

• 短篇论著 •

血清学三联筛查联合羊水穿刺在 18、21-三体综合征产前诊断中的应用

赵咏梅, 张传英, 陈俭辉, 赵连芳

(遂宁市中心医院产前诊断实验室, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 探究血清学三联[甲胎蛋白(AFP)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)及雌三醇(μ E3)]筛查联合羊水穿刺在 18、21-三体综合征产前诊断中的应用。方法 对 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于该院产检的 26 158 例孕中期孕妇进行血清学三联筛查,对染色体非整倍体病高风险孕妇进一步进行羊水穿刺检查,并随访至其妊娠结束。结果 26 158 例孕妇中,18-三体综合征和 21-三体综合征的筛查阳性率分别为 0.58% 和 7.15%,总阳性率为 7.73%(2 022 例)。对高风险孕妇进一步行羊水穿刺检查,有 1 921 例孕妇接受羊水穿刺做胎儿染色体检查,其中 21-三体综合征 22 例(1.15%),18-三体综合征 13 例(0.68%)。2 022 例高风险孕妇不良妊娠结局发生率为 7.47%,24 136 例低风险孕妇不良妊娠结局发生率为 2.18%,高风险孕妇不良妊娠结局发生率明显高于低风险孕妇($P < 0.05$)。高龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 28.28%,18-三体综合征阳性筛查率为 3.18%;低龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 6.36%,18-三体综合征阳性筛查率为 0.48%。高龄组孕妇筛查高风险率明显高于低龄组($P < 0.05$)。结论 血清学三联筛查联合羊水穿刺可以检查胎儿染色体结构及数目是否异常,对 18、21-三体综合征的预防具有较高的应用价值,对不良妊娠结局具有一定的指导作用,对预防缺陷新生儿出生具有重要的意义。

关键词:血清学三联筛查; 羊水穿刺; 18-三体综合征; 21-三体综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.023

中图法分类号:R446.1, R715.5

文章编号:1673-4130(2019)13-1624-03

文献标识码:B

我国新生儿缺陷率较高,新生儿缺陷率占出生总人数的 4%~6%,每年有 20~30 万缺陷新生儿出生,给家庭和社会带来巨大负担^[1-2]。因此,降低新生儿的缺陷率,提高出生人口素质,是我国亟待解决的重大问题。据统计,18-三体综合征(又叫爱德华氏综合征)和 21-三体综合征(又叫唐氏综合征)为常见的新生儿缺陷疾病^[3],患儿多表现为智力低下和结构畸形,对患儿后期生活造成极大影响。因此,孕妇在孕早期进行科学的产前诊断具有重要意义^[4]。目前,临床上主要采取血清学筛查等无创型筛查对孕早、中期孕妇进行产前检查。血清学三联筛查为检测孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)及雌三醇(μ E3)水平,虽然其具有一定局限性^[5-6],但该方法操作简便,为无创型检查,且价格经济合理,已被广大医护人员及孕妇所接受。疑似怀有缺陷及遗传病胎儿的孕妇,可进一步通过羊水穿刺检查。羊水穿刺是目前常见的有创型产前诊断检查,通过培养羊水细胞检查胎儿是否患有染色体疾病^[7]。因此,本研究采用血清学三联筛查对孕中期孕妇进行科学的产前检查,对高危孕妇进一步进行羊水穿刺,检查胎儿是否患有染色体疾病,旨在探究血清学三联筛查联合羊水穿刺在 18、21-三体综合征产前诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月来本院进行血清学三联(AFP、 β -HCG、 μ E3)筛查的 26 158 例孕妇为研究对象,孕妇年龄 20~42 岁,平均(27.45 $\pm$ 6.86)岁,孕周 15~20⁺周,平均孕周(17.45 $\pm$ 4.54)周。月经正常者,孕周期从末次月经开始计算,月经不正常者,通过 B 超检测孕周期。排除非单胎妊娠、患重大疾病、慢性疾病的孕妇。以年龄为分组标准,将孕妇分为两组,年龄 $\geq$ 35 岁为高龄组,年龄 $<$ 35 岁为低龄组。

1.2 仪器与试剂 磁性微粒子化学发光法(贝克曼库尔特公司生产,仪器型号:Access2)和其配套试剂盒及风险评估软件(上海腾程科技制备);羊水培养基(美国 Gibco 公司生产)。

1.3 检查方法 抽取孕妇肘静脉血 3 mL,静置 0.5 h 后置于 4 000 r/min 转速下离心 5 min,吸取血清,将血清置于-20 $^{\circ}$ C 下保存。采用磁性微粒子化学发光检测仪及其配套的双标试剂(AFP、 β -HCG)及试剂盒(μ E3)来检测孕妇血清标志物中 AFP、 β -HCG 及 μ E3 水平,所有检测于 1 周内完成^[8]。血清标志物的生化值结合孕妇的年龄、孕周及体质量信息,采用风险评估软件对孕妇进行筛查风险率评估。设定 21-三体综

