

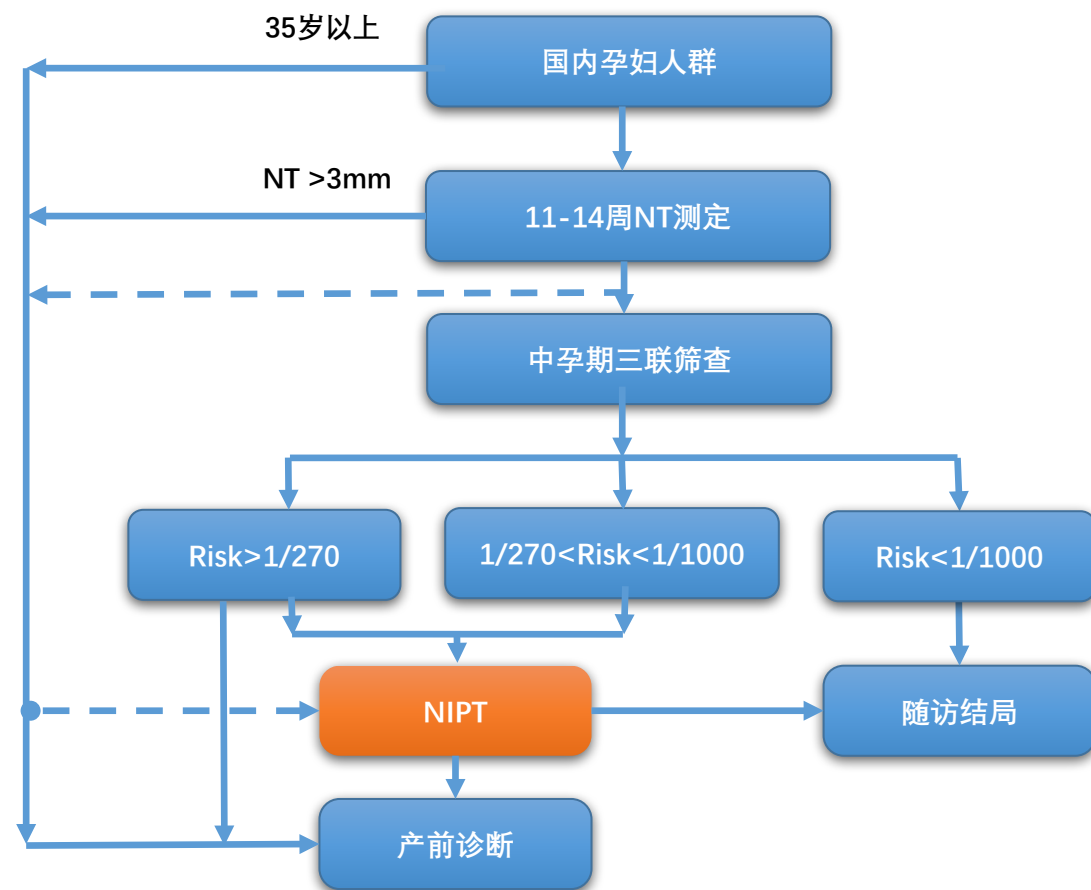


探讨不同孕妇人群的筛查策略选择

北京协和医院妇产科 蒋宇林

以唐氏综合征为代表的产前筛查体系

- 年龄筛查
- 超声（NT）筛查
- 血清学筛查
 - 早孕期筛查
 - 中孕期筛查
 - 早中孕期序贯筛查
- NIPT（基于母血游离DNA的筛查）



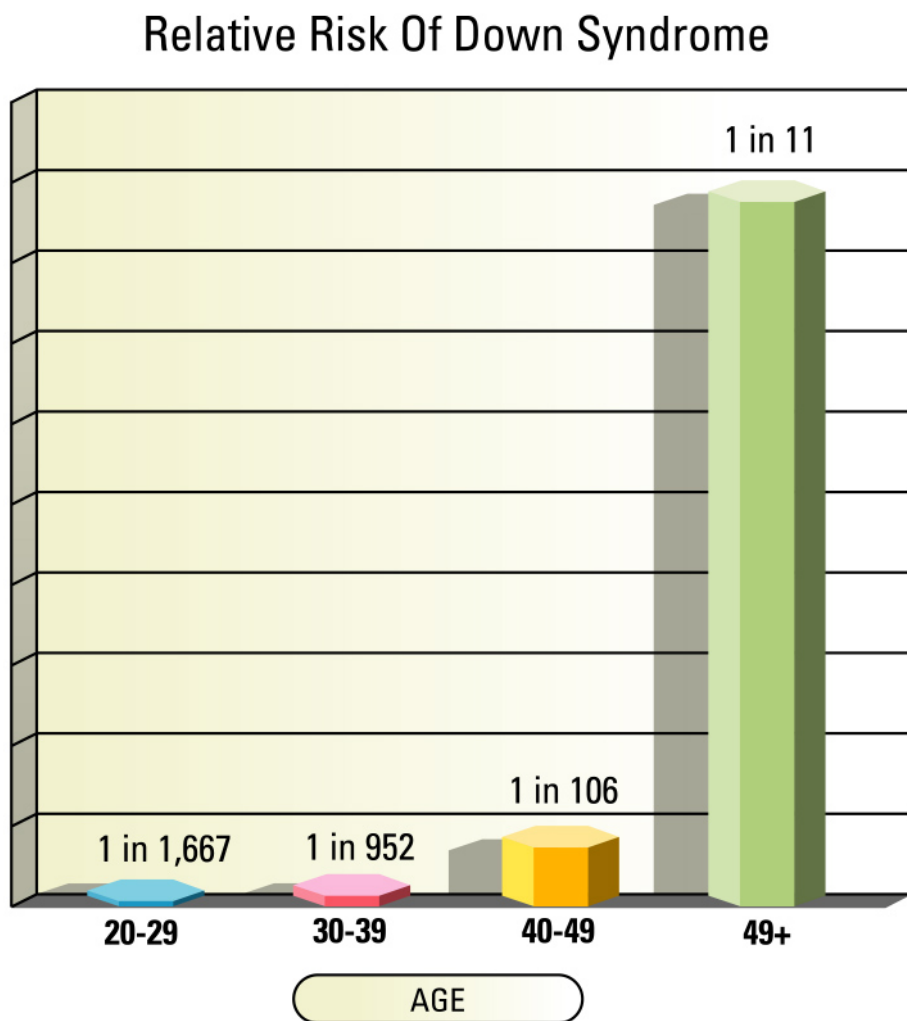
当前国内主要的产前筛查技术架构

40年产前筛查的发展历程



国外发展起点	国内发展起点
上世纪70年代	上世纪80年代
上世纪80年代	上世纪90年代后期
2000年左右	2005年之后
2005年左右	2008-2010年
2013-14年	2011-12年

