

• 临床研究 •

郴州市出生缺陷产前诊断防控技术规范体系的临床应用研究

黄东群¹,雷冬竹²,张昊晴²

(1. 南华大学附属郴州医院产前诊断中心, 湖南郴州 421000; 2. 郴州市产前诊断中心, 湖南 423000)

摘要:目的 在妊娠期,通过生化、影像、分子生物学、细胞遗传学等技术及早识别胎儿的先天缺陷,减少出生缺陷的产生。
方法 对 2007 年 1 月至 2014 年 12 月在该院产前诊断中心就诊的 158 137 例孕妇进行了血清学产前筛查,其中产前筛查高危 11 993 例,其中 6 319 例孕妇选择了侵入性产前诊断。116 747 例孕妇进行了产前诊断超声检查。**结果** 经产前诊断确诊染色体异常胎儿 194 例,严重结构畸形胎儿 2 259 例,均终止了妊娠。建立了郴州市出生缺陷产前诊断防控技术规范体系。**结论** 出生缺陷产前诊断防控技术规范体系有效降低了该区婴儿出生缺陷的发生率,达到了优生优育的目的。

关键词: 出生缺陷; 筛查; 产前诊断; 超声检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.036 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)06-0820-03

出生缺陷是指婴儿出生时就存在的结构和功能的异常。我国是出生缺陷高发国家。据估计,出生缺陷总发生率约为 5.6%,以全国年新生儿数量 1 600 万计算,每年新增出生缺陷约 90 万例,其中出生时临床明显可见的出生缺陷约 25 万例。其中 1/4 的出生缺陷是可以预防的^[1],出生缺陷产前诊断防控技术规范体系的临床运用能提高产前诊断率,降低出生缺陷,提高人口素质。本研究对 2007—2014 年就诊于郴州市第一人民医院产前诊断中心的孕妇产前检查信息进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2007 年 1 月至 2014 年 12 月郴州市第一人民医院产前诊断门诊就诊孕妇纳入研究,纳入研究的孕妇均为湖南郴州市城乡户口。

1.2 方法

1.2.1 出生缺陷产前诊断防控技术规范体系的建立 在原有的产前筛查与产前诊断网络基础上^[2],建立起郴州市出生缺陷产前诊断防控技术规范体系。

1.2.2 染色体异常风险的筛查 对 2007—2014 年就诊于产前诊断中心的孕妇,在征得知情同意后分别于孕早期(9~13⁺₆ 周)、孕中期(15~20⁺₆ 周)在统一质控及操作规范下,采用时间分辨免疫荧光法测定孕妇血清妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A),游离人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、甲胎蛋白(hAFP)的水平,并在 11~13⁺₆ 周进行胎儿颈项透明层(NT)的测量,结合孕妇年龄、孕周等参数计算胎儿罹患染色体异常风险。

1.2.3 染色体检查的条件 依据目前国内的临床标准,建议满足以下条件的孕妇进行羊膜腔穿刺术,并行胎儿染色体检查:所有年龄大于 35 岁的孕妇;有不明原因复发性自然流产史、死胎史、新生儿死亡史的孕妇;夫妇双方之一曾有染色体异常胎儿生育史;夫妻双方之一有生育神经管畸形、先天性心脏病等结构畸形史;夫妇双方之一曾生育先天性代谢异常史;夫妇双方之一为染色体平衡异位携带者;夫妇双方之一是 X 连锁遗传病患者或致病基因携带者,或有 X 连锁遗传病家族史;妊娠早期有大量致畸物质接触史、长期用药史或唐氏综合征风险值大于 1/270、18-三体综合征风险大于 1/350。对于拒绝侵入性产前诊断的孕妇可在知情同意的前提下,选择无创产前胎儿 DNA 测定,结果为高风险者再行侵入性产前诊断技术。低危妊娠孕妇继续产前随访并随访妊娠结局。

1.2.4 低危人群的检测 将就诊的人群中血清学筛查低危妊娠孕妇,在知情同意的前提下,于孕 20~24 周、孕 28~32 周行

两次胎儿系统 B 超检查,筛查胎儿形态结构异常。

1.2.5 重视随访 对所有进行产前诊断的孕妇进行随访。

2 结果

2.1 出生缺陷产前诊断防控技术规范体系的建立

2.1.1 第 1 阶段 在孕 9~13⁺₆ 周,对就诊于本院门诊产检的孕妇行早孕期唐氏筛查,孕 11~13⁺₆ 周行彩超检查,进行 NT 的测量,筛查结果为临界高风险或单项指标值异常者行无创产前基因检测,筛查高风险或 NT>3 mm 进行绒毛活检或者知情选择无创产前检测,见图 1。

