子双胎、所有双胎,每次妊娠其唐氏综合征发病率实际观察值与预期值的比率分别为33.6%、75.2%和70.0%( $P < 0.001$ )。在25~45岁妊娠双胎的孕妇中,单合子妊娠与双合子相比,随着母亲年龄的增长,其唐氏综合征发病率呈现显著降低的趋势,可能与染色体非整倍体双胎早期自发减少或流产较高的发生率有关。Boyle等<sup>[7]</sup>在一项对1480万新生儿的回顾性研究报道了类似的结果,其中包括427 720例多胞胎。该数据来源是基于人口登记的欧洲先天性异常疾病监测网,涵盖21个国家。研究结果显示,多胎、单合子双胎、双合子双胎分别与单胎相比,校正后患DS相对风险比值分别是0.58(95% CI 0.53~0.62)、0.34(95% CI 0.25~0.44)、1.34(95% CI 1.23~1.46)。虽然大多数三倍体病例在妊娠20周前自然死亡,双胎妊娠唐氏综合征在活产婴儿中患病率低于理论预测,但这些病例的早期诊断使提前终止妊娠成为可能。

1.2 年龄 由于随着母亲年龄的增长,减数分裂不分离概率的增加,胎儿染色体非整倍体的风险会随之增加。在预产期将年满35岁的单胎妊娠女性,其孕唐氏综合征的风险为1:270。以35岁的产妇年龄来定义高龄产妇,是考虑在这个年龄发生唐氏综合征的风险与羊膜穿刺术导致流产的风险相同。高龄孕妇中,其单合子双胎患DS的风险与单胎妊娠相同。而双合子双胎发生染色体非整倍体的风险高于单胎妊娠的同龄孕妇。传统推荐的行侵入性产前诊断的孕妇年龄界限为35岁,并不适用于双合子双胎。

Rodis等<sup>[8]</sup>提出以公式计算双胎染色体非整倍体风险,假设单合子双胎发生率为每1000个新生儿

中3.5个的前提下,31岁孕妇双胎妊娠与35岁孕妇单胎妊娠的胎儿染色体非整倍体风险相似。他们建议以31岁为双胞胎妇女侵入性产前诊断的年龄界限。Myers团队<sup>[9]</sup>探讨双胎染色体非整倍体风险与年龄的关系,研究也得出类似的结论。他们在计算过程中将双合子双胎在种族中的差异纳入考虑,采用贝斯定理,研究双胎中至少1个为染色体非整倍体的概率。前提也是假设单合子双胎发生率为每1000个新生儿中3.5个,32岁为该团队界定的双胎妊娠的年龄截断值。

然而,与单胎妊娠一样,孕妇年龄不是理想的胎儿染色体非整倍体筛查指征。在多数西方国家,高龄不再是产前诊断的指征。首先,单独使用母亲年龄的敏感性小于30%,假阳性率高<sup>[10]</sup>;其次,单合子双胎的发生率不是恒定的3.5%,尤其是辅助生育的病例;再者,双胞胎中侵入性检测的手术相关风险高于单胎。但是高龄孕妇容易出现染色体不分离和重排,在唐氏综合征血清学筛查中,高龄依然是纳入风险评估时需要考虑的背景风险。

## 2 双胎和单胎血清学水平的差异

血清标志物反映的是2个胎儿的综合情况,不能单独对每个胎儿DS风险率进行评估。当双胎之一正常,另外一胎为DS时,异常胎儿的检出率会被正常胎儿的血清标志物水平干扰。此外,DS风险评估时是否需要考虑受孕方式及绒毛膜性的影响,仍旧存在争议<sup>[11]</sup>。

2.1 早期血清学水平 中位数倍数(multiple of the median, MoM)指血清生化指标的实际测定值与该受检者妊娠状态相同人群生化指标测定值中位数的比值。双绒毛膜双胎的妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) MoM值中位数(median MoM, mMoM)比单绒毛膜双胎的高;双绒毛膜双胎的游离 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG) MoM值与单绒毛膜双胎的游离 $\beta$ -hCG mMoM值在孕13周时增长到相近的水平。Madsen等<sup>[12]</sup>研究发现,双胎孕妇血清标记物并没有如设想的那样增高2倍。双绒毛膜双胎与单胎相比,PAPPA和

