

围产医学

DOI: 10.11699/cyxb20131017

早孕期联合筛查预测唐氏综合征的效果分析

雷 玲, 张 媛

(重庆市妇幼保健院母婴中心, 重庆 400010)

【摘要】目的:分析 2010 年 3 月–2011 年 12 月我院早孕期联合筛查对唐氏综合征(Down's syndrome, DS)的预测效果。**方法:**收集符合标准的研究对象共计 7 367 例, 回顾性研究这些对象的妊娠结局, 比较颈透明层厚度(nuchal translucency thickness, NT)单独使用及联合筛查预测 DS 的效果。联合筛查风险切割值取 1:300, 对高危对象与低危对象的妊娠结局进行比较; 以 NT $\geq$ 3 mm 为筛查阳性标准, 比较 NT 单独筛查及联合筛查, 在预测效果上是否有差异。**结果:**7 367 例筛查对象中, 联合筛查阳性率为 3.4%(252/7 367), 实际染色体异常发生率为 0.12%(9/252); 高危组与低危组相比, 高危组存在显著的不良妊娠结局高风险(不良妊娠结局 6.0% vs. 1.0%, $P<0.001$, 染色体异常 3.6% vs. 0.1%, $P<0.001$); NT 值作为单独指标时, DS 检出率为 77.8%, 假阳性率为 4.4%, 而联合筛查时, DS 检出率为 88.9%, 假阳性率为 3.3%。**结论:**联合筛查能有效预测染色体异常且联合筛查的预测效果优于 NT 值作为单独指标的效果, 应尽量推荐孕妇进行早孕期联合筛查。

【关键词】唐氏综合征; 早孕期筛查**【中国图书分类法分类号】**R714.55**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-02-24

Performance of first-trimester combined screening in the prediction of fetal Down's syndrome

LEI Ling, ZHANG Yuan

(Maternal and Infant Center, Chongqing Health Center for Women and Children)

【Abstract】Objective: To analyze the performance of first-trimester combined screening in the prediction of fetal Down's syndrome (DS). **Methods:** Totally 7 367 cases met the criteria were collected and their pregnant outcomes were analyzed retrospectively. Prediction of DS when using nuchal translucency thickness (NT) alone was compared with that when using first-trimester combined screening. Risk cutoff value of first-trimester combined screening was set at 1:300 and pregnancy outcomes of high-risk and low-risk objects were compared. Performances of NT and first-trimester combined screening were compared taking NT $\geq$ 3 mm as positive criteria. **Results:** Among the 7 367 cases, positive rate of first-trimester combined screening was 3.4%(252/7 367) and incidence of actual abnormal chromosomes was 0.12%(9/252). High risk group had higher risk of adverse pregnancy outcomes compared with that of low risk group (adverse pregnancy outcomes: 6.0% vs. 1.0%, $P<0.001$; abnormal chromosomes: 3.6% vs. 0.1%, $P<0.001$). When using NT value as the only criterion, detection rate of DS was 77.8% and false positive rate was 4.4%; when using first-trimester combined screening, detection rate of DS was 88.9% and false positive rate was 3.3%. **Conclusions:** First-trimester combined screening can effectively predict abnormal chromosomes and its effect is superior to that of NT alone, therefore, it is recommended for pregnant woman.

【Key words】Down's syndrome; first-trimester screening

唐氏综合征(Down's syndrome, DS)是活产婴儿智力缺陷的最常见遗传原因, 发生率约 1/800^[1]。DS 患者有 1 条多余的 21 号染色体, 该 21 号染色体可以是完整或不完整的, 故又称 21-三体(trisomy 21, T21)。DS 发生率与孕妇年龄间呈强的正相关, 因此往往建议孕妇年龄 $\geq$ 35 岁时, 进行羊膜腔穿刺术做羊水细胞核型分析, 但是, 孕妇年龄单独并不能较

