

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.007

产前筛查和诊断多技术优化整合在胎儿出生缺陷中的对比研究*

马海霞¹,李 春²,宋 娟²,李 莉^{3△}

1. 上海市长宁区妇幼保健院检验科,上海 200051;2. 银川市妇幼保健院检验科,宁夏银川 750001;
3. 银川市妇幼保健院产科,宁夏银川 750001

摘 要:目的 对比研究孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式在预防胎儿出生缺陷中的应用。
方法 选取银川市妇幼保健院产前诊断中心门诊就诊的孕妇,针对不同的具体临床情境,优化和有效整合多种产前筛查和诊断检测方法,包括产前超声检查、无创产前检测、血清学筛查、染色体核型分析、染色体微阵列技术等,制订针对不同孕妇的个体化产前筛查和诊断模式。**结果** 选取 6 845 例孕妇为优化整合组,检出异常 361 例,异常检出率为 5.27%,出生缺陷胎儿 23 例,出生缺陷发生率 0.34%。选取 6 413 例孕妇为未优化整合组,检出异常 241 例,异常检出率为 3.76%,出生缺陷胎儿 46 例,出生缺陷发生率 0.72%。优化整合组与非优化整合组异常检出率和出生缺陷发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式能显著减少出生缺陷的发生。

关键词: 产前筛查; 产前诊断; 优化整合; 出生缺陷

中图分类号:R446.8 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2022)15-2042-04

Comparative study on optimization and integration of prenatal screening and diagnosis in fetal birth defects*

MA Haixia¹, LI Chun², SONG Juan², LI Li^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Changning Maternal and Child Health Hospital, Shanghai 200051, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yinchuan Maternal and Child Health Hospital, Ningxia, Yinchuan 750001, China; 3. Department of Obstetrics, Yinchuan Maternal and Child Health Hospital, Ningxia, Yinchuan 750001, China

Abstract: **Objective** To compare and study the application of multi technology optimization and integration mode of prenatal screening and diagnosis during pregnancy in the prevention of fetal birth defects. **Methods** Pregnant women in the outpatient clinic of the prenatal diagnosis center of Yinchuan Maternal and Child Health Hospital was selected. According to different specific clinical situations, a variety of prenatal screening and diagnostic testing methods were optimized and effectively integrated, including prenatal ultrasound, noninvasive prenatal testing, serological screening, chromosome karyotype analysis and chromosome microarray technology, in order to formulate individualized prenatal screening and diagnostic models for different pregnant women. **Results** In this study, 6 845 pregnant women were selected as the optimized integration group, 361 cases were detected abnormal, the abnormal detection rate was 5.27%, 23 cases were born with defects, and the incidence of birth defects was 0.34%. A total of 6 413 pregnant women were selected as the non optimized integration group, 241 cases were detected abnormal, the abnormal detection rate was 3.76%, 46 cases were born with defects, and the incidence of birth defects was 0.72%. There were statistically significant differences in the abnormal detection rate and the incidence of birth defects between the optimized integration group and the non optimized integration group ($P<0.01$). **Conclusion** The optimization and effective integration of prenatal screening and diagnosis during pregnancy could significantly reduce the incidence of birth defects.

Key words: prenatal screening; prenatal diagnosis; optimization and integration; birth defect

随着医疗技术的发展,人们对优生优育越来越重视。我国是人口大国,也是出生缺陷和残疾高发国家^[1-2]。2018 年《关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知》^[1]中指出,我国每年出生缺陷胎儿高达 90

* 基金项目:宁夏回族自治区自然科学基金项目(NZ16226)。
作者简介:马海霞,女,副主任医师,主要从事产前诊断实验室工作。 △ 通信作者, E-mail: lilylee1108@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220722.1906.014.html\(2022-07-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220722.1906.014.html(2022-07-25))