$\beta$ -hCG 两项血清学指标的 mMoM,均由 8~9 周的 1.5 增长为 13~14 周的 2。而单绒毛膜双胎与单胎相比,PAPP-A 和  $\beta$ -hCG 两项血清学指标的 mMoM 在 8~9 周时均为 1,但在 13~14 周时,PAPP-A 增长为 2, $\beta$ -hCG 增长为 1.5。

因 PAPP-A 是由胎盘合体滋养层细胞、蜕膜细胞合成并分泌的,单绒毛膜双胎的孕母血清中 PAPP-A 水平相对较低,可能与绒毛膜性质有关。Spencer 等<sup>[13]</sup>研究 1914 例双胎妊娠其绒毛膜性质在早孕血清学标志物中的影响。游离  $\beta$ -hCG mMoM 在单绒毛膜双胎(1.983,95% CI 1.794~2.195)和双绒毛膜双胎(2.041,95% CI 1.32~2.130)之间没有显著差异。而 PAPP-A mMoM 值,单绒毛膜双胎组(1.756,95% CI 1.651~1.868)显著低于双绒毛膜双胎组(2.250,95% CI 2.152~2.337)。Niels 等<sup>[14]</sup>证实,早期联合筛查风险评估时将绒毛膜性质纳入校正,与颈项透明层厚度(nuchal translucency,NT)结合母亲年龄筛查相比,可将双合子双胎 DS 检出率从 78% 提高至 90%,假阳性率由 8% 降低至 5.9%。这种联合筛查策略使双绒双胎妊娠早期的检出率接近单胎妊娠。

**2.2 中期血清学水平** 双胎妊娠孕中期血清学标志物孕妇血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、 $\beta$ -hCG、游离雌三醇(unconjugated estriol, uE3)变化有何规律? 相同孕周时,双胎与单胎孕妇血清学比值是如何波动的? 朱姝等<sup>[15]</sup>将 782 例双胎妊娠和 15738 例分娩结局正常的单胎妊娠孕妇 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 的浓度值分别按孕天计算出每天对应的观察中位数及回归中位数,分析孕 15~20<sup>+</sup>周的孕妇血清标志物 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 在双胎和单胎妊娠孕妇体内的分布及中位数值水平的差异。研究结果显示,双胎妊娠孕妇血清中 AFP、uE3 中位数均随孕龄的增大而上升, $\beta$ -hCG 中位数随孕龄的增大而下降,变化趋势与单胎相似且与孕龄呈曲线关系。双胎 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 的整体校正系数分别为 2.05、2.05、1.8,并非为单胎的 2 倍。该结论与来自 200 例双胎和 600 例单胎嵌套数据研究结果相似,双胎 AFP、 $\beta$ -hCG、uE3、inhibin A 的中位数值比单胎分别为 2.13、1.84、1.6、1.99<sup>[11]</sup>。由于需考虑种

