

• 产科专题

羊水产前诊断与无创产前基因检测
在产前诊断中的临床价值刘江悦, 张玲莉*, 钱 然, 朱庆文, 王 婧, 沙春秀
(南通市妇幼保健院产前诊断中心, 江苏 南通 226007)

摘要: **目的** 探讨羊水产前诊断与无创产前基因检测在产前诊断中的应用价值, 为临床诊治提供依据。**方法** 回顾性分析 2018 年 9 月至 2021 年 9 月于南通市妇幼保健院行产前诊断的 20 838 例孕妇的临床资料, 根据检测方法不同分为穿刺组 (2 076 例) 与无创组 (18 762 例)。穿刺组孕妇进行羊水细胞染色体核型分析, 无创组孕妇通过高通量测序技术进行基因测序分析, 并对阳性者行羊水细胞染色体核型分析。分析穿刺组、无创组孕妇产前胎儿染色体异常的检出情况; 比较两组孕妇产前胎儿染色体异常率, 分析无创产前基因检测的诊断效能。**结果** 穿刺组孕妇经羊水产前诊断胎儿染色体异常核型 54 例, 阳性检出率为 2.60%, 其中染色体数目异常 38 例 (70.37%), 结构异常 16 例 (29.63%); 无创组孕妇经无创产前基因检测胎儿染色体异常阳性 125 例, 经羊水穿刺最终确诊 62 例, 阳性检出率为 0.33%, 其中 21-三体、18-三体阳性的患病确诊率均为 100.00%; 无创组孕妇产前基因检测染色体异常情况的阳性检出率 (0.33%) 低于穿刺组 (2.60%) ($P<0.05$); 经检测, 无创组孕妇中胎儿染色体异常真阳性 62 例, 假阳性 (误诊) 63 例, 无创基因检测的灵敏度为 100.00%, 阳性预测值为 49.60%。**结论** 无创产前基因检测在产前诊断中具有较高的灵敏度, 对 21-三体与 18-三体的诊断价值较高, 但在产前胎儿染色体异常类型的检测中诊断范围有限, 羊水产前诊断仍具有不可取代的优势。

关键词: 染色体异常; 产前诊断; 无创产前基因检测; 羊水穿刺

中图分类号: R715

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0014.04

出生缺陷病因复杂, 其中染色体异常是其发病的主要原因, 且目前尚未发现有效的防治方法, 因此孕妇进行产前基因检测具有重要意义。染色体异常筛查可及早发现胎儿的出生缺陷, 以采取积极有效的干预措施, 避免缺陷新生儿出生, 提高家庭幸福指数^[1]。产前诊断可判断胎儿染色体畸变, 进而避免染色体异常导致的胎儿死亡、发育畸形等情况, 羊水穿刺为临床常用的产前诊断方案, 可通过穿刺羊水标本进行细胞培养, 进而判断胎儿染色体异常情况, 但其为有创操作, 具有感染风险^[2]。无创产前基因检测技术通过采集孕妇血液标本便可评估胎儿染色体异常情况, 具有无创取样、无流产风险等特点^[3]。本研究旨在

探讨羊水产前诊断与无创产前基因检测在孕妇产前诊断中的临床价值, 为胎儿异常筛查提供新的诊断依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 9 月至 2021 年 9 月于南通市妇幼保健院行产前诊断的 20 838 例孕妇的临床资料, 根据不同诊断方法分为穿刺组 (2 076 例) 与无创组 (18 762 例)。穿刺组孕妇年龄 22~49 岁, 平均 (30.67 ± 4.82) 岁; 产次 0~3 次, 平均 (1.10 ± 0.12) 次。无创组孕妇年龄 22~49 岁, 平均 (30.45 ± 4.88) 岁; 产次 0~3 次, 平均 (1.10 ± 0.14) 次。两组孕妇一般资料经比

作者简介: 刘江悦, 大学本科, 主管技师, 研究方向: 产前诊断。

通信作者: 张玲莉, 大学本科, 主管技师, 研究方向: 细胞遗传。E-mail: 344080983@qq.com

- [10] 颜露春, 朱广源, 李小林, 等. 子痫前期孕妇外周血 sFlt-1、PlGF、PP-13、sEng 的表达及其与子宫动脉血流的相关性研究 [J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3): 237-240, 247.
- [11] 赵影庭, 卢海英, 刘玮. 血清 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平与妊娠期高血压和子痫前期的严重程度及其不良结局关系 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2714-2716.
- [12] 周伟宁, 黄演林, 钟志成, 等. 血清 sFlt-1/PLGF 比值与重度子痫前期的相关性及其预测价值研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018,

33(23): 5394-5396.