合征高风险临界值(cut-off 值)为 1/270, cut-off 值 1/1 000~1/270 即为高风险;18-三体综合征高风险 cut-off 值为 1/350, cut-off 值 1/1 000~1/350 即为高风险。筛查后,对高风险孕妇进一步进行羊水穿刺检查^[9]。在 B 超指导下,抽取孕妇羊水 20 mL(最初 2 mL 弃去)均分于 2 个离心管中,于 1 200 r/min 转速下离心 10 min,弃去上层清液,下层悬浊液接种于 2 个细胞培养瓶中,向培养瓶中加入 3 mL 羊水培养液后置于 5%二氧化碳恒温培养箱中培育 7 d。7 d 后更换培养液,继续培养至显微镜下可见分裂期细胞。随后,加入秋水仙碱后继续培育 3.5 h,后置于 1 200 r/min 转速下离心 10 min,得到下层细胞沉淀。经低渗、预固定、固定、制片等处理,于显微镜下观察染色体核型。所有孕妇均随访至其产后 3 个月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包对最终数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$,计数资料以率(%)表示,两组孕妇(高风险及低风险)妊娠结局对比采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清学三联筛查结果 通过血清学三联筛查结果发现,26 158 例孕妇中,18-三体综合征和 21-三体综合征的筛查阳性率分别为 0.58%和 7.15%,总阳性率为 7.73%,见表 1。

表 1 血清学三联筛查结果			
项目	cut-off 值	阳性(n)	阳性率(%)
18-三体综合征	1/350	152	0.58
21-三体综合征	1/270	1 870	7.15
合计		2 022	7.73

2.2 羊水穿刺检查结果 对血清学三联筛查为阳性的孕妇进一步行羊水穿刺检查,共有 1 921 例高风险孕妇接受羊水穿刺检查(接受率为 95.00%),结果显示,其中 21-三体综合征 22 例,18-三体综合征 13 例,染色体异常结果见表 2。

表 2 胎儿染色体异常结果		
染色体异常类型	n	妊娠结局
47,XY,+21	11	中期引产
47,XX,+21	6	中期引产
46,XY,rob(13;21)	2	中期流产
46,XX,rob(14;21)	1	中期引产
46,XY,rob(21;21)	2	中期引产
47,XY,+18	8	中期引产
47,XX,+18	5	中期引产
合计	35	

2.3 高低筛查风险孕妇妊娠结局对比 2 022 例高

风险孕妇中,151 例发生不良妊娠结局。其中 21-三体综合征 22 例(1.15%),18-三体综合征 13 例(0.68%),联合 B 超等其他检查,还有 116 例孕妇发生不良妊娠结局。24 136 例低风险孕妇中,有 526 例孕妇发生不良妊娠结局。高风险孕妇的不良妊娠结局发生率明显高于低风险孕妇($P < 0.05$),见表 3。

表 3 高低筛查风险孕妇妊娠结局对比			
项目	n	不良妊娠结局(n)	发生率(%)
筛查高风险孕妇	2 022	151	7.47
筛查低风险孕妇	24 136	526	2.18
χ^2			594.718
P			0.000

2.4 高低年龄孕妇筛查高风险率对比 高龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 28.28%,18-三体综合征阳性筛查率为 3.18%;低龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 6.36%,18-三体综合征阳性筛查率为 0.48%。高龄组孕妇筛查高风险率明显高于低龄组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 高低年龄孕妇筛查高风险率对比					
组别	n	21-三体综合征		18-三体综合征	
		阳性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阳性率(%)
高龄组	944	267	28.28	30	3.18
低龄组	25 214	1 603	6.36	122	0.48
χ^2		659.047		114.322	
P		0.000		0.000	

2.5 不同年龄孕妇 21、18-三体综合征发生率对比 高龄组孕妇经羊水穿刺检查,21-三体综合征 4 例,18-三体综合征 3 例;低龄组 21-三体综合征 18 例,18-三体综合征 10 例。高龄组孕妇 21-三体综合征和 18 三体综合征发生率明显高于低龄组($P < 0.05$),见表 5。

表 5 不同年龄孕妇 21-三体综合征和 18-三体综合征发生率对比					
组别	n	21-三体综合征		18-三体综合征	
		阳性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阳性率(%)
高龄组	72	4	5.56	3	4.17
低龄组	1 849	18	0.97	10	0.54
χ^2		9.123		8.697	
P		0.003		0.003	

3 讨 论

随着我国二胎政策的开放,新生儿出生率正逐渐升高,18、21-三体综合征等患儿的出生率也呈升高趋势^[10],因此,采取有效且科学的产前筛查和诊断对降低缺陷儿出生率,提高我国人口素质具有重要的意

义。血清学三联筛查为无创型检查,且其操作简单,具有经济优势,能有效筛查胎儿染色体异常。对筛查后高风险孕妇进一步行羊水穿刺检查,通过培养羊水细胞检查,可以观察胎儿是否患有染色体疾病^[11-12],血清学三联筛查联合羊水穿刺已成为 18、21-三体综合征等染色体疾病产前诊断的主要技术手段之一^[13]。