族及孕妇体重、年龄的差异,AFP、 $\beta$ -hCG、uE3 的分布特征在国内外报道不尽相同<sup>[16,17]</sup>。

### 3 筛查方案中涉及的 NT

1992 年,Nicolaides<sup>[18]</sup>首次报道,正常胎儿和 DS 胎儿之间,NT 厚度有明显的不同。NT 的出现使得双胎妊娠染色体非整倍体筛查技术得以突破。采用头臀长(crown-rump length,CRL)38~84 mm 间矢状切面测量双胎 NT 值,假阳性率 5% 时,DS 检出率为 64%~70%。在 11 周时,NT 测量值作为筛查指标,其灵敏度最高<sup>[19]</sup>。目前临床实践中,通常 11~14 周(CRL45~84 mm)测量 NT 值。Sebire 等<sup>[20]</sup>检测 448 例在 11~14 周测量 NT 值的单绒毛膜双胎病例,其中包含 95 例 DS,采纳 NT 测量值结合孕妇年龄为筛查指征,DS 检出率为 88%。Zohav 等<sup>[21]</sup>评估 72 例多胎妊娠和 195 例单胎的 NT 值,其 NT 值在两者间差异无统计学意义。辅助生育与自然妊娠双胎的 NT,是否存在差异? Maymon<sup>[22]</sup>回顾性分析 825 例双胎妊娠的 NT 值,研究显示,辅助生育组 NT 值第 95 百分位数虽较之自然妊娠组稍厚,差异没有统计学意义。但体外受精组,其 NT 厚度较之自然妊娠组稍厚,且差异存在统计学意义。然而,Hui 等<sup>[23]</sup>另一小样本 46 例双胎回顾性研究却没有发现这种差异。

由于可以对每个胎儿分别测量 NT,双合子双胎根据血清学标志物检测值结合不同的 NT 值,可以分别计算两个胎儿染色体非整倍体的风险。而对于单合子双胎,应该如何采用 NT 值评估风险呢? Vandecruys 等<sup>[24]</sup>收集 769 例在 11~13<sup>+</sup>周测量 NT 值的单绒毛膜双胎病例,其中包含 8 例 DS。研究结果显示,最好的筛查效能是运用单绒毛膜双胎的 NT 平均值评估风险,而不是最小值或最大值。这也是目前英国胎儿基金会推荐的方法,即采用最大的头臀长评估孕周,用双胎的 NT 平均值计算风险。此外,由于单绒毛膜性双胎中增厚的 NT 与特殊并发症的发生有关,如双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome,TTTS)、选择性生长受限等,单独以 NT 值为筛查指征,其筛查的假阳性率高于双绒毛膜性双胎<sup>[25]</sup>。

#### 4 血清学筛查方案在双胎妊娠中的研究

4.1 早期联合筛查(NT+PAPP-A+ $\beta$ -hCG) DS 产前筛查方案最具代表性的探讨是两项分别由英国的 SURUSS (The Serum Urine and Ultrasound Screening Study) 和北美的 FASTER (The First and Second Trimester Evaluation of Risk) 完成的多中心研究。假阳性率为 5% 时, SURUSS 和 FASTER 两个研究小组数据显示, 筛查研究对象为单胎时, 以 NT 为单项检测, DS 检出率分别为 62%、68%。而孕早期联合筛查检出率在两个研究小组中均为 85%<sup>[26]</sup>。诸多研究也显示, 孕早期联合可检测 90% 以上的 21-三体胎儿, 其假阳性率小于 5%<sup>[2]</sup>。

双胎孕早期联合筛查的性能如何? 一项包含 12794 例双胎和 69 例三体综合症的 Meta 分析显示<sup>[27]</sup>, 双胎孕早期联合筛查的灵敏度和特异度分别为 0.893(95% CI 0.797~0.947) 和 0.946(95% CI 0.933~0.957)。筛查方案性能良好, 受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 下面积为 0.817, 其具有较高的检出率 89.3%

(95% CI 79.7%~94.7%) 和理想的假阳性率 5.4% (95% CI 4.3%~6.7%), 与单胎相似。区分绒毛膜性质, 该筛查方案对双绒毛膜双胎, 灵敏度和特异度分别为 0.862(95% CI 0.728~0.936) 和 0.952(95% CI 0.942~0.96); 对单绒毛膜双胎, 灵敏度和特异度分别为 0.874(95% CI 0.526~0.977) 和 0.954(95% CI 0.943~0.963)。

