

孕早期及孕中期产前血清学筛查方法与评价

段红蕾, 胡娅莉

(南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏省产前诊断中心, 江苏 南京 210008)

【中图分类号】 R446.11 【文献标识码】 A

产前血清学筛查发展至今已有近 40 年的历史, 作为一种筛查方法, 其力求在合理的阳性率下不断提高检出率, 降低有创产前诊断率, 减少漏诊情况的发生。从最初的单个指标到多个指标, 从中孕到早孕再到早中孕联合筛查, 形成了多种筛查方案, 不但使胎儿非整倍体达到较高的产前检出率, 而且对胎儿的严重结构异常如开放性神经管缺陷、全前脑、严重先心病等也有较好的产前诊断率, 甚至对早发型子痫前期、胎儿宫内生长受限等都有很好的预测作用^[1]。筛查方案不同, 检出率、假阳性率不同, 经济成本及社会效益也不尽相同, 本文结合临床工作实践综述如下。

1 产前母血清学筛查方法

中孕期筛查通常在 15~20⁺ 周进行, 血清学指标有 AFP、free-βhCG/hCG、uE3 和 Inhibin-A。AFP、free-βhCG/hCG 双联筛查是国内最常使用的筛查方案之一, 在 5% 的假阳性率下, 检出率约 50%~60%。部分实验室使用了加入 uE3 的三联筛查及再加入 Inhibin-A 的四联筛查, 可使检出率得到不同程度的提高, 四联筛查检出率可达 80% 以上^[2]。中孕期筛查全部采用母血清学指标, 与 NT 等超声指标相比可减少操作失误及结果的偏差, 其检测方法更具精确性和可重复性。早孕期筛查在 9~13⁺ 周进行, 血清学筛查指标包括 free-βhCG/hCG 和 PAPP-A 以及超声指标 NT, 其检出率高于中孕双联和三联法, 与四联筛查的效率相似。早孕筛查最大的优势在于可使高风险孕妇在孕早期即通过绒毛染色体分析得到确诊, 以使真阳性孕妇及时终止妊娠, 是目前发达国家或地区较常用的筛查方案。

为进一步提高检出率, 还出现了早孕及中孕筛查联合应用的筛查方案, 如整合筛查和酌情筛查。整合筛查是在完成早孕筛查后并不将风险告知孕妇, 而是等到中孕筛查结束后, 综合早中孕筛查结果计算出一个风险值, 再告知孕妇, 以决定是否进行产前诊断。整合筛查在 85% 的检出率时, 假阳性率仅为 0.9%, 筛查效率高于单独的早孕筛查和中孕筛查^[2], 但所有的孕妇均参加早孕期和中孕期的筛查会使经济成本大大增加。对大多数早孕筛查低风险的孕妇来说, 并不能从继续参加中孕筛查中获益; 而那些在早孕筛查即可确诊为高风险的孕妇需要等到中孕筛查后才能接受产前诊断, 延误了诊疗时机。酌情筛查的出现则解决了这些问题, 该方案用了 3 个截断值, 即早孕筛查高值、早孕筛查低值和最终截断值。首先, 所有孕妇均参加早孕筛查, 计算早孕风险值, 并根据风险对孕妇进行分组。风险高于早孕高值的孕妇将在早孕期抽取绒毛进行产前诊断, 不必等待中孕筛查结果; 风险低于早孕低值的孕妇将终止筛查程序, 不再接受中孕筛查; 只有部分中间风险的孕妇将继续接受中孕筛查, 最后结合早、中孕的结果计算综合风险值, 并用最终截断值来判断是否需要进一步进行确诊检查。酌情筛查在 85% 的检出率下, 假阳性率仅比整合筛查增加了 0.1%, 但只有 25% 的孕妇需要继续接受中孕期筛查, 大大降低了经济成本, 是效益-成本比最高的筛查方案^[3,4]。但其用于分组的 3 个截断值将直接影响筛查的检出率和假阳性率, 在临床应用中需谨慎设定。

