

## • 论 著 •

## 20 323 例孕早期一站式唐氏筛查结果分析

何天文<sup>1,2</sup>, 陈柯艺<sup>1,2#</sup>, 唐斌<sup>1,2</sup>, 钟志成<sup>1,2</sup>, 黄滨梅<sup>1,2</sup>, 郭浩<sup>1,2</sup>, 尹爱华<sup>1,2△</sup>

(1. 广东省妇幼保健院医学遗传中心, 广州 511442; 2. 广东省妇幼代谢与遗传病重点实验室, 广州 511442)

**摘要:**目的 探讨孕早期一站式唐氏筛查模式的临床应用价值及其筛查结果与胎儿染色体异常的关系。方法 对 2012 年 1 月至 2014 年 9 月之间在本院进行孕早期一站式唐氏筛查的 20 323 例孕妇的产前筛查、产前诊断和妊娠结局进行分析。结果 20 323 例孕早期一站式筛查孕妇筛查出高风险孕妇 539 例, 阳性率为 2.65%, 高风险孕妇通过产前诊断 21-三体综合征胎儿 19 例、18-三体综合征胎儿 5 例和其他染色体异常胎儿 9 例; 19 794 例筛查低风险孕妇中随访妊娠结局发现 4 例染色体异常, 其中 21-三体综合征 1 例, 18-三体综合征 1 例, 其他染色体异常 2 例。结论 孕早期一站式唐氏筛查是产前筛查重要筛查模式, 对预测胎儿染色体异常有临床价值。

**关键词:**一站式唐氏筛查; 产前筛查; 染色体异常**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.015**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)01-0035-03**Analysis on results of one-stop Down's syndrome screen in 20 323 cases of early pregnancy**He Tianwen<sup>1,2</sup>, Chen Keyi<sup>1,2</sup>, Tang Bin<sup>1,2</sup>, Zhong Zhicheng<sup>1,2</sup>, Huang Binmei<sup>1,2</sup>, Guo Hao<sup>1,2</sup>, Yin Aihua<sup>1,2△</sup>

(1. Medical Genetics Center, Guangdong Provincial Women and Children's Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442 China;

2. Maternal and Children Metabolic-Genetic Key Laboratory of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 511442, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application value of the one-stop Down's syndrome screening during early pregnancy period and the relationship between the screening results and fetal chromosomal abnormalities. **Methods** The prenatal screening, prenatal diagnosis and pregnancy outcomes in 20 323 early pregnant women undergoing the one-stop Down's syndrome screening in our hospital from January 2012 to September 2014 were analyzed. **Results** Among 20 323 early pregnant women, 539 pregnant women with high risk were screened out by the one-stop Down's syndrome screening with the positive rate of 2.65%. Among pregnant women with high risk, 19 cases of trisomy 21, 5 case of trisomy 18 and 9 cases of other chromosomal abnormalities were diagnosed by the prenatal diagnosis; among 19 794 low-risk pregnant women by screening, 1 case of trisomy 21, 1 case of trisomy 18 and 2 cases of other chromosomal abnormalities were found by the pregnant outcomes follow-up. **Conclusion** The one-stop Down's syndrome screening during early pregnant period is an important screening mode of prenatal screening and has some clinical value for predicting of fetal chromosomal abnormalities.