万人,占全年出生人口的 5.6%,出生缺陷已成为影响国民素质的重大公共卫生问题。因此,实施出生缺陷临床产前筛查和诊断存在必要性,其能够使胎儿畸形尽早诊断出来,进而及时干预,减少出生缺陷的发生,提升人口素质^[3-4]。本文通过优化和有效整合多种产前筛查和诊断检测方法,对比研究孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式在预防胎儿出生缺陷中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在银川市妇幼保健院(以下简称本院)产前诊断中心门诊就诊的孕妇,结合具体临床情境及本院现有开展技术的实际情况,优化和有效整合多种产前筛查和诊断技术,包括产前超声检查、无创产前检测(NIPT)、血清学筛查、染色体核型分析、染色体微阵列技术等,制订针对不同孕妇的个体化产前筛查和诊断模式,把就诊孕妇分为优化整合组和未优化整合组。所有纳入者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准通过。

1.2 分组标准 优化整合组:就诊适龄孕妇一般在孕 11~13⁺₆ 周行胎儿颈部透明带厚度(NT)检测,NT≥3.0 mm 孕妇建议选择介入性产前诊断;NT 检测(NT<3.0 mm)联合孕早中期血清学筛查,评估结果为高风险的孕妇建议选择介入性产前诊断;评估结果为临界风险的孕妇建议选择 NIPT,而 NIPT 高风险孕妇建议选择介入性产前诊断;血清学筛查低风险及 NIPT 低风险孕妇建议中晚期定期产检及随访。高龄、不良孕产史、夫妇一方染色体异常、超声软指标异常的孕妇结合具体临床情境及本院现有开展技术的实际情况可选择介入性产前诊断。所有孕妇均于孕 22~24 周进行Ⅲ级超声检查。本研究中选取按以上流程进行规范系统产检的就诊孕妇 6 845 例为优化整合组。

未优化整合组:就诊孕妇未进行规范系统产检而在基层医院随机产检;或在不具备产前诊断资质的医疗机构只做Ⅰ级超声检查,未做 NT 检测或孕早期血清学筛查;医生未充分告知以及个人原因错失检查时机;而孕中期来本院只进行孕中期血清学筛查或介入性产前诊断或Ⅲ级超声检查等。本研究中选取只进行孕中期血清学筛查或羊水染色体核型分析或Ⅲ级超声检查就诊孕妇 6 413 例为未优化整合组。

1.2 方法

1.2.1 孕期超声检查 胎儿结构异常的超声筛查规范采用国际妇产科超声学会(ISUOG)和英国胎儿医学基金会(FMF)建议使用的孕早期胎儿解剖结构检查横切法及软指标项目的扫查,包括孕早期 NT 检测及孕中期Ⅲ级超声检查^[5-6]。

1.2.2 孕早中期血清学筛查 抽取孕妇空腹状态下外周静脉血 5 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 6

min,取血清,置于-20℃环境下保存备用。采用铂金埃尔默公司生产的全自动时间分辨免疫分析系统进行产前血清学筛查,严格按照标准化检测操作程序执行检测步骤。筛查方法及判断标准在 Lifecycle 软件中输入妊娠患者年龄、体质量、孕周等临床资料信息,计算血清甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)及人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)等的中位数值(MoM 值)^[7]。经 B 超测定胎头双顶径评估孕龄后结合孕妇的年龄及体质量,通过评估软件计算出 21-三体综合征、18-三体综合征、开放性神经管缺陷的“危险系数”。

1.2.3 NIPT 采集孕妇静脉血 10 mL,离心分离血浆,提取血浆游离 DNA、构建文库、文库定量、高通量测序机测序及数据分析,计算出 13、18、21 3 条染色体和其他染色体 Z 值。利用 Z 值进行生物学信息分析来评估标本 13-三体综合征、18-三体综合征、21-三体综合征及性染色体异常是否为高风险。

1.2.4 染色体核型分析 严格无菌操作 B 超定位经腹壁行羊膜腔穿刺术,分装于两支 15 mL 离心管中,800 r/min 离心 10 min 后,留取 1.0~1.5 mL 沉淀,加 5 mL 培养基混匀后,分别接种于两瓶 25 cm² 的羊水培养瓶,培养 7 d 后换液,当贴壁细胞生长旺盛可见大量克隆时,加入浓度为 10 μg/mL 的秋水仙素 60 μL,作用 3.5~4.0 h 后收获细胞进行核型分析,必要时可进行传代培养收获细胞。核型分析按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准进行分析诊断。

