

无创基因检测联合单项超声软指标异常在胎儿染色体筛查中的应用及围生结局

薛永铭, 陈怡博

宁波市妇女儿童医院超声科, 浙江 宁波 315000

摘要: **目的** 探讨胎儿染色体筛查中应用无创基因检测联合单项超声软指标异常的指导意义以及对围生结局的影响。**方法** 选取2018年1—12月宁波市妇女儿童医院收治的单项超声软指标异常孕妇410例作为研究对象,对410例单项超声软指标阳性的孕妇进行无创基因检测,并对无创基因检测结果诊断为高风险的孕妇实施侵入性检查,对获得的绒毛组织及羊水实施染色体核型分析,明确诊断的准确率,观察染色体异常情况及指标阳性分布以及无创基因检测结果中高风险孕妇的围生结局。**结果** 410例单项超声软指标阳性的孕妇中共检测出11例无创高风险胎儿,11例无创高风险胎儿中21-三体异常表现的有8例胎儿,通过与其他核型异常的情况对比发现,其发生率较高;无创高风险孕妇中核型异常包含13-三体、18-三体及21-三体共9例,都采取引产的方式,2例染色体异常孕妇选择足月分娩的方式。**结论** 胎儿产前筛查在三维超声基础上,对超声软指标异常的孕妇进行无创基因检测,能够有效提升筛查准确率,并且使用无创基因检测也有着比较良好的筛查效果,有效降低了临床中使用侵入性检查的概率,使孕妇流产的风险明显减少,值得临床中大力推广与应用。

关键词: 无创基因检测; 超声软指标异常; 染色体筛查; 侵入性检测; 三维超声

中图分类号: R714.5 R446.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)08-1372-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000947

Application of noninvasive genetic testing combined with ultrasound soft index in fetal chromosome screening

XUE Yong-ming, CHEN Yi-bo

Department of Ultrasound, Ningbo Women's and Children's Hospital, Ningbo, Zhejiang 315000, China

Abstract: Objective To discuss the guiding significance of noninvasive genetic testing combined with single ultrasound soft index abnormality in fetal chromosome screening and its influence on perinatal outcome. **Methods** A total of 410 pregnant women with abnormal soft index of ultrasound were selected from January 2018 to December 2018 in our hospital. As the subjects of this study, 410 pregnant women with positive soft index of ultrasound were tested for non-invasive genes, and pregnant women with high risk of non-invasive gene detection were tested for invasiveness, and chromosome karyotype analysis of villus tissue and amniotic fluid was carried out. The accuracy of diagnosis, chromosome abnormalities and positive distribution of indicators, and perinatal outcomes of high-risk pregnant women in non-invasive gene test results were observed. **Results** A total of 11 non-invasive high-risk fetuses were detected in 410 pregnant women with positive single ultrasound soft index, and 8 of 11 non-invasive high-risk fetuses showed abnormal trisomy 21. Compared with other abnormal karyotypes, the incidence of abnormal karyotypes in non-invasive high-risk pregnant women was higher. Karyotype abnormalities in non-invasive high-risk pregnant women included trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21 and trisomy 21. Abnormal pregnant women choose full-term delivery. **Conclusion** On the basis of three-dimensional ultrasound, prenatal screening for pregnant women with abnormal ultrasound soft indicators can be detected by non-invasive gene method, which can effectively improve the accuracy of screening, and the use of non-invasive gene detection also has a relatively high quality screening effect. It can effectively reduce the probability of clinical use of invasive screening, and significantly reduce the risk of abortion of pregnant women. It is worth popularizing and applying in clinic.

Key words: Noninvasive gene detection; Abnormal soft index of ultrasound; Chromosome screening; Invasive detection; Three-dimensional ultrasound

我国人口基数大,新生儿的出生率也在持续升高,而新生儿出生缺陷的概率也在逐年递增。在新生儿出生缺陷中,染色体异常、帕陶氏综合征、爱德华综合征、唐氏综合征等是比较多见的^[1]。目前临床中对新生儿缺陷以超声、产前血清筛查为主要产前检查方法来予

