

# 双胎妊娠的实验室产前检查技术研究发展

梁小巾

崇左市妇幼保健院 广西崇左 532200

**【摘要】** 双胎妊娠产前筛查检测包括产前筛查和产前诊断。实验室检测技术主要包括无创产前检测 (NIPT)、荧光原位杂交 (FISH)、染色体核型分析、染色体微阵列分析 (CMA)、二代测序技术 (NGS) 等。不同的技术针对不同的临床需求, 其优缺点互为补充。本文就这些检测技术做一简要综述, 以期临床工作提供参考。

**【关键词】** 无创产前检测; 荧光原位杂交; 二代测序技术

**【中图分类号】** R714.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2095-7165 (2020) 06-250-02

目前, 中国每年人口出生缺陷率为 5.6% 左右<sup>[1]</sup>, 双胎妊娠的产前检测更是临床难点, 主要表现在筛查方案选择及后续临床的处理等方面<sup>[2]</sup>。我国双胎妊娠主要根据无创产前检测 (NIPT), 结合胎儿超声影像, 评估胎儿异常的风险。对于产前筛查高风险、高龄或超声提示胎儿发育异常者, 羊水产前诊断仍然是首选的产前诊断方法。产前诊断实验室技术主要包括荧光原位杂交、染色体核型分析、染色体微阵列分析)、二代测序技术 (NGS) 等。但是, 任何一种检测方法都存在局限性, 而我们作为检测工作者则必须要了解各种检测方法的优劣。

## 1 双胎妊娠常见产前筛查检测方法

无创产前检测是通过检测母体外周血中游离的胎儿 DNA, 采用高通量测序技术, 得出胎儿患染色体非整倍体性疾病的风险, 具有检测时间早、出结果快且安全性高的优点, 易被孕妇接受, 因此越来越多的双胎妊娠孕妇选择无创产前筛查。一系列的临床研究证实大规模平行基因组测序的发展为 NIPT 的广泛应用提供了坚实的技术基础, 准确率和检出率已达到较高水平<sup>[3-5]</sup>。有学者<sup>[6]</sup>综合近年来的相关文献, NIPT 对于 21 三体的检出率为 4.4%~100%, 假阳性率则为 0~0.94%; 对于 18 三体的检出率为 87.5%~100%, 假阳性率 0~0.22%; 对于 13 三体的检出率为 40.0%~100%, 假阳性率为 0~0.25%。双胎妊娠的 NIPT 筛查影响因素复杂, 由于胎儿游离 DNA 来自于胎盘, 母体血浆中存在两个胎儿的游离 DNA<sup>[7]</sup>。若为单绒双胎, NIPT 检测等同于单胎; 若为双绒双胎, 每个胎儿向母体循环产生的游离 DNA 量是不同的, 即使检测结果为低风险, 也只能代表至少一个胎儿是低风险, 还是存在高风险的可能。在胎儿超声无异常的双胎妊娠中, NIPT 筛查 13、18、21 三体有较高的成功率和良好的表现, 但数量不足等一系列问题仍然存在。

## 2 双胎妊娠的产前诊断

双胎的产前诊断理论上应该对每个胎儿进行取样。但是对于单绒双胎, 只需要取其中一胎样本即可, 若有一胎结构异常及发育严重不一致, 则需要同时取样。双绒双羊双胎的情况下, 取各自胎儿的羊水即可进行产前诊断, 检测方法方法与单胎相同。双胎的介入性诊断胎儿丢失率较单胎高, 孕妇需要承担更高的风险, 因此需要一种更为安全、高效的双胎产前诊断方案<sup>[7]</sup>。

荧光原位杂交利用一段被荧光标记的核酸作为探针, 与目标 DNA 片段同源互补形成杂交体。FISH 技术在产前诊断中具有快速简便、准确性高、可靠性强等特点。但由于探针涉及片段有限, 通量小, 不能检测全部基因组。产前诊断病例中 13、18、21 号染色体及性染色体数目异常的非整倍体占胎儿染色体异常的 60%~80%<sup>[8]</sup>, 因此临床上最常用的探针组合是针对于这四组染色体。值得注意的是, 在 FISH 检测中如果信号点未见异常并不能说明被测染色体没有其他问题。比如在染色体结构异常的 Turner 综合征患者中, 单纯使用 FISH 将发生漏诊<sup>[9]</sup>。产前诊断中选择 FISH 技术要有相应指征<sup>[10]</sup>。FISH 检测已知嵌合体具有技术优势, 由于检测标本多为未经培养的羊水细胞或脐血细胞, 不存在培养过程中由于细胞生长优势, 劣势所致的比例差异,

