

高龄孕妇唐氏综合征血清学筛查的价值

张斌 张月萍 张彬 李笑天

(复旦大学附属妇产科医院,上海 200011)

【摘要】 目的 研究高龄孕妇(≥ 35 岁)血清学筛查唐氏综合征的价值,以期减少羊膜腔穿刺的几率,避免医源性流产。**方法** 对在复旦大学附属妇产科医院产检的 10 601 名中期妊娠孕妇进行唐氏综合征的血清学筛查,采用血清学三联指标,即绒毛膜促性腺激素、非结合雌三醇、甲胎蛋白。通过 Beckman 公司的放射免疫仪测定计算上述三项指标的 MoM 值和唐氏综合征的患病风险。以 1/380 为切割值,并随访所有孕妇的妊娠结局。**结果** 从 2007 年 6 月~2009 年 12 月,共有 10 601 名在复旦大学附属妇产科医院产检的适龄孕妇进行唐氏综合征的血清学筛查,高风险孕妇有 899 例,总的阳性率为 8.48%。其中高龄孕妇有 777 例,其高风险例数有 268 例,阳性率为 34.49%,明显高于年龄低于 35 岁的阳性风险率,后者为 6.42%。在随访结果中,共有 9 例唐氏儿,其中 4 例为高龄孕妇所生。这 4 例唐氏综合征的血清学检查结果均为高风险,高龄孕妇的血清学筛查阴性结果中,没有出现唐氏儿。**结论** 对于高龄孕妇,血清学筛查可作为第一线筛查手段,应与孕妇及家属探讨产前筛查的方法及各自利弊,由孕妇及家属决定是否直接接受羊膜腔穿刺。

【关键词】 高龄孕妇;唐氏综合征;血清学筛查

Our Practice: Maternal serum Screening of Down's Syndrome on Advanced Maternal Age

Zhang Bin, Zhang Yue-ping, Zhang Bin, Li Xiao-tian.

(Obstetrics and gynecology hospital of Fudan university, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 Objective We aim at studying the value of maternal serum screening (MSS) of Down's syndrome for women with advanced maternal age (AMA, ≥ 35 years), and try to lessen the rate of amniocentesis. **Methods** 10 601 cases in second trimester of MSS for Down's syndrome have been done in our hospital from June 1st, 2007 to the end of 2009, which used three markers of HCG, uE3, and AFP, by Beckman Coulter, Access Immunoassay system. The cut off point is 1/380, and positive results was considered when MSS below it. All cases were followed to have outcome of pregnancy. **Results** Among the 10601 cases of MSS, 899 cases have positive results, in which 268 positive results belong to 777 cases of AMA. The total positive MSS rate of Down's is 8.48%, and AMA incidence rate is 7.33% with positive MSS rate of 34.49%. The positive MSS rate of Down's in age below 35 years old group (6.42%) is significantly lower than that in the AMA group. However, only four cases in total nine of trisomy 21 are AMA, whose MSS results are all positive. There is no trisomy 21 in AMA group with negative results of MSS. **Conclusion** MSS may be the first line of examination to avoid the birth of trisomy 21 fetus for AMA pregnant women. Because amniocentesis is of invasive, for the safe of fetus and mother, there is no necessary to ask all AMA pregnant women to have amniocentesis and chromosome analysis.

【Key words】 advanced maternal age, Down's syndrome, maternal serum screening

唐氏综合征即 21 三体综合征是产前诊断的主要疾病之一,据报道全世界每年约有 1 000 万唐氏

儿出生。由于唐氏儿对家庭和社会造成严重经济和心理负担,近年来对其进行产前筛查和诊断的研究

方兴未艾^[1]。采用早期妊娠和中期妊娠的母体血清学筛查是发现唐氏儿的有力工具,当筛查结果出现高风险阳性时,即建议进行羊膜腔穿刺,采集羊水进行胎儿细胞的染色体核型分析以明确诊断^[2]。对于高龄孕妇群,即怀孕时年龄 ≥ 35 岁的孕妇,由于患唐氏儿的风险增加,一般建议直接进行羊膜腔穿刺和染色体核型分析。但由于羊膜腔穿刺属有创操作,有流产风险,很多高龄孕妇不愿接受。近年国际上学者提出应改变将高龄孕妇作为羊膜腔穿刺常规的观念^[3,4]。本研究针对高龄孕妇群,旨在研究母体血清学筛查唐氏综合征的价值,以期减少羊膜腔穿刺的几率,避免医源性流产。

1 材料与方法

1.1 研究对象 从2007年6月至2009年12月,经过知情同意,对10 601名在复旦大学附属妇产科医院登记产检的14~20孕周的单胎孕妇进行唐氏综合征的血清学筛查。

1.2 方法 所有孕妇在抽血当天进行超声检查,胎儿双顶径在29~47 mm之间。采集2 ml孕妇静脉血,用Beckman公司的放射免疫系统,用化学发光法测定甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)和非结合雌三醇(uE3),应用Beckman公司下属的上海腾成医学科学技术信息有限公司的风险分析软件,计算各测定指标的MoM值(中位数倍数)和唐氏患病风险率。将唐氏风险切割值定为1/380。当出现高风险时,建议孕妇进行羊膜腔穿刺和胎儿染色体核型分析。随访所有孕妇至分娩。

1.3 统计学处理 采用spss13.0统计分析软件, t 检验和方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