以排除。三联筛查技术普遍应用在对中孕期产妇的检查,由于技术等限制性因素的存在,造成该技术对新生儿出生缺陷的检出率一直较低^[2],临床研究统计,其准确率在72%左右。但是无创基因检测技术的诞生,改善了孕妇的产前检查^[3]。本次研究应用无创基因检测对单项超声软指标异常患者的染色体进行筛查,探讨并分析无创基因检测的应用价值及孕妇的围生结局,现报道如下。

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY720)

通信作者:薛永铭, E-mail: b905030015@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2018年1—12月单项超声软指标异常孕妇410例作为研究对象,年龄22~40岁,平均年龄(31.3±3.8)岁,孕周13~28周,平均孕周(20.6±2.7)周,其中单项软指标阳性包含:22例股骨短,20例轻度肾盂分离,18例侧脑室扩张,35例心内强回声,30例脉络膜囊肿,38例单脐动脉,46例肠管回声增强,60例鼻骨发育缺失或不良,141例颈项透明(NT)层增厚。孕妇及其家属均知情并同意此次研究,本次研究获得我院伦理委员会批准。

纳入标准^[4]:①超声软指标均为单项阳性孕妇;②孕妇孕周>12周;③先天性缺陷儿分娩史者;④多次由于不明原因导致流产者;⑤临床资料完整者。

排除标准^[5]:①严重精神疾病以及沟通障碍者;②传染性疾病者;③患有严重妊娠疾病(妊娠期高血压、妊娠糖尿病、妊娠合并心脏病)孕妇。

1.2 检查方法 对410例单项超声软指标阳性的孕妇进行无创基因检测。采集孕妇外周静脉血10 mL,进行无创基因检测^[6-8],并记录检测结果。对无创基因检测结果诊断为高风险的孕妇实施侵入性检查。①绒毛活检:孕妇孕周<16周进行绒毛活检术,彩色多普勒超声诊断仪辅助,对胎儿胎盘绒毛实施穿刺^[9-10],收集绒毛组织进行检测。②羊膜腔穿刺术:孕妇孕周>16周则进行羊膜腔穿刺术,彩色多普勒超声诊断仪辅助,采集孕妇羊水20 mL^[10-11]。对获得的绒毛组织及羊水实施染色体核型分析,明确诊断的准确率。

1.3 观察指标

1.3.1 无创基因检测 单项超声软指标阳性的孕妇进行无创基因检测,观察染色体异常情况及指标阳性分布。

1.3.2 高风险孕妇围生结局 观察无创基因检测结果中高风险孕妇的围生结局。

1.4 统计学方法 应用Excel录入数据,采用描述性统计方法。

2 结果

2.1 无创基因检测情况 410例单项超声软指标阳性孕妇共检测出11例无创高风险胎儿,其中21-三体异常表现的有8例胎儿,与其他核型异常相比,发生率较高,具体见表1。

2.2 高风险核型孕妇围生结局情况 无创高风险孕妇中核型异常包含13-三体、18-三体及21-三体共9例,均实施引产,2例染色体异常孕妇选择足月分娩,具体见表2。

3 讨论

现阶段我国新生儿染色体异常逐年递增,因此,临

床中对于产前进行胎儿染色体异常的相关检查格外重视。比较常用的有羊水穿刺、绒毛活检等侵入性检查,并且作为胎儿核型检查的金标准^[12]。但侵入性检查属于有创性检查,会导致胎儿畸形或孕妇出现感染、出血甚至流产的情况,从而限制了在临床的广泛应用。血清学检查是临床比较常用的筛查方式,可以根据孕妇在不同时期的血清学变化计算孕妇的危险系数,但是此项筛查方式也存在一定的缺点,如漏诊率较高、准确率小、有着较高的假阳性率^[13-14]。因此,如何有效提升筛查准确率是临床重点研究的内容。

表1 410例孕妇无创基因检测情况(例)

阳性指标	例数	无创低风险	无创高风险	核型分析
股骨短	22	21	1	1(21-三体)
轻度肾盂分离	20	19	1	1(XXY)
侧脑室扩张	18	17	1	1(21-三体)
心内强回声	35	34	1	1(21-三体)
脉络膜囊肿	30	29	1	1(18-三体)
单脐动脉	38	37	1	1(13-三体)
肠管回声增强	46	45	1	1(21-三体)
鼻骨发育缺失或不良	60	59	1	1(21-三体)
NT增厚	141	138	3	3(21-三体)

