

〔文章编号〕 1007-0893(2021)24-0080-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.24.027

# 超声联合无创产前基因检测早期筛查 胎儿染色体异常的准确率

吴田田 包蓉

(新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院, 新疆 库尔勒 841000)

〔摘要〕 **目的:** 探究在胎儿染色体异常早期筛查中超声联合无创产前基因检测 (NIPT) 的准确率。**方法:** 选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月期间于新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院进行检查的 80 例高危孕妇, 所有孕妇均进行超声、NIPT、羊水细胞染色体核型检测, 评估风险。以羊水细胞染色体核型检测结果为金标准, 评估超声、NIPT、超声联合 NIPT 的诊断效能。**结果:** 超声联合 NIPT 筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度均高于超声、NIPT 单一筛查, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 应用超声联合 NIPT 早期筛查胎儿染色体异常的准确率高, 有助于临床对胎儿结构畸形、染色体异常做出准确判断。

〔关键词〕 染色体异常; 超声诊断; 无创产前基因检测; 胎儿

〔中图分类号〕 R 714.2 〔文献标识码〕 B

## Study on the Accuracy of Ultrasound Combined with Noninvasive Prenatal Genetic Testing in Early Screening of Fetal Chromosomal Abnormalities

WU Tian-tian, BAO Rong

(Korla Hospital of the Second Division of Xinjiang Production and Construction Corps, Xinjiang Korla 841000)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the accuracy of ultrasound combined with noninvasive prenatal genetic testing (NIPT) in early screening of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** A total of 80 high-risk pregnant women were selected from January 2019 to December 2019 in Korla Hospital of the Second Division of Xinjiang Production and Construction Corps. All pregnant women were tested by ultrasound, NIPT and amniotic fluid karyotype to assess the risk. The results of chromosome karyotype detection in amniotic fluid cells were used as the gold standard to evaluate the diagnostic efficacy of ultrasonography, NIPT and ultrasonography combined with NIPT. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ultrasound combined with NIPT screening were higher than those of ultrasound and NIPT screening alone, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ultrasound combined with NIPT in early screening of fetal chromosomal abnormalities has high detection rate and accuracy, and can accurately judge fetal structural malformations and chromosomal abnormalities.

〔Key Words〕 Chromosome abnormality; Ultrasound diagnosis; Noninvasive prenatal genetic testing; Fetus

胎儿染色体异常作为先天性疾病, 在临床上较常见, 需将产前诊断工作落实到位, 把新生儿染色体异常发生率降至最低<sup>[1]</sup>。既往羊水细胞染色体核型检测应用普遍, 实施效果好, 但其属于侵入性操作, 存在流产、胎儿丢失风险。无论超声检查, 还是无创产前基因检测 (noninvasive prenatal testing, NIPT) 均具备无创特性, 其有助于判断胎儿是否存在染色体非整倍体异常, 且临床检出率和准确率均较高<sup>[2]</sup>。基于上述研究结果, 本研究探讨了超声联合 NIPT 在胎儿染色体异常早期筛查中应用情况, 详情报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月本院 80 例孕早期需实施羊水细胞染色体核型检测的高危孕妇, 孕妇年龄 23 ~ 42 岁, 平均 ( $32.52 \pm 1.81$ ) 岁; 孕周 12 ~ 17 周, 平均孕周 ( $14.53 \pm 1.36$ ) 周; 妊娠状态均显示单胎。(1) 纳入标准: 符合下列条件一项以上, 且自愿参与配合本研究, ① NIPT 筛查高风险; ② 体质量偏高, 年龄大; ③ 体外受精-胚胎移植方式受孕。(2) 排除标准: 因终止妊娠、错过检测时机等未实施羊水细胞染色体核型检测。

〔收稿日期〕 2021 - 10 - 27

〔作者简介〕 吴田田, 女, 主治医师, 主要研究方向是产前筛查。

1.2 方法

所有孕妇均进行超声、NIPT、羊水细胞染色体核型检测。

1.2.1 超声检查 选择彩色多普勒超声诊断仪(型号: GE Voluson E10), 二维探头, 把频率设置为 1.6~4.5 MHz。于检查前, 将膀胱排空, 仰卧, 严格遵循产前超声检查指南(2012)<sup>[3]</sup>, 采集、分析图像, 安排 2 名高资质影像学医师阅片。部分孕妇腹壁较厚, 导致图像质量较差, 更改为阴道超声检查, 频率以 5~9 MHz 为宜。该过程中, 依次采集矢状切面及颅脑、胸部、腹部横切面、胎儿双侧上下肢切面。高风险判断标准: 超声检查测量胎儿头臀径、双顶径确定孕周, 并结合孕妇出生日期、预产期年龄、体质量、吸烟史、糖尿病史、异常妊娠史、血清甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、游离人绒毛膜促性腺激素 β(human chorionic gonadotropin-beta subunit, β-HCG) 的中位数倍数等数据, 经 Lifecycle 风险软件计算胎儿罹患 21- 三体综合征与 18- 三体综合征的风险值。21- 三体综合征高风险截断值 1:250, ≥ 1:250 则判定为高风险, 18- 三体综合征高风险截断值 1:350, ≥ 1:350 则判定为高风险。