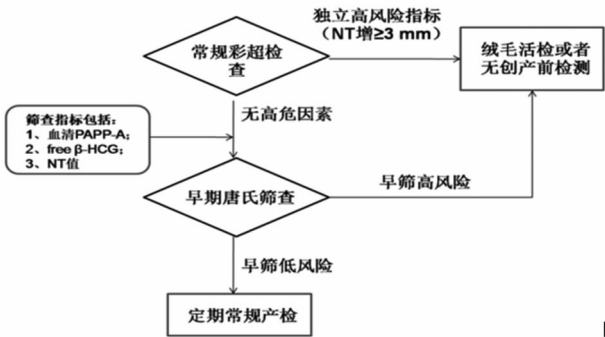


图 1 规范化体系第 1 阶段示意图

2.1.2 第 2 阶段 孕 15~20⁺₆ 周,对所有早筛低风险孕妇行孕中期唐氏筛查,筛查结果为临界高风险或单项指标值异常者行无创产前基因检测,筛查高风险者行羊膜腔穿刺术或者在知情同意的前提下选择行无创产前检测,进行胎儿染色体核型分析,见图 2。

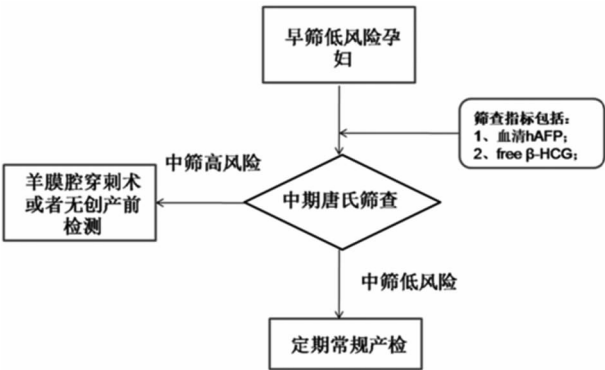


图 2 规范化体系第 2 阶段示意图

2.1.3 第 3 阶段 孕 18~26 周,所有唐氏筛查高风险或无创产前基因检测阳性者进行羊膜腔穿刺术,确诊胎儿染色体核型

分析,对确诊胎儿染色体核型异常者,孕妇知情后选择胎儿去留。对唐氏筛查低风险、无创产前基因检测低风险孕妇行第一次排畸系统彩超,并检测是否存在胎儿染色体异常的超声学“软指标”(超声学“软指标”是指在超声检查时能发现的胎儿解剖结构非特异性微小变化,因此又称微小异常,其多属于正常变异)^[3],若存在 2 项及以上胎儿染色体异常的超声学“软指标”,则进行胎儿羊膜腔穿刺术,确定胎儿染色体核型是否正常,见图 3。

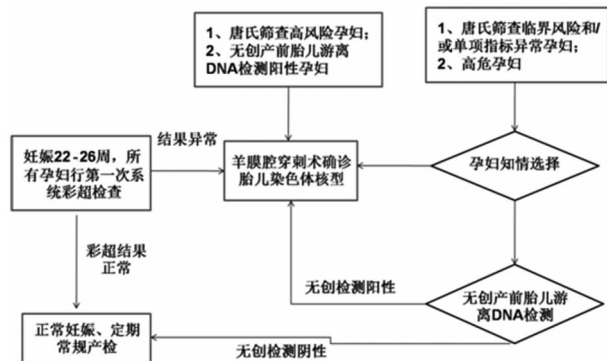


图 3 规范化体系第 3 阶段示意图

2.1.1.4 第4阶段 孕30~32周,行第2次排畸系统彩超,再次对胎儿的结构畸形进行排查,同时观察是否有胎儿染色体异常的超声学“软指标”,若胎儿结构畸形或存在2项及以上胎儿染色体异常超声学“软指标”,则行脐带血穿刺,确诊胎儿是否存在染色体异常,见图4。

2.2 产前检查的情况 2007—2014 年共对 158 137 名孕妇进行了产前筛查,对 6 319 名孕妇进行产前诊断,对 116 747 名孕妇进行了产前超声检查,见图 5。2007 年至 2014 年底,产前筛查出高危孕妇共 11 993 例,对 6 319 例孕妇进行了产前诊断,总产前诊断率为 52.68%(6 319/11 993)。产前诊断总共检测出染色体异常 194 例,产前超声检查检出畸形胎儿 2 259 例,

总共检测出出生缺陷 2 453 例,见表 1。产前诊断随访率为 100.0%,无一例发生自然流产。产前筛查量、产前诊断量及产前超声检查量逐年上升,在 2013 年完善出生缺陷产前诊断防控体系后,大大提高了本市产前诊断率。2007—2012 年总产前诊断率为 49.13%(3 095/6 299),2013 年与 2014 年的总产前诊断率为 56.62%(3 224/5 694)。