1.2.5 染色体微阵列(CMA)技术 送 10 mL 羊水转运至北京贝康医学检验所,采用美国 Thermo 公司的 Cytoscan 750K 芯片扫描,检测流程包括消化、连接、聚合酶链式反应(PCR)产物纯化、片段化处理,以及标记、探针杂交、洗染扫描等过程。芯片检测信息的分析和判读使用 Chromosome Analysis Suite (ChAS)2.1 软件,同时结合目前国际上常用的基因组与表型公共数据库[加州大学圣克鲁兹分校基因组浏览器数据库(UCSC Genome Browser, <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>)、临床基因组数据库(ClinGene, <http://www.clinicalgenome.org>)、基于 Ensembl 资源建立的人类染色体不平衡和表型数据库(DECIPHER, <https://decipher.sanger.ac.uk>)、基因组变异数据库(DGV, <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <http://www.omim.org>)和公共医学数据库(PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)]进行检索和判读。

1.3 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 优化整合组与未优化整合组异常检出率比较
优化整合组异常检出率高于非优化整合组($\chi^2=17.554, P<0.05$)。见表 1。

表 1 优化整合组与未优化整合组异常检出率比较			
组别	<i>n</i>	异常检出(<i>n</i>)	异常检出率(%)
优化整合组	6 845	361	5.27
未优化整合组	6 413	241	3.76

2.2 优化整合组与未优化整合组出生缺陷发生率比较
优化整合组出生缺陷发生率低于非优化整合组($\chi^2=9.297, P<0.05$)。见表 2。

表 2 优化整合组与未优化整合组出生缺陷发生率比较			
组别	<i>n</i>	出生缺陷胎儿(<i>n</i>)	出生缺陷发生率(%)
优化整合组	6 845	23	0.34
未优化整合组	6 413	46	0.72

2.3 优化整合组和未优化整合组出生缺陷胎儿类型和例数比较
优化整合组中,行 NT 评估 5 513 例,

NT ≥ 3 mm 113 例,行孕早中期血清学筛查 5 400 例,行 NIPT 2 194 例,经产前诊断确诊阳性 9 例,其中 21-三体综合征 8 例,性染色体异常 1 例,异常检出率为 0.41%。羊水染色体核型分析 937 例,非整倍体及嵌合体 and 性染色体异常 39 例,异常检出率为 4.16%;CMA 检测 59 例,异常 12 例,异常检出率 20.34%;Ⅲ级超声检查 6 845 例,异常 310 例,异常检出率 4.53%(神经系统畸形 40 例、胎儿颜面畸形 22 例、消化系统畸形 17 例、胎儿心脏异常 66 例、胎儿胸腔异常 10 例、胎儿腹裂畸形 3 例、泌尿系统异常 26 例、胎儿肿瘤 10 例、非免疫性水肿 23 例、胎儿附属物 13 例、肌肉骨骼及肢体异常 30 例、多发畸形 50 例。

未优化整合组中,行孕中期血清学筛查 5 203 例;羊水染色体核型分析 659 例,非整倍体及嵌合体 and 性染色体异常 25 例,异常检出率为 3.79%;Ⅲ级超声检查 762 例,异常 216 例,异常检出率为 28.35%。优化整合组和未优化整合组出生缺陷胎儿的类型及例数见表 3。

表 3 优化整合组和未优化整合组出生缺陷胎儿类型和例数比较(<i>n</i>)															
组别	<i>n</i>	多指和并指	马蹄内翻足	外耳道畸形	唇腭裂	隐性脊柱裂	心脏异常	猫叫综合征	鸟面综合征	21-三体综合征	微缺失微重复综合征	脑积水	肢体短缺	新生儿巨结肠	合计
优化整合组	6 845	3	2	2	6	1	7	1	1	0	0	0	0	0	23
未优化整合组	6 413	6	3	2	10	3	11	0	0	4	2	2	2	1	46

