

测,以为患者的进一步手术或系统治疗提供依据。若 CEA 水平稳定或降低表明无疾病进展,经复查证实 CEA 水平升高表明可能疾病进展、复发或转移。Ⅳ期 CRC(远距离转移)和原位复发根据其转移或复发的位点和程度可采取手术切除、化疗、放疗等治疗方案,CEA 水平检测可用于评估转移手术切除的效果并可监控化疗的疗效。若化疗过程中 CEA 水平下降则代表有较好的疗效,若较化疗前水平持续增长表明疾病进展,根据其升高值应及时评估并考虑更换治疗方案。在化疗中出现的 CEA 水平的短暂升高不代表疾病进展,例如采用 5-FU 治疗的 2 周内,奥沙利铂治疗的 4~6 周内^[14],因此应根据治疗方案来确定 CEA 增长时间段。但目前对 CEA 水平改变多少在临床上才有意义尚无 1 个通用的标准。

5 预后评估

肿瘤分期对 CRC 患者的预后都能起到较好的评估作用。MSI 检测可以独立于 CRC 分期进行 CRC 的预后评估。从 1 项 32 个研究中心 7 642 例患者的荟萃分析研究发现 MSI 阳性的患者其总体生存率优于 MSS 患者[(HR)=0.65,95%CI 0.59~0.71],即使将Ⅱ期和Ⅲ期的 CRC 患者 HRs 合并(n=2 935)MSI 阳性的患者依旧保持了较高总体生存率优势^[15]。

6 展 望

CRC 的是较常见的胃肠道肿瘤,实验室的相关诊断技术对于 CRC 的早期筛查、诊断、治疗方案的选择以及监测、预后评估等均具有重要意义,完善和改进实验室的检测技术和手段使其能更好地服务临床,是目前广大检验同仁依旧需要奋斗的目标。

参考文献

[1] 方桦,王兴元,王金万,等. 300 例结直肠癌肝转移患者的临床预后分析[J]. 中华肿瘤杂志,2009,31(3):220-222.
 [2] Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiacbased fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia[J]. Cancer, 2006, 107(9):2152-2159.
 [3] Pinol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer[J]. JAMA, 2005, 293(16):1986-1994.
 [4] Martínez-Bouzas C, Beristain E, Ojembarrena E, et al. A study on MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from the Basque Country, describing four new germline mutations[J]. Familial Cancer, 2009, 8(4):553-559.
 [5] Van Kuilenburg AB, Meisma R, Zoetekouw L, et al. Increased

risk of grade IV neutropenia after administration of 5-Fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1G>A mutation[J]. Int J Cancer, 2002, 101(3):253-258.
 [6] Schulz, Christoph, Boeck, et al. UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy[J]. Anti-Cancer Drugs, 2009, 20(10):867-879.
 [7] Paré L, Marcuello E, Altés A, et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy [J]. Br J Cancer, 2008, 99(7):1050-1055.
 [8] Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(2):344-354.
 [9] Lecomte T, Landi B, Beaune P, et al. glutathione S-transferase P1 polymorphism(Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10):3050-3056.
 [10] Stoecklacher J, Ghaderi V, Lobal S, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B):3075-3079.
 [11] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(3):374-379.
 [12] Freeman DJ, Juan T, Reiner M, et al. Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving Panitumumab alone[J]. Clin Colorectal Cancer, 2008, 7(3):184-190.
 [13] Duffy MJ, vanDalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European group on tumor markers(EGTM)guidelines[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(6):718-727.
 [14] Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22):5313-5327.
 [15] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3):609-618.

(收稿日期:2010-04-16)

• 综 述 •

唐氏综合征产前筛查在优生中的作用

勾宗蓉 综述, 宋大清 审校

(四川省绵阳市人民医院检验科 621000)

关键词:唐氏综合征; 产前筛查; 优生优育

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.03.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)03-0361-03

中国是人口大国,也是出生缺陷和残疾高发国家,每年约有 20~30 万肉眼可见先天畸形儿出生,其中最多见的染色体

异常疾病是唐氏综合征(Down's syndrome, DS),在中国占活产新生儿的 1/1 000,由于该病缺乏有效的治疗手段,一旦出生

会给患者家庭和社会带来精神和经济上难以想象的负担,产前筛查是避免 DS 胎儿出生的最佳办法之一。而用于筛查的标本为孕妇血清,取材方便,也易被孕妇及家人所接受,只有较少的高危者才在知情同意的情况下作羊水穿刺,这样既可避免对大多数孕妇进行有创检查,又能最大限度地检出染色体异常的胎儿。所以,在孕中期开展 DS 筛查具有重要意义^[1]。