年龄：最早的筛查指标

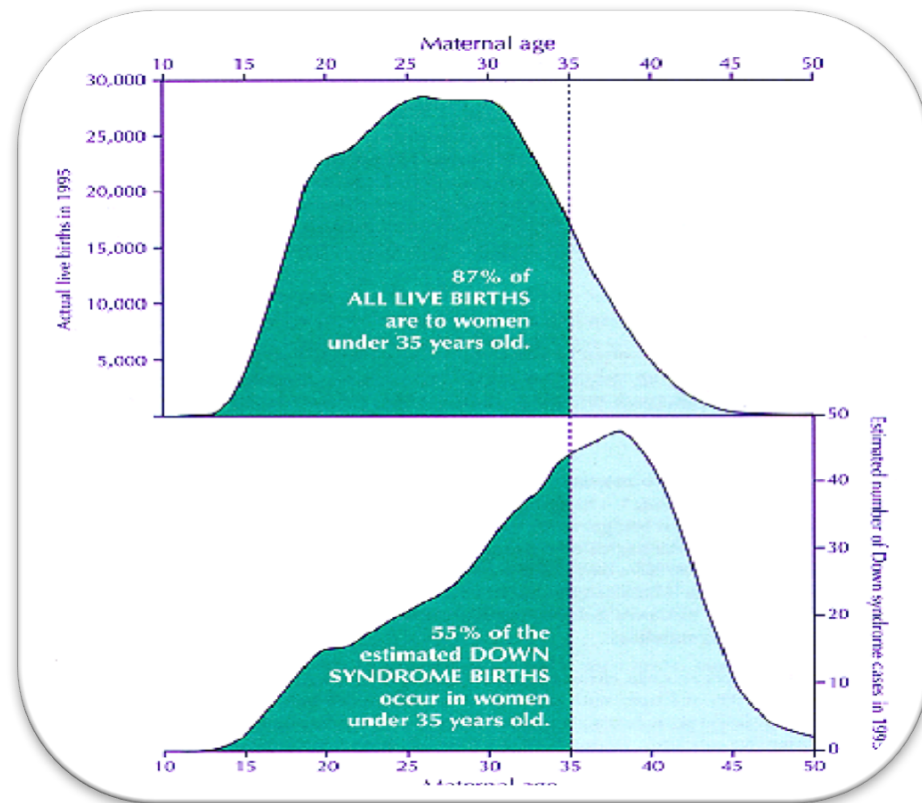


- 年龄是唐氏综合征产前筛查发现的第一个指标
- 35岁往往作为产前诊断的风险切割值
- 我国（2001）颁布实施《母婴保健法》规定应对所有年龄大于35岁的初产妇建议进行产前诊断

依据年龄进行产前筛查策略的优缺点

- 简单，易理解
- 产前咨询便捷
- 无筛查成本

- 假阳性率较高，约10-15%
- 检出率偏低，30%左右
- 未能涵盖所有人群



2004年美国孕妇年龄与唐氏儿出生的分析

中孕期血清学产前筛查的里程碑

- 1984年Merkatz等首次报道怀有染色体异常特别是DS胎儿的孕妇的血清 α FP水平偏低
- 建议将 α FP作为35岁以下孕妇胎儿染色体异常的第二个筛查指标



Irwin R. Merkatz, M.D.

Professor, [Department of Obstetrics & Gynecology and Women's Health](#) (Maternal Fetal Medicine)

Professor, [Department of Pediatrics](#)

Chairman Emeritus, Department of Obstetrics & Gynecology and Women's Health

中孕期产前筛查的其它指标陆续被发现

- 1987年，发现怀有DS胎儿的母血中人绒毛膜促性腺激素（HCG）的水平是正常孕妇的2倍
- 非结合雌三醇（uE3）的水平比正常低25%
- 提示HCG及uE3可以作为另两个筛查指标
- 1991年PAPP-A（妊娠相关血浆蛋白A）与DS有关
- 1994，发现可以将HCG分为 α -HCG和 β -HCG分别进行检测，并作为筛查指标
- 1996年，抑制素A成为第四种血清检测指标

各中孕期指标在常见胎儿染色体异常中的表现

指标	唐氏综合征	18三体	13三体
AFP	- 25%	- 35%	轻度升高
UE3	- 30%	- 35%	- 30%
Free β HCG	+ 2 倍	- 50%	- 50%
Inh A	+ 2 倍	-	+ 2 倍

中孕期多指标的联合筛查的效率

筛查策略	检出率 %
妊娠年龄大于35岁	30
年龄+单独指标	
AFP	36
uE3	41
hCG	49
Free α -hCG	38
Free β -hCG	49
Inhibin A	44
年龄+两个指标	
AFP,hCG	52
AFP,free β -hCG	54
AFP, inhibin A	53

筛查策略	检出率 %
年龄+三个指标	
AFP,uE3, hCG	59
AFP,uE3,free β -hCG	60
AFP,uE3,inhibin A	60
AFP,hCG,inhibin A	64
年龄+四个指标	
AFP,uE3,hCG ,inhibin A	67
AFP,uE3,free β -hCG,inhibin A	67

中孕期多指标的联合筛查的效率

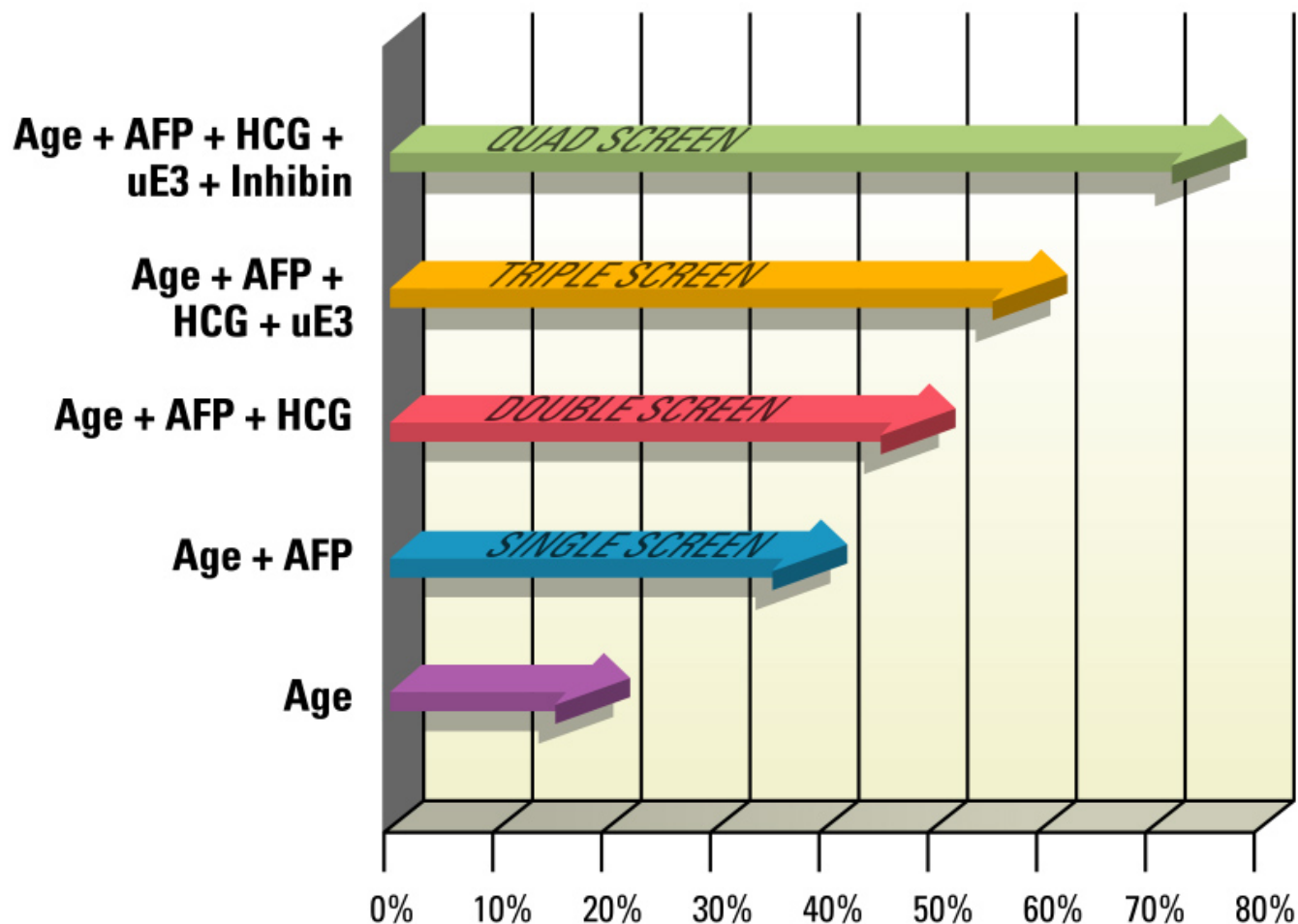
筛查策略	检出率 %
妊娠年龄大于35岁	30
年龄+单独指标	
AFP	36
uE3	41
hCG	49
Free α -hCG	38
Free β -hCG	49
Inhibin A	44
年龄+两个指标	
AFP,hCG	52
AFP,free β -hCG	54
AFP, inhibin A	53

