



## 产前血清学四联筛查后联合NIPT产筛模式在胎儿染色体筛查中的应用

李扬, 吴晓茜, 文晓燕, 焦红燕, 崔照领

引用本文:

李扬, 吴晓茜, 文晓燕, 焦红燕, 崔照领. 产前血清学四联筛查后联合NIPT产筛模式在胎儿染色体筛查中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(2): 207-210.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.015>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

##### 1134例不同指征的胎儿羊水染色体核型产前诊断分析

Prenatal diagnosis of chromosome karyotype of fetal amniotic fluid in 1134 fetuses with different indications  
蚌埠医学院学报. 2019, 44(11): 1505-1507 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.11.019>

##### 淮北地区2 932例孕妇无创DNA产前筛查的调查分析

Investigation and analysis of the noninvasive DNA prenatal testing in 2 932 pregnant women in HuaiBei area  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(9): 1261-1263 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.029>

##### 无创DNA检测结果为高风险孕妇的产前诊断结果及妊娠结局分析

Analysis of the prenatal diagnosis and pregnancy outcome in 64 high risk cases with positive results of non-invasive DNA testing  
蚌埠医学院学报. 2019, 44(4): 484-486 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.018>

##### 孤立性肾盂扩张胎儿全基因组染色体拷贝数变异测序结果分析

Analysis of the sequencing results of whole genome chromosome copy number variation in isolated fetal pyelectasia  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1322-1324,1329 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.003>

##### 胎儿NT联合血清PAPP-A、ADAM12检测在唐氏综合征产前筛查中的临床应用

The application value of the combination detection of fetal NT and serum PAPP-A, ADAM12 in the prenatal screening of DS  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 248-251 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.029>

# 产前血清学四联筛查后联合 NIPT 产筛模式在胎儿染色体筛查中的应用

李 扬<sup>1</sup>, 吴晓茜<sup>2</sup>, 文晓燕<sup>1</sup>, 焦红燕<sup>1</sup>, 崔照领<sup>3</sup>

(河北省石家庄市妇幼保健院 1. 产前诊断科, 2. 生殖医学中心, 3. 妇产科, 050000)

**[摘要]** **目的:** 探讨产前血清学四联筛查后联合无创产前检测(NIPT)产筛模式在胎儿染色体筛查中的应用价值。**方法:** 选择进行产检的孕妇 11 796 例为观察对象, 按照产前血清学四联筛查将孕妇分为高风险组和临界风险组, 对高风险组和临界风险组孕妇进行 NIPT 检测, 同时对 NIPT 结果为高危的孕妇, 行常规染色体核型分析和/或高通量测序检测, 对所有孕妇进行随访。**结果:** 唐氏筛查筛选出高风险孕妇 721 例, 临界风险孕妇 1 455 例。高风险的 721 例孕妇中, NIPT 检测高风险 19 例, 即需要进行侵入性产前诊断者为 2.64%; 显示临界风险的 1 455 例孕妇中, NIPT 检测高风险 5 例, 即需要进行侵入性产前诊断者为 0.34%; NIPT 显示高风险的 24 例孕妇全部进行染色体核型分析, 结果显示共有 20 例孕妇显示染色体异常。唐氏筛查高风险孕妇确诊 19 例, 其中包括 21-三体综合征 13 例, 18-三体综合征 4 例, 13-三综合 1 例, 其他染色体异常 1 例; 临界风险孕妇确诊 1 例, 为 21-三体综合征; 24 例孕妇中 20 例与核型分析结果一致经产前诊断中心核实, 结合妊娠结局, 唐氏筛查高风险率为 6.11%, 联合 NIPT 筛查后染色体假阳性率 3.29%, 检出率为 83.33%。**结论:** 产前血清学四联筛查后联合 NIPT 产筛模式可减少高风险孕妇有创检查的比例, 对 21-三体综合征、18-三体综合征的筛查具有一定临床意义。