**Key words:**one-stop Down's syndrome screen; prenatal screen; chromosomal abnormalities

唐氏综合征(down's syndrome, DS) 即 21-三体综合征, 俗称“弱智儿”, 是最常见的染色体异常疾病之一, 在新生儿中发病率约为 1/600~1/800<sup>[1]</sup>。唐氏综合征主要有智力低下、发育迟缓和多发畸形三大临床表现<sup>[2]</sup>。其发生与孕妇年龄、环境、药物等因素有关, 具有一定的随机性和偶然性。唐氏综合征目前还没有办法根治, 目前主要通过产前筛查出高危孕妇对其进行产前诊断防止唐氏综合征患儿出生。目前国内孕早期唐氏筛查主要采用二联血清学筛查(PAPP-A+游离  $\beta$ -HCG)模式, 关于孕早期一站式唐氏筛查的文献较少。孕早期一站式唐氏筛查是通过测定 11~13+6 周孕妇血清妊娠相关蛋白 A (PAPP-A) 和游离  $\beta$ -绒毛促性腺激素(游离  $\beta$ -HCG)浓度及联合超声测定胎儿颈项半透明膜厚度(NT), 根据孕妇年龄、孕周、体重等通过唐氏筛查软件 lifecycle3.2 评估 21-三体综合征和 18-三体综合征风险值。本研究对 2012 年 1 月至 2014 年 9 月在本院医学遗传中心进行孕早期一站式唐氏筛查 20 323 例孕妇的产前筛查、产前诊断及妊娠结局分析, 探讨孕早期一站式唐氏筛查模式的临床应用价值, 现报道如下。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 2012 年 1 月至 2014 年 9 月之间在广东省妇幼保健院进行孕早期一站式唐氏筛查孕妇共 20 323 例, 筛查

孕周为 11~13<sup>+6</sup> 周(以早孕 B 超信息校正孕周), 年龄在 15~47 岁之间, 平均年龄为 28.28, 其中小于 35 岁者 18 655 例 (91.79%), ≥35 岁者 1 768 例 (8.21%)。在申请单上详细记录孕妇出生年月、末次月经、体重、妊娠史等, 对所有接受筛查的孕妇都对筛查进行知情告知并签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** 主要仪器有芬兰 PerkinElmer Wallac 公司 1235 AutoDELFIA<sup>®</sup> 全自动时间分辨荧光免疫分析系统和 ependorf 5810 台式离心机; 风险计算软件为芬兰 PerkinElmer Wallac 公司提供的 lifecycle3.2; 血清 PAPP-A 和游离  $\beta$ -HCG 检测试剂由芬兰 PerkinElmer Wallac 公司提供。

**1.3 方法**

**1.3.1 标本采集** 抽取孕妇测量 NT 当天空腹静脉非抗凝血 2 mL, 2 h 内分离血清保存于-20 ℃冰箱, 7 d 内完成检测。

**1.3.2 NT 值测量** 按照英国胎儿医学基金会协会标准测量标准 NT 值, 采用彩色多普勒超声测定胎儿 11 周~13<sup>+6</sup> 周 NT 值。

**1.3.3 血清标志物 PAPP-A 和游离  $\beta$ -HCG 浓度测定** 采用芬兰 Wallac 公司 DELFLA-1235 型全自动时间分辨荧光分析仪和美国 PerkinElmer 公司提供检测试剂盒测定孕妇血清中 PAPP-A 和游离  $\beta$ -HCG 浓度, 操作完全按说明书进行按。

**1.3.4 风险评估** 通过联合孕妇血清中 PAPP-A、游离  $\beta$ -HCG 的浓度和超声 NT 测量值,结合孕妇年龄、孕周、体质量等相关因素用芬兰 PerkinElmer Wallac 公司提供的 lifecycle3.2 风险计算软件评估风险,21-三体综合征高风险切割值为大于或等于 1:250,18-三体综合征高风险切割值为大于或等于 1:350。

**1.3.5 产前诊断和随访** 高危孕妇通过绒毛抽取术、羊膜腔穿刺术和脐带穿刺术获得胎儿组织进行胎儿染色体核型分析。对所有接受筛查孕妇的妊娠结局进行随访。

## 2 结 果

**2.1 筛查结果** 孕早期一站式唐氏筛查 20 323 例孕妇中,其中高风险 539 例,阳性率约为 2.65%。其中小于 35 岁共 18 655 例,高风险 369 例,阳性率为 1.98%; $\geq 35$  岁共 1 768 例,高风险 170 例,阳性率为 9.62%,具体见表 1。其中 21-三体综合征高风险 532 例,阳性率约为 2.62%;18-三体综合征高风险 46 例,阳性率约为 0.23%,具体见表 2。