筛查策略	检出率 %
年龄+三个指标	
AFP,uE3, hCG	59
AFP,uE3,free β -hCG	60
AFP,uE3,inhibin A	60
AFP,hCG,inhibin A	64
年龄+四个指标	
AFP,uE3,hCG ,inhibin A	67
AFP,uE3,free β -hCG,inhibin A	67

中孕期血清学产前筛查策略的优缺点

- 涵盖了35岁以下的妊娠
- 检出率有一定的提升
- 假阳性率在可控范围内
- 对各种染色体有一定的检出效果
- 技术单一，成本不高，易于开展

- 筛查孕周较晚
- 检出率较其他筛查模式偏低
- 受孕周及其他因素影响大
- 临床和检测质量控制较复杂



为什么要向早孕期筛查发展？

- 中孕期血清学筛查已经非常成熟
- 随着筛查指标的增加，检出率升高至70%左右
- 问题：如何进一步的增加检出率？

如何进一步提前检出的时间？



早孕期产前筛查模式

NT

NT + PaPP-A

NT + PaPP-A + free β HCG

NT + NB+PaPP-A + free β HCG

早孕期筛查的新特点

- 孕周提前至11-13⁺₆周
- 将超声筛查的工作引入进来
 - 胎儿颈后透明带（NT）
 - 胎儿鼻骨测量（NB）
- 成为血清学和超声结合的筛查模式
- 在假阳性率相同的前提下，检出率较高



- 应于第11-13⁺₆周、胎儿冠臀长为45-84 mm
- 正中矢切面图
- 颈部在自然姿势下
- 尽可能放大
 - 头部及上胸
 - 轻微移动游标尺只会改变量度结果0.1 mm
- 游标尺应放在定义NT厚度的界在线
- 在距离最阔的透明地带量度
- 分辨羊膜
- 注意颈部会被脐带围绕
- 应量度最少三次，并记录量度所得的最大数值

NT早孕期筛查的效率

染色体异常类型	检出率 (5% FPR)
唐氏综合征	72%
18 – 三体	74.8%
13-三体	72%
Turner 综合征	87%
三倍体异常	59%
其他显著的染色体缺陷	55%

Snijders Rj (1998) 等报道

- Nicolaides (2004) 总结了10年的数据，包括871唐氏病例，提出总检出率为76.8%，假阳性率为4.2%

早孕期联合筛查方案的效率

- 早孕期的血清学筛查指标
妊娠相关蛋白A (PaPP-A)
Free β HCG
- 早孕期最广泛应用的筛查方案
NT + PaPP-A + Free β HCG

研究*	病例数	唐氏患儿	检出率 (5% FPR)
BUN	8216	61	79
FASTER	33557	84	83
SURUSS	47053	101	83
OSCAR	15030	82	90
Total	103856	328	84