1.2.2 NIPT 对孕妇外周血进行采集, 以 10 mL 为宜, 放置在乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 抗凝管内, 在 4 °C 环境下分离血浆, 把游离脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA) 提取出来, 并用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR) 扩增, 分析测序结果生物学信息。测试样本的 chr21 的 T 值 ≥ 3 则判定为胎儿唐氏综合征高风险, 测试样本 chr18 的 T 值 ≥ 3, 则判定胎儿为 18- 三体综合征高风险。

1.2.3 羊水细胞染色体核型检测 确认合适型号超声仪后, 进行定位, 在无菌状态下操作, 穿刺羊膜腔, 抽取羊水, 抽取量 20 mL, 把离心时间控制在 10 min 左右, 留取 0.5 mL, 制备细胞悬液, 混合培养基, 在温箱内添加浓度为 5% 的二氧化碳, 温度状态 37 °C。间隔数天, 倒掉培养液, 注入新培养液, 持续一段时间, 监测羊水细胞生长状态。培养瓶内需添加秋水仙素, 当细胞分裂终止后, 采取低渗、固定、染色处理等操作方式, 得出标本, 按照基本规程进行计数、核型。

1.2.4 超声结合无创产前基因检测 先对孕妇进行超声

筛查后, 进行 NIPT 筛查。

1.3 观察指标

各筛查方法的诊断准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100%; 特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100%; 准确度 = (真阳性 + 真阴性) / 总例数 × 100%; 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100%; 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性) × 100%。

1.4 统计学处理

记录研究数据, 填写至 Excel 表格中用 SPSS 19.0 软件读取。以羊水细胞染色体核型检测结果为金标准。超声、NIPT、超声联合 NIPT 准确性均属于计数资料, 用百分比表示, 采用 χ<sup>2</sup> 检验。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 对 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC) 进行计算, 分析诊断效能。

2 结果

2.1 80 例孕妇的不同方法的筛查结果

80 例高危孕妇中, 经羊水细胞染色体核型确诊为染色体异常 22 例, 包括 11 例 21- 三体综合征高风险、9 例 18- 三体综合征高风险, 2 例 13- 三体综合征高风险。

2.2 NIPT、超声单一及联合筛查的效能比较

以羊水细胞染色体核型检测结果为标准, NIPT、超声单一及联合筛查的具体结果见表 1。超声联合 NIPT 筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度均高于超声、NIPT 单一筛查, 差异均具有统计学意义(P < 0.05), 见表 2。

表 1 NIPT、超声筛查的准确率分析 (例)

筛查方法	结果	羊水细胞染色体核型检测		合计
		异常	正常	
NIPT	阳性	19	50	69
	阴性	3	8	11
超声	阳性	14	45	59
	阴性	8	13	21
联合筛查	阳性	21	39	60
	阴性	1	19	20
合计		22	58	80

注: NIPT 一无创产前基因检测

表 2 三种筛查方法诊断效能比较 (%)

筛查方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
超声	63.64(14/22)	22.41(13/58)	27.54(19/69)	72.73( 8/11)	33.75(27/80)
NIPT	86.36(19/22)	13.79( 8/58)	23.73(14/59)	61.90(13/21)	33.75(27/80)
超声联合 NIPT	95.45(21/22) <sup>a</sup>	32.76(19/58) <sup>a</sup>	35.00(21/60) <sup>a</sup>	95.00(19/20) <sup>a</sup>	50.00(40/80) <sup>a</sup>

与超声、NIPT 单一筛查比较, <sup>a</sup>P < 0.05

注: NIPT 一无创产前基因检测

3 讨论

早期诊断发现胎儿严重结构异常、染色体异常, 不仅可减轻孕妇家庭社会经济负担, 还可在孕妇与胎儿未建立紧密

情感关系前, 减轻对孕妇身体造成的损伤。以往临床产前诊断染色体异常的筛查方法, 是通过获取胎儿绒毛、羊水或胎儿组织诊断, 这些侵袭性产前诊断技术应用于胎儿、孕妇中