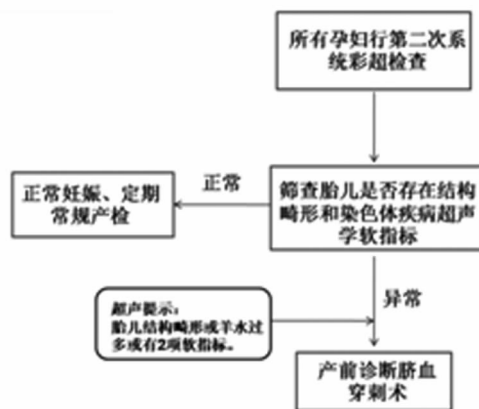


图 4 规范化体系第 4 阶段示意图

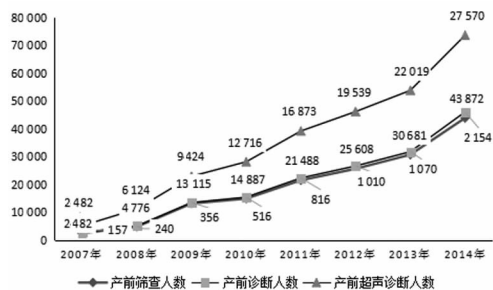


图 5 2007—2014 年郴州市产前诊断中心的进行的产前检查统计

表 1 2007—2014 年郴州市产前诊断的情况(n)

项目	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	合计
产前筛查高危者	166	451	810	1 385	1 097	2 390	2 463	3 231	11 993
产前诊断者	157	240	356	516	816	1 010	1 070	2 154	6 319
产前诊断阳性者	15	19	20	22	27	28	30	33	194

3 讨 论

近年来我国大部分区域出生缺陷发生率有上升趋势。出生缺陷病因复杂,主要由遗传、环境等因素相互作用的结果。出生缺陷患儿给家庭和社会带来严重的心理负担及经济负担。建立有效的出生缺陷产前诊断防控体系,通过对现有技术的集成、规范,建立血清生化标志物早、中孕期产前整合筛查及胎儿形态结构异常超声诊断质量控制,提高了现有产前筛查、产前诊断技术的临床应用效益,有效降低了郴州市的出生缺陷发生率。

完善的出生缺陷产前诊断防控体系能有效提高产前诊断率,达到提高出生缺陷干预的目的,同时也为其他遗传性疾病提供了产前诊断模式。

传统的侵入性产前诊断技术包括绒毛活检、羊膜腔穿刺及脐血穿刺,对胎儿细胞进行体外培养,收获、制备胎儿染色体,并对其进行分析,是染色体病临床诊断的金标准。但侵入性诊

新技术存在一定的风险,如 0.5%~1.9% 会发生流产或早产、胎儿一过性心动过缓及胎盘渗血等^[4]。虽然这些并发症发生率不高,但孕妇及家属往往难以克服其心理障碍,而放弃产前诊断,降低了产前诊断的依从性。无创产前检测技术基于其准确、无创、安全、早期诊断的优势,越来越被广泛运用于临床。该技术通过采集 5 mL 孕妇静脉血,从中提取游离 DNA,采用新一代高通量测序技术,结合生物信息分析,得出胎儿发生染色体非整倍体的风险率,其对唐氏综合征等的检出率达到 99.5%,可以避免 98% 的孕妇进行有创的产前诊断^[5-6]。郴州市于产前诊断中心于 2012 年 6 月正式引进高通量测序技术,使孕妇及家属在出生缺陷防控方面得到实实在在的、最有效的科技服务,许多因担心侵入性产前诊断并发症的孕妇,选择行无创产前检测,从而提高了产前诊断的依从性,间接提高了产前诊断率。

无论是传统的血清学产前筛查手段,还是高效的无创产前

检测,都存在漏筛的可能性,孕期都需要进一步完善超声检查。近年来,超声学发展迅速,产前超声检查除可观察到一些明显的结构畸形外,还可发现一些正常结构的变异,对胎儿超声学“软指标”检查的敏感度日益提高。若出现羊水过多、多个胎儿染色体异常超声学“软指标”时,仍须进一步产前诊断,从而提高染色体异常胎儿的检出率,避免漏筛,有效降低出生缺陷率,达到优生优育的目的。

50%以上的缺陷儿由先天原因造成的^[7],出生缺陷的产前干预是提高人口素质、增强国家和民族综合竞争力的重要措施。规范化的出生缺陷产前诊断防控技术体系是出生缺陷产前干预的关键。

参考文献

[1] 杨晓华,王维,彭惠霞,等. 深圳市宝安区出生缺陷产前诊断现状与策略[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(6):239-240.

[2] 李彩云,张昊晴,陈丹婧,等. 郴州市唐氏综合征产前筛查与诊断网络的建立与管理[J]. 中国保健营养(上旬刊),

• 临床研究 •

2013,24(12):7411-7412.