好预测 DS, 仅有 30% 的 DS 可由此检出。另外, 由于羊膜腔穿刺存在 0.5%~1.0% 的流产风险^[2], 因此, 寻求更好的 DS 筛选方法一直是产科研究者们努力的方向。随着超声技术的发展, 研究者们发现胎儿颈透明层厚度(nuchal translucency thickness, NT)与 DS 相关^[3]。随后又发现, 早孕期母体血清妊娠相关蛋白(pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)和游离-人绒毛膜促性腺激素(free- β human chorionic gonadotrophin, β -hCG)也能较好地预测 DS^[4], 这使得在早孕期进行 DS 筛查变得可行。早孕期 DS 联合筛查是将孕妇年龄、胎儿 NT、母体血清 PAPP-A 及

作者介绍: 雷 玲, Email: leiling3@163.com,

研究方向: 产科。

通信作者: 张 媛, Email: rubyzy@126.com,

基金项目: 重庆市卫生局资助项目(编号: 2008-2-256)。

$\text{f}\beta\text{-hCG}$ 综合考虑,利用计算机软件换算为风险值,以此评估胎儿患病风险。在本回顾性研究中,对早孕期联合筛查预测 DS 的效果进行了综合分析,同时还比较了 NT 单独应用与早孕期联合筛查对 DS 预测的效果。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从 2010 年 3 月至 2011 年 12 月间来我院就诊孕妇中选取研究对象,入选条件为超声检查确定为单胎妊娠;具有 11~13⁺6 周 NT 数据或者具有母体血清 $\text{f}\beta\text{-hCG}$ 及 PAPP-A 检测数据及 DS 风险值数据;妊娠结局已知。符合以上条件的对象共计 7 367 例。

1.2 NT 测量

超声检查使用仪器为 GE Voluson 730 pro,探头频率 3.5 Hz。NT 测量按照英国胎儿医学基金会公布的方法进行,具体为:①头臀长介于 45~85 mm;②受检者取仰卧位,如感不适可采用左侧卧位,取胎儿自然屈度状态下的正中矢状切面;③将影像放大至胎儿头部及上胸部占据 75% 的超声显示画面;④分辨胎儿皮肤与羊膜;⑤测量胎儿颈部软组织和皮肤间半透明组织的最大厚度;⑥标尺横线应与颈透明层的界线重叠;⑦测量 3 次,取最大值记录。同时注意观察一些重要的指标如胎心、胎动、颅骨光环、脑中线、脊柱排列、腹前壁、四肢发育、膀胱以及静脉导管等,以除外胎儿结构异常如全前脑、脊柱裂、脐疝及其他发育异常。

1.3 DS 联合筛查

NT 成功测得者,均建议其及时作母血清 $\text{f}\beta\text{-hCG}$ 及 PAPP-A 检测,然后将孕妇年龄、胎儿 NT 值及母体血清 $\text{f}\beta\text{-hCG}$ 、PAPP-A 值输入 DS 风险值计算软件,生成风险值结果。以 1:300 为切割值,对高风险者建议其做羊膜腔穿刺检查以进行胎儿染色体核型分析。对于年龄 ≥ 35 岁的孕妇,仍常规建议进行胎儿染色体核型分析。

1.4 统计分析

采用统计软件 SPSS 15.0 进行统计分析。筛查结果为阳性和阴性间的临床特征统计学差异采用均数比较的独立样本 t 检验,不良妊娠结局及联合筛查与 NT 预测效果比较的统计学差异采用卡方检验, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早孕期联合筛查不同结果与妊娠结局的关系

入选本研究的孕妇共计 7 367 例,按筛查结果将其分为高危组(252 例)和低危组(7 115 例),2 组样本的基本临床特

征及检查情况见表 1。高危组孕妇年龄、NT 值、PAPP-A 及 $\text{f}\beta\text{-hCG}$ 与低危组相比,差异有统计学意义,孕周差异无统计学意义。高危组中同意接受染色体核型分析者 139 例(55.2%),筛查出染色体异常 9 例,未做核型分析的 113 例中有 16 例直接引产,4 例中孕期死胎引产,2 例中孕期心脏多发畸形引产,其余 91 例随访无异常发现;低危组中,接受胎儿染色体核型分析者 103 例(91 例为孕妇年龄大于 35 岁,1 例前胎生育 T21 儿,2 例胎儿双侧多发脉络丛囊肿,1 例双心室强光点),均未筛查出染色体异常,其余孕妇随访结果有 1 例为染色体异常漏诊(表 2)。高危组不良妊娠结局发生率为 6.0%(不包含直接引产者),低危组为 1.0‰,二者间的差异有统计学意义。