- [13] 张丽宏, 李蕊, 张悦, 等. sFlt-1/PLGF 对早发型子痫前期的预测价值研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(19): 2953-2954, 2958.
- [14] 张种, 贺锐, 赵翠生, 等. 孕妇血清 PlGF、sFlt-1 及 sEng 联合使用在预测子痫前期发病中的诊断价值分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 1534-1536.
- [15] 刘霞. 子痫前期孕妇 sEng、VEGF、PLGF、sFlt-1 水平与脐动脉血流变化 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 774-776.

较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:有不良孕产史者;夫妻双方有遗传病者;产前B超发现问题者;无心、肝、肾等器官功能障碍者;临床资料完整者;单胎妊娠者等。排除标准:具有染色体非整倍体疾病史者;且近期接受过异体输血、移植手术、干细胞治疗、免疫治疗者;具有羊水穿刺检测禁忌证者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 穿刺组孕妇进行产前羊水细胞学染色体核型分析,于门诊手术室进行羊水穿刺,严格遵循无菌操作,B超引导下经腹羊膜腔穿刺术取材,明确胎儿方位、胎盘位置及羊水情况后注意选择抽取羊水的途径,通过穿刺针抽取羊水20 mL,然后进行羊水细胞培养、G显带染色体核型分析,根据国际人类细胞遗传学命名体系(ISCN2009)进行核型分析及计数。无创组孕妇进行高通量测序技术测序分析胎儿患染色体异常情况,采集孕妇晨起空腹静脉血约5 mL,置于预先盛有抗凝剂的采血管中,以3 000 r/min的转速离心10 min,分离血浆,采用高盐吸附低盐洗脱方法提取脱氧核糖核酸(DNA),采用基因测序仪(中山大学达安基因股份有限公司,型号:DA8600)按照标准操作手册进行建库与测序,使用基因组DNA文库制备试剂盒,依托IonProton平台,进行大规模平行测序,分析胎儿患染色体异常情况。

1.3 观察指标 ①穿刺组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况。包括数目异常(21-三体、18-三体、13-三体、45,X、47,XYY、47,XXX、多倍体)、结构异常(易位、臂间倒位、多态),分析产前诊断结果。②无创组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况。无创产前基因检测阳性包括21-三体、18-三体、13-三体、45,X、47,XXX、47,XYY,其他等,分析其无创产前基因检测结果,检测为阳性的孕妇进一步行羊水穿刺诊断。③胎儿染色体异常的诊断情况。以羊水穿刺诊断结果为金标准,分析无创组孕妇产前基因检测的

诊断效能,灵敏度=真阳性例数/(真阳性+假阴性)例数 $\times 100\%$,阳性预测值=真阳性例数/(真阳性+假阳性)例数 $\times 100\%$,误诊率=假阳性例数/(假阳性例数+真阴性例数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 穿刺组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况 穿刺组2 076例孕妇,采用羊水细胞学染色体核型分析,对存在唐筛高风险、唐筛临界风险、高龄、B超显示胎儿畸形、孕妇为唐氏综合征、胎儿颈部透明带厚度增厚等高风险情况进行分析,结果显示,共检出异常核型54例,检出率为2.60%,其中染色体数目异常38例(70.37%),结构异常16例(29.63%),见表1。

2.2 无创组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况 无创组18 762例孕妇,采用无创产前基因检测方法,对存在唐筛高风险、唐筛临界风险、高龄、错过唐筛孕周检测等高风险情况进行分析,结果显示,阳性125例,经羊水穿刺最终确诊62例,其中21-三体、18-三体阳性的患病确诊率均为100.00%,见表2。