早孕期联合产前筛查策略的优缺点

检出率较高（80-85%，5%FPR水平）

早孕期终止妊娠较为安全

早孕期心理负担较轻，私密性高

有较多的孕妇人群会因为就诊晚而错过筛查时间

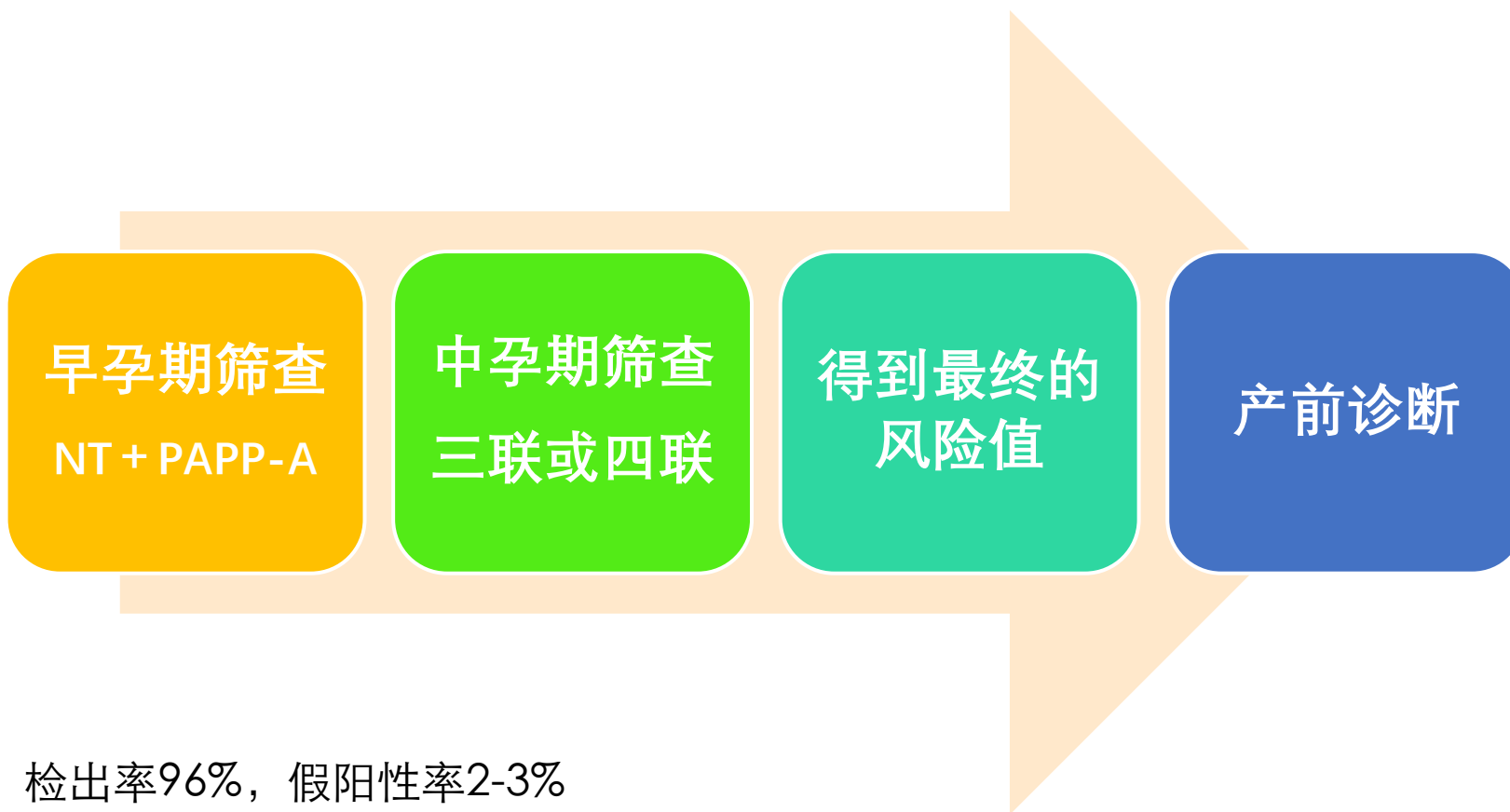
筛查成本较中孕期筛查高

筛查技术（尤其是超声技术）要求较高

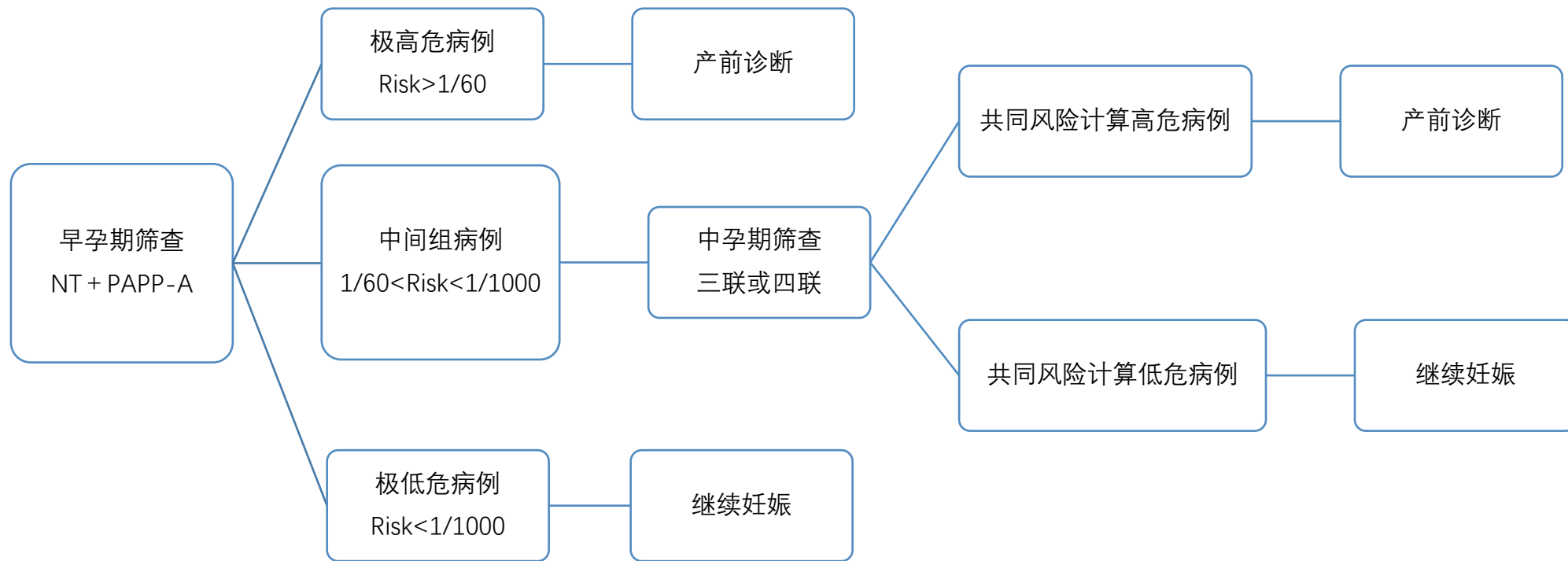
要求机构具备早孕期后续诊断的能力



全面的早中孕联合筛查模式



风险分层的联合序贯筛查模式



检出率92%，假阳性率2-3%



唐氏综合征的早中孕期产前筛查

检出率在传统筛查模式中最高（94%左右）

筛查假阳性率低，可以有效降低羊水穿刺率

筛查成本最高

筛查步骤繁琐

孕妇管理很重要

分步筛查，早孕高危孕妇失访将失去诊断的机会

中孕期引产风险较大

筛查时间跨度大，引起的心理压力较大

MATERNAL SERUM SCREENING

✓ Downs syndrome :

1st Trimester Screening Tests

- *Maternal Serum Markers*

- Preg. asso. Placental Protein A (PAPP-A)