关于双胎孕早期联合筛查的文献资料较为有限(表 1)<sup>[12, 24, 28-33]</sup>。由于双胎中患 DS 病例有限, 有些研究仅限于统计建模。Wald 等<sup>[32]</sup> 借助数学模型, 将单独运用 NT 与运用早期联合筛查的筛查效果进行比较。研究发现, 在假阳性率均为 5% 时, 两种方案的检出率在总的双胎妊娠中分别为 69% 和 72%, 在单绒毛膜双胎中分别为 73% 和 84%; 在双绒毛膜双胎中分别为 68% 和 70%。Prats 等<sup>[33]</sup> 对 447 例双胎妊娠血清学筛查结果进行比较, 与双绒毛膜双胎相比, 单绒毛膜双胎的假阳性率较低(4.4% vs. 5.7%)。这一发现并不令人意外, 由于单绒毛膜双胎通常具有相同核型, 不存在异常胎儿血清学水平被另一胎正常胎儿稀释的可能。

表 1 不同文献中双胎早孕期联合筛查(PAPP-A+ $\beta$ -hCG+NT+母亲年龄)的效果比较

作者(年份)	风险截断值	双胎数(例)	21-三体双胎数(例)	21-三体检出率(%)	假阳性率(%)
Spencer K(2000) <sup>[28]</sup> *	—	159	—	80.1(总体), 79.7(disc), 81.3(conc)	5
Chasen ST 等(2007) <sup>[29]</sup>	1/198	535	7	100	5
	1/300	535	7	100	7
Sebire NJ 等(2000) <sup>[30]</sup>	—	—	—	73(MZ), 43(DZ)	5
Spencer K 等(2003) <sup>[31]</sup>	1/300	206	4	75	6.9
Vandercruys H 等(2005) <sup>[24]</sup>	1/300	769	6	72(总体), 70(disc), 84(conc)	5
Wald NJ 等(2005) <sup>[32]</sup> *	—	—	—	72(总体), 84(MC), 70(DC)	5
Madsen HN(2011) <sup>[12]</sup>	1/100	5197	43DC/12MC	90DC/100MC	5.9DC/4.6MC
Prats P(2012) <sup>[33]</sup>	1/270	447	2DC/2MC	100	5.7DC/4.4MC

注: DC 为双绒毛膜, MC 为单绒毛膜, DZ 为双合子, MZ 为单合子, disc 为双胎之一为 21-三体, conc 为双胎均为 21-三体, \* 建模数据。

与自然妊娠相比, 通过辅助生育受孕成功的孕妇血清学标志物水平可能会有所差异。Gjerris 等<sup>[34]</sup> 对 1000 例辅助生育单胎病例进行了前瞻性研究, 结果显示, 辅助生育组 PAPP-A 水平显著降低,  $\beta$ -hCG 变化不大。体外受精组(in vitro fertilisation, IVF) 和卵胞浆内单精子显微注射组(intra cytoplasmic sperm injection, ICSI) 与自然妊娠相比, PAPP-A 的 mMoM 值分别为 0.78、0.79、0.98。PAPP-A 的下降可能是由于辅助生育组, 其

年龄较之自然妊娠组增大, 导致胎儿非整倍体患病率增加的结果。唐筛风险评估时, 有必要针对受孕方式校正 PAPP-A。此外, 该研究显示, 辅助生育组(含 IVF 组及 ICSI 组) 的孕早期联合筛查方案, 假阳性率要显著高于自然妊娠组(9% vs. 6%)。但关于双胎其母体血清学标志物在自然妊娠与辅助妊娠中的差异, 目前未有文献报道。辅助生育对双胎妊娠母体血清的影响尚不清楚, 仍需进一步研究。

4.2 中期联合筛查 SURUSS 研究小组数据显

示,研究对象为单胎妊娠,假阳性率为5%时,二联法(AFP+ $\beta$ -hCG+母亲年龄)、三联法(AFP+ $\beta$ -hCG+uE3+母亲年龄)、四联法(AFP+ $\beta$ -hCG+uE3+inhibin A+母亲年龄),DS的检出率分别为66%、74%和81%。而FASTER的数据分别为66%、72%和79%<sup>[26]</sup>。关于双胎孕中期血清学筛查的文献不多(表2)<sup>[35-38]</sup>。Cuckle<sup>[35]</sup>运用建模数据预测二联法、三联法、四联法在假阳性率为5%时,对双胎DS检出率分别为41%、44%、47%。Maymon等<sup>[36]</sup>对比60例双胎和120例单胎的NT测量值与中期血清学三联法筛查效果,结果显示,双胎孕中期血清学筛查具有较高的假阳性率。NT测量值的筛查假阳性率在单胎和双胎中分别为2.5%和5%;孕中期血清学三联假阳性率在单胎和双胎中分别为6%和15%。