**[关键词]** 胎儿染色体筛查; 血清学四联筛查; 无创产前检测

[中图分类号] R 714.5

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.015

## Application of combination of prenatal serological quadruple screening and NIPT birth screening mode in fetal chromosome screening

LI Yang<sup>1</sup>, WU Xiaoxi<sup>2</sup>, WEN Xiaoyan<sup>1</sup>, JIAO Hongyan<sup>1</sup>, CUI Zhaoling<sup>3</sup>

(1. Department of Prenatal Diagnosis, 2. Reproductive Medicine Center, 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the application value of combination of prenatal serological quadruple screening and non-invasive prenatal testing (NIPT) birth screening mode in fetal chromosome screening. **Methods:** A total of 11 796 pregnant women undergoing maternity check-ups were selected as the observation subjects. According to the prenatal serological quadruple screening, the pregnant women were divided into high-risk group and borderline-risk group. The pregnant women in the high-risk group and borderline-risk group were tested for NIPT, meanwhile the pregnant women with a high-risk NIPT result were subjected to routine karyotyping and/or

[收稿日期] 2021-08-19 [修回日期] 2021-11-30

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20210275)

[作者简介] 李 扬(1980-), 女, 副主任医师。

[通信作者] 崔照领, 硕士, 主任医师。E-mail: uiiueh@163.com

[13] 张欣, 李滔, 杨嫣华, 等. 炎症性肠病患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-35 水平变化及其临床意义[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(5): 400.

[14] 李息友, 邱晓敏, 曹杰. 炎症性肠病活动期患者肠黏膜白细胞介素-22 结合蛋白及细胞因子表达研究[J]. 右江医学, 2019, 47(2): 98.

[15] 鲁霞, 罗黎. 炎症性肠病患者 Th22 细胞亚群和 IL-22 水平变化及其临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(10): 1203.

[16] 杨文宏, 王维维. 肠道菌群及炎症因子联合检测在炎症性肠病患者中的诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 31.

[17] 叶雅丽, 闫李侠. 肠道菌群分析及粪便炎性标志物检测在炎症

性肠病活动度评估中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 312.

[18] 田丽, 黄颀刚, 梁浩, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(2): 180.

[19] 蔚晓霞, 刘占举, 胡艺, 等. 炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清 TNF- $\alpha$  与 IL-6 水平的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3076.

[20] 张艳丽, 刘新风, 于秀娟, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎症因子的相关性[J]. 山东医药, 2015, 55(10): 79.

(本文编辑 卢玉清)

high-throughput sequencing tests, and all pregnant women were followed up. **Results:** Down's screening screened out 721 high-risk pregnant women and 1 455 borderline-risk pregnant women. Among the 721 high-risk pregnant women, 19 were high-risk by NIPT, that was 2.64% of those who required invasive prenatal diagnosis. Among the 1 455 pregnant women who showed a borderline-risk in Down's screening, 5 cases were high-risk by NIPT, that was 0.34% of those who needed invasive prenatal diagnosis. The 24 pregnant women with high-risk NIPT were all subjected to karyotype analysis, which showed that 20 pregnant women showed chromosomal abnormalities. The high-risk pregnant women in Down's screening confirmed 19 cases, including 13 cases of 21-trisomy syndrome, 4 case of 18-trisomy syndrome, 1 case of 13-trisomy syndrome, and 1 case of other chromosomal abnormalities. A borderline-risk pregnant woman was diagnosed as 21-trisomy syndrome. A total of 20 cases of 24 pregnant women were consistent with the results of the karyotype analysis. Combined with the pregnancy outcome, the high-risk rate of Down's screening was 6.11%, the false positive rate of chromosome after combined NIPT screening was 3.29%, and the detection rate was 83.33%. **Conclusions:** Combination of prenatal serological quadruple screening and NIPT birth screening mode can reduce the proportion of invasive examinations in high-risk pregnant women, it has certain clinical significance for the screening of 21-trisomy syndrome and 18-trisomy syndrome.