2 产前筛查现状及存在的问题

目前国内还是以中孕双联/三联筛查为主, 也有部分地区开展了早孕筛查、早中孕联合筛查。虽然

这些方案可能获得更高的检出率,但其检测流程及风险评估方法更为复杂,对各环节的质量控制有更高的要求。在质量控制体系尚不完善的情况下,盲目增加筛查指标,不但无益于提高检出率,还会造成更大的浪费。当前影响我国产前筛查水平的关键问题是良好的质量控制体系亟待建立^[5]。

目前产前筛查试剂已完全商业化,检测仪器也逐步自动化,风险评估软件的功能日益完善,实验室对室内质量控制、室间质量控制也给予了足够的重视,但产前筛查因自身的特殊性决定了其最为关键,也是最为复杂的环节是实验前的质量控制。例如妊娠相关资料的采集,筛查风险值与孕妇的预产年龄、体重、孕周、不良孕产史、胎儿个数、是否吸烟等因素有关,任何一个指标的变动都可能影响最终的筛查风险,必须准确记录。其中影响最大的就是孕周,建议使用超声指标冠臀距、头围或双顶径来确定孕周,在中孕期测量的头围和双顶径易受胎儿生长发育情况影响,一般认为早孕期冠臀距更能真实反映孕龄。对于月经周期规律或可明确提供受孕日期的孕妇也可根据末次月经或受孕时间推算孕周。无论使用何种指标确定孕龄,最重要的就是准确。为筛查高风险孕妇进行遗传咨询时,一定要复核筛查孕周是否准确,误差超过1周者应重新核算风险。

部分地区的筛查模式为在基层单位采集血样,然后统一送至中心实验室检测,所以血清的分离、保存及运输的质量管理亦尤为重要。虽然卫生部颁布的《胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准》(2010年)对标本的采集、保存、运输作出了明确规定,但在临床工作中由于基层采血点众多、各单位医疗水平不同、标本的采集、送检条件不同,质量控制难度大。以 free- β hCG 为例,当环境温度达 30℃ 时,必须在采血后 2 小时内分离血清;40℃ 时,free- β hCG 2 小时即可增加 50% 以上,24 小时将增加 500%^[6]。夏季炎热,在没有空调的环境中,若血清分离不及时或保存不当很容易导致 free- β hCG 水平升高,影响筛查结果。对本中心实验数据的分析发现,无论是总体还是基层采血点均存在夏季 free- β hCG 水平较冬季升高的现象,来自乡镇卫生院的标本表现更为突出。乡镇卫生院

医疗条件相对较差,标本送检周期长,其孕妇 free- β hCG 水平明显高于在本中心门诊孕妇,导致筛查阳性率相对较高。

产前筛查的意义在于通过筛查出高风险孕妇进行产前诊断而避免患儿活产。虽然产前筛查已经广泛开展,但高风险孕妇的产前诊断率不高,严重降低了筛查的意义。究其原因,一方面羊水/脐带血染色体核型分析检测周期长、通量低,医疗资源有限造成了部分高风险孕妇没有接受产前诊断;另一方面孕妇对羊水/脐带血穿刺的恐惧心理造成了部分高风险孕妇不敢做产前诊断,或者看到多数孕妇经产前诊断确诊为正常而抱侥幸心理不做产前诊断。目前,羊水/脐带血穿刺技术、细胞培养技术已经非常成熟,应加强对孕妇的宣教,对产前诊断的安全性不必过度担忧,而且筛查允许有 8% 的假阳性率,大多数孕妇经产前诊断会确诊为正常,不能因此而拒绝产前诊断。

通过随访获得妊娠结局是评价筛查效率的必备条件,但受多种因素影响,随访工作难度较大,随访率不高,而且随访信息的准确性也不一定高。首先筛查是在早孕期或中孕期进行,而随访要等到分娩以后,存在较长的工作时间跨度;其次孕妇产前筛查、产前诊断、分娩常常不在同一医疗机构,而目前还不能实现对孕妇的网络化管理,无法通过病历记录来获得妊娠结局;电话随访的方式本身存在缺陷,仅通过受访者的描述来获得信息,受访者自身的文化素质及主观意愿对结果的影响较大,信息的准确性不高;部分孕妇对随访工作不支持不配合,也增加了随访的困难。