Muller等<sup>[37]</sup>对3043例孕中期采用血清学二联法筛查DS且有妊娠结局的双胎进行评估,研究结果显示,单独采用母亲年龄为筛查指征,DS检出率及筛查阳性率分别为27.3%及6.6%;若采用母亲年龄结合绒毛膜性质,其检出率及筛查阳性率分别为54.5%及24.6%。另外,根据全球双胎妊娠人群

观察到的 $\beta$ -hCG及AFP浓度的中位数进行校正,检出率及筛查阳性率分别为54.5%及8.05%。采用绒毛膜性质校正后,检出率及筛查阳性率分别为54.5%及7.75%。此外,Muller等<sup>[37]</sup>将孕中期1561例DC双胎和244例MC双胎进行对照研究,结果显示,两种绒毛膜类型的孕妇血清AFP水平没有显著差异,而游离 $\beta$ -hCG在MC双胎中较高。鉴于滋养细胞数量、氧化程度和炎症因子可影响胎盘产生 $\beta$ -hCG的水平,推测由于MC双胎胎盘易发生供血不平衡,可能氧化程度的下降使得 $\beta$ -hCG产生增多,最终孕妇血液循环也随之增多。

法国团队研究11040例双胎中孕血清学筛查效果(二联法),同时将64815例单胎纳入对照组。该研究对象30.3%的孕妇年龄大于35岁。以1/250为风险截断值,单胎DS检出率为74.4%(95%CI 65.2%~83.6%)。双胎总体检出率为63%(95%CI 44.8%~81.2%),较单胎降低约10个百分点,且假阳性率较高为10.8%。此外,双胎均为DS时,检出率为71%;双胎之一为DS时,检出率为60%<sup>[38]</sup>。

表2 不同文献中双胎中孕期血清学筛查的效果比较

作者	筛查方案	风险截断值	双胎数(例)	21-三体双胎数(例)	21-三体检出率(%)	假阳性率(%)
Cuckle H(1998年) <sup>[35]</sup> *	三种方案	—	—	—	41(二联法),44(三联法),47(四联法)	5
Maymon R等(1999年) <sup>[36]</sup>	三联法	1/380	60	1	100	15
Muller F(2003年) <sup>[37]</sup>	二联法	1/250	3043	15	54.5	8.05/7.75 (校正绒毛膜性质)
Garchet-Beaudron A等(2008年) <sup>[38]</sup>	二联法	1/250	11040	34	63(总),60(disc),71(conc)	10.8
Wald NJ等(2005年) <sup>[32]</sup> *	整合法	—	—	—	80(总),93(MC),78(DC)	5

注:DC为双绒毛膜,MC为单绒毛膜,二联法为AFP+ $\beta$ -hCG+母亲年龄(孕中期),三联法为AFP+ $\beta$ -hCG+uE3+母亲年龄(孕中期),四联法为AFP+ $\beta$ -hCG+uE3+inhibin A+母亲年龄(孕中期),整合筛查为NT+PAPP-A+AFP+ $\beta$ -hCG+uE3+inhibin A+母亲年龄,\*建模数据。

4.3 整合筛查 整合筛查是一种以孕早期联合筛查及中孕期联合筛查为基础的整合筛查策略,其将整合早、中孕的信息及实验结果,计算出综合的风险值。对于单胎而言,整合筛查结合了早孕及中孕筛查的优点,检出率高且假阳性率低。SURUSS和FASTER两个研究小组数据显示,假阳性率为5%时,单胎整合筛查的检出率分别为93%、95%<sup>[26]</sup>。该筛查方案也是双胎筛查的一种选择,但由于还没有前瞻性研究证实,仍需要进一步的探讨。Wald