1 DS 产前筛查历史

DS, 又称 21 三体综合征,是最常见的染色体病,发生率为活产儿的 1/800^[2-3],占小儿染色体病的 70%~80%,男女之比 3:2。患儿主要特征为智力低下、体格发育迟缓、特殊面容、眼距宽、身材矮小、四肢短等。DS 染色体核型分析可分为 3 型:(1)标准型(约占 95%),核型为 47,xx 或 xy,+21,为亲代(多为母方)的生殖细胞染色体在减数分裂时不分离所致。(2)易位型(占 2.5%~5%),核型为 46,xx(或 xy),-14,+t(14q21q),是只发生在近端着丝粒染色体的一种相互易位,其额外的 21 号染色体长臂易位到另一近端着丝粒染色体上。(3)嵌合型(约占 2%~4%),是患儿体内有 2 种以上细胞株(多为 2 种),一株正常,另一株为 21 三体细胞,是由于受精卵在早期分裂过程中染色体不分离所引起。母亲年龄愈大,风险率愈高,DS 患者伴随有脏器畸形变异的概率已较高,先天性心脏病患病率达 30%,尤以心内膜不全比例较高,易患各种感染,白血病的发病率可增高 10~30 倍。

早在 1970 年,有研究者首先观察并报道 DS 的发生与孕妇的年龄有关,并将预产期年龄在 35 岁以上作为高危,而发达国家大量筛查结果表明,约有 80% 的 DS 患儿出生于 35 岁以下的妇女^[4]。1972 年,有研究者报道羊水中甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平升高与开放性神经管畸形有关,1984 年有研究者发现,怀有染色体异常,特别是 DS 胎儿的孕妇血清 AFP 水平偏低,并建议将 AFP 作为 35 岁以下孕妇胎儿染色体异常的筛查指标。1987 年,发现怀有 DS 胎儿的孕妇血清绒毛膜促性腺激素(chorionic gonadotropin, HCG)水平是正常的 2 倍,非结合雌三醇(unconjugated estriol, uE3)的水平比正常低 25%。1990 年, B 超成为筛查 DS 的新方法,有学者报道胎儿颈后透明组织厚度(nuchal translucency, NT)、鼻骨缺失等超声标志物也是 DS 筛查的较好指标,可以结合母血清指标应用,进一步提高检出率^[5-6],如以实测股骨长度/预期股骨长度小于 0.90 作为阈值,DS 的检出率为 50%,假阳性率 6.5%^[7],如果同时发现股骨、肱骨都短小,则 DS 发病风险增加 11 倍^[8]。研究发现孕早中期的妊娠相关蛋白 A(pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A)、游离雌三醇(uE3)、抑制素 A(inhibin A, INHA)等指标的异常变化与 DS 有关,而且不同的组合方式有不同的检出率^[9]。目前,关于 DS 的产前筛查,又发现了新的血清学筛查指标,包括人胎盘泌乳素(HPL)、胎盘生长激素(PGH)与解聚素、金属蛋白酶 12(ADAM12)等,但其临床有效性和最佳组合方式尚需进一步研究和探讨^[10-12]。ADAM12 的浓度与孕周密切相关,在未来将是极有意义的早期产前筛查的指标^[13]。

2 产前筛查的方法和判断标准

2.1 孕早期筛查

2.1.1 妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A) PAPP-A 是一种大分子糖蛋白,相对分子质量为 750×10^3 ,碳水化合物占 20%,是由胎盘合体滋养层和蜕膜产生,属于 α -2 巨球蛋白,能够激

活补体,起免疫抑制作用。在正常妊娠过程中,母体 PAPP-A 随妊娠期限延长而升高,在足月时达高峰。PAPP-A 在母体血中含量最高,羊水中次之,而胎儿血中不含有 PAPP-A。血清单项目 PAPP-A 筛查 DS 检出率可达 60%,假阳性率 5%^[14]。

2.1.2 血清绒毛膜促性腺激素(HCG) HCG 是由胎盘合体滋养层细胞分泌的相对分子质量为 39.5×10^3 的糖蛋白二聚体,由 α 和 β 亚基两部份组成。 α 亚基与促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的 α 亚基氨基酸序列几乎完全相同,并与 LH 有较强的免疫交叉反应。而 β 亚基具有特异的氨基酸序列,检测 β 亚基可以避免交叉反应,更能准确反应胎盘功能及胎儿状况, HCG 浓度在孕妇体内开始升高很快,在第 11 周达高峰,然后逐渐下降,至第 18 周维持在一定水平,但 DS 患儿母体血浆中 HCG 呈上升趋势。