亦排除假嵌合体的可能。

染色体核型分析至今仍是细胞遗传学的“金标准”。染色体核型分析的相关研究数据表明, 高危孕妇的染色体核型异常检出率为 3.8%~7.7%, 胎儿不同类型的畸形可以出现特定的染色体异常, 而某种特定的染色体异常又可表现不同类型的结构畸形<sup>[11]</sup>。核型分析能够在形态上对 46 条染色体进行分析, 并能检测出染色体的平衡易位。羊水染色体检查是产前诊断的重要方法, 对降低出生缺陷起到重要作用。但是, 体外培养和人工镜检方式, 不可避免地出现假阳性和假阴性, 对于低比例嵌合, 往往较难给定结果。另外, 染色体核型分析能够分辨的最小片段为 5-8Mb, 并且受核型制备的影响。

染色体微阵列分析是新近发展的检测技术, 能够检测最小 100kb 左右的染色体缺失/重复及大于 30% 的嵌合体。目前常用的 CMA 芯片涵盖了染色体的拷贝数变异 (CNV) 和单核苷酸多态性 (SNP) 两种探针, 可以明确胚胎非整倍体或单亲二体 (UPD) 的异常来源。CMA 能够检测到染色体核型分析无法发现的微小缺失、重复等异常, 并可检测杂合性缺失、UPD 等, 但是不能检测出染色体的平衡变异, 目前尚不能完全替代染色体核型分析。

二代测序 (NGS) 逐渐发展起来, 包括全外显子测序 (WES) 技术也逐渐应用于产前诊断。基于低深度的全基因组测序 CNV 技术 (CNV-seq), 对已知的 CNVs 能达到 100% 检出, 分辨率可达 60kb 左右, 检测大于 10% 的非整倍体嵌合<sup>[12-13]</sup>。

不同的技术针对不同的临床需求, 其优缺点互为补充。根据孕妇实际情况, 合理利用不同技术, 选择适合双胎妊娠的产前检查技术, 降低胎儿出生缺陷。

## 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告 [R]. 2012.
- [2] 安平, 熊钰. 双胎妊娠的产前筛查与产前诊断 [J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2017, 36(1): 74-77.
- [3] 张卫华, 唐萍, 周赤燕. NIPT 检测技术在血清学筛查结果为高风险的非高龄孕妇中的应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 48-50.
- [4] 史淑琼, 宋春林, 陈淑芬, 等. 无创基因检测技术在胎儿 J@ 整倍体及性染色体产前筛查的临床研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(5): 542-544.
- [5] 常家颖, 戚庆炜, 周希亚, 等. 10577 例基于二代测序的胎儿非整倍体异常无创产前筛查临床应用效力评估 [J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1165-1169.
- [6] 张莉, 张玉萍, 朱镛, 等. NIPT 作为序贯筛查在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(11): 39-41.
- [7] 王佳燕, 陈敏, 吴莉, 等. 无创产前基因检测双胎 21、18 和 13 一三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.

(下转第 252 页)

究认证, 临床观察指标也相对单一, 今后期待借助现代科学技术与方法探究新生儿黄疸的致病机制并进行更多大样本前瞻性的试验证实中西医结合治疗的科学性与其有效性。相信随着临床对疾病认识的不断深入及治疗方式与药物的不断更新, 将会研究出更多更加简便且更加有效地治疗方案, 为临床治疗提供更多的可能性。

[参考文献]

[1] 张丛敏, 魏金钊, 朱晓静, 田会敏, 李彩霞. 新生儿黄疸的治疗研究进展[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(01):26-29.  
 [2] 刘旭, 芦起. 光疗法治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(02):63-66.  
 [3] 朱晓颖. 新生儿黄疸治疗方法的研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35(01):34-36.  
 [4] 陈依依. 中西医治疗新生儿黄疸的研究进展分析[J]. 智慧健康, 2019, 5(08):50-51+59.  
 [5] 朱冰花, 徐鑫芬. 新生儿黄疸早期护理干预的研究进展[J]. 护理与康复, 2019, 18(02):37-40.  
 [6] 陈园园, 阮为勇. 中药防治新生儿黄疸的应用[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(12):2350-2353.  
 [7] 傅思勇. 抚触护理在新生儿黄疸治疗中的应用[J]. 中国现代医生, 2018, 56(34):159-161.  
 [8] 苏昕, 朱友菊, 谢艳艳. 新生儿黄疸的护理进展[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(14):191+193.  
 [9] 陈运文, 樊利春, 王丽卿, 朱慧全. 国内外新生儿黄疸健康教育的比较[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(07):980-982.  
 [10] 余飞. 新生儿黄疸病因和检测方法研究进展[J]. 临床医药文