[**Key words**] fetal chromosome screening; serological quadruple screening; non-invasive prenatal testing

产前筛查是我国预防出生缺陷的措施之一,唐氏筛查临床上主要应用血清学四联筛查,但其检出率低,假阳性率高,仍需产前侵入性检查,染色体核型分析是产前诊断胎儿染色体异常的金标准,因其属于有创操作,可能引起孕妇流产,临床应用受限<sup>[1-2]</sup>。无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)具有无创、简便、容易接受等特点,有研究<sup>[3-5]</sup>表明,NIPT用于胎儿染色体异常检查假阴性低,检测敏感性可达91.7%~100.0%;然而由于其费用偏高,应用于胎儿染色体筛查尚未完全普及。本研究筛查11 796例孕妇血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、游离绒毛膜促性腺激素(chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)、结合雌三醇(unconjugated estriol, uE3)和抑制素A血清学四联筛查后,联合NIPT产筛模式,以染色体核型分析结果为金标准,探讨产前血清学四联筛查后联合NIPT产筛模式在胎儿染色体筛查中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2015年4月至2020年10月在本院进行产检的孕妇11 796例为观察对象,年龄21~35岁,平均年龄( $27.50 \pm 3.70$ )岁,孕周15~21<sup>+6</sup>周。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)进行血清学四联筛查;(3)知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)染色体异常和先天畸形家族史;(2)孕前1年内有输血、免疫治疗或骨髓移植记录;(3)唐氏综合征家族史;(4)临床资料不全。本研究样本采集均经过本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

唐氏筛查:无菌抽取孕妇外周静脉血5 mL,4℃

条件3 000 r/min离心10 min,取上清液,采用免疫荧光法检测血清AFP、 $\beta$ -hCG、uE3水平,采用酶联免疫化学发光分析法检测抑制素A水平,结合孕妇年龄、体质量、孕周等输入唐氏筛查软件计算出高风险值,18-三体综合征高风险切割值为1/350,21-三体综合征高风险切割值为1/270。按照产前血清学四联筛查将孕妇分为高风险( $1/270 \leq 21$  三体风险值或 $1/350 \leq 18$  三体风险值)组和临界风险( $1/1\ 000 \leq 21$  三体风险值 $< 1/270$ 或 $1/1\ 000 \leq 18$  三体风险值 $< 1/350$ )组。NIPT检测:对高风险和临界风险孕妇进行NIPT检测,抽取孕妇静脉血10 mL,离心后收集血浆,使用试剂盒提取游离DNA,采用新一代高通量测序技术,计算DNA相对含量,并将测序结果进行生物信息分析,得出13、18、21号染色体Z值,若 $Z > 3$ ,即认为待测样本为三体高危<sup>[6]</sup>。染色体核型分析:NIPT结果为高危的孕妇,知情同意后进行染色体核型分析,超声引导下采取孕妇羊水或脐静脉血,经细胞培养后制片,进行G显带染色体核型分析确诊。采用病例查询和电话随访方式对所有参加血清学四联筛查的妊娠妇女进行随访,记录产后妊娠结局和新生儿健康情况。

### 1.3 统计学方法

采用Fisher's确切概率法检验。

## 2 结果

### 2.1 NIPT检测结果

唐氏筛查筛选出高风险孕妇721例,临界风险孕妇1 455例。高风险的721例孕妇中,NIPT检测高风险19例,即需要行侵入性产前诊断占2.64%;临界风险的1 455例孕妇中,NIPT检测高风险5例,即需要行侵入性产前诊断占0.34%(见表1)。

表 1 NIPT 检测结果 ( $n$ )

分组	$n$	21-三体 综合征	18-三体 综合征	13-三体 综合征	性染色体 数目异常	其他	阳性率/%
高风险组	721	12	4	1	1	1	2.64
临界风险组	1 455	2	2	1	0	0	0.34
合计	2 176	14	6	2	1	1	1.10