2.1.3 颈部半透明厚度(nuchal translucency, NT) 胎儿头臂长度以及颈椎部位皮肤与颈椎软组织间的最大透明厚度为 NT,妊娠 10~14 周时, NT > 3 mm,发生 DS 的危险增加 29 倍。许多研究表明, NT 是 DS 的孕早期标志物。而在孕中期,这一部位则称为颈项皱褶厚度,若这一标记测量异常(DS 胎儿通常 NT > 5 mm)时,称为颈项皱褶增厚^[15]。正常胎儿 NT 随孕周增加而增加。

2.1.4 孕早期联合筛查 孕早期联合检测 HCG、NT、PAPP-A,虽然三者之间没有明显的关联,在 DS 早期筛查中是独立的标志物,有研究表明联合检测 HCG、PAPP-A 在孕 8~14 周的检出率最高为 62%~64.6%^[16]。联合检测用于孕早期筛查,结合母亲年龄风险,可大大提高 DS 的检出率。

2.2 孕中期筛查

2.2.1 AFP AFP 是胎儿的一种特异性球蛋白,母体血清中 AFP 是最早被用来筛查 DS 胎儿的血清标志物,是胎儿血清中最常见的球蛋白,其结构和功能类似于清蛋白^[15],其相对分子质量为 $64 \times 10^3 \sim 70 \times 10^3$,在妊娠期间可能具有糖蛋白的免疫调节功能,可预防胎儿被母体排斥。AFP 在妊娠早期由卵黄囊合成,随后主要由胎儿肝脏合成。妊娠 6 周胎儿血中 AFP 浓度迅速升高,至妊娠 13 周达高峰,此后随妊娠时间的推进而逐渐下降至足月,羊水中的 AFP 主要来自胎尿,母体血中 AFP 则来源于羊水和胎儿血,与胎儿血和羊水变化趋势不一,在妊娠早期,母体血中 AFP 浓度最低,随妊娠期限而升高,至妊娠 28~32 周时达高峰,以后下降,怀有 DS 胎儿的孕妇,血清 AFP 水平为正常孕妇的 70%。孕妇血清中 AFP 下降可能是由于 DS 胎儿肝脏发育不全,导致其合成减少,或肾脏排泄所致^[17-18]。AFP 单独用于胎儿 DS 筛查的阳性检出率为 25%左右^[19]。

2.2.2 HCG 怀有 DS 胎儿的孕妇,其血清 HCG 水平异于正常孕妇,而呈线性升高。

2.2.3 孕中期联合筛查 孕中期联合筛查是在妊娠 15~20 周进行,将各种标记物浓度及孕妇年龄、体质量都纳入用来估算风险率。有报道称采用月经周期计算孕周,截断值为 1/270 时,双联筛查的检出率为 75%,假阳性率为 5%。AFP、HCG 两指标联合应用,结合母龄、孕周等因素进行 DS 的产前筛查,检出率可达 60%~80%^[20], AFP、HCG、uE3 三联组在发达国家被称为传统的三联标记^[21]。如果应用孕早、中期联合筛查

PAPP-A、AFP、 β -HCG、uE3、inhibin A, 则检出率为 85%, 假阳性率为 5%^[22]。

2.3 判断标准^[23] 风险截断值为 1/275, 当血清中 AFP、HCG 筛查风险系数大于或等于 1/275 时, 定为 DS 高危妊娠。AFP 和 HCG 浓度与孕龄相关, 为消除孕龄对血清学指标的影响, 国内外实验室常采用中位数 (multiple of median, MoM) 标化方法^[24], AFP MoM < 0.5, HCG MoM > 2.5 疑为 DS 高危。对于 DS 高危者, 需进一步作羊水穿刺进行细胞学检查, 从而进行诊断。

3 产前筛查咨询原则与技巧

3.1 咨询对象 所有孕妇都应在妊娠前 3 个月进行 1 次孕前咨询; 夫妻双方或家系成员患有某种遗传病或先天畸形者; 曾生育过遗传病患儿的夫妇; 不明原因的反复流产, 或有死胎、死产等情况的夫妇; 婚后多年不育的夫妇; 35 岁以上的高龄夫妇; 长期接触不良环境因素的育龄青年男女; 常规检查或常规遗传病筛查发现异常者。

