

· 短篇论著 ·

介入性产前诊断 2285 例指征分析

阮焱 王欣

【摘要】 目的 回顾性分析 2285 例介入性产前诊断指征,探讨联合筛查对于胎儿染色体核型介入性诊断的指导意义,以期提高筛查指标的特异性。**方法** 按照年龄 ≥ 35 岁(高龄)、血清学筛查高风险、超声软指标阳性、其他指征(包括不良孕史、夫妻一方染色体核型异常等)分组,以 χ^2 分析各组胎儿异常染色体核型检出率,分析 2 个以上穿刺指征(联合筛查阳性)存在时,胎儿异常染色体核型的发生率。**结果** 超声软指标阳性组异常核型检出率 11.1%,与其他指征组相比较,统计学差异有显著性意义($P=0.000$),其中妊娠 11~14 周胎儿颈项透明层增厚者,染色体异常检出率为 25.0%,与其他超声软指标阳性组相比统计学差异有显著性意义($P=0.028$)。联合筛查指征阳性时,胎儿异常核型检出率为 8.3%,与单一指征组相比较,统计学差异存在显著性($P=0.026$),但差异主要体现在高龄组,当孕妇年龄达到或超过 35 岁,并同时具有超声软指标阳性或血清学筛查高风险时,异常核型检出率(8.0%)高于单纯高风险组(3.1%),统计学差异有显著性($P=0.016$)。**结论** 超声对于介入性产前诊断具有重要意义,对于高龄孕妇组超声作为联合筛查指标可显著提高胎儿异常核型检出率,特别是胎儿颈项透明层厚度,应列入产前筛查序列。高龄是否作为独立的介入性产前诊断指征尚需进一步探讨。

【关键词】 产前诊断; 超声检查,介入性; 核型分析

染色体异常是目前仍无法治疗的先天性疾病,依据羊水细胞培养分析胎儿染色体核型。高龄、血清学筛查高风险、不良孕史、有害物质接触史等是主要的穿刺指征之一,但依据单项筛查指标行介入性产前诊断,异常核型检出率不高,且存在胎儿丢失风险。因超声“软指标”对于胎儿染色体异常的提示具有指导意义,目前已成为重要的产前筛查指标,但研究显示,一些以往被认为是胎儿染色体异常重要标志的超声软指标对介入性产前诊断的指导作用有待于进一步研究^[1-2]。本文拟对其他产前诊断指征联合超声软指标筛查胎儿染色体异常的临床意义进行探讨。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取 2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日在首都医科大学附属北京妇产医院进行介入性产前诊断并分娩的妇女 2285 名。记录胎儿染色体核型及分娩结局。

2. 穿刺指征:(1)高龄孕妇:年龄达到或超过 35 周岁;(2)血清学筛查高风险(酶联免疫法 21-三体风险值 $\geq 1/270$,18-三体风险值 $\geq 1/100$);(3)超声“软指标”阳性^[3]:包括胎儿颈项透明层增厚、颈后皮褶增厚、脉络丛囊肿、肠管回声增强、胎儿心脏畸形、双肾盂增宽;(4)染色体异常儿生育史(不良孕史);(5)夫妻双方一方染色体异常(包括染色体数目和结构异常);(6)具有染色体疾病家族史;(7)早孕期有害物质接触史等;(8)当具有 2 个以上穿刺指征时为联合筛查指征阳性。

3. 研究方法:采用介入性穿刺方法。(1)羊膜腔穿刺:对于具有羊膜腔穿刺指征的孕妇于妊娠 18~24 周之间,在超声引导下抽取羊水 20 ml;采用 G 带染色进行胎儿染色体核型分析;对于血清学筛查 21-三体、18-三体高风险,且不具有其他胎儿染色

体异常高危因素者,采用荧光原位杂交法进行诊断。(2)脐静脉穿刺:对于妊娠 24~32 周之间首次就诊并具有产前诊断指征者,在超声引导下穿刺脐静脉,取血 2 ml。采用 G 带染色进行胎儿染色体核型分析。

4. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件对数据进行卡方检验分析。

二、结果

1. 不同穿刺指征胎儿染色体核型结果:首先按照单一指征(如血清学筛查高风险,超声异常,孕妇年龄 ≥ 35 岁、不良孕史)分析胎儿染色体异常的检出率,共检出 103 例异常核型(4.5%),21-三体 62 例(60.2%),18-三体 21 例(20.4%),13 号染色体异常 4 例(3.9%),包括 3 例 13-三体,1 例 13 号染色体短臂缺失,性染色体异常 13 例(12.6%);罗伯易位 3 例(2.9%);17 例 9 号染色体倒位因与双亲之一相同未计入异常核型,其他染色体平衡易位以及核型异态性亦未计入染色体核型异常。不同穿刺指征胎儿异常染色体核型检出率见表 1。