表 1 唐氏筛查孕妇年龄分布及阳性率

年龄	筛查例数(n)	高风险例数(n)	阳性率(%)
<35 岁	18 655	369	1.98
$\geq 35$ 岁	1 768	170	9.62
合计	20 323	539	2.65

表 2 唐氏筛查孕妇年龄分布及阳性率

年龄	筛查例数(n)	高风险例数(n)	阳性率(%)
21-三体综合征	20 323	532	2.62
18-三体综合征	20 323	46	0.23

表 3 高风险孕妇胎儿产前诊断结果

染色体	确诊例数(n)	漏诊例数(n)	检出率(%)
21-三体综合征	19	1	95.00
18-三体综合征	5	1	83.33
其他染色体异常	9	2	81.82
合计	33	4	89.19

表 4 染色体异常核型分布情况

染色体异常类型	例数(n)
47,XN,+21	20
47,XN,+18	6
45,X	2
Mos,47,XN,+18[4]/46,XN[11]	1
47,XXX	1
46,XN,inv(7)(p13q22)	1
46,XN,del(13)(q13q21.3)	1
46,XN,inv(9)(p11q13)	1
47,XN,+der(12;14)(p13.2;q23.2)	1
47,XXY	1
46,X,Yqh-	1
46,XY[13]/46,XX[12]	1
合计	37

**2.2 高风险孕妇产前诊断结果** 539 筛查高风险孕妇的产前诊断胎儿染色体异常共 33 例,其中 21-三体综合征胎儿 19 例、

18-三体综合征胎儿 5 例和其他染色体异常胎儿 9 例;对 19 794 例筛查低风险孕妇妊娠结局随访发现漏检 4 例,总染色体异常检出率 89.19%;其中 21-三体综合征 1 例、18-三体综合征胎儿 1 例和其他染色体异常胎儿 2 例,21-三体综合征、18-三体综合征和其他染色体异常检出率分别为 95%、83.33% 和 81.82%,详见表 3。产前诊断结果及染色体异常核型分布情况,详见表 4。

**2.3 高龄孕妇与非高龄孕妇染色体异常检出情况** 高龄孕妇 ( $\geq 35$  岁) 共 1 768 例,确诊染色体异常 13,漏诊 1 例,检出率 92.86%,而非高龄 ( $<35$  岁) 共 18 655 例,确诊染色体异常 20 例,漏诊 3 例,检出率为 86.96%,详见表 5。

表 5 高龄孕妇与非高龄孕妇染色体异常检出分布

年龄(岁)	筛查例数(n)	确诊例数(n)	漏诊例数(n)	检出率(%)
<35	18 655	20	3	86.96
$\geq 35$	1 768	13	1	92.86
合计	20 323	33	4	89.19

## 3 讨 论

孕早期一站式唐氏筛查是通过测定 11~13<sup>+</sup>周孕妇血清标志物 PAPP-A 和游离  $\beta$ -HCG 浓度及联合超声测定胎儿 NT 厚度,根据孕妇年龄、孕周、体重等因素通过唐氏筛查软件 lifecycle3.2 评估 21-三体综合征和 18-三体综合征风险值。高危孕妇通过绒毛抽取术、羊膜腔穿刺术和脐带穿刺术获得胎儿组织进行胎儿染色体核型分析,及早发现 21-三体综合征和 18-三体综合征胎儿,及时终止妊娠以期降低出生儿缺陷而达到优生的目的。Bindra 等<sup>[3]</sup>发现孕早期以 NT 为单一超声检测指标,在假阳性率为 4.7% 时,唐氏综合征的检出率为 77%,大大超过了常规的孕中期母血清生化指标筛查的检出率,且假阳性率低。国内外研究发现孕早期二联血清学筛查 (PAPP-A+游离  $\beta$ -HCG) 模式在 5% 假阳性率下可检 69% 唐氏综合征,而结合 NT 后的孕早期一站式唐氏筛查,可将检出率提高到 90% 以上<sup>[4-7]</sup>。