10 601名受检孕妇中,高龄孕妇有777例,占7.3%。高龄孕妇与非高龄孕妇的唐氏血清学筛查风险结果见表1。高风险孕妇共有899例,总的阳性率为8.48%。其中777例高龄孕妇中高风险例数有268例,阳性率为34.49%,明显高于年龄低于35岁的阳性风险率,后者为6.42%。在随访结果中,共有9例唐氏儿(表2),其中4例为高龄孕妇所

生,占44.4%。这4例唐氏综合征的血清学检查结果均为高风险,高龄孕妇的血清学筛查阴性结果中,没有出现唐氏儿。

表1 高龄孕妇与非高龄孕妇的唐氏血清学筛查风险结果

组别	筛查人数	唐氏高风险人数	高风险率
高龄组	777	268	34.49
非高龄组	9 824	631	6.42*
总体	10 601	899	8.48

注: * $P < 0.05$

表2 唐氏儿的筛查及随访结果

例数	年龄	孕周	唐氏风险值	核型分析	结局
例1	35	16	1:123	是	引产
例2	33	15	1:60	是	引产
例3	25	20	1:161	是	引产
例4	34	18	1:60	是	引产
例5	37	17	1:243	是	引产
例6	40	16	1:227	是	引产
例7	39	17	1:126	是	引产
例8*	28	18	1:538	是	引产
例9	24	16	1:184	是	引产

注: * 例8血清学筛查为阴性,但超声畸形排查时发现羊水过多,胎儿鼻骨短小,经多学科会诊建议羊膜腔穿刺,核型鉴定为21三体。

3 讨论

随着社会发展进步,高龄孕妇正成为逐步庞大的一个受人关注的群体。由于唐氏综合征的发病率与年龄明显相关,因此国内外很多协会和组织都在产前诊断的适应证中写有年龄 ≥ 35 岁的高龄孕妇。即只要怀孕妇女属于高龄范畴,都被建议直接进行羊膜腔穿刺和染色体核型分析。笔者在多年的临床实际工作中发现真正愿意主动进行羊水穿刺的高龄孕妇只是极少数。大部分高龄孕妇或由于求子心切,或由于不孕症治疗多年,或由于借助试管婴儿才怀孕,或由于妊娠合并子宫肌瘤等原因都希望避免羊水穿刺,但又惧怕怀上唐氏儿。不管她们选择做或不做羊膜腔穿刺,都会有很大的精神压力和心理负担。

近年 Dommergues M 等^[3]提出应该改变这一观念,认为过去这样做是因为缺乏有效的筛查手段。笔者支持他的观点。本研究中,笔者采用中期妊娠母体血清唐氏三联筛查方案,从孕周核实、超声质控、检验质控三方面把关,将唐氏风险切割值定为

1:380,结果发现高龄孕妇唐氏血清学筛查高风险率明显大于非高龄孕妇,确诊唐氏儿的比例中高龄孕妇占 44.4%,因此加强对高龄孕妇的管理很重要。4 例确诊唐氏儿高龄孕妇的血清学筛查值分别为 1:123,1:142,1:227,1:126。可喜的是筛查阴性的高龄孕妇中没有出现唐氏儿。笔者的结果提示中期妊娠的唐氏血清学筛查对高龄孕妇有很高的价值。但值得注意的是有一例非高龄组孕妇中期妊娠的唐氏血清学筛查结果为 1:538,但在随后的超声畸形排查时发现羊水过多、胎儿鼻骨短小,经多学科会诊建议羊膜腔穿刺,核型鉴定为 21 三体。虽然假阴性没有出现在高龄孕妇组,但提醒有必要继续扩大样本、进行深入研究的必要性。

为防止漏诊的风险,笔者的经验是在孕检时充分告知年龄与唐氏综合征发生的关系,告知孕妇及家人有直接选择羊膜腔穿刺和染色体检查的权利,但羊膜腔穿刺染色体检查是有创操作,有流产风险。他们也可以先作母体血清学筛查,若结果阳性,再做羊膜腔穿刺及染色体检查。同时提醒中期妊娠的超声畸形排查很重要,即使血清学筛查阴性,但若出现遗传性超声的软指标,也应及时咨询专业医生,决定是否羊膜腔穿刺及染色体检查的必要,避免漏诊发生。

早期妊娠唐氏血清学筛查结合超声测定胎儿 NT(颈项透明层)可将唐氏筛查率提高到 90%^[5],优化筛查方案为孕妇及医务工作者提供多种选择。笔者仅对中期妊娠母体血清唐氏综合征的筛查研究表明,母体血清学筛查可以作为唐氏综合征筛查的首道防线,有深入研究和推广运用的必要。

参 考 文 献

[1] Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome[J]. Lancet, 2003,361:1281-1289.
 [2] Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy[J]. BMJ, 1988,297:883-887.
 [3] Dommergues M, Audibert F, Benattar C, et al. Is routine amniocentesis for advanced maternal age still indicated[J]? Fetal Diagnosis therapy, 2001,16:372-377.
 [4] Audibert F, Mairovitz V, Frydman R. Alternatives to amniocentesis for advanced maternal age[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2002,30:562-566.
 [5] Nicolaidis KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities Gynecol Obstet Fertil. Semin Perinatol, 2005, 29:190-194

编辑:宋文颖
 (收稿日期:2010-11-15)

读者 · 作者 · 编者

《中国产前诊断杂志(电子版)》2011 年选题计划

1. 超声技术在产前诊断中的应用
2. 胎儿医学实践与进展
3. 出生缺陷的三级预防
4. 无创性产前诊断技术

欢迎广大读者针对以上选题踊跃投稿。