- Free β hCG

65%

85%

- *Fetal Marker- Nuchal thickness*

60-75%

2nd Trimester Screening Tests

- *Maternal Serum Markers*

- AFP

- E3

- hCG

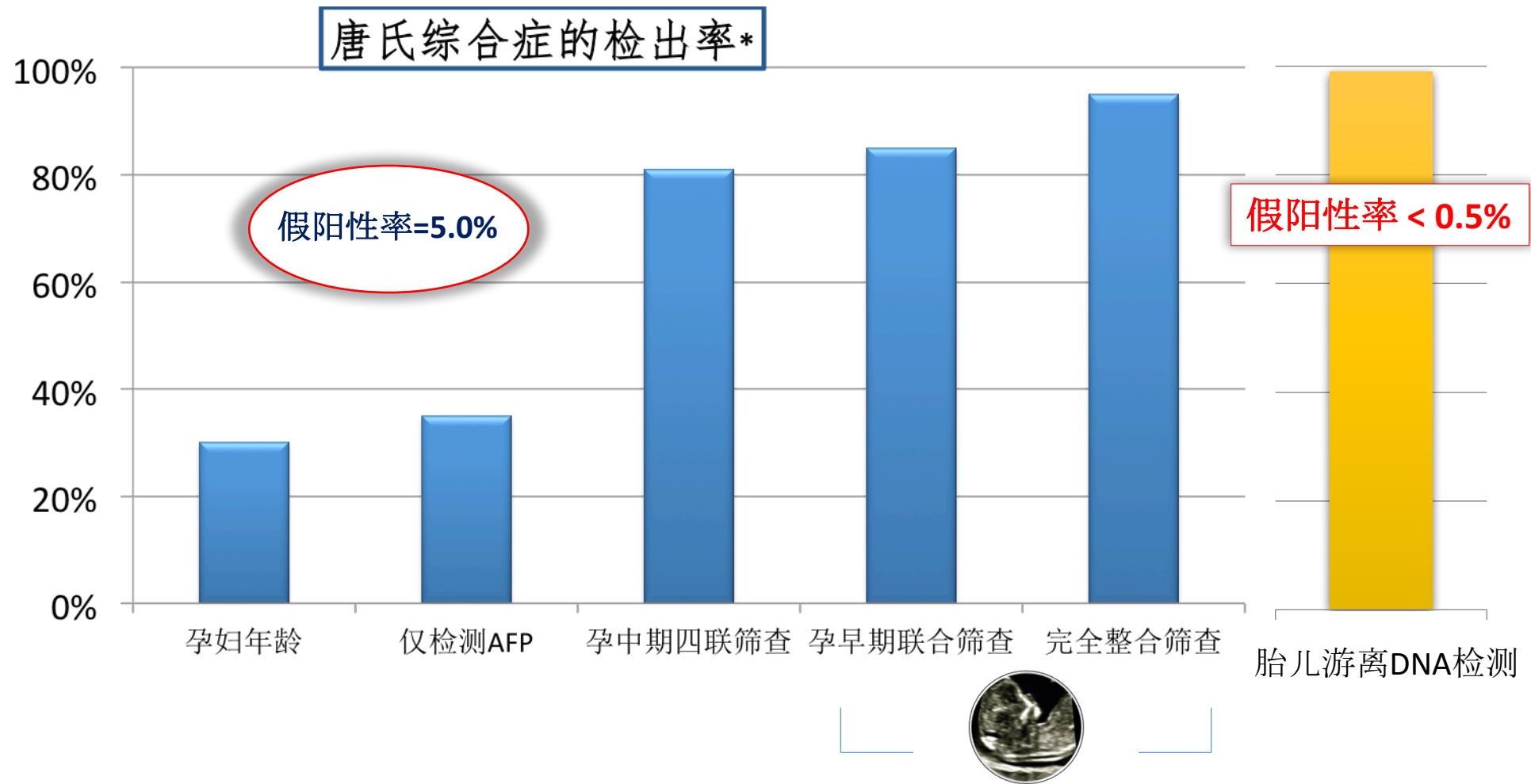
- Inhibin A

Triple test 70%

76%
Quadruple
test

94%

NIPT带来胎儿非整倍体产前筛查的整体进步



*ACOG practice bulletin no. 77, Obstet Gynecol 2007;109:217-27.

国家卫生和计划生育委员会办公厅文件

国卫办妇幼发〔2016〕45 号

国家卫生计生委办公厅关于 规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为推动落实全面两孩政策，满足广大孕妇对产前筛查与诊断分子遗传新技术服务的需求，规范有序开展以胎儿 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征为目标疾病的孕妇外周血胎

儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作，预防出生缺陷，提高出生人口



国家卫生计生委妇幼健康服务司

[主站首页](#)[首页](#)[机构设置](#)[公文](#)[工作动态](#)

您当前的位置：首页 >> 公文

字体大小：[大](#) [中](#) [小](#) [打印页面](#) [我要分享](#) [关闭](#)

国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 2016-11-09

国卫办妇幼发〔2016〕45号

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为推动落实全面两孩政策，满足广大孕妇对产前筛查与诊断分子遗传新技术服务的需求，规范有序开展以胎儿21三体综合征、18三体综合征和13三体综合征为目标疾病的孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作，预防出生缺陷，提高出生人口素质，现就有关事项通知如下。

一、合理规划布局，完善服务网络

各级卫生计生行政部门要按照《产前诊断技术管理办法》要求，将孕妇外周血胎儿游离DNA产

临床医生主要掌握3方面内容

- NIPT的3个核心要点
- NIPT检测的适宜指证
 - 哪些人可以去做NIPT，但需要告知检测的局限性？
 - 哪些人不建议做NIPT？
 - 除了这两类人，都是适宜NIPT的孕妇人群
- NIPT的检测前/检测后咨询要点

NIPT检测相关的3个核心要点

- NIPT相比较羊穿而言，只是抽取孕妇静脉血，不会造成流产的风险
- NIPT是一种筛查而不是诊断
 - 胎儿染色体异常最终必须由羊水穿刺才能诊断
 - NIPT高风险必须经由羊穿来确诊才能明确胎儿的诊断
 - NIPT结果“正常”只是特定三种染色体病的风险不大
- NIPT只是检查胎儿最常见的三种染色体病
 - 21三体，18三体，13三体
 - 这三种病约占新生儿染色体病的85%左右

NIPT的临床适用指证：适合以下常见孕妇人群的筛查吗

NIPT适合那些T21/T18/T13发生率高，但其它染色体异常发生率低的人群

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇
- 传统筛查高危的孕妇
- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇
- 其它超声软指标异常的孕妇
- 超声提示胎儿结构异常的孕妇
- 其他特殊人群：体重超重， 双胎， 辅助生殖妊娠， 双胎之一停育

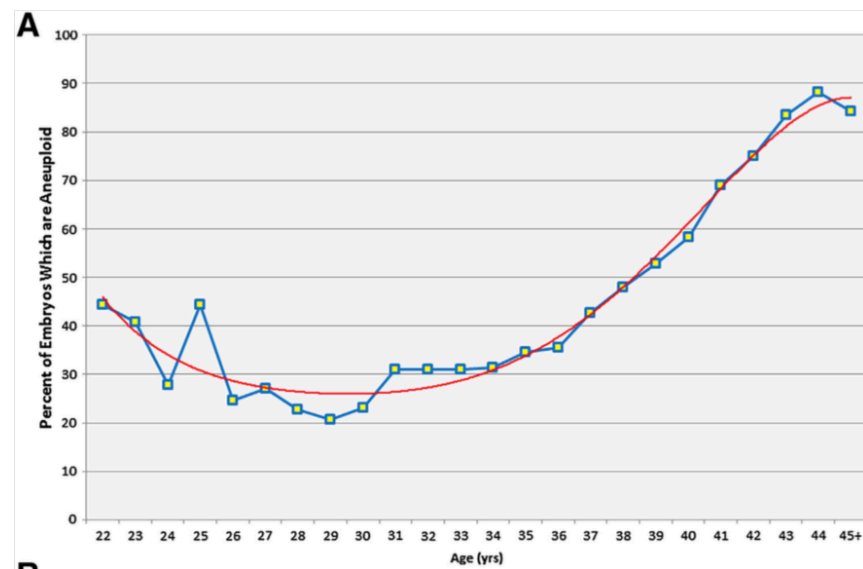
国内高龄和低龄高危孕妇人群胎儿染色体异常组成研究

Indications	T21/18/13 Group (ratio)	21/18/13/X/Y Group (ratio)
Positive screening for trisomy 21	75 (78. 13%)	92 (95. 83%)
Positive screening for trisomy 18	25 (92. 59%)	26 (96. 30%)
advanced maternal age (AMA,>35)	37 (66. 07%)	53 (94. 64%)
Abnormal history of pregnancies	5 (50. 00%)	9 (90. 00%)
Abnormal family history	0	0
Fetal ultrasound abnormality	13 (54. 17%)	23 (95. 83%)
Others	1 (100%)	1 (100%)