本研究中 20 323 例孕早期一站式唐氏筛查高风险病例 539 例,阳性率为 2.65%,其中产前诊断结果 21-三体综合征 19 例,18-三体综合征 5 例,其他染色体异常 9 例;对筛查低风险孕妇妊娠结局随访发现漏检 4 例,总染色体异常检出率 89.19%;其中 21-三体综合征 1 例、18-三体综合征胎儿 1 例和其他染色体异常胎儿 2 例,21-三体综合征、18-三体综合征和其他染色体异常检出率分别为 95%、83.33% 和 81.82%。而 21-三体综合征检出率为 95%,其与相关报道相符<sup>[4,8]</sup>,但本研究的假阳性率为 2.57% 比文献报道的要低。本研究表明孕早期一站式唐氏筛查方案能降低假阳性,提高检出率,同时对其他胎儿染色体异常有一定的预测价值。

目前唐氏综合征患儿还没有办法根治,只通过产前筛查找出高危孕妇,对其进行产前诊断是防止唐氏综合征患儿出生,而孕早期一站式唐氏综合征筛查是产前筛查重要时期,也是防止先天性出生缺陷胎儿出生的重要的手段。若产前筛查结果为高风险,孕妇有足够的时间考虑如何进一步检查;且检查时间较早,引产的危险相对较低。但是此模式前提条件是准超声测量的 NT 值要准确,若胎儿颈部过度伸展,可使 NT 测量值高估 0.6 mm,颈部屈曲则可使 NT 测量值低估 0.4 mm。因此要全面推广孕早期一站式唐氏筛查方案,需要专业的超声医生,测量准确的 NT 值,这样才能真正做到提高(下转第 39 页)

一,且通过临床观察巨细胞病毒感染引起的 ITP 患儿病情重,病程长,治疗时间长,转为慢性 ITP 的可能性大。

在本次研究中,本院新生儿高胆红素血症感染患儿中细菌感染的比例占到了 27.4%,高胆红素血症患儿发生同时可伴有发热、纳差、神萎等感染,感染可引起红细胞膜破坏,导致溶血反应发生,同时可影响肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性,使肝脏对胆红素的结合能力减低,导致血中未结合胆红素水平增高,从而导致间接胆红素的升高,赖源等<sup>[14]</sup>也发现高胆红素血症患儿内毒素水平显著高于对照组,这说明感染是导致新生儿高胆红素血症又一重要因素。在新生儿高胆红素血症中,一般大家关注都是 ABO 血型不合所致的黄疸,因为溶血性黄疸发生较早、起病比较急,通过新生儿溶血试验比较容易明确诊断,本次研究中此种检出率占 18.04%,其主要原因是胎儿红细胞进入母体的循环,胎儿与母体具有不同的血型抗原,该血型抗原刺激母体产生相应的 IgG 类血型抗体,当该抗体进入胎儿循环与红细胞上相应的抗原结合,破坏红细胞而发生溶血。本次研究中,间接试验和放散试验阳性患儿占大多数,这说明大部分患儿主要以血清游离的相关抗体引起溶血为主,这与冯体玉等<sup>[15]</sup>研究结果相一致。

G6PD 缺陷症是人类最常见的遗传性细胞酶病,主要可以引起新生儿高胆红素血症,其主要为 X 连锁不完全显性遗传,所以主要是以男患儿为主,在我国主要分布在长江以南省份,但本地区地理位置特殊,位于广东、广西几省交界处,所以本地区新生儿高胆红素血症 G6PD 缺陷症较高为 7.9%,这也提醒临床医师在本地区高胆红素血症中 G6PD 酶活性检测具有非常重要的地位。

