

• 首都医科大学医学检验优秀论文 •

某院 2018—2019 年孕中期唐氏筛查结果分析

赵运转,朗莎德忠,张国军[△]

(首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心,北京 100070)

摘要:**目的** 探讨该院 2019 年唐氏儿患病率较 2018 年增高的原因,分析异常妊娠结局患者在唐氏筛查结果中不同风险区的差异,防止不良妊娠结局的产生。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年的 9 月在该院建档的 3 027 例孕妇作为研究对象,统计分析孕中期(2018—2019 年)三联法唐氏筛查及随访数据。**结果** 2018—2019 年该院孕中期唐氏筛查的随访率为 88.24%(2 671/3 027),唐氏筛查高风险率为 5.17%(138/2 671),检出率为 66.67%(4/6)。妊娠结局中异常妊娠比例为 3.11%(83/2 671)。2019 年唐氏综合征(DS)患病率与 2018 年比较,差异有统计学意义($P<0.05$),可能原因为孕妇的年龄、孕周、户籍等不同。异常妊娠结局率在 DS 极高风险区、高风险区、灰区及低风险区分布差异有统计学意义($P<0.05$),异常妊娠结局率在开放性脊柱裂(ONTDs)和 18-三体综合征(ES)高风险区和低风险区分布差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 2019 年 DS 的患病率升高与筛查人群的不同有关,DS 极高风险区、高风险区、灰区及 ONTDs 高风险区和 ES 高风险区的病例胎儿的不良妊娠结局率较高。

关键词:孕中期; 唐氏筛查; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.001

中图法分类号:R714.53

文章编号:1673-4130(2020)19-2305-04

文献标识码:A

Analysis of Down's screening results in the second trimester of 2018—2019 in a hospital

ZHAO Yunzhuan, LANG-SHA Dezong, ZHANG Guojun[△]

(Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract:**Objective** To explore the reasons for the increase in the prevalence of Down's syndrome (DS) in 2019 compared with 2018 in a hospital, and to analyze the differences among different risk areas in the screening results of DS among patients with abnormal pregnancy outcomes, so as to prevent the occurrence of adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 3 027 pregnant women who were registered in a hospital from October 2017 to September 2019 were selected as research objects, and the data of triad screening and follow-up in the second trimester of pregnancy (2018—2019) were statistically analyzed. **Results** The follow-up rate was 88.24%(2 671/3 027) in DS screening in second trimester, the positive rate of DS screening was 5.17%(138/2 671), and the detection rate was 66.67%(4/6). The proportion of abnormal pregnancy was 3.11%(83/2 671). The prevalence rate of DS in 2019 significantly different from that in 2018 ($P<0.05$), and the possible reasons are different in age, gestational week and household registration of pregnant women. There were statistically significant differences in the distribution of abnormal pregnancy outcome rates in the high-risk, high-risk, gray and low-risk areas of DS ($P<0.05$), and in the distribution of abnormal pregnancy outcome rates in the high-risk and low-risk areas of ONTDs and ES ($P<0.05$). **Conclusion** The increased prevalence of DS in 2019 was associated with different screening populations, and the incidence of adverse pregnancy outcomes was higher in DS high-risk area, high-risk area, gray area, ONTDs high-risk area and ES high-risk area.

Key words: second trimester; Down's syndrome screening; pregnancy outcome

唐氏综合征(DS)又称 21-三体综合征或先天愚型,是一种常见的染色体疾病,发生率为 1/800 ~ 1/600,严重影响患儿的智力和生长发育,给家庭和社会带来沉重的负担^[1-2]。唐氏筛查因其经济、方便和

作者简介:赵运转,女,副主任技师,主要从事妇产科及形态学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com.

本文引用格式:赵运转,朗莎德忠,张国军. 某院 2018—2019 年孕中期唐氏筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2305-2308.

