

·妇产科专题

无创产前检测的临床应用研究进展

陈晓, 卢英红, 何才通

(玉林市妇幼保健院优生遗传科, 广西 玉林 537000)

摘要: 无创产前检测 (NIPT) 是指基于下一代测序技术, 利用母体血浆中游离的胎儿 DNA 对胎儿进行常见的染色体非整倍体风险评估的一种产前筛查方法。NIPT 具有较高的准确性和敏感度及较低的假阳性与假阴性, 可有效减少出生缺陷与孕妇有创性产前诊断。随着高通量测序技术的快速发展, NIPT 应用领域不断推广, 准确性也不断提高。现就 NIPT 在产前筛查的临床应用发展进行综述。

关键词: 出生缺陷; 无创产前检测; 临床应用; 研究进展

中图分类号: R715.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-3718.2021.06.0027.04

出生缺陷也被称为先天异常, 其包括形态结构异常、生理功能异常及代谢缺陷等, 我国的出生缺陷发生率约为 5.6%, 每年新增出生缺陷儿约 90 万例, 出生缺陷已成为我国围产儿、婴幼儿死亡及儿童残疾的主要原因之一^[1]。染色体异常是导致新生儿出生缺陷的主要原因, 其包括染色体数目异常、染色体大片段缺失 / 重复、致病性基因组拷贝数变异等^[2]。产前诊断中有临床意义的染色体异常主

要为性染色体非整倍体异常与 21-、13-、18- 三体异常。出生缺陷导致患者家庭陷入沉重的经济负担和精神压力, 也给社会带来了巨大的难题。遗传因素导致的出生缺陷目前尚无有效的治疗手段, 只能通过产前筛查和诊断预防患儿的出生缺陷。无创产前检测技术 (NIPT) 是针对孕妇外周血中母体与胎儿游离 DNA 片段, 利用下一代高通量测序技术与生物信息分析技术, 分析胎儿是否发生染色体非整

基金项目: 玉林市科学研究与技术开发计划项目 (编号: 20201619)。

作者简介: 陈晓, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 优生遗传, 产前诊断。

宫有规律收缩和产道挤压, 有效降低了肺透明膜病、吸入性肺炎的发生率^[8]。本研究中, A 组产妇尿潴留发生率显著高于 B 组, 这可能与产后会阴侧切或会阴撕裂发生造成额外创伤疼痛, 导致膀胱相关的正常神经功能受到影响有关, 临床中可注意尽量缩短产程时间, 避免由于产程过长而导致产后尿潴留的发生, 同时对产妇采取有效的综合性干预, 可以有效预防与改善自然分娩后尿潴留的症状。对血流动力学 SpO₂ 指标的对比显示, 两组产妇分娩前后及组间 SpO₂ 水平比较, 差异均无统计学意义, 进一步提示剖宫产术后产妇阴道分娩不会对其本身的血流动力学以及新生儿的生命质量造成影响, 剖宫产术形成的瘢痕子宫不是排除阴道分娩的绝对指征, 在产妇产宫状态良好的情况下, 孕妇经检查后确认符合阴道分娩指征时可选择阴道分娩。

综上, 剖宫产术后再次妊娠选择阴道分娩的产妇产母结局良好, 分娩用时短, 产妇出血量少, 且产妇血流动力学稳定, 在严格掌握产妇产体征和分娩指征的情况下, 剖宫产术后再次妊娠产妇可选择阴道自然分娩。本次研究病例数有限, 所得数据仍有一定局限性, 临床还需进一步分析剖宫产术后再次妊娠产妇行阴道自然分娩的影响因素, 以减