等<sup>[32]</sup>基于建模的双胎整合筛查研究,假阳性率为5%时,双胎总DS检出率为80%,单绒毛膜双胎和双绒毛膜双胎检出率分别为93%、78%(表2)。

## 5 双胎之一消失

双胎之一消失综合征(twin vanishing syndrome,TVS),是指双胎妊娠早期胚胎或胎儿之一的自发性死亡或吸收,是双胎妊娠的并发症之一。消失的一胎在未消失前或消失后的一定时间内可能

会在孕妇外周血中持续释放凋亡的胎盘滋养层细胞,故会对 DS 血清学筛查结果造成假阳性或假阴性的影响。PAPP-A 半衰期较长,早孕期人工流产的病人,其最初的清除半衰期及第二相清除半衰期分别为 93.9h、362.9h。停育胚胎对游离  $\beta$ -HCG 的影响较小,其清除半衰期在孕早期时比足月要短;且游离  $\beta$ -HCG 在胚胎减胎后,24h 后就可以恢复到单胎的水平。由于 AFP 在母体循环中的半衰期约为 59~133 小时,停育胎儿的组织持续释放,可导致 AFP 长时间的不下降,报道显示 AFP 在胚胎减胎后,可维持 8 周之久。uE3 没有显著变化,与其在母体循环中清除率较快有关。在正常妊娠中,胎儿和胎盘分娩后 1~2h 内,孕妇血清中不再能检测到 uE3<sup>[39]</sup>。

Spencer 等<sup>[40]</sup>回顾性分析 270 例双胎之一消失的病例,设定单胎组 1.0 MoM 为对照值,研究 PAPP-A 和  $\beta$ -hCG 血清学水平的变化。结果显示,早孕期双胎之一有一个孕囊为空时,PAPP-A (1.040)、 $\beta$ -hCG (0.968) 水平与单胎相似。若停育的孕囊内能测量胎儿头臀长,其 PAPP-A (1.317) 与单胎浓度相比,显著增加;而  $\beta$ -hCG (1.024) 的差异没有统计学意义。此外,不论停育时间与采血时间间隔 <28 天或 >28 天,依然是类似的结论。经模型的评估,PAPP-A MoM 的偏倚可将 DS 检出率由 85% 降低至 75%。Tianhua 等<sup>[40]</sup>回顾性分析 174 例双胎之一消失的病例,研究孕早、中期血清学水平的变化。结果显示,与单胎相比,PAPP-A 浓度增加 21% ( $P = 0.0026$ ),AFP 浓度增加 10% ( $P < 0.0001$ )。而  $\beta$ -hCG、uE3、inhibin A 的差异没有统计学意义。

与 Spencer 的研究不尽相同的是,Tianhua 的结果显示,停育时间与采血时间间隔大于 4 周后,PAPP-A 与单胎浓度的差异没有统计学意义。此外,由于常规产检不会对胎儿连续多次的超声检查,停育时间与采血时间间隔只能根据停育的胎儿头臀长推算。由于在停育前,胎儿也许已经出现了生长不良,这一估计并不能准确的评估具体的停育时间。因此,对于双胎之一胚胎消失或停育,什么时候可以进行血清学筛查尚无定论。英国国家医疗服务体系

(National Health Service, NHS) 2015 年胎儿异常筛查方案建议,早孕期双胎之一有一个孕囊为空时,生化指标与单胎相似,可接单胎早期联合筛查计算风险。若停育的孕囊内仍能测量头臀长,存活胎儿非整倍体的计算不要纳入血清学指标,仅根据孕妇年龄和 NT 值评估风险。