表 1 不同穿刺指征胎儿异常染色体核型检出率

穿刺指征	检查 [例,(%)]	异常核型 [例,(%)]	异常核型检出率 (%)
血清学筛查高风险	972(42.5)	47(45.6)	4.8
高龄孕妇	1088(47.6)	40(38.8)	3.7
超声软指标阳性	146(6.4)	16(15.5)	11.1
其他	79(3.5)	0(0.0)	0
合计	2285	103	4.5

注:研究对象按照年龄、血清学筛查、超声、其他穿刺指征分组。各组间比较异常核型检出率, $\chi^2=16.909,P=0.001$;"其他"包括夫妻双方一方染色体核型异常、不良孕史、早孕期不良物质接触史。血清学筛查高风险与超声“软指标”异常组异常核型检出率比较, $\chi^2=8.951,P=0.003$ 。高龄孕妇组与超声“软指标”异常组异常核型检出率比较, $\chi^2=15.759,P=0.000$ 。血清学筛查高风险组与高龄孕妇组相比较, $\chi^2=1.705,P=0.192$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.10.079
 基金项目:首都特色临床应用(km201110025021);首都医学发展基金(D101100050010066)
 作者单位:100026 首都医科大学附属北京妇产医院围产医学科
 通讯作者:王欣,Email:wx1501@yahoo.com.cn

本研究中妊娠11~14周因胎儿颈项透明层增厚行绒毛穿刺者共28例,胎儿染色体异常的检出率为25.0%(7/28),与其他超声软指标阳性的异常核型检出率9.5%相比较,统计学差异有显著性($P=0.028$)。在染色体核型正常组中,2例于妊娠20~24周超声诊断为单腔心,1例分娩后诊断为淋巴囊肿。分析不同穿刺指征检出的异常核型,见表2。组间统计学差异具有显著性($\chi^2=17.161, P=0.047$),进一步两两比较,组间差异主要表现在血清学筛查高风险组和超声软指标阳性组, $\chi^2=12.228, P=0.016$ 。性染色体异常及13-三体更多表现出胎儿结构异常。

表2 各指征组染色体异常分布[例,(%)]

指征	罗伯易位	性染色体异常	13号染色体异常	18-三体	21-三体
高龄孕妇	1(33.3)	8(61.5)	1(25.0)	10(47.6)	20(32.3)
血清学筛查高风险	2(66.7)	1(7.7)	1(25.0)	10(47.6)	33(53.2)
超声软指标阳性	0(0)	4(30.8)	2(50.0)	1(4.8)	9(14.5)

2. 联合筛查与单一指征的比较:当2个介入性产前诊断指征与单一指征比较时,异常核型检出率见表3。(1)年龄 ≥ 35 岁组中,联合筛查阳性者(附加指征包括血清学筛查高风险、超声胎儿结构异常和不良孕史)胎儿异常核型检出9例(8.0%),单纯高龄因素检出异常核型31例(3.1%),统计学差异具有显著性($\chi^2=5.400, P=0.016$)。(2)血清学筛查高风险组,联合筛查阳性者(附加指征包括高龄、超声胎儿结构异常和不良孕史)胎儿异常核型检出8例(8.5%),单纯高风险因素检出异常核型44例(4.7%),无统计学差异($\chi^2=1.907, P=0.130$)。(3)超声软指标阳性者共186例,除外胎儿颈项透明层增厚者,单纯超声软指标阳性组的119例中11例染色体异常胎儿(9.2%),另外39例B超软指标阳性同时具有其他穿刺指征,染色体异常胎儿4例(10.3%),二者之间无统计学差异($P=1.000$)。

表3 联合筛查异常染色体核型检出率[例,(%)]

指征	胎儿染色体核型	
	正常	异常
单一指征	2047(95.7)	91(4.3)
联合指征	134(91.7)	12(8.3)

注:组间比较, $\chi^2=4.984, P=0.026$

三、讨论

迄今为止,染色体异常仍然是医学无法医治的疾病之一。染色体非整倍体的胎儿、新生儿死亡占全部死产和新生儿死亡的6%~11%^[4],染色体异常的患者常并发重要脏器的畸形。对于染色体异常胎儿进行产前诊断具有重大意义。

本文对于2285例具有产前诊断指征的孕妇进行介入性产前诊断,除正常染色体多态性改变外,共检出103例异常核型。21-三体为各穿刺指征组检出的主要异常核型。

近年来,国内外均已将超声作为产前筛查的重要指标之一,一些超声软指标虽本身无特殊临床意义,但与胎儿某些非整倍体染色体异常存在明显相关性^[5]。分析本研究各穿刺指征,超