3.2 产前筛查的临床意义 产前筛查提示高风险, 并不代表胎儿一定有某方面病症, 只是说明患此病的可能性较大; 而低风险则仅表明患某病的可能性小, 并不代表胎儿就一定正常, 它只是风险率的筛查, 而不是确诊的一种手段, 如果没有后续诊断就不能达到减少缺陷儿出生的目的, 筛查也就失去了意义^[25-26], 要得到准确结果还必须做产前诊断。产前诊断又称宫内诊断或出生前诊断, 即对胎儿在出生前是否患有某种遗传病或先天畸形作出诊断。作为遗传咨询的工作人员, 责任重大, 不能给孕妇带来不必要的精神负担, 同时也不能放过 1 个缺陷胎儿的出生。

4 小 结

总之, 通过对孕期的筛查, 最大限度地减少 DS 胎儿的出生, 提高人口素质, 是全社会共同的责任。大力宣传产前筛查的重要性, 加大产前筛查力度, 让每个准备怀孕的妈妈配合医生做好孕前和孕期筛查工作, 生出健康聪明的宝贝, 更是遗传咨询工作人员的重要工作。

参考文献

[1] Murphy VE, Fittock KJ, Zarzycki PK, et al. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta[J]. *Placenta*, 2007, 28(1): 39-46.

[2] 朱明德, 石应康. 临床医学概要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 624.

[3] 王德启, 孙惠兰, 杨保胜. 医学遗传学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 32, 130.

[4] Canick JA, Macrae AR. Second trimester serum markers[J]. *Semin perinatol*, 2005, 29(4): 203-208.

[5] Schulte-Valentin M, Schindler H. Non-echogenic nuchaloedema as amarker for trisomy 21 screening[J]. *Lancet*, 1992, 339(8807): 1053-1055.

[6] Reynolds TM. Absence of nasal bone and detection of trisomy 21[J]. *Lancet*, 2002, 359(9314): 1344-1345.

[7] Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, et al. Absent or shortened na-

sal bone length and the detection of Down's syndrome in second trimester fetuses[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(2): 3712-3751.

[8] Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down's syndrome[J]. *Semin perinatol*, 2003, 27(2): 1302-1441.

[9] Wenstrom KD. Evaluation of Down's syndrome screening strategies[J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(4): 219-224.

[10] Christiansen M, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(1): 1-5.

[11] Baviera G, Carbone C, Corrado F, et al. Placental growth hormone in Down's syndrome screening[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, 16(6): 241-243.

[12] Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, et al. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26(10): 973-979.

[13] 田玉姣, 岳天孚. 唐氏综合征的产前诊断分子技术研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35(1): 12-15.

[14] 鲍培忠, 沈时霖. 遗传学超声用于产前筛查的近期进展[J]. *国外医学计划生育分册*, 1999, 18(2): 81-83.

[15] 王铮, 黄国香, 胡边. 唐氏综合征产前筛查方法进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2005, 13(4): 127-128.

[16] 徐龙芳, 张新安, 朱佩强. PAPP-A 在孕早期唐氏综合征筛查中的应用[J]. *临床和实验医学志*, 2006, 10(5): 1623-1633.

[17] Ogle R, Jauniaux E, Pahal GS, et al. Serum screening for Down syndrome and adverse pregnancy outcomes: a case-controlled study[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(2): 96-99.

[18] Lin JH, Ju HX. Electrochemical and chemiluminescent immunosensors for tumor markers[J]. *Biocens Bioelectron*, 2005, 20(8): 1461-1470.

[19] 鲍培忠. 多种血清标记物在产前筛查中作用的综合评价[J]. *国外医学计划生育分册*, 1999, 18(2): 74-78.

[20] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal Screening for Down's syndrome[J]. *Med Screen*, 1997, 4(4): 181-246

[21] 张迅. 唐氏综合征的孕期筛查[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2002, 18(9): 522-523.

[22] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based in tests performed during the first and second trimesters[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 461-467.

[23] Shmagel KV, Chereshev VA. Steroid hormones: their physiological role and diagnostic value during pregnancy[J]. *Usp Fiziol Nauk*, 2004, 35(3): 61-71.

[24] 聂良华, 沈其君. 产前筛查试验中 MoM 方法的原理及其应用[J]. *中国医学统计*, 2006, 13(4): 302-304.

[25] Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(9): 588-593.

[26] 鲍培忠, 吴亚农, 洪庆, 等. 孕妇血清标记物用于严重胎儿缺陷的产前筛查[J]. *中华妇产科杂志*, 1997, 11: 649-651.

(收稿日期: 2010-06-23)