## 2.2 NIPT 检测结果与染色体核型分析结果比较

染色体核型分析显示共有 20 例孕妇显示染色体异常,唐氏筛查高风险孕妇确诊 19 例,其中包括 21-三体综合征 13 例,18-三体综合征 4 例,13-三综合征 1 例,其他染色体异常 1 例;临界风险孕妇确诊 1 例,为 21-三体综合征;NIPT 显示高风险的 24 例孕妇中 20 例与核型分析结果一致,其中包括 21-三体综合征 12 例,18-三体综合征 5 例,13-三综合征 1 例,性染色体数目异常 1 例,其他染色体异常 1 例。NIPT 筛查与染色体核型诊断一致率为 83.33%,二者检查结果差异无统计学意义 (Fisher's 确切概率法,  $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 NIPT 阳性检测结果与染色体核型分析结果比较 ( $n$ )

染色体异常	NIPT 异常	羊水/脐静脉血	
		核型一致	核型不一致
47, XN, +21	14	12	2
47, XN, +18	6	5	1
47, XN, +13	2	1	1
性染色体数目异常	1	1	0
其他染色体非整倍数	1	1	0
合计	24	20	4

## 2.3 联合诊断效能统计

经产前诊断中心核实,结合妊娠结局,唐氏筛查高风险率为 6.11%,联合 NIPT 筛查后染色体假阳性率 3.29%,染色体异常检出率为 83.33%。

## 2.4 随访情况

对所有 NIPT 筛查孕妇均进行随访,随访至产后 42 d,随访率 100%,NIPT 筛查提示有 4 例假阳性,经随访未发现异常;18 例孕妇经核型分析确诊后引产,1 例因胎儿畸形引产,1 例胎死宫内引产,引产孕妇均做核型分析。

## 3 讨论

胎儿染色体异常是严重的先天性疾病,产前筛查显得尤为重要,传统筛查方式为先进行血清学方

法筛查胎儿染色体异常,若有异常,再通过羊水穿刺进行诊断,但羊水穿刺为有创性产前诊断,且有一定风险,可造成流产、宫内感染等,孕妇接受率低,因此,寻找无创诊断方法且提高诊断效率具有重要意义<sup>[7-9]</sup>。

18-三体综合征、21-三体综合征是最常见的新生儿染色体异常疾病,血清学四联筛查法为常用方法,但假阳性率高,可能出现低风险的孕妇也会发生胎儿异常的情况<sup>[10-11]</sup>。NIPT 检测是用于唐氏筛查的新技术,通过检测孕妇外周血游离 DNA,对胎儿染色体异常进行筛查,可避免羊水穿刺,降低流产风险,其检出率高达 98% 以上,在孕期胎儿染色体异常筛查中具有较高应用价值<sup>[12-13]</sup>。周颖等<sup>[14]</sup>对 9 470 例孕妇进行传统产前提示中高风险或高龄孕妇进行 NIPT 检测,结果显示,NIPT 对胎儿染色体非整倍体尤其是 21-三体综合征、18-三体综合征的敏感性、特异性较高。本研究唐氏筛查筛选出高风险和临界风险孕妇共 2 176 例,NIPT 显示高风险孕妇共 24 例,即需要行侵入性产前诊断者为 1.10%,表明产前血清学四联筛查高风险孕妇,再进行 NIPT 筛查可避免大量不必要的有创性产前诊断,有效提高产前筛查效率,降低流产、宫内感染、胎儿丢失等风险。有研究报道,NIPT 对 18-三体综合征、21-三体综合征的阳性预测值较高,分别为 75% ~ 92% 和 92% ~ 93%,对性染色体异常和其他染色体异常阳性预测较低,分别为 48% ~ 59% 和 9% ~ 11%<sup>[15]</sup>。本研究 NIPT 显示高风险的 24 例孕妇全部进行染色体核型分析,染色体核型分析显示共有 20 例孕妇显示染色体异常,唐氏筛查高风险孕妇确诊 19 例,其中包括 21-三体综合征 13 例,18-三体综合征 4 例,其阳性预测值分别为 92.85% 和 83.33%,表明 NIPT 对常见染色体异常筛查效率较高,与吴丽萍等<sup>[16]</sup>研究结果类似。有研究<sup>[17]</sup>显示,血清学四联筛查染色体高风险孕妇经过 NIPT 检测后,染色体假阳性率为 2.54%,有效降低了染色体假阳性率。本研究经染色体核型分析后,唐氏筛查高风险率为 6.11%,联合 NIPT 筛查后染色体假阳性率 3.29%,产前筛查效率有效提高。