总体不平衡的染色体异常病例中，T21/18/13组为72.56%，T21/18/13/X/Y组为94.88%

高龄妊娠孕妇

- 高龄妊娠孕妇应该接受产前诊断（法律法规的要求）
- 年龄越大，主要的染色体异常发生的风险越高
- 但其间没有一个所谓的“拐点”
- NIPT对于高龄孕妇T21、18、13三体的异常检出效果是好的
- 这三种疾病在高龄人群胎儿染色体异常中的分布仅66%
- 重视高龄孕妇的产前诊断是有必要的
- 如果拒绝羊水穿刺，应该有书面的知情同意



不同年龄的妊娠胚胎染色体异常几率

传统筛查高危的人群

- 在传统产前筛查高危的孕妇人群中，T21/18/13发生比例相对最高81.3%，尤其是18三体高危（92.6%）
- 传统筛查的风险评估受到很多因素的影响，最主要是孕周和中位数的影响
- 所以针对筛查高风险的孕妇首先应该认真评估孕周的准确性
- 对于无其他高危因素，孕周准确性评估偏差较大的孕妇，可以考虑NIPT的二次筛查
- 对于孕周较准确筛查高风险的孕妇，建议产前诊断
 - 法律法规的要求
 - 血清学筛查高风险经常提示多种胎儿染色体异常的情况（NIPT无法检出）
- 血清学筛查的风险值高低并不应该成为NIPT选择的倚重因素
- 如果拒绝产前诊断，需要有书面的知情同意

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇



需要告知产前诊断的
必要性，拒绝产前诊
断需要孕妇签字

- 传统筛查高危的孕妇



- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇

- 其它超声软指标异常的孕妇

- 超声提示胎儿结构异常的孕妇

- 其他特殊人群：体重超重， 双胎， 辅助生殖妊娠， 双胎之一停育

对于NT检测增厚 ($\geq 3.5\text{mm}$) 的孕妇

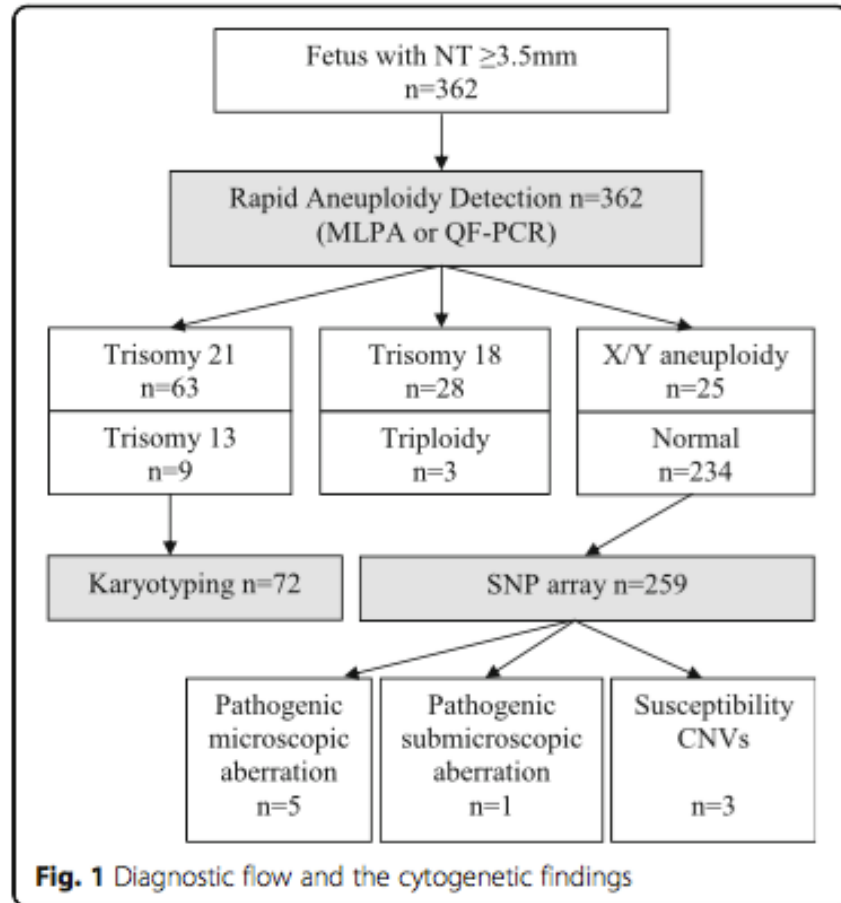


Table 1 Distribution of chromosomal abnormalities according to NT within the study population ($n = 362$)

NT in mm	Number of cases in the cohort (%)	Number of cases with chromosome aberrations (% within the category)
3.5–4.4	179 (49 %)	35 (19 %)
4.5–5.4	68 (19 %)	32 (47 %)
5.5–6.4	42 (11.6 %)	30 (71 %)
6.5–7.4	24 (6.6 %)	14 (58.3 %)
7.5–8.4	14 (3.9 %)	6 (43 %)
≥ 8.5	10 (2.8 %)	6 (60 %)
unknown (hygroma colli, where NT measurement was not specified)	25 (7 %)	14 (56 %)
Total	362	137 (38 %)

NT增厚的孕妇适合NIPT筛查吗？

染色体异常类型	病例数	需要NIPT检测的检测类型	相应NIPT技术漏诊率
常染色体非整倍体		常规NIPT，同时有3例CPM有漏诊的可能	27% (37/137)
T21	63 (17%)		
T18	28 (7.7%)		
T13	9 (2.5%)		
性染色体异常		需要结合有SNP分析的NIPT方法	8% (11/137)
45,X			
45,X			
X/XY嵌合型	2 (0.5%)		
三倍体	3 (0.8%)	需要扩展至其他染色体检测的NIPT方法	5% (7/137)
病理性的染色体片段异常	6 (1.6%)	针对微缺失/微重复的NIPT筛查	
染色体微缺失/重复	3 (0.8%)		
总计	137 (38%)		

NT增厚超过3.5mm的病例应该建议产前诊断+microarray检测，而不是NIPT检测

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇



需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前诊断需要孕妇签字

- 传统筛查高危的孕妇



- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇



应该建议产前诊断

- 其它超声软指标异常的孕妇

- 超声提示胎儿结构异常的孕妇

- 其他特殊人群：体重超重， 双胎， 辅助生殖妊娠， 双胎之一停育

相关问题：NIPT适合胎儿超声异常的孕妇吗？

Ultrasonographic examination	Diagnostic yield	
	Yield NIPT	Yield QF-PCR and microarray analysis *
Indication for genetic testing		
单发的胎儿超声软指标异常应结合孕妇其他风险综合考虑		
NIPT不适合胎儿超声检查发现异常的孕妇，符合产前诊断指证者应建议羊水 / 脐带穿刺，行核型分析及CMA检查		
宫内发育迟缓	10.0% (4/40)	12.5% (5/40)
其它	0.0% (0/10)	20.0% (2/10) †
合计	10.4% (26/251)	12.7% (32/251)