本研究采用血清学三联筛查对孕中期孕妇进行科学的产前筛查,对筛查高风险孕妇进一步行羊水穿刺,检查胎儿是否患有染色体疾病。通过血清学三联筛查结果发现,26 158 例孕妇中,18-三体综合征和 21-三体综合征的筛查阳性率分别为 0.58% 和 7.15%,总阳性率为 7.73%。1 921 例孕妇进一步接受羊水穿刺做胎儿染色体检查,其中 21-三体综合征 22 例(1.15%),18-三体综合征 13 例(0.68%)。另外,高风险孕妇不良妊娠结局发生率明显高于低风险孕妇($P<0.05$)。庞春玉等^[14]对 5 922 例孕中期孕妇进行血清学三联筛查,结果显示,筛查高风险孕妇 473 例,其中 21-三体综合征高风险 416 例(7.02%),18-三体综合征高风险 5 例(0.08%),高风险筛查组妊娠异常率明显高于低风险筛查组($P<0.05$),本研究 21-三体综合征高风险率(7.15%)结果与其相近,18-三体综合征高风险率(0.58%)结果明显高于其研究结果。说明血清学三联筛查对 18、21-三体综合征能有效评估孕妇怀有染色体缺陷胎儿的风险性,对高风险孕妇进一步行羊水穿刺检查,观察胎儿是否存在染色体异常,对妊娠结局具有一定的指导意义,从而降低缺陷胎儿出生率。随着孕妇年龄的增长,子宫和卵子均不断老化,更容易造成胎儿染色体异常^[15]。因此,本研究还探索了年龄与胎儿染色体异常之间的关系,研究发现,高龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 28.28%,18-三体综合征阳性筛查率为 3.18%;低龄组孕妇 21-三体综合征阳性筛查率为 6.36%,18-三体综合征阳性筛查率为 0.48%。高龄组孕妇筛查高风险率明显高于低龄组($P<0.05$),该结果与朱翔等^[9]报道相似。由此可见,血清学三联筛查对预防高龄孕妇发生不良妊娠结局具有积极的意义。

综上所述,血清学三联筛查联合羊水穿刺行胎儿染色体检查对 18、21-三体综合征的预防具有较高的应用价值,对不良妊娠结局具有一定的指导,对预防缺陷新生儿具有重要的意义,能提高健康新生儿出生率,提高我国人口综合素质。

参考文献

- [1] 胡祝明,刘祥印,陈爽,等. 15 486 例孕中期筛查孕妇妊娠结局随访结果分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(3):361-364.
- [2] 王铮,黄国香,杨柳,等. 孕中期血清学产前筛查的临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(12):1545-1546.
- [3] 郭劲霞,曾凡胜,邹自征,等. 母血游离 DNA,甲胎蛋白和人绒毛膜促性腺激素联合检测在 21-三体综合征产前筛查中的应用[J]. 中国妇幼保健,2017,32(18):4462-4464.
- [4] 傅婉玉. 孕中期血清学筛查在产前诊断和妊娠结局预测中的应用分析[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(4):107-109.
- [5] 赵婧,梁少霞,李红艳,等. 中孕期血清三联筛查对唐氏综合征假阴性病例的鉴别效果分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(17):2202-2203.
- [6] 郑文吉,范琦慧,陈志央,等. 中孕期血清三联筛查唐氏综合征假阴性病例分析[J]. 浙江预防医学,2015,27(11):1154-1156.
- [7] 黄岭,姜涛,刘彩霞. 羊水穿刺胎儿 6 632 例染色体检查的指征分析[J]. 广东医学,2013,34(10):1589-1591.
- [8] 刘梅梅,王福玲. 妊娠中期产前筛查及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(36):6547-6550.
- [9] 朱翔,许芳,王玉萍,等. 8 606 例中孕期妇女血清学三联筛查及产前诊断结果分析[J]. 皖南医学院学报,2016,35(6):568-571.
- [10] 张云,张璟璐. 超声筛查联合血清生化指标检测在产前 21-三体和 18-三体综合征诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健,2017,32(5):1007-1009.
- [11] 哈迎春,别荔,魏新亭,等. 9 600 例妊娠中期唐氏综合征产前筛查结果分析[J]. 宁夏医科大学学报,2015,37(11):1342-1344.
- [12] 金克勤,吴远桥,蒋群芳,等. 2 0232 例孕中期唐氏征三联筛查及部分产前诊断结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(7):30-31.
- [13] 张峰,虞斌,黄瑞萍,等. 常州地区 63 739 例孕妇血清孕产前筛查与诊断结果分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(8):1720-1723.
- [14] 庞春玉,吴学礼. 妊娠中期孕妇血清三联生化标志物在出生缺陷筛查中的应用价值[J]. 海南医学,2016,27(20):3307-3309.
- [15] 刘璐. 血清学三联指标检测在高龄孕妇产前筛查中的应用[J]. 中国医科大学学报,2016,45(1):85-86.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-02-28)