无论选择何种产前筛查方案,为达到较好的检出率,就必须加强各个环节尤其是标本采集、运输过程的质量控制,在保证检测结果准确、稳定的基础上,提高产前诊断率,加强对妊娠结局随访,才能对所选筛查方案作出更准确科学的评估。

3 产前检查新技术

近年来,随着母血清中胎儿游离 DNA 的发现,以及新一代测序技术的飞速发展,通过采集母血检测胎儿 21 三体综合症的准确率可达 99%,并可同

时检测 13 号、18 号、X、Y 染色体非整倍体异常^[7]。该技术只需采集孕妇的外周血,适合所有孕 12 周以上的妇女,并且具有非侵入性、灵敏度/特异性高、自动化操作、通量高、检测周期短等特点,具有诱人的应用前景^[8]。但该技术目前尚处于临床试验阶段,在大规模推广应用之前需要有一个相对正确的定位,以减少不恰当应用带来的不必要损失^[9]。如果定位于普通孕妇的产前筛查,虽然 21 三体的检出率会得到明显提高,但筛查成本将大幅度上升。考虑到 21 三体发病率相对较低(1/800~1/1000),动辄上千元甚至数千元的筛查费用,普遍检测很难达到合理的成本/效益比。此外,该技术无法预测开放性神经管缺陷、全前脑、严重先心病、早发型子痫前期、胎儿宫内生长受限等风险,与传统筛查相比检测范围较窄。如果将该技术定位于产前诊断,因其具有非侵入性的优点,故可避免与绒穿、羊穿相关的流产、减少感染或母儿血型不合溶血风险。但该技术检测范围有限,只能检测 21 号染色体或加上 13、18 号染色体非整倍体以及性染色体异常,对其他染色体的数目异常以及几乎所有染色体结构异常都不能诊断。在确定产前诊断策略前,首先需要明确母血清胎儿 DNA 测序技术无法检出的染色体异常占产前诊断人群比例,而其中严重致残者又占多少,才能了解作为产前诊断方法仅查 5 对染色体数目异常会造成多少漏诊病例,而这些漏诊病例会产生多大的影响,才能使产前诊断策略的确定更具科学性。

既往实验证明母血清胎儿 DNA 测序检测 21 三体的灵敏度超过 99%,无假阴性,但存在假阳性及对部分嵌合体判读困难的情况。患者在前期试验过程中也有假阳性病例发生,通过母血清富集胎儿 DNA 测序检出的 47, XXY 病例,经羊水细胞染色体核型分析最终确诊为 46, XY。国际产前诊断协会去年曾发表声明指出,对母血清富集胎儿 DNA 测序检出的阳性病例应进行介入性产前诊断,以最终确定诊断,再决定继续妊娠还是终止妊娠^[10]。从事产前诊断的医师应该全面详细了解传统与新兴产前检查技术的优缺点,并告知孕妇及其家属,有助于

他们知情选择。

参 考 文 献

- [1] Nicolaidis KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment[J]. *Prenat Diagn*, 2011,31:3-6.
- [2] Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS in perspective[J]. *Semin Perinatol*, 2005,29(4):225-235.
- [3] Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(8):645-652.
- [4] Xie Z, Lu S, Li H. Contingent triple-screening for Down syndrome in the second trimester: a feasibility study in Mainland Chinese population[J]. *Prenat Diagn*, 2010,30:74-76.
- [5] Cowans NJ, Stamatopoulou A, Hellström J, et al. PAPP-A and free ss-hCG stability in first trimester serum using PerkinElmer AutoDELFIA and DELFIA Xpress systems[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(2):127-132.
- [6] 段红蕾,胡娅莉. 早孕期中孕期胎儿非整倍体血清学筛查的规范化[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(7): 486-488.
- [7] Benn P, Cuckle H, Pergaments E. Opinion: Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39: 127-130.
- [8] Ehrich M, Deciu C, Zweifelhofer T, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in clinical setting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204:205.
- [9] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validation study[J]. *BMJ*, 2011,342:c7401.
- [10] Benn PA, Borrell A, Cuckle H, et al. Prenatal detection of Down syndrome using massively parallel sequencing(MPS): a rapid response position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October2011[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(1): 1-2.

编辑:刘邓浩

(收稿日期:2012-09-11)