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- | | | |
|----------------------------------|---|---------------------------|
| • 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇 | ✓ | 需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前诊断需要孕妇签字 |
| • 传统筛查高危的孕妇 | ✓ | |
| • NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 其它超声软指标异常的孕妇 | ✓ | 结合其他风险，可行NIPT |
| • 超声提示胎儿结构异常的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 其他特殊人群：体重超重，双胎，辅助生殖妊娠，双胎之一停育 | | |

母体体重过重

PRENATAL DIAGNOSIS

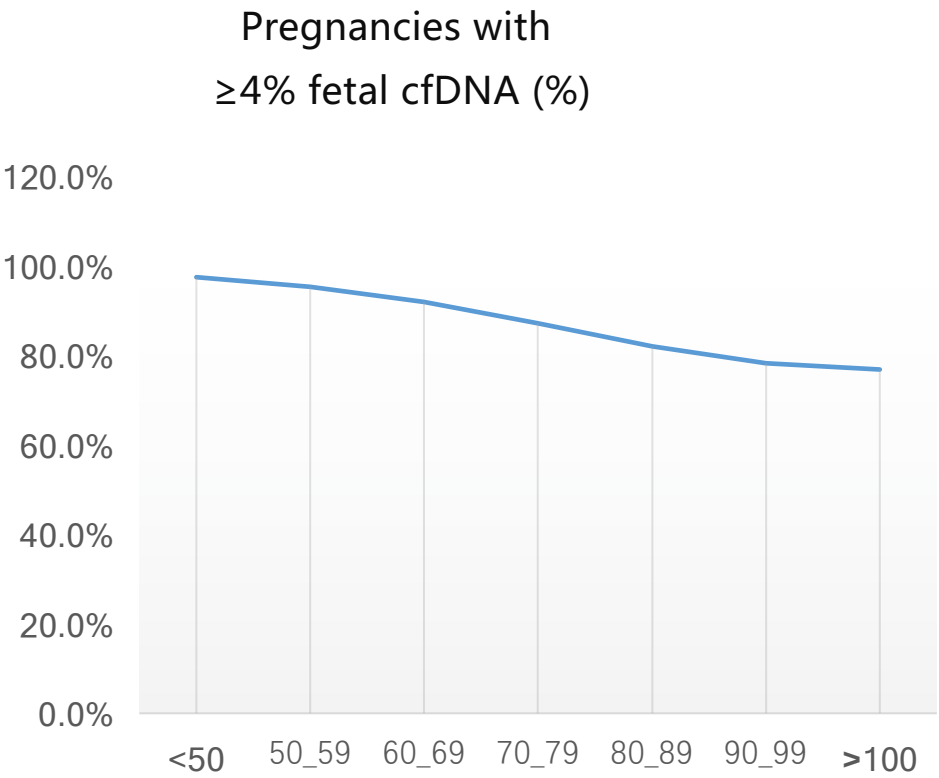
Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma

Maternal weight bin (kg)	<i>n</i>	Pregnancies with $\geq 4\%$ fetal cell-free DNA (%)
<50	809	99.8
$\geq 50 < 60$	4825	99.6
$\geq 60 < 70$	6224	99.2
$\geq 70 < 80$	4313	98.8
$\geq 80 < 90$	2574	98.2
$\geq 90 < 100$	1608	96.3
$\geq 100 < 110$	921	93.9
$\geq 110 < 120$	508	89.8
$\geq 120 < 130$	298	87.9
$\geq 130 < 140$	172	81.4
≥ 140	132	71.2

$\geq 4\%$ 胎儿浓度比例随体重升高而减少，降低NIPT检测准确性。

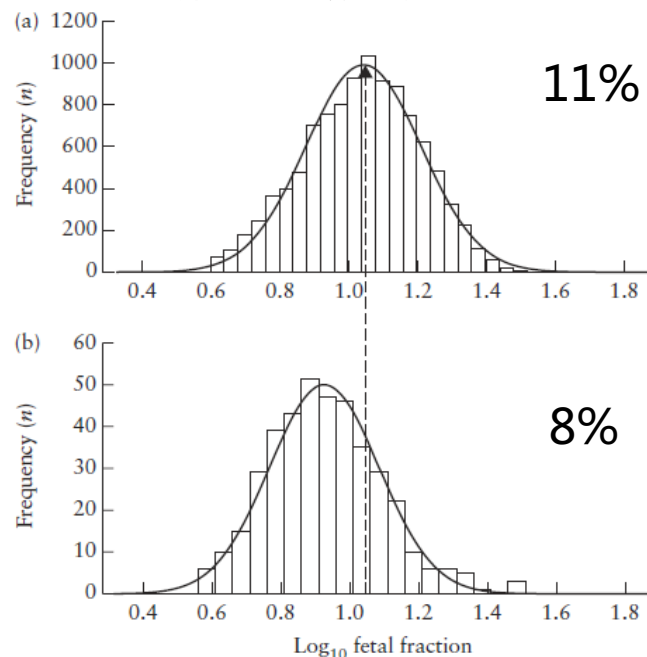
母体体重超重（国内数据）

Maternal weight(kg)	n (国内数据)	Pregnancies with ≥4% cffDNA (%)	
		国内数据	文献数据
<50kg	9873	97.4	99.8
50_59kg	36966	95.3	99.6
60_69kg	30541	91.9	99.2
70_79kg	11324	87.1	98.8
80_89kg	2923	81.9	98.2
90_99kg	787	78.1	96.3
>100kg	211	76.8	≤93.9



Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies

胎儿浓度频率分布

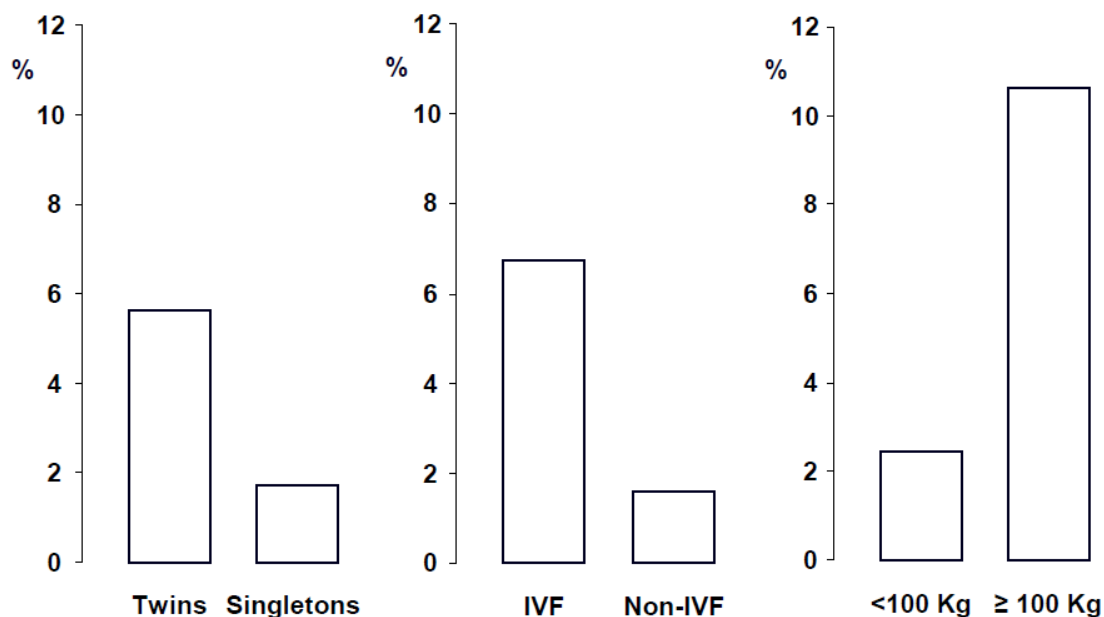


Independent variable	Univariate		Multivariate	
	Coefficient (95% CI)	P	Coefficient (95% CI)	P
Intercept			1.182 (1.084 to 1.280)	< 0.0001
Age in years	-0.004 (-0.008 to -7.7E-05)	0.046		
Body mass index in kg/m ²	-0.010 (-0.014 to -0.006)	< 0.0001	-0.011 (-0.015 to -0.007)	< 0.0001
Racial origin				
Caucasian	(Reference)			
African	-0.035 (-0.115 to 0.046)	0.396		
South Asian	-0.040 (-0.115 to 0.035)	0.299		
East Asian	-0.054 (-0.147 to 0.039)	0.257		
Mixed	0.017 (-0.161 to 0.195)	0.852		
Smoking	-0.012 (-0.242 to 0.218)	0.918		
In-vitro fertilization	-0.081 (-0.118 to -0.043)	< 0.0001	-0.065 (-0.100 to -0.029)	< 0.0001
Origin of oocyte				
Self	(Reference)			
Donor	0.032 (-0.050 to 0.114)	0.444		
Fetal CRL in mm	0.001 (-0.0002 to 0.002)	0.102		
Delta nuchal translucency	-0.011 (-0.035 to -0.014)	0.388		
Chorionicity				
Dichorionic	(Reference)			
Monochorionic	0.139 (0.088 to 0.191)	< 0.0001	0.118 (0.068 to 0.167)	< 0.0001
Log ₁₀ PAPP-A MoM	0.137 (0.054 to 0.912)	0.001	0.133 (0.055 to 0.212)	0.001
Log ₁₀ free β-hCG MoM	0.119 (0.048 to 0.190)	0.001	0.106 (0.039 to 0.173)	0.002

双胎胎儿浓度显著低于单胎胎儿浓度，多因素分析显示双胎胎儿浓度与BMI、IVF和单绒毛膜性相关。

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology

Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies



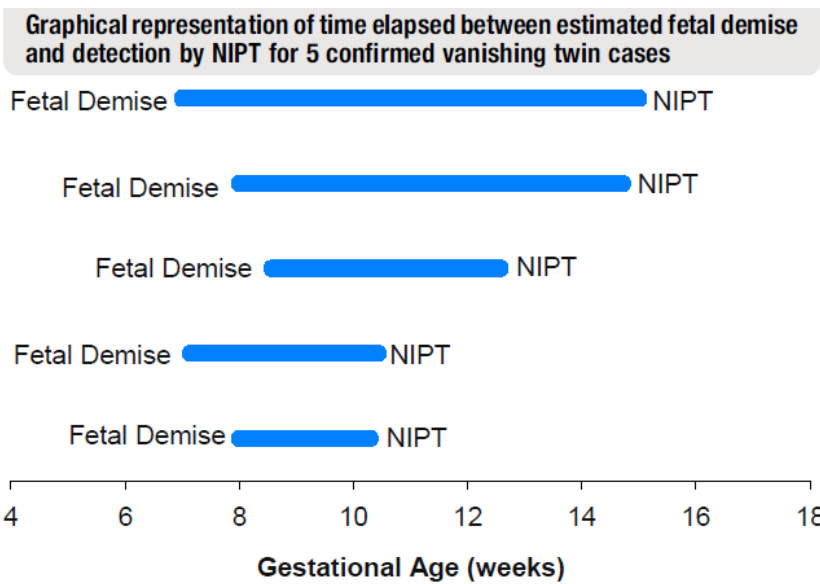
515例双胎妊娠孕妇和
1847例单胎妊娠孕妇，
NIPT检测失败率分别为
5.6%和1.7%；

双胎妊娠与单胎妊娠孕妇相比，NIPT检测失败的重要因素包括双胎妊娠，IVF怀孕方式和母体体重。

辅助生殖妊娠 / 双胎一胎胎停育



Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal test



Case details for confirmed vanishing twin cases				
Case	GA at demise, wk	GA at NIPT, wk	Time from demise to NIPT, wk	Fetal fraction
1	8.0	10.3	2.3	11.7%
2	7.1	10.4	3.3	4.6%
3	8.6	12.6	4.0	12.8%
4	8.0	14.7	6.7	11.8%
5	7.0	15.0	8.0	8.1%

双胎一胎胎停育最长8周后，NIPT依然可检测到停育胎儿信号。



国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知

NIPT慎用人群：

- 早、中孕期产前筛查高风险。
- 预产期年龄 ≥ 35 岁。
- 重度肥胖（体重指数 >40 ）。
- 通过体外受精——胚胎移植方式受孕。
- 有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形。
- 双胎及多胎妊娠。
- 医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

NIPT不适用人群：

- 孕周 $<12+0$ 周。
- 夫妇一方有明确染色体异常。
- 1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。
- 胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。
- 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。
- 孕期合并恶性肿瘤。
- 医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

NIPT检测前需要和孕妇咨询什么

- 说明筛查的目标疾病是什么，为什么她需要关注胎儿是否有相关疾病的可能性
- 提供主要非整倍体异常疾病的描述性信息
- 对于有直接产前诊断指证的孕妇，应先建议产前诊断（方式，获益，风险，流程）
- 对于无直接产前诊断指证的孕妇，应说明其它筛查手段的选择（策略，成本，获益，与NIPT相比较的优劣）
- 告知该孕妇参照国家卫计委的规范，属于哪类检测人群，是否存在慎用或不适用的情况，以及对策
- 说明NIPT是一项筛选试验，阳性结果需要介入性产前诊断检测确认（也包括拒绝诊断的权利和风险）
- 解释为什么结果可能与介入性诊断结果不一致，不能准确反映胎儿核型的常见原因是什么
- 提供检测实验室能够达到的三种目标染色体异常疾病的临床敏感性和特异性
- 讨论结果存在意外发现的可能性，以及后续的处理
- 告知检测可能失败或给出不确定的结果。讨论如果是这样，那么孕妇的后续选择是什么
- 告知检测结果需要多长时间才能报告，以及如何反馈报告（检测流程）
- 告知胎儿存在超声异常（包括NT增厚）的情况，那么NIPT可能漏诊大量潜在的胎儿致病性染色体异常的情形

Thank you !

NIPT检测后需要和孕妇咨询什么

- 高风险的病例尽快安排转到北京协和医院进行后续咨询及产前诊断
- 检测失败或意外发现的病例也安排转诊到协和医院后续咨询
- 结果为低风险的病例
 - 告知21，18，13三体的风险很低（漏检率千分之一以下）
 - 提醒不能涵盖所有的其他染色体异常
 - 建议常规产检，特别是中孕期系统超声的重要性