## 6 双胎血清学筛查方案的选择

早孕期应用母体血浆中胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 筛查 21-三体具有较高的敏感性和特异性,筛查效能与单胎妊娠近似,且优于早孕期联合筛查或中孕期母体生化筛查(推荐等级 B)<sup>[41]</sup>。目前血清学筛查仍然是国内大部分医疗机构一线筛查的方法,双胎妊娠可考虑早期联合筛查,即 NT+PAPP-A+ $\beta$ -hCG。在没有提供早期血清学筛查的地区,亦可考虑 NT 结合母亲年龄进行产前筛查。由于双胎中期血清学方法 DS 检出率较低,且假阳性率较高。目前国际上不建议单独使用妊娠中期生化血清学方法对双胎妊娠进行唐氏综合征的筛查<sup>[4, 41-43]</sup>。当无法测量 NT,或者错过 NT 测量的时机,可以考虑选择中孕血清学筛查。整合筛查虽有理想的检出率和假阳性率,但因其筛查时间长、且需要病人依从性较高(在相同实验室完成早期、中期血清学筛查),临床咨询复杂,目前尚未广泛应用。美国妇产科医师协会不建议使用多个独立进行的血清筛查方法(该建议主要基于共识和专家意见)。例如,早期联合筛查后,中期时又单独进行非整合需要的四联法筛查。因为这将导致难以接受的高阳性率,并且可能带来相互矛盾的风险评估结果。此外,如果双胎之一检查出停育、消失或异常,孕妇需被告知血清学筛查的不准确性和局限性<sup>[44]</sup>。

综上所述,由于短时间内,在同一机构较难收集到大量数据的双胎病例,尤其是缺乏被诊断出患有 DS 胎儿的相关数据;此外,双胎 18-三体与 13-三体的总体研究样本量更少,难以评价筛查效果,很多研究是依靠数据建模计算出来的理论值,所以基于唐氏综合征血清学筛查的双胎产前筛查的研究,仍需后续大型多中心研究的评估加以完善。

## 参 考 文 献

- [1] ACOG, Society for Maternal-Fetal Medicine. Multifetal Gestations; Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies; ACOG Practice Bulletin, Number 231 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6): e145-e162.
- [2] TØRRING N. First trimester combined screening-focus on early biochemistry[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(6):435-447.
- [3] CLEARY-GOLDMAN J, D'ALTON ME, BERKOWITZ RL, et al. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy[J]. *Semin Perinatol*. 2005, 29(5):312-320.
- [4] AUDIBERT F, GAGNON A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies[J]. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017, 39(9):e347-e361.
- [5] GAGNON A, AUDIBERT F. Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(2): 285-294.
- [6] SPARKS TN, NORTON ME, FLESSEL M, et al. Observed rate of down syndrome in twin pregnancies [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(5): 1127-1133.
- [7] BOYLE B, MORRIS JK, MCCONKEY R, et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening[J]. *BJOG*, 2014, 121(7): 809-819.
- [8] RODIS JF, EGAN JF, CRAFFEY A, et al. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 1037e41.
- [9] MYERS C, ADAM R, DUNGAN J, et al. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? [J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 89: 248.
- [10] ODIBO AO, LAWRENCE-CLEARLY K, MACONES GA. Screening for aneuploidy in twins and higher-order multiples: is first-trimester nuchal translucency the solution? [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2003, 58(9): 609-614.
- [11] BENDER W, DUGOFF L. Screening for aneuploidy in multiple gestations: the challenges and options[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(1):41-53.
- [12] MADSEN HN, BALL D, WRIGHT D, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(1):38-47.
- [13] SPENCERK, KAGANKO, NICOLAIDESKH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(1): 49-52.
- [14] TØRRINGN, PETERSENOB, ULDBJERGN. Ten years of experience with first-trimester screening for fetal aneuploidy employing biochemistry from gestational weeks 6<sup>+0</sup> to 13<sup>+6</sup> [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2015, 37(1): 51-57.
- [15] 朱姝, 苏洁, 章锦曼等. 孕 15~20<sup>+6</sup>周正常单胎和双胎妊娠孕妇血清学产前筛查结果分析[J/CD]. *中国产前诊断杂志*, 2019, 11(2), 23-28.
- [16] ZHENGMM, HUY L, ZHANGC Y, et al. Comparison of second-trimester maternal serum free-beta-human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein between normal singleton and twin pregnancies: a population-based study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(5):555-558.
- [17] O'BRIEN JE, DVORIN E, YARON Y, et al. Differential increases in AFP, hCG, and uE3 in twin pregnancies; impact on attempts to quantify Down syndrome screening calculations[J]. *Am J Med Genet*, 1997. 73(2):109-112.
- [18] NICOLAIDES KH, AZAR G, BYRNE D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. *BMJ*, 1992, 304(6831): 867-869.
- [19] SIMPSON LL. Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic[J]. *Semin Perinatol*, 2013, 37(5): 348-358.
- [20] SEBIRE NJ, SNIJDERS RJ, HUGHES K, et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(10): 999-1003.
- [21] ZOHAV E, SEGAL O, RABINSON J, et al. Quality of nuchal translucency measurements in multifetal pregnancies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2006, 19(10): 663-666.
- [22] MAYMON R, CUCKLE H, SVIRSKY R, et al. Nuchal translucency in twins according to mode of assisted conception and chorionicity[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(1):38-43.
- [23] HUI PW, TANG MH, NG EH, et al. Nuchal translucency in dichorionic twins conceived after assisted reproduction[J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26(6): 510-513.
- [24] VANDECRUYS H, FAIOLA S, AUER M, et al. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25(6): 551-553.
- [25] CHENG PJ, HUANG SY, SHAW SW, et al. Difference in nuchal translucency between monozygotic and dizygotic spontaneously conceived twins[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30