声软指标阳性组异常核型检出率最高,与单纯血清学筛查高风险和高龄孕妇组具有显著性差异,与文献报道相一致^[6]。当超声软指标阳性时,血清学筛查高风险或低风险组胎儿异常染色体核型检出率统计学差异没有显著性。血清学筛查高风险时,是否具有超声软指标,胎儿异常染色体核型的检出率统计学差异同样不具显著性,说明血清学筛查与超声都是重要的胎儿染色体异常筛查项目。但因超声提示异常而进行介入性产前诊断者,多为胎儿严重畸形或多个软指标阳性者,而单纯肾盂增宽或心室强回声,血清学筛查低风险者多拒绝行介入性产前诊断,因此本文尚不能对血清学筛查低风险时超声软指标的临床意义进行评价,谨认为超声是产前诊断中不可忽视的一部分,但不应过分夸大其临床价值^[7]。国外文献也有相关报道,认为超声软指标作为高龄孕妇、胎儿染色体异常高风险人群的筛查指标意义更大^[8]。

国外文献报道,妊娠早期胎儿颈项透明层联合PAPP-A和孕妇血清游离 β -HCG,可提高胎儿异常核型检出率,但因条件限制,本研究仅以胎儿颈项透明层作为筛查指标,而染色体异常核型的检出率即达到25.0%,是本研究中特异性最高的筛查指标。

高龄孕妇因卵母细胞在分裂时染色体不分离的风险增加,因而胎儿染色体非整倍体异常的风险增加,本研究中高龄孕妇组胎儿异常核型的检出率为3.7%,与国内外文献报道相似^[9-12]。通常认为血清学筛查受到多因素影响,假阳性率较高,但本文提示该组异常核型检出率为4.8%,且当年龄达到或超过35岁或超声软指标阳性时并未增加胎儿异常核型检出率,仍应作为独立的穿刺指征。

综上所述,血清学筛查高风险组、高龄孕妇组、超声软指标阳性组胎儿染色体核型检出率均显著高于普通人群;联合筛查阳性者与单一指征阳性者相比,胎儿染色体异常核型检出率的统计学差异有显著性,但主要表现在高龄孕妇组。对于高龄孕妇是否可采用血清学联合筛查,以决定采用介入性产前诊断,尚需进一步扩大样本量进行研究。胎儿颈项透明层测量应列入产前筛查序列。

参 考 文 献

- [1] De Domenico R, Faraci M, Hyseni E, et al. Increased nuchal translucency in normal karyotype fetuses. *J Prenat Med*, 2011, 5: 23-26.
- [2] Cho RC, Chu P, Smith-Bindman R, et al. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Trisomy 18 based on serum screening. *Prenat Diagn*, 2009, 29: 129-139.
- [3] Sohl BD, Sciosia AL, Budorick NE, et al. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181: 898-903.
- [4] 段赵宁, 漆洪波. 胎儿染色体非整倍体异常的诊断. *实用妇产科杂志*, 2010, 26: 21-23.
- [5] Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27: 592-636.
- [6] 耿秀平, 廖灿, 李东至, 等. 221例超声结构畸形和软指标阳性胎儿的染色体分析. *中国妇幼保健*, 2008(23): 4010-4013.
- [7] 顾蔚蓉, 李笑天, 严英榴, 等. 产前诊断中胎儿超声软指标阳性的临床处理与预后分析. *复旦学报:医学版*, 2010, 37: 180-183.
- [8] Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic Soft Markers of Aneuploidy in Second Trimester: Are We Lost? *Med Gen Med*, 2006, 8: 9.
- [9] 潘小英, 钟燕芳, 傅文婷, 等. 3405例产前诊断的指征及其结果评价. *生殖与避孕*, 2008, 28: 268-271.
- [10] 宋桂宁, 梁梅英, 张颜秋, 等. 妊娠中期唐氏筛查在高龄孕妇产前诊断中必要性探讨. *中国实验诊断学*, 2011, 15: 877-879.
- [11] 杨慧, 肖梅, 宋婕萍, 等. 3275例孕中期唐氏综合征等筛查的临床

分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志;电子版,2012,8:450-453.

- [12] Hodges RJ, Wallace EM. Testing for Down's syndrome in the older women: a risk business. Aust N Z J Obstet Gynecol, 2005, 45: 486-488.

(收稿日期:2013-01-30)

(本文编辑:戚红丹)

阮焱,王欣.介入性产前诊断 2285 例指征分析[J/CD]. 中华临床医师杂志;电子版,2013,7(10):4552-4554.



中華醫學會