3 讨 论

孕早期筛查包括超声测定 NT,NT 是胎儿颈后皮肤至皮下软组织之间无回声的最大厚度,一般在孕 11~13⁺₆ 周进行筛查。NT 正常值应小于 3 mm,有的医院选取以小于 2.5 mm 为界限。孕早期筛查还包括母体血清学筛查,以及胎龄(以胎儿顶臀长计量)联合妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)、总或游离 β -hCG 等血清学指标的测定。孕早期筛查结果呈高风险的孕妇,可行绒毛膜穿刺术进行产前诊断。孕早期筛查的开展不但可以将异常检出的孕周提前,还可以获得更好的筛查检出效率,在 5%假阳性率的水平下,孕早期筛查异常检出率可达到 85%左右^[8]。但由于本院绒毛膜穿刺术还未开展,因此 NT 检测联合孕早期血清学筛查高风险的孕妇行羊水穿刺进行产前诊断或者转诊到其他产前诊断中心。孕中期血清学筛查通过测定孕 15~20 周母亲血清中 AFP、uE3 及 β -hCG 水平,经超声测定胎头双顶径评估孕龄后结合孕妇的年龄和体质量计算出“危险系数”。而单纯的孕中期血清学筛查存在筛查效率较低、异常检出孕周较晚的问题^[9]。本研究中未优化整合组部分病例即是行单纯的孕中期血清学筛查而导致出生缺陷胎儿的漏筛。NIPT 是在孕 12 周后抽取孕妇静脉血,对血浆中游离 DNA 片段(包含胎儿游离 DNA 片段)进行

高通量测序,并将测序结果进行生物信息分析,从中得到胎儿的遗传信息,从而准确检测 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征等。对于胎儿 21-三体综合征和 18-三体综合征来说,异常检出率大于 98%,假阳性率在 5%以下;当假阳性率在 5%以下时,对 13-三体综合征的异常检出率也达 90%以上^[10]。虽然该方法对于胎儿常见染色体异常的风险提示较准确,但仍然存在假阳性和假阴性的可能,因此临床应用定位应为产前筛查而非产前诊断。本研究中优化整合组中行 NIPT 2 194 例,经染色体核型分析产前诊断异常检出 9 例,其中 21-三体综合征 8 例,性染色体异常 1 例,提示 NIPT 对于非整倍体异常筛查效能及异常检出率均尚可。以上检测技术属于产前筛查技术,多技术优化整合应用可以提高出生缺陷检出率,但是不能代替产前诊断技术。

介入性产前诊断技术包括绒毛膜穿刺术、羊膜腔穿刺术和脐血穿刺术,本院仅开展羊膜腔穿刺术。羊膜腔穿刺术抽取羊水细胞培养做染色体核型分析,用以诊断 21-三体综合征、18-三体综合征等重大出生缺陷,其准确性高,技术成熟稳定,是染色体病产前诊断的“金标准”,羊水染色体核型分析在制片所能达到的显带分辨率(如 G 带 500 条带范围内)对染色体异常的诊断是全息性的,除能够检测染色体非整倍体外还

能够检测染色体结构改变。本研究优化整合组中行羊水染色体核型分析 937 例,非整倍体及嵌合体和性染色体异常 39 例,异常检出率为 4.16%,而未优化整合组行羊水染色体核型分析 659 例,非整倍体及嵌合体和性染色体异常 25 例,异常检出率为 3.79%,异常检出率低于优化整合组,提示孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式能提高出生缺陷胎儿的检出率。而 CMA 技术是以微阵列技术为基础的基因组拷贝数分析技术,主要包括微阵列比较基因组杂交(aCGH)和单核苷酸多态性技术(SNP)的微阵列。CMA 技术具有高灵敏度和高特异度的优势,其能够提供大量有临床价值的信息,大大提高了遗传异常疾病的检出率。染色体异常包括染色体数目异常和染色体结构异常,临床上常见的染色体疾病包括 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、Turner 综合征、克氏综合征、超雌综合征、超雄综合征等^[11]。而 CMA 技术可稳定检出<10 Mb 的小片段拷贝数变异,是羊水染色体核型分析的有效补充,有助于检出有染色体疾病的胎儿,在明确异常来源的前提下既可以避免出生缺陷的发生,也可以进行再发风险的评估,以便指导生育。本研究优化整合组中 CMA 技术检测 59 例,异常 12 例,异常检出率 20.33%,有效预防了出生缺陷的发生。本研究中优化整合组出生缺陷发生率低于非优化整合组,提示孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式能明显降低出生缺陷的发生率。