表2 11例高风险孕妇围生结局情况

高风险核型	核型分析	超声情况	孕周 围生结局
染色体异常	47,XXY	肾盂分离(左右各7 mm)	26 ⁺² 足月分娩
染色体异常	47,XX	NT增厚2.6 mm	14 足月分娩
13-三体	47,XY,+13	单脐动脉	23 ⁺⁴ 引产
21-三体	47,XX,+21	侧脑室扩张(左12 mm,右13 mm)	27 引产
18-三体	47,XX,+18	脉络膜囊肿	20 引产
21-三体	47,XY,+21	肠管回声增强	17 引产
21-三体	47,XX,+21	股骨均<-2 sd	22 ⁺³ 引产
21-三体	47,XX,+21	鼻骨发育不良	16 ⁺⁴ 引产
21-三体	47,XY,+21	心内强回声光点	21 引产
21-三体	47,XX,+21	NT增厚3.3 mm	13 ⁺² 引产
21-三体	47,XY,+21	NT增厚3.9 mm	12 引产

超声检查具有安全、无创、快捷等优点,同时还具有较高的诊断准确率,特别是对胎儿器官结构的检查,在临床检查中已成为首要检查方式^[15]。一般孕妇孕周>11周后,彩超能够清晰地显示胎儿的器官结构。临床中彩色超声也能够明确显示对侧脑室扩张、小耳畸形、脉络膜囊肿等^[16],因此孕妇产前筛查较多应用彩色超声。然而,彩超筛查仍然存在一定的漏诊率和假阳性率,所以怎样能够提升胎儿染色体异常筛查的准确率成为比较关键的问题^[17]。近几年,医学检查新方式无创基因检测逐渐流行起来,该检测方式是检测胎儿游离的DNA,以高通量的方式对游离DNA实施测序,对生物信息进行分析,从而获得染色体异常风险系数。部分孕妇的超声软指标中只有单项呈现阳性,对该类孕妇是否有必要应用侵入性检查在目前尚无明确的答案^[18]。孕妇产前筛查中出现超声软指标阳性,不能表示胎儿一定是染色体异常,但超声软指标阳性

胎儿有较大可能存在变异风险。有诸多医学者提出对该类孕妇实施无创基因检测,从而分析胎儿核型有着极大意义和作用^[19]。本次研究对单项超声软指标异常孕妇实施无创基因检测,结果显示,410例单项超声软指标阳性孕妇共检测出11例无创高风险胎儿,其中21-三体异常表现的有8例胎儿,与其他核型异常相比,发生率较高,9例无创高风险孕妇中核型异常包含13-三体、18-三体及21-三体,均实施引产,2例染色体异常孕妇选择足月分娩,追踪随访发现,高风险孕妇中,染色体数目异常者选择足月分娩,且新生儿无显著异常表现,其余核型异常孕妇含13-三体异常、18-三体异常、21-三体异常均选择引产,表明对胎儿产前筛查应用无创基因检测联合超声软指标进行诊断具有较大的临床价值。无创基因检测联合超声软指标具有较高的准确率,可以作为产前诊断的有效辅助手段,能够缓解孕妇的紧张、焦虑情绪,降低有创介入产前诊断的感染、流产等风险。

临床上超声所检查的非特异性指标,只是提示胎儿可能存在某种潜在的风险,需要更为客观、精确的对超声软指标进行风险评估。由于孕产妇的心理负担、产前诊断介入技术的大风险、较低的血清学筛查准确率等因素,染色体筛查中应用无创DNA产前筛查技术无疑是一种可靠、安全的技术。然而无创DNA影响因素较多,如费用高、孕周小及肥胖等致DNA含量不足、筛查目标较少(主要为13-三体、18-三体及21-三体)等限制,无法全面成为染色体异常的诊断金标准^[20]。

综上所述,胎儿产前筛查在三维超声基础上,对超声软指标异常孕妇使用无创基因检测,有着较高的筛查准确率,筛查效果较好,有效降低了侵入性检查使用率,明显减少孕妇流产的风险,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孟繁杰,罗丽双,于月新,等. 无创产前基因检测筛查胎儿性染色体异常[J]. 中国医科大学学报,2018,47(3):240-243.
- [2] 许艳,明坚,李娜,等. 无创性产前基因检测技术筛查策略的卫生经济学分析[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(1):53-56.
- [3] HUI L, BIANCHI D W. Noninvasive prenatal DNA testing: the vanguard of genomic medicine[J]. Annu Rev Med, 2017, 68(1):459-472.

