

唐氏综合征产前筛查的研究

周淑贤 综述,郭柳薇 审校(广西医科大学第七附属医院检验科,广西梧州 543001)

【关键词】 唐氏综合征; 产前检查; 甲胎蛋白; 绒毛膜促性腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.20.041 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)20-2508-02

唐氏综合征(DS)又称 21-三体综合征或先天愚型,是人类最常见的染色体异常畸变综合征。它是由于各种因素影响导致母亲生殖细胞在成数分裂时不分离,第 21 号染色体由二体变异成三体所致。国内外报道其发病率为 1/600~1/800^[1]。其主要表现为严重的智力低下,有着特殊面容,并伴有各种先天畸形。唐氏患儿的存活率极高,但因严重智力障碍,生活自理能力差,给社会、家庭带来极大的精神和经济负担。国家计生委资料统计表明,我国每年约有 26 000 个唐氏患儿出生^[2]。因此,目前惟一有效可行的措施是进行 DS 产前筛查,早期发现,早期诊断。采用孕妇血清标志物进行唐氏综合征胎儿的筛查是一种无创伤性的检查方法,只需抽取孕妇少量的静脉血即可检测,易于被大多数孕妇所接受,是目前进行 DS 产前筛查的有效方法。

1 DS 产前筛查母血清标志物的研究进展

20 世纪 60 年代末,人们认识到 DS 患儿的出生率与母亲妊娠年龄呈正相关。于 70 年代开始,妊娠年龄大于或等于 35 岁便成为辨认 DS 高危的指标。然而,单以年龄作为筛查 DS 的指标并不理想,仅能发现大约 30% 的 DS 患儿,大多数(70%)的 DS 患儿发生在年龄小于 35 岁的孕妇中^[3]。20 世纪 80 年代以来,有科学家发现在孕妇怀有 DS 胎儿时,母体血清甲胎蛋白(AFP)水平比正常妊娠低,其血清 AFP 水平为正常孕妇的 70%^[4]。同时,有文献报道,绒毛膜促性腺激素(hCG)水平升高^[5]和游离雌三醇(uE3)降低^[6]与胎儿 DS 有关。而单独使用一种血清标志物筛查 DS 的阳性率较低,若采用多项血清标志物可提高检出率,降低假阳性率。

2 孕妇血清标志物常用筛查项目

2.1 甲胎蛋白 AFP 是胚胎早期的主要蛋白质,来源于胎儿肝脏和卵黄囊。胎儿血中的 AFP 经羊水通过胎盘屏障渗入母血。孕妇血清中的 AFP 在早、孕中期逐渐增加,大约在 28~32 周时母血中 AFP 达到最高峰,以后逐渐下降。正是由于胎儿产生大量的 AFP 而只有少量的 AFP 可以进入母体,因此 AFP 可以作为某些胎儿缺陷的指标。在孕妇怀有 DS 胎儿时,母体血清 AFP 水平比正常妊娠低,这可能是因为 DS 患儿肝脏发育不全致 AFP 合成减少。

2.2 绒毛膜促性腺激素 hCG 是由 2 个非共价亚单位(α 亚单位和 β 亚单位)组成的一种糖蛋白, α 亚单位为垂体前叶激素所共有, β 亚单位是 hCG 所特有的,完整的 hCG 是由胎盘绒毛膜的合体滋养层产生。在妊娠前 8 周 hCG 水平迅速增高以维持妊娠,大约 8 周后,hCG 逐渐下降,在 18~20 周时逐渐下降到稳定水平。当孕妇怀有 DS 胎儿时母体血清 hCG 升高,中孕期时约为正常的 2 倍^[7]。这是因为 DS 患儿胎儿时期胎盘发育迟缓所致。

2.3 游离雌三醇 uE3 属于类固醇激素,是由胎儿肾上腺和肝脏供给。它以游离形式由胎盘直接分泌到母体血液循环,而

后在母体肝脏中迅速地以硫酸盐和葡萄糖苷酸雌三醇的形式代谢。整个妊娠期母体血清中 uE3 水平随着孕周的增长而增加。但当母体血清 uE3 水平降低时,提示 DS 患儿发病危险大大增加,这是因为 DS 患儿肾上腺皮质发育不良导致 uE3 前体-硫酸脱氢表雄酮合成减少,从而造成 uE3 合成随之减少。但有关这一标记物的使用价值,目前尚有不少争议。