较高的检出率被推荐为孕期必检项目,在全国范围内开展广泛^[3]。本院唐氏筛查从二联到三联,已开展有 20 余年,目前采用的是孕中期三联法唐氏筛查。本文分析 2017 年 10 月至 2019 年 9 月本院唐氏筛查数据及妊娠结局,探寻异常妊娠结局孕妇在唐氏筛查中的分布情况,寻求提高筛查质量的方法,从而提高检出率,降低假阳性率和假阴性率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 9 月在本院建档并做孕中期唐氏筛查的孕妇 3 027 例,年龄 19~37 岁,平均(29.0±2.6)岁;孕 14⁺¹~21⁺³ 周;孕妇均为单胎孕妇。所有的孕妇在检查前均知晓唐氏筛查的意义、检出率及局限性等,并签署知情同意书。2018—2019 年共随访 2 671 例,其中 2018 年随访 1 309 例,2019 年随访 1 362 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 孕中期血清三联法唐氏筛查 (1)方法:抽取孕 14~21⁺⁶ 周受检孕妇空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 的转速离心,分离血清,一半于 4 ℃ 保存,6 d 内完成检测,另一半置于-20 ℃ 环境下保存,3 个月内转移到-70 ℃ 冰箱保存 2 年,以备复查。采用 BACKMAN Access II 及配套试剂(磁性微粒子化学发光法)检测血清甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)、人绒毛膜促性腺激素(β-HCG),采用 DS 相关的风险筛查软件(上海腾程科技产前筛查分析软件)结合孕妇相关指标信息(年龄、体质量、孕周、胎儿顶臀长、吸烟情况、饮酒史、孕产史、遗传史等)分析 DS、开放性脊柱裂(ONTDs)和 18-三体综合征(ES)的风险概率。(2)筛查风险判断标准:参考 2010 年原卫生部颁布的行业标准《胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准》^[4] 确定临界值:DS 为 1/380,ONTDs 为 1/1 000 或中位数倍数(MOM 值)=2,ES 为 1/334。(3)筛查流程:年龄<35 岁的孕妇做唐氏筛查,年龄≥35 岁的孕妇、唐氏筛查结果为高风险或灰区及 ES 筛查结果为高风险的孕妇需做无创产前筛查或羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺进行染色体核型分析进一步确诊,ONTDs 为高风险的孕妇需经 B 超确诊,然后进行临床咨询。

1.2.2 无创产前筛查 取孕妇外周血 10 mL,离心获得血清,并对血清进行第二次超高速离心,获得血清中胎儿游离 DNA,使用 DNA 提取试剂盒进行 DNA 提取,并使用缓冲剂对所得 DNA 进行洗脱,使用测序仪检测孕妇游离胎儿血清 DNA。

1.2.3 羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺 羊膜腔穿刺是目前应用于产前诊断的一种技术。唐氏筛查高风险的

孕妇及其他高风险的孕妇需要进一步确诊时,需与孕妇沟通并征得其同意,转诊到签约医院做羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺。羊膜腔穿刺前应完善术前检查,如监测孕妇生命体征,检查血常规、凝血功能,监测胎心。羊膜腔穿刺时间控制在孕 18~23 周,在经 B 超的引导下进行,穿刺后提取大约 20 mL 羊水,分 2 瓶进行分别培养。脐静脉血穿刺部位为脐静脉,抽取血量为 2 mL,且一次抽取即可作为标本送检。对送检标本进行离心处理,舍弃上清液后进行细胞培养。常规染色体制片及 G 显带核型分析,核型分析根据《人类细胞遗传学国际命名体制》ISCN2016 的标准描述染色体核型,确定胎儿是否患有 DS 或其他染色体病。