少剖宫产后再次妊娠产妇再次妊娠、分娩的危险因素, 确保母婴安全、健康。

参考文献

- [1] 苏琴, 彭玲玲, 张铭伟. 剖宫产术后再次妊娠产妇阴道自然分娩的可行性分析 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(8): 593-595.
- [2] 陈敏芳. 剖宫产术后再次妊娠孕妇阴道分娩成功及母婴结局影响因素分析 [J]. 空军医学杂志, 2017, 33(6): 413-416.
- [3] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 107.
- [4] 徐广萍, 郑春兰, 白录增, 等. GDM 母体血清 HIF-1 α 、ET-1、尿酸、内脂素的变化与新生儿 Apgar 评分, 体质量的关系 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(1): 74-76.
- [5] 王丽静. 瘢痕子宫再次妊娠的风险研究及其对妊娠结局的影响 [J]. 北京医学, 2016, 38(1): 96-98.
- [6] 蔡晓辉, 蔺莉, 龙燕. 剖宫产术后再次妊娠阴道试产的妊娠结局分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(2): 209-211.
- [7] 陈震宇, 孙静莉, 陈晓明, 等. 剖宫产术后再次妊娠阴道分娩的妊娠结局 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(5): 60-65, 70.
- [8] 谭露谊, 周立平, 胡品佳, 等. 瘢痕子宫再次妊娠阴道分娩的可行性及分娩效果 [J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(2): 158-159.

倍体变异的一项产前筛查技术,该技术开创了产前筛查的新时代,并迅速得到全球的普遍认可,对降低出生缺陷率,减少不必要的有创性产前诊断率具有重要意义^[3]。本文主要探讨无创产前检测的临床应用研究进展,现综述如下。

1 NIPT的发展概况

在NIPT技术投入临床应用前,传统的血清学生化筛查一直是临床用来进行唐氏筛查的主要手段之一。血清学产前筛查检测方法简单,检测成本较低,且得到国家与政府的补助,是目前我国普及率最广的一种产前筛查技术。筛查阳性者需要进行绒毛、羊水、脐带血穿刺等侵入性产前诊断,虽可进行染色体分析,但会对筛查者的机体造成一定的损害,有一定的风险性,应用较为局限。而传统的血清学筛查技术的假阳性率较高,会造成很多不必要的侵入性产前诊断,增加了侵入性产检的风险,如流产、宫内感染等;再者,因个体的不同其检出率也不甚理想,导致大量出生缺陷患儿漏检。胎儿细胞凋亡后残留的DNA进入母体循环被称为胎儿DNA,其进入母体循环后可被检测,并在产后第二周完全降解。NIPT技术通过大规模的平行测序,对循环在母体外周血内的胎儿游离DNA进行检测,开创了产前筛查的新时代,该技术的应用可以减少孕妇因等待结果而产生的焦虑,原因在于它在怀孕12周起即可检测,其通过检测孕妇外周血内胎儿游离DNA来对胎儿的染色体进行分析,该检测方式对母体与胎儿都具有安全性、可靠性,在减少孕妇生理和心理上的负担上具有很大的优势,且其尤其适用于高龄孕妇,这类人群更倾向于进行染色体非整倍性风险的产前检测。

2 NIPT在目标疾病上的应用

NIPT的目标疾病为21-三体、18-三体、13-三体综合征。施丹华等^[4]选取10 503例孕妇进行NIPT检测,对大量数据进行结果统计发现,NIPT检测对21-三体、18-三体、13-三体的灵敏度均达到了100.00%,特异度也都达到了99.98%,阳性预测值分别为90.91%,80.00%,33.33%,其研究表明,NIPT检测在对21-三体、18-三体、13-三体的检测中具有较高的准确性。值得注意的是,相对于13-三体,NIPT在检测21-三体和18-三体的上具有更大的优势。广东省妇幼回顾性分析2014年至2016年孕妇NIPT检测的相关数据,发现NIPT对于21-三体、18-三体、13-三体染色体非整倍体的检测敏感度均达100%,特异度分别为99.7%、100%、99.7%,阳性预测值分别为68%、100%、66.67%,阴性预测值均达100%^[5]。周颖等^[6]对9 470例产筛高风险或高龄妊娠孕妇的NIPT结果进行统计分析,结果表明NIPT对目标疾病的敏感性达100%,特异性达98.79%,21-三体、18-三体、13-三体的阳性预测