风险较大,可能会导致宫内感染、流产、死胎等不良后果,而且难以被家庭与孕妇本身接受,因此临床需要提出其他更为有效的筛查方法<sup>[5]</sup>。

然而,异常胎儿筛查、诊断工作于孕中期实施,确诊时孕周较大,终止妊娠,难免会使孕妇身心受挫。反之,将产前筛查时间确定在孕早期,既能够对绝大多数结构异常进行有效诊断,还能够发挥超声软指标作用,显示染色体非整倍体胎儿。按照规程,实施羊水穿刺、培养之后,以传统方式,分析染色体核型,效果好。而中孕期羊水穿刺特点决定了其为有创操作,介入性穿刺自身存在风险,稍有不慎,便会引起流产、胎儿损伤、宫内感染、母体损伤等并发症<sup>[6]</sup>。数据显示<sup>[7]</sup>,实施羊水穿刺,流产、胎儿丢失风险可达0.2%~2.0%。与此同时,羊水穿刺还会导致孕妇及家属出现焦虑、恐惧等不良情绪,以至于接受度较低。基于上述情况考量,临床上,应寻求另一种诊断方式,力求减轻创伤,提高孕妇接受度。

产前超声检查可降低出生缺陷,提高整体人口质量。对胎儿实施早期筛查,可及早发现多数畸形,还可指导孕妇进一步发现染色体异常。随着影像学技术发展,无论超声仪器分辨率,还是超声医师诊断水平均非常高,为孕早期诊断工作开展奠定了良好基础。孕早期超声筛查由非整倍体染色体异常筛查和严重结构异常筛查构成。研究证实<sup>[8]</sup>,应用高频率经阴道探头便于在孕早期了解胎儿发育情况,明确胎儿发育、存活状况,通过对胎儿大小进行测量,核对孕周,依托胎儿颈部透明带厚度测量,保证染色体筛查准确性,对于多胎妊娠,需明确胎儿数量、绒毛膜性。然而,孕早期超声筛查仍存在局限性,针对染色体异常胎儿检出率低,需在该基础上辅之以NIPT诊断。NIPT技术是抽取母体外周血检测胎儿游离DNA含量,可准确推算出染色体异常风险率。胎儿染色体异常为一种严重先天性疾病,开展早期产前诊断可早期预测筛查,指导临床开展对症治疗。产前常见遗传疾病包括21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征等,羊水穿刺胎儿染色体核型用于胎儿染色体异常准确诊断具有积极意义。超声联合NIPT筛查使胎儿染色体异常诊断效能较以往提高,便于短时间内筛查出染色体非整倍体异常问题。超声联合NIPT筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性

预测值与准确度均高于超声、NIPT单一筛查,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示在三种筛查方法中,超声联合NIPT筛查诊断效能高于超声、NIPT单一检测效能。临床研究发挥超声联合NIPT作用,对胎儿的严重结构异常、染色体异常进行诊断,不仅能够使孕妇及家庭经济负担减轻,还能够避免对孕妇造成不必要的伤害,为临床医师预留充足时间,做出最佳决策。既往操作方式即在妊娠中期,发挥血清学作用,经筛查,判断有无染色体异常,或者,在孕20~24周,筛查胎儿结构异常。针对异常情况,依托羊水穿刺、超声方式,开展临床诊断工作,避免出生缺陷问题。

综上所述,在胎儿染色体异常早期筛查中超声联合NIPT临床效果显著,能够为临床决策提供依据。该筛查方式具备非侵入特性,安全性强,能够最大限度规避对孕妇及胎儿的危害。

#### [参考文献]

- (1) 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): 83-86.
- (2) 陈淑芬,宋春林,刘鼎,等. 联合NT与NIPT对胎儿染色体非整倍体筛查的应用研究(J). 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(5): 37-39.
- (3) 中国医师协会超声医师分会. 产前超声检查指南(2012)(J). 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(7): 574-580.
- (4) 董媛,张萌,王一鹏,等. 从351例胎儿染色体异常的分布探讨高龄孕妇产前筛查及诊断的流程(J). 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6): 538-542.
- (5) 左娟,刘洁,朱瑾,等. 无创基因检测(NIPT)对胎儿染色体异常筛查的临床应用(J). 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 21-24.
- (6) 陈艺升,仇英,应春妹. 无创产前基因检测在产前一筛查中的应用价值(J). 中华检验医学杂志, 2019, 42(2): 112-115.
- (7) 张丽珍. 中孕期规范化产科超声检查用于筛查胎儿先天性畸形的临床价值分析(J). 影像研究与医学应用, 2020, 4(10): 163-164.
- (8) 张坤,余洁,胡晓龙,等. 产前超声联合染色体筛查在胎儿结构畸形中的应用及与预后的相关性研究(J). 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10): 92-94, 88.