表 1 高危组与低危组临床特征 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Clinical features of high-risk and low-risk groups ($\bar{x} \pm s$)

基本临床特征	高危组 ($n=252$)	低危组 ($n=7\ 115$)	t 值	P 值
孕妇年龄(岁)	32.8 ± 6.2	28.3 ± 5.3	13.16	<0.001
孕龄(d)	90.7 ± 5.9	91.3 ± 5.5	1.69	0.080
NT(MoM)	1.63 ± 0.77	0.93 ± 0.37	27.96	<0.001
PAPP-A(MoM)	0.71 ± 0.45	1.34 ± 0.45	21.84	<0.001
$\text{f}\beta\text{-hCG}$ (MoM)	3.42 ± 1.81	2.02 ± 1.43	15.11	<0.001

MoM:中位数倍数

表 2 早孕期联合筛查阳性与阴性组妊娠结局比较

Tab.2 Comparison on pregnant outcomes between negative group and positive group in first-trimester combined screening

不良结局	高危组 ($n=252$)	低危组 ($n=7\ 115$)	P 值
染色体异常	9(3.6%)	1(0.1‰)	<0.001
中孕期死胎	4(1.6%)	1(0.1‰)	<0.001
结构畸形	2(0.8%)	6(0.4‰)	<0.001
合计	15(6.0%)	8(1.0‰)	<0.001

2.2 联合筛查及 NT 单独使用预测 DS 的效果分析

作者比较了 NT 值单独使用时及其作为早孕期一站式 DS(one-step clinic for assessment of risk, OSCAR) 参数之一使用时,二者对同一人群的 DS 预测效果。成功测得 NT 值的孕妇数量共计 7 367 例,其中 $\text{NT} \geq 3$ mm(计为阳性)者 329 例(4.5%),T21 总发生数为 9 例(0.12%),依靠 NT 值可以单独检出的 7 例,检出率为 77.8%,假阳性率为 4.4%。对该 7 367 例进行 OSCAR 风险评估,风险值 $\geq 1:300$ 者 252 例(3.4%),T21 检出数 8 例,实际总发生数 9 例,检出率为 88.9%,假阳性率为 3.3%(表 3)。仅从本组数据看,联合筛查预测 DS 比 NT 单独使用具有更高的检出率($P < 0.05$),更低的假阳性率($P < 0.05$)。

表 3 联合筛查及 NT 预测 DS 的效果分析

Tab.3 Performance of first-trimester combined screening and NT in the prediction of DS

检测方式	样本数(n)	阳性($n, \%$)	T21总发生数(n)	T21检出数(n)	检出率($\%$)	假阳性率($\%$)
NT	7 367	329(4.5%)	9	7	77.8	4.4
OSCAR	7 367	252(3.4%)	9	8	88.9	3.3

3 讨 论

自从羊膜腔穿刺细胞培养方法建立后,羊水细胞核型分析就成为诊断 DS 的金标准,但是,由于羊膜腔穿刺存在一定风险,不宜作为筛查手段,因此,有必要采用一些非侵入性检查对孕妇进行初筛,再对初筛高危孕妇做羊膜腔穿刺确诊。1984 年 Merkatz 等^[5]发现 DS 胎儿的母体血清甲胎蛋白水平是降低的,因而可以作为一个 DS 初筛指标。后来又相继发现,hCG 和游离雌三醇也可以作为 DS 的有效初筛指标^[4],此时,中孕期血清学指标筛查 DS 的检出率可达到 60%(5%假阳性率时)。20 世纪 90 年代早期,Nicolaides 等^[6]和 Ville 等^[7]发现,胎儿 NT 与 DS 有关,同期,研究人员还发现母体血浆 PPAP-A 和 β -hCG 也可用于孕早期筛查 DS,这些发现导致 DS 的筛查可以从孕中期提前到早孕期。提前 DS 筛查时间好处颇多,初筛高危孕妇可进行绒毛膜取样做核型分析,以明确诊断,如果发现有染色体异常,可以在早期结束妊娠,这与在孕中晚期结束妊娠相比,不但更安全,而且对孕妇的心理打击也相对较小。