综上所述,产前血清学四联筛查后联合 NIPT 产筛模式可减少高风险孕妇有创检查的比例,降低胎儿染色体异常的假阳性率,尤其是对 21-三体综合征、18-三体综合征的筛查具有一定临床意义。

## [参 考 文 献]

[1] 唐凯,成艳,张娟玲,等. 1 240 例羊水产前诊断胎儿染色体核

- 型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(4): 21.
- [2] JUMMAAT F, AHMAD S, MOHAMED ISMAIL NA. 5-Year review on amniocentesis and its maternal fetal complications[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 40(2): 1.
- [3] 赵咏梅, 张传英, 席海林. 孕中期高危孕妇外周血中胎儿游离DNA与高危产前诊断指征相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 229.
- [4] 李书平, 胥红斌, 韩慧, 等. 孕中期血清学筛查、超声、NIPT联合在胎儿染色体异常筛查中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(2): 166.
- [5] 尹虹, 李扬, 罗颖, 等. 超声联合无创产前基因检测在早孕期胎儿染色体异常筛查中的价值[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 83.
- [6] KOUMBARIS G, KYPRI E, TSANGARAS K, *et al.* Cell-free DNA analysis of targeted genomic regions in maternal plasma for non-invasive prenatal testing of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and fetal sex[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(6): 848.
- [7] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 509.
- [8] KIM MS, MOON MJ, KANG S, *et al.* Obstetrical outcomes of amniocentesis or chorionic villus sampling in dichorionic twin pregnancies[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(18): 1.
- [9] 王素侠, 陈琼琼, 程莉. 淮北地区 2932 例孕妇无创 DNA 产前筛查的调查分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(9): 1261.
- [10] 王芳芳, 王超, 刘羽, 等. 225 例产前诊断指征及胎儿异常染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(2): 38.
- [11] MOURGUES C, EYMARD-PIERRE E, LAURICHESSE-DELMAS H, *et al.* Analysis of the cost effectiveness of different strategies for the antenatal diagnosis of chromosomal aberrations in cases of ultrasound-identified fetal abnormalities [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2020, 78(5): 483.
- [12] 段秀群, 刘思嘉, 黄艳. 产前血清学筛查与无创产前基因检测在胎儿染色体异常筛查中的联合应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(5): 545.
- [13] CERNAT A, DE FREITAS C, MAJID U, *et al.* Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 27.
- [14] 周颖, 王振宇, 毛倩倩, 等. 无创产前检测技术在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用价值[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1094.
- [15] HEALTH QUALITY ONTARIO. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions: a health technology assessment [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2019, 19(4): 1.
- [16] 吴丽萍, 胡亮, 皮回春, 等. 唐氏筛查高风险孕妇 590 例胎儿染色体及 NIPT 结果[J]. 广东医学, 2020, 41(20): 2137.
- [17] 姚静怡, 崔岚, 岳胜, 等. 酌情联合无创基因检测的产前筛查模式探讨[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(22): 3330.

(本文编辑 刘梦楠)

## 入 网 声 明

为了实现科技期刊编辑、出版行业工作电子化,推进科技信息交流的网络化进程,本刊已入“中国知网”“万方数据知识服务平台”“维普网”“教育阅读网”“中国科技论文在线”等。故向本刊投稿并录用的稿件,将一律由编辑部统一纳入上述数据资源系统,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者,请在投稿时说明,本刊将进行适当处理。本刊所付稿酬(已在版面费中扣除)包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。特此声明!

《蚌埠医学院学报》编辑部