2.4 妊娠相关蛋白 A(PAPP-A) PAPP-A 是胎盘合体滋养层分泌的大分子糖蛋白。它是惟一的母血中浓度最高,羊水中次之,胎血中不会有的妊娠蛋白。在早早孕阶段,母血中即可测到。在正常妊娠过程中随着妊娠进展母体 PAPP-A 水平持续升高,到妊娠足月时达到高峰。于孕 6 周时即可在孕妇血清中测出。在早期妊娠时 DS 胎儿的母血中 PAPP-A 含量显著低于健康孕妇^[8]。这是因为 DS 胎儿所有器官包括胎盘均发育不全,胎盘合体滋养层功能下降,合成 PAPP-A 减少。但在孕 14 周后与正常妊娠没有差异^[9]。因此 PAPP-A 的检测敏感期限限于孕早期。

3 目前常用的 DS 筛查模式

包括孕早期筛查和孕中期筛查。

3.1 孕早期(7~13 孕周) β -hCG 联合 PAPP-A 检测是妊娠早期筛查的最佳组合,且于妊娠 10 周筛查率最高。Haddow 等^[10]报道结合母亲年龄,应用 β -hCG 联合 PAPP-A 方法于妊娠早期进行胎儿 DS 筛查,阳性检出率可达 63%。

3.2 孕中期(14~21 周) AFP、 β -hCG、uE3 是最先被使用的组合,也是目前世界上应用最为广泛的组合,被称为传统的三联标记组合。DS 阳性检出率为 65%~80%,其中用于高龄孕妇则检出率更高。uE3 作为标记物存在争议,许多实验室已放弃这一指标。

孕中期(14~20 周)AFP 联合 β -hCG 称为二联标记组合,其 DS 阳性检出率为 65%,是目前国内采用较多的一种组合,本院也是采用这一组合进行 DS 产前筛查。

4 DS 产前筛查的影响因素

4.1 孕妇年龄 据报道母亲年龄与 DS 胎儿发生率关系最明显,其发生率随母亲年龄的递增而增。因为 DS 染色体的形成是由于生殖细胞形成时的减数分裂期染色体不分离的结果。但在实际工作中小于 35 岁的孕妇占生育总数的绝大多数^[11],并且有 80% 的 DS 患儿发生在低年龄产妇中。因此在进行 DS 产前筛查时,必须对各年龄段孕妇进行筛查。

4.2 胎龄 出现假阳性最常见的原因是胎龄的估算错误。根据综合分析孕妇 AFP、hCG、uE3 水平都由胎儿年龄决定的,并且与胎儿 DS 发生率相关。如果胎龄估算错误,会明显影响 DS 的发生率。通常用孕妇末次月经计算胎龄的方法误差较大,建议在妊娠 8~14 周用 B 超测量胎儿的头臀径或在妊娠 14 周以上用 B 超测量胎儿双顶径来估算胎龄,排除由此引起的误差。

4.3 特殊因素 孕妇血清筛查应考虑的问题还有:随体质量的增加孕妇血清 AFP、hCG、uE3 下降。胰岛素依赖性糖尿病患者 AFP 水平低于正常值,吸烟者 hCG 低于 20%~30%。目前产前筛查主要应用于单胎妊娠,由于诸多因素影响在双胎中应用有一定困难。如有上述情况,应进行校正,特别是 AFP 中倍数值的校正。

5 小 结

产前筛查是一种无创痛、方便、经济的检查方法,可以减少盲目的侵入性产前诊断,目前已被证实可在孕中期有效地检出 DS 高危患儿。通过对孕妇血清标志物的测定及超声筛查,结合孕妇年龄、家族史、生育史及超声核实胎龄,对筛查出的高危孕妇再进行羊水染色体分析确诊,并及时终止妊娠,既减轻孕妇家庭负担,也减少了 DS 患儿的出生,为提高人口素质起到了重要的作用。

总之,在知情同意的原则下,提高孕妇对产前筛查的认识,自觉自愿检查,达到优生、提高人口素质的目的。

参考文献

[1] 李璞.医学遗传[M].2 版.重庆:重庆大学出版社,2006:171.
[2] 周林峰.唐氏综合征产前筛查与诊断的研究[J].中国妇幼保健,2005,14(20):1728-1729.
[3] 李辉,王德智.唐氏综合征产前筛查的进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(1):8-10.