2.3 胎儿染色体异常的诊断情况 穿刺组孕妇确诊异常核型54例,阳性检出率为2.60%;无创组孕妇检测出阳性例数125例,再行羊水产前诊断确诊异常核型62例,阳性检出率为0.33%,无创组孕妇产前基因检测染色体异常情况的阳性检出率低于穿刺组,差异有统计学意义($\chi^2=174.098, P<0.05$);无创产前基因检测对胎儿染色体异常诊断的灵敏度为100.00%(62/62),阳性预测值为49.60%(62/125),见表3。

3 讨论

出生缺陷是导致孕妇早期流产、婴儿围产期死亡、先

表1 穿刺组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况[例(%)]

类型	异常核型	唐筛高风险	唐筛临界风险	高龄	胎儿畸形	孕妇为唐氏综合征	胎儿颈部透明带厚度增厚	父母一方染色体异常	合计
数目异常	21-三体	3(0.14)	0(0.00)	5(0.24)	1(0.05)	1(0.05)	6(0.29)	0(0.00)	16(0.77)
	18-三体	2(0.10)	0(0.00)	2(0.10)	3(0.14)	0(0.00)	2(0.10)	0(0.00)	9(0.43)
	13-三体	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)
	45,X	3(0.14)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.14)
	47,XYY	2(0.10)	2(0.10)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.19)
	47,XXX	1(0.05)	0(0.00)	3(0.14)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.19)
	多倍体	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)
结构异常	易位	1(0.05)	0(0.00)	1(0.05)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.14)	5(0.24)
	臂间倒位	0(0.00)	2(0.10)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)
	多态	2(0.10)	0(0.00)	1(0.05)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(0.29)	9(0.43)
合计									54(2.60)

表 2 无创组孕妇产前胎儿染色体异常检出情况 [例 (%)]

无创产前基因检测阳性	无创产前基因检测指征					羊水穿刺诊断结果
	唐筛高风险	唐筛临界风险	高龄	错过唐筛孕周检测	合计	
21-三体	20(0.11)	6(0.03)	4(0.02)	0(0.00)	30(0.16)	30(0.16)
18-三体	9(0.05)	0(0.00)	5(0.03)	0(0.00)	14(0.07)	14(0.07)
13-三体	8(0.04)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	8(0.04)	1(0.01)
45, X	8(0.04)	0(0.00)	14(0.07)	6(0.03)	28(0.15)	5(0.03)
47, XXX	10(0.05)	13(0.07)	0(0.00)	0(0.00)	23(0.12)	6(0.03)
47, XYY	7(0.04)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	7(0.04)	6(0.03)
其他	15(0.08)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	15(0.08)	0(0.00)
合计					125(0.67)	62(0.33)

表 3 无创产前基因检测对胎儿染色体异常的诊断价值 [例 (%)]

指征	例数	阳性	真阳性	误诊
唐筛高风险	5 160	77(1.49)	42(0.81)	35(0.68)
唐筛临界风险	7 356	19(0.26)	9(0.12)	10(0.14)
高龄	4 044	23(0.57)	11(0.27)	12(0.30)
其他	2 202	6(0.27)	0(0.00)	6(0.27)
合计	18 762	125(0.67)*	62(0.33)	63(0.34)

注：与穿刺组比，*P<0.05。

天残疾及新生儿死亡的主要原因。新生儿染色体异常可导致其智力低下、心血管畸形、免疫功能低下甚至死亡，因此提高孕妇产前对胎儿染色体异常高危因素的认知，积极进行产前诊断，终止合并严重遗传性疾病胎儿的妊娠过程，具有重要的意义^[4]。传统产前诊断方法包括羊水穿刺、绒毛活检、脐血穿刺等，但侵入性方法存在流产、感染、出血等风险，对胎儿与孕妇均有一定不良影响^[5]。