[3] Loughna P. Soft markers: where are we now? [J]. Obs Gyn Repr Med,2009,19(5):127-129.

[4] Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4 606 low-risk women[J]. Lancet,1986,1(8493):1287-1293.

[5] 徐夏苑,金克勤,杨珊珊,等. 产前无创 DNA 检测在诊断胎儿非整倍体染色体病中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(2):31-32.

[6] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study [J]. BMJ,2011,342:c7401.

[7] 王晓明,陈玉华,葛翠翠,等. 青岛市出生缺陷现状调查与分析[J]. 中国计划生育学杂志,2011,19(6):347-350.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-01-19)

血清中抗内皮细胞抗体检测对狼疮性肾炎患者的价值*

韦 薇,沈雅萍,杨翌翔,曹云芳,侯彦强
(上海市松江区中心医院检验科 201600)

摘 要:目的 检测狼疮性肾炎(LN)患者血清中的抗内皮细胞抗体(AECA),探讨血清 AECA 检测对 LN 患者的价值。方法 将 LN 患者 60 例(LN 组)、无肾脏损伤的系统性红斑狼疮(SLE)患者 50 例(SLE 组)和健康体检者 60 例(对照组)纳入该研究。应用间接免疫荧光方法检测血清 AECA,对检测的阳性率进行比较,并进行统计学分析。结果 LN 组血清 AECA 阳性率为 33.33%,SLE 组 AECA 阳性率为 36.00%,两组阳性率均高于对照组($P<0.05$),LN 组和 SLE 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 AECA 在 LN 组中有较高的阳性率,但不能反映 SLE 肾脏损伤,SLE 肾损伤需检测其他肾脏相关指标来判定。

关键词:狼疮性肾炎; 系统性红斑狼疮; 抗内皮细胞抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.037

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0822-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以多系统、多器官损伤症状为临床表现的慢性系统性自身免疫疾病。SLE 患者血清中含有以抗核抗体为主的大量不同自身抗体,发病机制主要是由于免疫复合物的形成,病程特点为病情缓解期和急性发作期相交替,有内脏(肾、中枢神经)损伤者预后较差。SLE 在我国的患病率为 1/1 000,高于西方国家的 1/2 000,以女性多见,尤其是 20~40 岁的育龄女性。大部分 SLE 累及肾脏,由于免疫复合物在肾小球基底膜或系膜沉积,造成患者不同程度的肾损伤,称之为狼疮性肾炎(LN),它的全身性表现以发热、关节炎及皮肤黏膜损伤最为常见,伴随受累的系统有肝脏、心脏、中枢神经系统及造血器官,1/3 以上患者有多发性浆膜炎(胸膜及心包膜),它是 SLE 常见的并发症和主要的死亡原因,也是继发性肾病导致终末期肾衰竭的常见病因之一。抗内皮细胞抗体(AECA)是针对内皮细胞结构蛋白的一类组成复杂的抗体,可与血管内皮细胞结合,通过补体介导或抗体依赖细胞毒性作用破坏内皮细胞,导致血管损伤,从而使患者产生与之相关的一系列临床症状。AECA 在一系列不同的系统性血管炎性疾病患者血清中高表达^[1-2],Karasawa 等^[3]报道 AECA 可能导致内皮细胞功能的损伤;该抗体可出现在与血管炎有关的多种自身

免疫性疾病中,尤其在 SLE、间质性肺炎、硬皮病和系统性血管炎等炎症性和自身免疫性疾病中可以检测到 AECA,为血管受损和血管炎的标记。本研究对 SLE 和 LN 患者进行了血清 AECA 的检测,旨在探讨 LN 患者血清 AECA 的阳性率,并与其他肾功能检测指标(如胱抑素 C、尿微量蛋白)和抗双链 DNA 抗体、免疫球蛋白等血清免疫学指标比较,评估 AECA 是否可以作为一种用于诊断 LN、评估其病情以及预后判断的重要血清学指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 7 月至 2015 年 12 月在松江中心医院肾内科和风湿免疫科住院的 LN 患者和 SLE 患者纳入本研究。LN 患者 60 例作为 LN 组,男 15 例、女 45 例,年龄 28~68 岁;无肾脏受累 SLE 患者 50 例作为 SLE 组,男 9 例、女 41 例,年龄 25~65 岁。纳入标准:50 例 SLE 患者均符合美国风湿病协会 1997 年诊断标准;60 例 LN 患者均经病理活检证实。另外,选取同期于本院体检中心进行健康体检且体检合格者作为对照组,其中男 18 例、女 42 例,年龄 30~58 岁。3 组在性别构成及年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

* 基金项目:上海市松江区科学技术攻关项目(135JGGyy23)。