1.3 观察指标 记录并分析孕妇的年龄、体质量、孕周、病史等基本情况及 DS 随访率、高风险率、真阳性率、假阳性率、假阴性率、检出率[检出率=唐氏筛查真阳性例数/最终确诊为 DS 患儿例数×100%],ONTDs 高风险率及 DS 高风险率、异常妊娠结局率及 DS 患病率,比较异常妊娠结局在唐氏筛查中不同风险值区域分布的差异。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2018—2019 年唐氏筛查效率分析 2018—2019 年唐氏筛查效率见表 1。2018 年末检出 DS 患儿,2019 年 DS 检出率为 66.67%(4/6)。

表 1 2018—2019 年唐氏筛查效率分析[n(%)]			
项目	2018 年(n=1 560)	2019 年(n=1 467)	合计(n=3 027)
随访	1 309(83.91)	1 362(92.84)	2 671(88.24)
DS			
高风险	70(5.35)	68(4.99)	138(5.17)
真阳性	0(0.00)	4(0.29)	4(0.15)
假阳性	70(5.35)	64(4.70)	134(5.01)
假阴性	0(0.00)	2(0.15)	2(0.07)
ONTDs			
高风险	18(1.38)	24(1.76)	42(1.57)
ES			
高风险	4(0.31)	0(0.00)	4(0.15)

2.2 异常妊娠结局情况分析 在筛查后随访孕妇中,异常妊娠结局合计 83 例,占 3.11%(83/2 671),其中以附耳(14 例)为最多,流产/胎死宫内(13 例)次之。见表 2。

2.3 2018 年和 2019 年异常妊娠结局及 DS 患病情况比较 2018 年与 2019 年异常妊娠结局率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),年龄、孕周、户籍、DS 患

病率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2018—2019 年异常妊娠结局情况分析(n)			
异常妊娠结局	2018 年	2019 年	合计
DS	0	6	6
流产/胎死宫内	6	7	13
心脏畸形	3	3	6
ONTDs	0	1	1
隐性脊柱裂	0	3	3
多指(趾)	6	6	12
脊柱或脑畸形	1	3	4
附耳	8	6	14
唇腭裂	3	3	6
多发畸形	2	1	3
其他	8	7	15
合计	37	46	83

表 3 2018 年和 2019 年异常妊娠结局及 DS 患病情况比较				
项目	2018 年 ($n=1\ 309$)	2019 年 ($n=1\ 362$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	29.02±2.71	29.30±2.52	−2.887	0.004
孕周($\bar{x}\pm s$,周)	16.40±0.61	16.27±0.58	−5.594	<0.001
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	59.38±9.25	58.98±8.69	−0.900	0.368
户籍[$n(\%)$]			22.473	<0.001
北京市	533(40.72)	679(49.85)		
北京市以外地区	776(59.28)	683(50.15)		
异常妊娠结局[$n(\%)$]	37(2.83)	46(3.38)	0.673	0.412
DS[$n(\%)$]	0(0.00)	6(0.44)	5.780	0.016

2.4 2018—2019 年异常妊娠结局在唐氏筛查不同风险值区域分布差异 2018—2019 年异常妊娠结局在 DS 极高风险区($>1/10$)、高风险区($1/380\sim 1/10$)、灰区($1/1\ 000\sim <1/380$)及低风险区($<1/1\ 000$)分布差异有统计学意义($P<0.05$),异常妊娠在 ONTDs 高风险区($\geq 1/1\ 000$ 或 MOM 值 ≥ 2)和低风险区($<1/1\ 000$ 或 MON 值 <2)分布差异有统计学意义($P<0.05$),异常妊娠在 ES 高风险区($\geq 1/334$)和低风险区($<1/334$)分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2018—2019 年异常妊娠结局在唐氏筛查不同风险值区域分布差异[$n(\%)$, $n=2\ 671$]				
项目	n	异常妊娠	χ^2	P
DS			32.208	<0.001
极高风险区	4	1(25.00)		
高风险区	134	14(10.45)		
灰区	241	8(3.32)		
低风险区	2 292	60(2.62)		