胚胎发育期间羊膜腔中的液体称羊水，随着胎儿生长发育，羊水中存在胎儿皮肤的上皮细胞，与羊水进行物质交换的消化道细胞、呼吸道细胞等也会脱落在羊水中，羊水产前诊断通过抽取羊水进行细胞培养，对胎儿的大部分染色体数目和结构的异常均可有效检测，唐氏筛查结果显示高风险、高龄、不良妊娠史、超声影像学结果异常及夫妻双方染色体异常均为行羊水产前诊断的主要指征^[6]。但是羊水产前诊断过程中可能发生羊水细胞培养失败、胎儿宫内感染、羊水渗漏等；另外孕妇合并有先兆流产、前置胎盘、肝炎活动期等情况下也不宜进行羊水产前诊断^[7]。

无创产前基因检测是将孕妇血浆中所有的 DNA 片段进行高通量测序，其中包括母体和胎儿游离 DNA 片段，确定基因所在的染色体位置，将检测结果和制备文库中相应的正常染色体进行比较，结合生物信息分析可得出胎儿发生染色体非整倍体的风险^[8]。21-三体、18-三体是新生儿异常中最常见的染色体^[9]。无创产前检测可弥补唐氏筛查的缺点，减少对羊水穿刺诊断技术的依赖，减轻孕妇恐惧的心理负担，降低对孕妇的创伤^[10]。本研究结果显示，穿刺组孕妇经产前羊水诊断检测出胎儿染色体异常 54

例，检出率为 2.60%；无创组孕妇经无创产前基因检测胎儿染色体异常阳性 125 例，检出率为 0.67%，确诊 62 例，确诊率为 0.33%，其中 21-三体、18-三体阳性的确诊率均为 100.00%，提示无创产前基因检测对胎儿染色体异常中 21-三体、18-三体的诊断价值较高。

就 21-三体和 18-三体而言，无创产前基因检测的准确性与羊水产前诊断无异，但羊水产前诊断除 21-三体、18-三体外还能发现其他染色体的异常，如多倍体、染色体平衡易位等，而无创产前基因检测在检测范围上受限^[11]。母体细胞嵌合、限制性胎盘嵌合、双胞胎一胎消失、母体拷贝数变异等情况均会导致无创产前基因检测结果出现假阳性，干扰检测结果^[12]。本研究结果显示，无创组孕妇中胎儿染色体异常真阳性 62 例，假阳性 63 例，无创基因检测的灵敏度为 100.00%，阳性预测值为 49.60%，提示与无创产前基因检测相比，产前羊水诊断仍具有不可取代的优势，对胎儿染色体异常的检出率更为准确，是判断胎儿染色体疾病的金标准，与胡祝明等^[13]研究结果一致。无创产前基因检测存在一定的局限性，孕妇自身为染色体数目异常无法检出，且孕妇孕周较小或者提取过程中胎儿游离 DNA 小于 10% 的被检者检测效果较差，但对于主要的染色体异常疾病 21-三体、18-三体确诊率较高^[14]。

综上，无创产前基因检测对 21-三体与 18-三体的诊断价值较高，其中诊断灵敏度高，但在产前胎儿染色体异常类型的检测中诊断范围有限，可作为产前非整倍体检测的补充手段。对有产前诊断禁忌证的孕妇可先行无创产前基因检测，根据结果判断是否需进行进一步的介入诊断，降低羊膜腔穿刺率；羊水产前诊断对胎儿染色体异常的检出率更高，在产前诊断中仍具有不可取代的优势。但本研究为单中心研究，羊水产前诊断与无创产前基因检测在孕妇中的应用效果仍有待进一步、多中心研究予以验证。

参考文献

[1] 罗颖花,黄际卫,邓新娥,等.1 659 例羊水染色体产前诊断结果

• 产科专题

剖宫产术后产妇产褥感染的危险因素及预防措施分析

胡晓玲

(开江县中医院妇产科, 四川 达州 636250)