本研究中优化整合组异常检出率高于未优化整合组,且出生缺陷发生率低于未优化整合组。由于以往的筛查和诊断策略只是针对不同的研究方法而使其达到最高的阳性率和最低的阴性率,但没有把各种不同的方法有效整合起来,为患者制订最有效、最便捷、最具性价比的产前筛查和诊断方案。本研究在现有能开展的产前筛查和诊断技术的条件下,将产前超声检查、血清学筛查、NIPT、染色体疾病诊断、细胞遗传及分子遗传学检测及遗传咨询在一个平台下有效优化整合,结合具体临床情境制订个体化的最佳诊疗方案,将传统优生医学与基因组学融合,建立更为完善的孕期筛查和诊断的新模式,以实现最大化的临床服务,并能够有效减少出生缺陷的发生。

(上接第 2041 页)

- kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol[J]. Clin Biochem, 1999, 32(1): 77-80.
- [14] ADELI K, HIGGINS V, TRAJCEVSKI K, et al. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(6): 358-413.
- [15] XIA L, CHEN M, LIU M, et al. Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical ana-

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会妇幼保健司. 关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知[EB/OL]. (2018-08-20)[2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/201812/9644ce7d265342779099d54b6962a4e0.shtml>.
- [2] Department of Maternal and Child Health, National Health and Family Planning Commission. Notice on printing and distributing the national comprehensive prevention and control program of birth defects[EB/OL]. (2018-08-20)[2021-10-15]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/201812/9644ce7d265342779099d54b6962a4e0.shtml>.
- [3] 刘永红, 秦艳, 磨静佳, 等. 南宁市出生缺陷的发生率、流行病学特征及影响因素[J]. 广西医学, 2019, 41(12): 1536-1540.
- [4] 陈伯琳, 关莉. 新生儿出生缺陷手术患儿以家庭为中心的护理模式效果分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3): 256-258.
- [5] 黄国英. 我国开展新生儿先天性心脏病筛查的重要性[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 241-243.
- [6] 提运幸, 付芬, 王元祥, 等. Norwood I 期治疗复杂型先天性心脏病的围术期管理体会[J]. 广东医学, 2019, 40(S1): 249-250.
- [7] 李颖, 徐宏燕, 宋雨亭, 等. 北京市 2010 至 2015 年产前超声筛查机构运营情况分析[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(2): 188-193.
- [8] BINDRA R, HEATH V, NIEOLAIDES K H. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks[J]. Clin Obstet Gynecol, 2002, 45(3): 661-670.
- [9] 姜淑芳, 付玉荣, 马莹, 等. 早中孕期血清学筛查唐氏综合征策略比较[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(4): 313-316.
- [10] TAYLOR-PHILLIPS S, FREEMAN K, GEPPERT J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2016, 6(1): e010002.
- [11] 周月云, 张庆娥, 董晶晶, 等. 880 例不同产前诊断指征孕妇羊水穿刺胎儿染色体核型的对比分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 33-37.

(收稿日期: 2021-12-06 修回日期: 2022-03-10)

lytes in China[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9): e2915.

- [16] GROSSI E, COLOMBO R, CAVUTO S, et al. The RE-ALAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data[J]. Clin Chem, 2005, 51(7): 1232-1240.

(收稿日期: 2021-10-29 修回日期: 2022-03-28)