续表 4 2018—2019 年异常妊娠结局在唐氏筛查不同风险值区域分布差异[$\%(n/n)$]				
项目	n	异常妊娠	χ^2	P
ONTDs			3.870	0.049
高风险区	42	4(9.52)		
低风险区	2 629	79(3.00)		
ES*			15.738	<0.001
高风险区	4	2(50.00)		
低风险区	2 692	81(3.01)		

注:* 有 5 例为双胎妊娠,不计入 ES 风险值。

3 讨 论

DS 是人类最早发现的,也是最常见的染色体疾病,系 21 号染色体的异常,包括三体、易位、嵌合 3 种^[5]。由于当前在医学上缺乏具体、有效的 DS 治疗手段,患儿的出生将给家庭造成长期、沉重的精神负担和经济压力,所以唐氏筛查显得尤为重要。唐氏筛查可以有效提高 DS 患儿的检出率,对判断妊娠结局有着重要参考价值^[6-9]。近年来,无创产前基因检测兴起,其准确率明显高于血清学筛查,但价格昂贵,技术复杂不容易普及,难以用于大规模筛查,且受检测技术的影响无法完全替代侵入性的产前诊断技术,定位于高风险或灰区的筛查比较合适^[10]。产前血清学筛查仍然必不可少,如何提高产前筛查的质量是目前该领域研究的热点。除了规范操作外,还有一些软件和数据(如 MOM 值、室内质控数据或室间质评数据)等可以用于评估唐氏筛查的质量,减少 DS 患儿的出生。

本研究结果显示,2018—2019 年本院共筛查 3 027 例,随访 2 671 例,随访率 88.24%,其中 DS 高风险率为 5.17%,检出率为 66.67%,与北京地区报道相符^[11]。产前筛查逐渐得到更多的社会认可和普及,孕中期孕妇的唐氏筛查从一定程度上提高 DS 筛查的检出率^[12]。本研究随访了 2 671 例新生儿,异常妊娠占 3.11%,与全球 3%~6%的新生儿伴有较严重的出生缺陷率的结果相似^[13]。据报告,中国先天性心脏病、DS、多指(趾)、唇裂、神经管缺陷、先天性脑积水等 10 类疾病是我国目前高发的出生缺陷,占有出生缺陷的 65.9%^[14]与本研究畸形的种类相似。因此,防治出生缺陷是一项重要而紧迫的任务。加强全民教育,完善监测系统,提高筛查和诊断水平,提高干预能力,才有可能降低出生缺陷,提高人口素质^[15]。

据张彦春等^[11]团队分析,DS 发生率有上升趋势。本研究结果显示,2019 年 DS 患儿出生率较 2018 年明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。可能与筛查人群的分布有关,该孕妇人群的年龄偏大、孕周偏小和北京市人口偏多。有研究证实,高龄孕妇在妊

娠、分娩时,各种疾病的发生率也会增高^[16-18]。本研究仅对 2019 年 DS 患病率升高做了初步的研究,其他原因如文化程度、遗传背景等的分析及验证有待进一步研究。

为了避免唐氏儿的漏筛和提高检出率,本研究分析了异常妊娠结局在 2018—2019 年在唐氏筛查不同风险区域的分布情况,异常妊娠率在 DS 极高风险区、高风险区、灰区和低风险区,差异有统计学意义($P<0.05$);异常妊娠率在 ONTDs 高风险区和低风险区,差异有统计学意义($P<0.05$);异常妊娠率在 ES 高风险区和低风险区,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与陈芳等^[19]和潘敏等^[20]的报道结果相似。唐氏筛查不但可以筛查出 DS、ONTDs 和 ES,其他畸形在高风险区和灰区的比例也比低风险区高,提示临床医生应高度关注高风险区、极高风险区和灰区人群,并引导孕妇进行 NIPT 和产前诊断,并密切关注孕妇的情况,定期产检,做好 B 超筛查,达到产前筛查的目的,避免严重的不良妊娠结局。此外,随访中有 1 例漏筛,说明唐氏筛查实验存在一定的局限性,在妊娠期还需结合其他检查,并做好患者知情同意与签字手续,避免医疗纠纷。