- [4] 方玉莹,吕时铭. 无创性产前基因检测的临床应用[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(1):74-76.
- [5] 王佳燕,陈敏,吴莉,等. 无创产前基因检测双胎21、18和13-三体综合征的应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(5):497-501.
- [6] 王丹,张勇. 1166例无创产前基因检测结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2016,33(3):428-429.
- [7] 马涛,杨晓,岳军,等. 妊娠中晚期超声软指标与胎儿染色体异常及其围生结局[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(2):110-113.
- [8] NEVELING K, THUNG D T, BEULEN L, et al. Validation of two-channel sequencing-by-synthesis for noninvasive prenatal testing of fetal whole and partial chromosome aberrations[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(3):216-223.
- [9] THOMPSON L, BAERGEN A, LICHTENSZTEJN Z, et al. Abstract 3587: Multiplexed nuclear area and micronucleus screening identifies SKP1 as a human chromosome instability gene[J]. Cancer Research, 2016, 76(14 Supplement):3587.
- [10] 吴莉,陈敏,钟进,等. 无创产前检测进行染色体缺失或重复检测的临床应用价值[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(8):622-625.
- [11] 朱赛娟,张月萍,伍俊萍,等. 孕妇外周血胎儿游离DNA无创产前检测应用价值探讨[J]. 现代妇产科进展,2017,26(12):917-920.
- [12] 张媛媛,刘晓亮,初国铭,等. 无创性胎儿常见染色体非整倍体筛查与结果分析[J]. 山东医药,2017,57(20):1-4.
- [13] 龙洋,罗艳梅,徐聚春,等. 无创DNA检测在诊断高龄孕妇胎儿非整倍体中的应用[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(5):373-375.
- [14] MARIN D, WANG Y, TAO X, et al. Comprehensive chromosome screening and gene expression analysis from the same biopsy in human preimplantation embryos[J]. Mol Hum Reprod, 2017, 23(5):330-338.
- [15] 陈英苹,郑芳秀,周琴,等. 无创产前检测在高龄孕妇中检测胎儿非整倍体的临床应用[J]. 生殖与避孕,2016,36(9):708-711.
- [16] 惠淑宁,芮淑贤,马燕琼,等. 无创产前筛查技术在高龄孕妇唐氏综合征筛查中的应用[J]. 广东医学,2016,37(S1):47-48.
- [17] HAYATA K, HIRAMATSU Y, MASUYAMA H, et al. Discrepancy between Non-invasive Prenatal Genetic Testing (NIPT) and amniotic chromosomal test due to placental mosaicism: a case report and literature review[J]. Acta Med Okayama, 2017, 71(2):181-185.
- [18] 姜纬,邓学东,孙玲玲,等. 超声软指标在基因组微小异常中的应用价值[J]. 中国医学影像技术,2018,34(S1):62-66.
- [19] 闫景彬,闫秀梅,杨建亭,等. 产前超声筛查胎儿先天性心脏病的临床意义及高危因素分析[J]. 中华全科医学,2016,14(1):114-115,160.
- [20] 于文倩,吕远,尹少尉,等. 无创产前检测技术在双胎染色体非整倍体疾病筛查中应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(10):986-989.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2019-01-28

· 控烟专栏 ·

无烟生活 健康中国

烟草的烟雾中至少含有70余种致癌物。吸烟和被动吸烟均严重危害身心健康,被动吸烟即俗称的“吸二手烟”,即使吸入少量烟雾也会对人体造成伤害。室内完全禁止吸烟是避免危害的唯一有效方法。吸烟者应当尊重他人的健康权益,不在室内工作场所、室内公共场所、公共交通场所内和其他禁止吸烟的场所吸烟。全国戒烟热线电话为12320卫生热线戒烟服务和4008085531专业戒烟热线。

本刊编辑部