在本回顾性研究中,DS 发生率为 0.12%,与其他报道接近,但由于本研究中的样本仅为特定时间段在我院就医的方便样本,而非随机样本,故无法用该发生率估计更广范围的 DS 发生率。作者将研究对象按联合筛查结果分为阳性和阴性组,比较了 2 组间不良妊娠结局发生率,发现染色体异常、死胎、结构畸形发生率差异均有统计学意义,这提示早期筛查对于避免不良妊娠结局的确有利,应该尽可能的让孕妇接受早期联合筛查。

作者将 NT 厚度 ≥ 3 mm 作为单独指标,比较了其联合筛查预测 DS 的效果,结果发现,不论检出率还是假阳性率,联合筛查均比 NT 单独使用表现更好。这一点与 Malone 等^[8]的研究结果相符,该研究显示,NT 值单独使用时,DS 检出率为 79%(5%假阳性率水平),而仅采用 PPAP-A+ β -hCG 为指标时,DS 检出率为 70%(5%假阳性率水平),当 NT 值联合 PPAP-A+ β -hCG 时,可将检出率提高到 87%。这些结果说明,联合筛查比单独使用任何一种指标都更有优势。Malone 等^[8]的研究还发现,综合来看,在第 11 周做联合筛查比在更晚些时候(12~13 周)做效果要更好。本研究未对筛查时间进行分类研究,尚无法印证这一结论,如果筛查时间确有影响的话,则有必要建议孕妇在更早期进行检查。

除了已应用于临床的早孕期联合筛查指标外,目前仍有不少其他指标正在研究中,如额上颌角^[9]、

母体血清胎盘生长因子^[10]、胎盘蛋白 13^[11-12]、解整合素样金属蛋白酶 12^[13-14]等,部分研究提示,这些指标与现有指标联合,可能进一步增加筛查的准确性^[15],但最终结论如何尚需更大范围的研究来确定。

参 考 文 献

- [1] Hook E B. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages[J]. *Obstet Gynecol*, 1981, 58(3): 282-285.
- [2] Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 27(1): 1-7.
- [3] Bellini C, Rutigliani M, Boccardo F M, et al. Nuchal translucency and lymphatic system maldevelopment[J]. *J Perinat Med*, 2009, 37(6): 673-676.
- [4] Haddow J E, Palomaki G E, Knight G J, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(9): 588-593.
- [5] Merkatz I R, Nitowsky H M, Macri J N, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(7): 886-894.
- [6] Nicolaides K H, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. *BMJ*, 1992, 304(6831): 867-869.
- [7] Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, et al. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1992, 2(5): 314-316.
- [8] Malone F D, Canick J A, Ball R H, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2001-2011.
- [9] Bilardo C M, Muller M A, Pajkrt E, et al. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 32(1): 5-11.
- [10] Cowans N J, Stamatopoulou A, Tørring N, et al. Early first-trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 37(5): 515-519.
- [11] Akolekar R, Perez Penco J M, Skyfta E, et al. Maternal serum placental protein 13 at eleven to thirteen weeks in chromosomally abnormal pregnancies[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 27(2): 72-77.
- [12] Koster M P, Wortelboer E J, Cuckle H S, et al. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(13): 1237-1241.
- [13] Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, et al. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26(10): 973-979.
- [14] Wortelboer E J, Linskens I H, Koster M P, et al. ADAM 12 as a first-trimester screening marker of trisomy[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(9): 866-869.
- [15] Koster M P, Wortelboer E J, Stoutenbeek P, et al. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(2): 134-139.

(责任编辑:关蕴良)