4 结 论

孕中期三联法唐氏筛查是一种应用广泛、经济简便、无创且高效的产前筛查方法。DS 的患病率与筛查人群的分布有关,DS 极高风险区、高风险区、灰区,ONTDs 高风险区和 ES 高风险区的胎儿的不良妊娠结局率较高,应建议孕妇做进一步的筛查和诊断,并定期产检,防止不良妊娠结局的产生。

参考文献

[1] BULL M J. Down syndrome[J]. N Engl J Med,2020,382(24):2344-2352.

[2] 贾文娟,计德永,王虎,等.血清学筛查联合胎儿染色体非整倍体无创基因检测的临床价值探讨[J].中国基层医药,2018,25(6):705-708.

[3] 赵咏梅,张传英,陈俭辉,等.血清学三联筛查联合羊水穿刺在 18、21-三体综合征产前诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2019,40(13):1624-1626.

[4] 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准第 1 部分:中孕期母血清学产前筛查[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2011,3(3):42-47.

[5] 付汉东,陆敏,魏威,等.孝感市唐氏筛查在产前诊断中应用分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(8):762-764.

[6] 余颀,陈志央,庄丹燕,等.孕中期唐氏筛查结果分析在临床中的运用探讨[J].中国卫生检验杂志,2014,24(10):1451-1452.

[7] 杨晓,郭嘉,彭薇,等.9 508 例妊娠中期孕妇血清学筛查结果分析[J].国际妇产科学杂志,2016,43(1):35-38.

[8] ALLDRED S K, TAKWOINGI Y, GUO B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening[J]. Cochrane Database Syst Rev,2017,3(3):CD012599.

[9] WANAPIRAK C, PIYAMONGKOL W, SIRICHOTIY-AKUL S, et al. Fetal Down syndrome screening models for developing countries. Part I : performance of maternal serum screening[J]. BMC Health Serv Res,2019,19(1):897.

[10] 周静.无创产前基因检测和血清学筛查在唐氏综合征筛查中的应用分析[J].医学食疗与健康,2020,18(7):170-171.

[11] 张彦春,刘凯波,张雯,等.2017—2018 年北京市孕中期唐氏综合征血清学筛查现状分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(12):1430-1431.

[12] 刘建华.健康教育对提高孕妇唐氏筛查率的影响[J].医药卫生(引文版),2017,3(10):289.

[13] Centers for Disease Control and Prevention. World birth defects day [EB/OL]. (2018-02-26) [2018-10-10]. <https://www.cdc.gov/Features/birth-defects-day>.

[14] 中华人民共和国卫生部.中国出生缺陷防治报告(2012) [R/OL]. (2012-09-12) [2020-02-23]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223371.htm.

[15] 关怀,尚丽新.出生缺陷的现状与防治[J/CD].发育医学电子杂志,2019,7(1):1-4.

[16] 孙茜,许遵鹏,白雪,等.广州地区高龄孕妇孕中期唐氏综合征筛查与产前诊断结果分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(14):2113-2114.

[17] 钱荣.孕中期唐氏筛查及产前诊断结果分析[J].安徽卫生职业技术学院学报,2017,16(5):143-144.

[18] 刘丽华,卢小青,刘聪慧,等.孕妇年龄与孕中期唐氏综合征产前筛查相关性分析[J].中国妇幼保健,2014,29(8):1172-1173.

[19] 陈芳,朱斌.孕中期唐氏筛查高危与不良妊娠结局的分析[J].中国现代药物应用,2017,11(16):56-57.

[20] 潘敏,孙茜,陈儒香,等.唐氏综合征产前筛查结果为极高风险孕妇的妊娠结局分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2019,15(2):157-163.