值分别为98%、81.81%、58.82%。

目前,NIPT在单胎妊娠中的应用研究较多且较成熟,但在双胎妊娠上的可行性和临床应用仍相对较少,双胎NIPT检测存在局限性,该检测方式不能检测所有染色体。王佳燕等^[7]选取同意行NIPT检测的双胎孕妇215例,其研究表明双胎21-三体、18-三体、13-三体的灵敏度为97.3%、90.9%、100%,假阳性率为0。目前研究显示,NIPT对单绒毛膜双胎的非整倍体筛查准确性较高,而在双绒毛膜性双胎妊娠中,每个胎儿向母体循环产生的DNA量是不同的,若其中异常胎儿DNA片段低于NIPT的检测下限4%,或正常胎儿的片段较多时,会增加检测的假阴性,因而目前主张以胎儿DNA浓度比例较低的一胎用于风险计算^[8]。有研究表明,当在无超声异常的情况下,NIPT在双胎妊娠对21-三体的检出率与单胎妊娠相当,敏感性达100%,特异性在99%以上^[9]。此外,有研究认为,NIPT在通过体外受精-胚胎移植方式(IVF)助孕的染色体非整倍体产前筛查中也具有较好的应用价值^[10]。经过多年的临床应用,NIPT在常见的胎儿染色体非整倍体检测上的价值得到了广泛的认可,且在该领域已发展成熟,甚至在将来有望取代目前的血清学产前筛查技术。

3 NIPT次要结果的筛查作用

除21-三体、18-三体、13-三体外,NIPT对其他染色体非整倍体和基因组拷贝数变异也有一定的检出效果。另一项研究中,6 972例NIPT标本中,性染色体非整倍体异常检出率为0.29%,假阳性为58%,其中XO、XXY、XXX、XYY的假阳性率分别为70%、0、50%、50%^[11]。柯玮琳等^[12]的研究结果中,14 235份NIPT样本中检出24例基因组拷贝数变异(CNV),其中17例行染色体微阵列分析验证,阳性符合率为86.7%,包括5号染色体及8号染色体微缺失、2号、9号、13号染色体微小重复等。黎冬梅等^[13]选取10 005例孕妇行NIPT检测,其研究结果提示CNV有32例,其中25例行介入性产前诊断,确诊14例,包括微缺失9例、微重复5例,片段大小在587.75~36.05 kb之间,阳性预测值为56%。在郑文吉等^[14]研究结果中显示,NIPT提示为20号染色体微缺失,采用单核苷酸多态性基因芯片(SNP Array)进行验证,结果为arr[hgl9]5q12.1(60 239 397~60 434 977)×1,缺失约195.5 kb,NIPT可以检测出部分微缺失/微重复,对于检测出部分微缺失/微重复的孕妇需进行进一步的基因芯片检测进行确诊。胡芷洋等^[15]研究中,1 191例NIPT标本中提示9例为微缺失微重复综合征,其中3例得到确诊,包括1例18q21.31~23.23处23 Mb缺失、1例18q22.3~23处8.6 Mb缺失及1例9q24.3~13.2处36 Mb缺失,利用NIPT筛查微缺失微重复综合征是可行的,但是如何选择

检测对象还需讨论,对NIPT报告中的微缺失微重复综合征阳性病例,必须做进一步检查确诊。NIPT除了目标疾病,即21-三体、18-三体、13-三体外,对于其他染色体非整倍体甚至基因组的拷贝数变异也有较高的检出率,有利于提高异常染色体的检出率,对于预防出生缺陷具有重要的意义。