摘要: **目的** 探讨剖宫产术后产妇产褥感染的危险因素, 为后期疾病的临床预防提供有效参考依据。**方法** 回顾性分析 2017 年 5 月至 2021 年 8 月于开江县中医院行剖宫产的 784 例产妇的临床资料, 根据是否发生产褥感染将其分为产褥感染组 (40 例) 和非产褥感染组 (744 例)。对两组产妇一般资料进行单因素分析, 将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归分析模型, 筛选剖宫产术后产妇产褥感染的危险因素。**结果** 产褥感染组产妇手术时长 ≥ 90 min、第二产程剖宫产、瘢痕子宫、有生殖道感染、胎膜早破、产后出血、妊娠期合并糖尿病的产妇占比均显著高于非产褥感染组, 血清降钙素原 (PCT)、干扰素- γ (IFN- γ)、转化生长因子- β (TGF- β) 水平均显著高于非产褥感染组 (均 $P < 0.05$) ; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 瘢痕子宫、有生殖道感染、胎膜早破、产后出血、妊娠期合并糖尿病及血清 PCT、TGF- β 水平高均为剖宫产术后产妇产褥感染的独立危险因素 ($OR = 2.545$ 、 3.099 、 1.680 、 2.328 、 2.782 、 2.782 、 2.601 , 均 $P < 0.05$) 。**结论** 剖宫产术后产妇产褥感染的危险因素包括瘢痕子宫、有生殖道感染、胎膜早破、产后出血、妊娠期合并糖尿病及血清 PCT、TGF- β 水平高等, 临床针对以上情况的产妇应采取针对性的干预措施, 以预防产褥感染的发生。

关键词: 剖宫产; 产褥感染; 降钙素原; 干扰素- γ ; 转化生长因子- β ; 危险因素

中图分类号: R714.62

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0017.04

剖宫产手术是产科常用的手术方式, 该治疗方式属于有创治疗, 术后产妇产褥感染的风险较高。产妇在进行剖宫产手术后, 会阴部、阴道及子宫颈均存在一定程度的损伤, 导致微生物容易经过生殖道进入体内, 进而引发产褥感染^[1]。产褥感染是产妇较为常见的并发症之一, 产后出

血、胎膜早破及既往存在生殖系统感染等, 均可导致阴道感染而引发产褥感染, 产褥感染主要表现为产后发热、疼痛、宫体不适及产后异常恶露等, 病情发展速度较快, 若未得到及时有效治疗与控制, 会诱发一系列严重的全身性疾病, 如外阴炎、败血症等, 严重者会威胁到产妇的生命

作者简介: 胡晓玲, 大学专科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科临床。

- 及临床指征分析 [J]. 国际遗传学杂志, 2018, 41(2): 115-118.
- [2] 周月云, 张庆娥, 董晶晶, 等. 880 例不同产前诊断指征孕妇羊水穿刺胎儿染色体核型的对比分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 33-37.
- [3] 王路明, 周赤燕, 胡月, 等. 12 085 例无创产前基因检测在胎儿染色体异常筛查中的临床应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(10): 1069-1073.
- [4] 黄刚, 江虹, 吴君. 无创产前基因检测在产前筛查中的应用价值 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5249-5251.
- [5] 曹旭, 梁玉, 郭姗姗, 等. 孕中期羊膜腔穿刺胎儿染色体核型分析的临床意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(6): 779-780.
- [6] 方美仙, 王燕, 何德钦, 等. 2 912 例无创性产前基因检测的指征及结果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(22): 5665-5668.
- [7] 殷一旋, 梅瑾, 王昊. 无创产前基因检测及羊水产前诊断在高龄孕妇中的对照研究分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(3): 23-24, 26.
- [8] 加秋萍. 无创产前基因检测在胎儿染色体非整倍体产前筛查中的应用价值 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4203-4205.
- [9] 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.
- [10] 施丹华, 张莉超, 卢文波. 10 503 例无创产前基因检测结果分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9): 42-43.
- [11] 徐冠英. 无创产前 DNA 检测与传统产前诊断在产前诊断中的应用的比较分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(2): 74-76.
- [12] 毛锦江, 甘冰, 韦舟玲. 无创产前 DNA 检测在胎儿非整倍体疾病诊断的临床应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(2): 161-163, 172.
- [13] 胡祝明, 朱海波, 李琳琳, 等. 产前无创 DNA 筛查高风险孕妇羊水穿刺诊断符合率分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 304-306.
- [14] 刘明艳, 徐贵江, 李茜, 等. 1 868 例孕妇羊水细胞染色体检测指征及结果分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 217-219.