[4] 李军红.唐氏综合征的产前诊断进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(18):2241-2242.
[5] Bogart MH ,Pandian MR,Jones OW. Abnormal mternal serum human choronic gohadotropin level in pregnancies with fetal chromosome abnormalities[J]. Prenst Diagn, 1987,7(9):623-630.
[6] Canick JA,Knight GJ,Palomaki GE,et al. Low second trimester maternal serum estriol in drown syndrome pregnenices[J]. Am J Hum Genet,1987,41:269.
[7] 俞菁,李雪华,龚波. 妊娠血清标志物筛查唐氏综合征的研究进展[J]. 中国医药导刊,2009,11(4):651-653.
[8] 尹向东. 21-三体综合征产前筛查新进展[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2003,24(6):349-350.
[9] 卓乐雯,廖灿. 唐氏综合征产前筛查研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(7):414-416.
[10] Haddow JE, Palomaki GE,Knight GJ,et al. Screening of maternal serum for fetal Down’s syndrome in the first teimester[J]. N Engl J Med,1998,338(14):955-961.
[11] 郑辉. 唐氏综合征孕中期母血筛查及羊水诊断[J]. 中国热带医学,2007,7(1):91-92.
[12] 刘伟芬. 唐氏综合征(DS)产前筛查的研究[J]. 吉林医学,2008,29(5):419-420.

(收稿日期:2011-05-26)

荧光原位杂交技术在产前诊断中的临床应用

韦家伟 综述, 梁 昕 审校 (广西壮族自治区柳州市妇幼保健院检验科 545001)

【关键词】 荧光原位杂交技术; 羊水; 产前诊断
DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 20. 042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)20-2509-03

荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization,FISH)技术是 20 世纪 80 年代在细胞遗传学、分子遗传学基础上发展起来的一种新技术,采用荧光标记的 DNA 序列作为探针,利用探针与被检测样本中 DNA 的互补,在探针与样本 DNA 杂交后,荧光显微镜下观察杂交信号,从而检测标本中的染色体或基因异常。FISH 技术为一种快速、灵敏的检测方法,克服了传统的细胞遗传学诊断取材时间有限、培养耗时长、结果取决于中期裂相的多少、分散的好坏、显带是否适中等不足,只需根据杂交位点的数目即可迅速确定染色体的数目,结果更客观、准确、可靠。可以在获取标本后 24~48 h 出结果,对于及时实施临床决策以及缓解孕妇等待结果时的焦虑情绪有重要的作用,在临床的应用日益广泛。

1 FISH 技术

FISH 技术是利用染色体特殊区域特异性 DNA 或中期染色体 DNA 进行杂交,用荧光作为检测系统进行检测的一种原位杂交方法,以其简便、快速、敏感等优点,广泛用于染色体数目与结构畸变甚至基因水平畸变的诊断^[1]。其原理是:将荧光标记的核酸分子在变性后与已变性的靶核酸在退火温度下复性,而后通过荧光显微镜观察荧光信号,在维持原位的前提下对靶核酸进行分析,检测染色体数目和结构异常。其基本操作步骤可概括为制备染色体、标记探针、将探针与实验材料靶序列杂交以及检测杂交结果。FISH 技术检测快速,克服了传统

的细胞遗传诊断取材时间有限、培养耗时长、结果取决于中期裂相的多少、分散的好坏、显带是否适中等不足。可以在 24~48 h 内出结果,在观察结果的时候仅需进行细胞计数、辨认杂交信号的有无与多少,具有操作简便,灵敏性、特异性强等优点^[2],有利于快速准确地做出诊断。此外,还能分析一部分显带染色体技术不易分辨的异常,如某些倒位、微小缺失、额外的微小标记染色体、复杂畸变等。FISH 技术的独特探针,可有针对性、特异地检测出染色体结构的异常。Lissauer 等^[3]应用 FISH 技术检测出 del(1)(p36),能够明确诊断出染色体的缺失。新近应用 FISH 技术对 dup(1)(q41q44)的检测更说明 FISH 技术在对重复片段的检测中具有重要的作用^[4]。目前学者们通过 FISH 技术检测出多种染色体结构异常,如 X 染色体 q22.1 末端缺失^[5]、新生儿先天性心脏病最常见的遗传性原因 22q11.2 缺失所致的 DiGeorge 综合征^[6],以及 8p;21q 易位^[7]等。在检测微小缺失、重排等染色体结构异常方面,是传统细胞学分析无法取代的^[8]。

2 FISH 在染色体产前诊断中的应用

染色体病对人类的危害越来越重,目前已报道的染色数目和结构异常 500 种以上^[9],随着分子生物学等技术不断发展,将会发现更多的染色体异常。对于染色体异常诊断,传统的细胞遗传学方法往往采用细胞培养与染色 G 显带法,该方法所得结果的可靠性取决于染色体的分散,收获的中期分裂相的数