- (3): 247-250.
- [26] CANICK J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(6): 1003-1008.
- [27] PRATS P, RODRIGUEZ I, COMAS C, et al. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2014, 4(11): 1077-1083.
- [28] SPENCER K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(2): 91-95.
- [29] CHASEN ST, PERNI SC, KALISH RB, et al. First-trimester risk assessment for trisomies 21 and 18 in twin pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 374.e1-3.
- [30] SEBIRE NJ, SOUKA A, SKENTOU H, et al. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(9): 2008-2010.
- [31] SPENCER K, NICOLAIDES KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience[J]. *BJOG*, 2003, 110(3):276-280.
- [32] WALD NJ, RISH S. Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(9):740-745.
- [33] PRATS P, RODRIGUEZ I, COMAS C, et al. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10):927-932.
- [34] GJERRIS AC, LOFT A, PINBORG A, et al. First trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(1):8-17.
- [35] Cuckle H. Down's syndrome screening in twins[J]. *J Med Screen*, 1998, 5(1): 3-4.
- [36] MAYMON R, DREAZEN E, ROZINSKY S, et al. Comparison of nuchal translucency measurement and second-trimester triple serum screening in twin versus singleton pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19(8):727-731.
- [37] Muller F, Dreux S, Dupoizat H, et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity[J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23(4):331-335.
- [38] GARCHET-BEAUDRON A, DREUX S, LEPORRIER N, et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11 040 twin pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(12):1105-1109.
- [39] HUANG T,BOUCHER K, AUL R, et al. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(1): 90-96.
- [40] SPENCER K, STABOULIDOU I, NICOLAIDES KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(3): 235-240.
- [41] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组. 双胎妊娠临床处理指南(2020 年更新)[J/CD]. *中国产前诊断杂志*,2021, 13(1) : 51-63.
- [42] GIBSON JL, CASTLEMAN JS, MEHER S, et al. Updated guidance for the management of twin and triplet pregnancies from the National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK: What's new that may improve perinatal outcomes? [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(2): 147-152.
- [43] VAYSSIÈRE C, BENOIST G, BLONDEL B, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 156(1):12-17.
- [44] ACOG, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities; ACOG Practice Bulletin, Number 226[J]. *Obstet Gynecol*, 2020,136(4): e48-e69.

(收稿日期:2021-09-22)

编辑:宋文颖