4 NIPT的假阳性与假阴性

虽然NIPT技术在产前筛查应用上已逐步走向成熟,且与传统的血清学产前筛查相比具有更高的准确性和敏感性,NIPT技术阳性预测值与阴性预测值均高于血清学产前筛查,然而,NIPT技术作为一种筛查手段,被批准允许存在一定概率的假阳性和假阴性^[16]。虽然科技的限制可以解释部分错误,但假阴性与假阳性结果都有其生物学基础。事实上,孕妇血浆中的胎儿游离DNA来自绒毛滋养层,而这些滋养层细胞的核型可能与胎儿细胞核型是不一致的,所以存在NIPT的筛查结果与胎儿细胞核型分析结果不一致的可能。一项回顾性分析研究中,约1:426(14/5967)的13-三体、18-三体、21-三体畸变风险的胎儿在做NIPT的时候有潜在的漏诊风险,原因是它们的绒毛细胞滋养层并没有染色体非整倍体畸变^[17]。文萍等^[18]对2例NIPT假阴性病例进行分析,发现病例1的胎儿染色体核型分析结果为易位型21-三体,高通量测序在胎盘和胎儿边缘检测到Chr13:(33840001~115100000)×3[60]/46,XY[40],胎盘母体面的边缘检测为Chr13:(34080001~115100000)×3[54]/46,XY[46],脐带组织为21-三体,但胎儿面及母体面中心和近中心均未检测到明显的异常;病例2中胎儿18号染色体的高通量测序结果为18号染色体存在15.1Mb的杂合缺失,提示患18号染色体部分单体综合征。可见,受检测原理的局限性,如限制性胎盘嵌合等,NIPT具有一定的假阳性与假阴性率,此外,孕妇孕期合并肿瘤、母体染色体异常、胎儿及胎盘染色体不一致等均可能影响NIPT的检测结果。NIPT具有很高的灵敏度和特异度,但仍会存在低概率的假阳性和假阴性,当孕妇在接受孕前筛查时,除重视NIPT技术带来的便利外,还应重视超声学检查等常规临床检查,进一步降低孕前筛查过程中产生的假阳性与假阴性。

5 NIPT检测失败的原因

NIPT检测失败的标准主要包括:总游离DNA含量>0.7、经测序提示胎儿游离DNA比例<4%等。一项31832例NIPT结果回顾性分析研究中,199例出现首次检测失败,再次采血后,其中171例(85.9%)获得了有效的结果,另外28例(14.1%)仍检测失败,即研究中NIPT检测的最终失败率为0.09%,28例最终检测失败的

孕妇中,由于游离DNA含量过高的占39.2%,经测序发现胎儿游离DNA含量<4%的占60.7%,对该28名NIPT最终检测失败的孕妇进行随访,46.4%在中晚期孕期发生不良妊娠并发症,32.1%因严重的母体疾病或胎儿畸形而引产,母体妊娠并发症、其他脏器疾病、胎儿畸形等原因可能导致再次采血NIPT检测仍然失败^[19]。卢婉等^[20]对高龄且自愿进行NIPT检测的23704例孕妇进行回顾性分析,其研究结果显示,NIPT检测的最终失败率为0.14%,并对检测失败的孕妇进行随访,其中胎儿浓度低和Z值处于“灰区”是造成NIPT检测失败的主要原因,此外,孕周、孕妇体质量指数、实验室操作、母体自身染色体核型、肝素用药史等也可能引起NIPT检测失败。目前认为,首次NIPT检测失败的孕妇,可以选择再次抽血,而再次采血仍检测失败的孕妇,则应考虑侵入性产前诊断。

6 小结与展望

与传统的血清学产前筛查技术相比,NIPT具有更高的准确性和敏感度,在一定程度上降低了不必要的侵入性产前诊断带来的流产、宫内感染等风险的发生概率。NIPT对降低新生儿出生缺陷发生概率,提高出生人口质量具有重要意义。然而,受检测原理的限制,NIPT在应用中难免会出现假阳性和假阴性的情况,假阴性对于妊娠结局的影响是非常严重的。此外,NIPT的检测结果受到多种因素影响,如母体妊娠并发症、其他脏器疾病、胎儿畸形等。基于NIPT具有出现假阳性、假阴性及检测失败等情况的可能,临床医生要把握好选择NIPT检测的孕妇的临床指征,避免将该技术滥用于不适用的人群。另外,实验室要规范操作,同时严格监控胎儿游离DNA浓度百分比,对于低于4%的胎儿含量应建议进行侵入性产前诊断。最后,临床医生应该充分告知本项目的局限性,提醒孕妇即使NIPT结果是低风险,也必须完成后续的孕检内容,特别是系统B超检查。总之,在临床医师与研究学者的不断努力下,NIPT的检测范围不断扩展,准确性也不断提高,这些进步将推进NIPT在更多领域上的应用,在预防出生缺陷,提高人口质量上发挥更大的潜力。

参考文献

- [1] 陈鑫苹,朱娟,胡俊杰,等.无创产前基因检测技术的发展[J].中华检验医学杂志,2019,42(6):484-488.
- [2] 王梓茗,杨洁霞,尹爱华.无创产前检测对常规染色体数目异常之外的拷贝数变异的检出意义:205例临床分析[J].中华围产医学杂志,2020,23(6):405-410.
- [3] 胡娅莉,胡慧霞.正确认识NIPT进一步提高出生缺陷产前筛查效率[J].中华妇产科杂志,2020,55(2):91-93.
- [4] 施丹华,张莉超,卢文波.10503例无创产前基因检测结果分析

拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清 BDNF、NSE、S100 β 水平的影响

李蕊

(徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221006)

摘要: **目的** 探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形细胞钙结合蛋白(S100 β)水平的影响。**方法** 回顾性分析2016年1月至2019年12月徐州医科大学附属医院收治的80例癫痫患儿的临床资料,依据不同用药方案进行分组,单一组(40例)患儿予以丙戊酸钠治疗,联合组(40例)患儿在单一组治疗的基础上联合拉莫三嗪治疗,两组患儿均治疗3个月。比较两组患儿治疗后临床疗效、癫痫样放电减少率、不良反应;比较两组患儿治疗前后癫痫发作情况、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、BDNF、NSE、S100 β 水平。**结果** 联合组患儿临床总有效率与癫痫样放电减少率分别为97.50%、95.00%,显著高于单一组的80.00%、75.00%;与治疗前比,治疗后两组患儿癫痫发作频率、血清TC、TG、LDL、BDNF、NSE、S100 β 水平均显著降低,联合组显著低于单一组,两组患儿血清HDL、BDNF水平均显著升高,联合组显著高于单一组(均 $P<0.05$);两组患儿发作持续时间均显著缩短,联合组显著短于单一组(均 $P<0.05$);联合组患儿不良反应总发生率为7.50%,与单一组的10.00%相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效改善癫痫患儿的癫痫发作情况,提高治疗疗效,降低血脂指标,保护脑神经功能,且不会增加不良反应。

关键词: 癫痫;拉莫三嗪;丙戊酸钠;血脂指标;脑神经功能;安全性

中图分类号: R742.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-3718.2021.06.0030.03

作者简介: 李蕊,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童神经系统疾病。

- [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9): 42-43.
- [5] 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): 509-513.
- [6] 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): 1094-1096.
- [7] 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.
- [8] 陈艺升, 仇英, 应春妹. 无创产前基因检测在产前一筛筛查中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(2): 112-115.
- [9] 彭海山, 黄华洁, 杨洁霞, 等. 无创产前基因筛查在单双胎中的应用研究[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(3): 19-22.
- [10] 王甫娟, 徐海燕, 刘伶俐. 无创基因检测技术在胎儿染色体非整倍体产前筛查中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(9): 24-26, 33.
- [11] 殷一旋, 梅瑾, 王昊. 无创产前检测技术在胎儿性染色体非整倍体检测中的临床应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 24-25, 40.
- [12] 柯玮琳, 赵卫华, 揭深秋, 等. 无创产前DNA检测次要结果中基因组拷贝数变异的临床意义[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(3): 327-331.
- [13] 黎冬梅, 张红云, 唐新华, 等. 无创产前检测胎儿染色体拷贝数变异的临床价值初探[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 554-559.
- [14] 郑文吉, 余硕, 田丽蕴. 一例无创产前筛查提示为20号染色体微缺失胎儿的确诊[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(8): 856.
- [15] 胡芷洋, 高雅, 郭辉, 等. 无创产前检测筛查胎儿微缺失微重复综合征阳性病例的临床分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2016, 8(1): 14-18.
- [16] 吴海燕, 黄柳萍, 罗小芳, 等. 无创产前检测高风险胎儿的染色体核型及CMA结果分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 24-27.
- [17] OPSTAL D V, SREBNIAK M I, POLAK J, et al. False negative NIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review[J]. Plos One, 2016, 11(1): 1-10.
- [18] 文萍, 薛莹, 张芹, 等. 无创产前检测胎儿染色体非整倍体假阴性两例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6): 884-887.
- [19] 张玢, 沈聪, 王慧艳, 等. 孕妇外周血胎儿游离DNA无创产前检测失败原因的初步分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(3): 329-333.
- [20] 卢婉, 刘艳秋, 黄婷, 等. 孕妇外周血无创产前检测失败的原因分析及妊娠追踪[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 63-68.