综上所述,在本地区造成新生儿高胆红素血症主要原因分别是感染因素、ABO 血型不合溶血因素、G6PD 缺陷症等造成的,当然还有其他的重要原因,包括一些剖宫产、新生儿窒息、吸入性肺炎、羊水污染和宫内窘迫是等最常见的围生期因素<sup>[16]</sup>,所以新生儿高胆红素血症的发病往往是多种因素的综合作用,需要综合防治。

## 参考文献

- [1] 李秋平,封志纯. 美国儿科学会最新新生儿黄疸诊疗指南[J]. 继续医学教育,2007,21(1):23.  
 [2] Agrawal, VK, Shukla R, Misra PK, et al. Brainstem auditory e-

(上接第 36 页)

检出率,降低假阳性率。

## 参考文献

- [1] 王培林. 遗传病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:770.  
 [2] 梁蓉,郁卫东,杜军根,等. 叶酸代谢相关酶基因多态性与唐氏综合征发生易感性的关系[J]. 实用医学杂志,2006,22(12):1372.  
 [2] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters[J]. N Engl J Med, 1999,341(4):461-467.  
 [3] Bindra B, Heath V, Nicolaicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 week[J]. Clin Obstet Gynecol, 2002,3(6):661-667.  
 [4] 李之朋,杨春艳,陈敏. 唐氏综合征的早期筛查[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(2):90.  
 [5] Zimmermann R, Hucha A, Savolelli G, et al. Serum parameters

voked response in newborns with hyperbilirubinemia[J]. Indian Pediatr, 1998,35(6):513-518.

- [3] 黄淑霞. 高胆红素血症对新生儿心肌酶谱及血清丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J]. 实用医学杂志,2010,26(4):613-614.  
 [4] Randeberg LL, RE. In vivospectros copy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index[J]. Acta Paediatr, 2010, 94(1):65-71.  
 [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:307.  
 [6] 李锡福,薛湘平,叶广仁,等. 葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏新生儿高胆红素血症发生率及其特点[J]. 中国实用儿科杂志,2006,21(1):32-34.  
 [7] MJ, M. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(3): 129-135.  
 [8] Ahlfors CE, PA. Bilirubinbinding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice[J]. Pediatrics, 2010,126(6):639-643.  
 [9] 钟慧君,赵勇,杨家平. 4 875 例新生儿高胆红素血症发病的危险因素及其影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(3): 352-354.  
 [10] 陈平洋. 小儿巨细胞病毒感染的诊断与治疗[J]. 湖南医学,2001, 18(5):366-368.  
 [11] 胡琼瑶. 新生儿巨细胞病毒感染 75 例临床分析[J]. 浙江大学学报,2011,8(3):134-137.  
 [12] 裴蕴锋. 小儿巨细胞病毒感染状况分析[J]. 检验医学与临床, 2013,10(8):980-981.  
 [13] 李亚杰,蒋春英,高卫英,等. 特发性血小板减少性紫癜与巨细胞病毒、EB 病毒感染相关性[J]. 现代生物医学进展,2011,11(12): 2292-2294.  
 [14] 赖源,朱纯华,刘娜. 新生儿高胆红素血症与内毒素水平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(2):245-246.  
 [15] 冯体玉,张惠琴. 481 例高胆红素血症新生儿溶血病血清学检测[J]. 检验医学与临床,2014,11(1):77-79.  
 [16] 符灵素. 新生儿高胆红素血症高危因素分析[J]. 中国现代医生, 2013,51(1):16-18.

(收稿日期:2015-07-28)

and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1996, 103 (10): 1009.

- [6] Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening first trimester screening for Down's syndrome[J]. Prenat Diagn, 1997,17(9):821-829.  
 [7] Bindra R, Heath V, Liao A, et al. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks:a prospective study of 15 030 pregnancies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, 20 (3): 219-225.  
 [8] Crossly JA, Maymon R, Padoa A, et al. Nuchaltranslucency measurements in consecutive normal pregnancies[J]. Is there a predisposition to increased Levels Prenat Diagn, 2002,22(9):759.

(收稿日期:2015-08-20)