献电子杂志, 2018, 5(10):70-71+73.  
 [11] 陈璇. 中西医治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(32):178-179.  
 [12] 王婕, 刘百祥. 新生儿黄疸的外治法研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(06):200-202.  
 [13] 刘娟. 新生儿黄疸疾病的诊治研究新进展分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(07):107-108.  
 [14] 沙洁. 新生儿黄疸的非药物性治疗[J]. 医疗装备, 2017, 30(03):197-198.  
 [15] 付芬芬. 新生儿黄疸中西医预防及护理干预研究进展[J]. 全科护理, 2017, 15(04):409-411.  
 [16] 苏成杰. 试论新生儿黄疸治疗方法的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(03):144-145.  
 [17] 谭钰. 新生儿高胆红素血症治疗现状[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(02):380-381.  
 [18] 王晓高. 新生儿黄疸的临床治疗研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(32):6492-6493.  
 [19] 张士发, 茅双根. 新生儿黄疸的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2016, 14(07):1064-1065.  
 [20] 周康良. 新生儿黄疸治疗进展分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(31):58-60.  
 [21] 刘备, 马国. 新生儿黄疸的治疗药物研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16):1515-1519.  
 [22] 莫敏聪. 浅谈新生儿黄疸治疗方法的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(08):294-295.

(上接第 247 页)

上消化道出血具有较高的发病率, 同时病情变化迅速, 因此在治疗的同时需对病患进行有效心理干预, 通过实施急救、饮食干预、心理护理以及预见性护理等, 及时对病患进行抢救, 改善其不良情绪, 指导其养成良好饮食习惯, 提升病患治疗依从性, 对改善疾病预后具有积极意义。

[参考文献]

[1] 李迎光. 肝硬化并发上消化道出血的治疗[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(2):288-289.  
 [2] 许三雄, 程蕾群. 双联抗血小板药物对心脑血管疾病患者上消

化道出血风险的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(6):47-51.  
 [3] 马静. 急性上消化道出血的临床急救与护理[J]. 中国医药指南, 2018, 16(4):263-264.  
 [4] 李晶. 饮食干预对上消化道出血患者的必要性[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2017, 2(41):34.  
 [5] 曹群飞. 分级心理护理对肝硬化上消化道出血反复入院患者负性心理状态及治疗依从性的影响[J]. 中国医药指南, 2020, 18(12):285-286.  
 [6] 刘晓菊. 预见性护理模式对高龄上消化道出血患者舒适度、并发症及护理满意度的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(8):1263-1266.

(上接第 248 页)

[2] 邓岳红, 钱沁佳. 孕妇发砷、镁含量与胎儿先天性心脏病的相关性探究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 033(003):276-276.  
 [3] 吴小艳, 高学松, 刘如玉, 等. 妊娠中晚期服用富马酸替诺福韦二吡啶酯预防乙型肝炎病毒母婴传播有效性和安全性的 meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(2):85-94.  
 [4] 刘光琴, 王丽华. 血清生化指标联合超声 NT 指标对孕早期孕妇 21、18 三体综合征的产前筛查作用[J]. 母婴世界, 2019,

000(003):61-61.  
 [5] 赵乌云, 王红云. 经皮血氧饱和度监测在新生儿先天性心脏病筛查中的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(64):205-206.  
 [6] 陆平. 四维超声检测房室瓣膜的面积和形态在胎儿心脏发育异常诊断中的价值[J]. 现代实用医学, 2019, 031(006):751-753, 封 3.  
 [7] Vaideeswar P, Marathe S, Singaravel S, et al. Discontinuity of the arch beyond the origin of the left subclavian artery in an adult: Interruption or coarctation?[J]. Annals of Pediatric Cardiology, 2018, 11(1):92-92.

(上接第 249 页)

[10] 吕亚丽, 李骁峰. 四君子汤加减联合雷贝拉唑治疗脾胃气虚证胃胃溃疡临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(11):1563-1566.  
 [11] 李容, 王芳芳, 李淑芳, 等. 黄龙汤加减灌肠治疗创伤性脓毒症胃肠功能障碍的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(3):513-515.

[12] 马明玉. 温胆汤合平胃散加减治疗慢性胃炎 62 例[J]. 河南医学研究, 2017, 26(1):109-110.  
 [13] 夏酉年, 查安生, 邹晓华, 等. 柴胡疏肝散加减联合西药治疗肝胃不和型慢性胃炎的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(1):123-126.

(上接第 250 页)

[8] 边旭明. 实用产前诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 151-351.  
 [9] 章卫国, 潘映秋, 陈葆国, 等. 羊水细胞荧光原位杂交技术及染色体核型分析在特纳综合征中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(4): 43-45.  
 [10] 任梅宏, 张晓红, 宋桂宁, 等. FISH 技术在产前诊断中的应

用研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5): 432-434.  
 [11] 申华, 冯杏琳. 染色体平衡易位携带者对子代的影响(附 7 例世界首报异常核型)[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(5): 52.  
 [12] 王燕侠, 毛宝宏, 李静, 等. NGS 技术检测复发性流产组织染色体异常的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 47-49.  
 [13] 余蕾, 杨国珍, 程明亮, 等. 测序技术检测流产产物拷贝数目变异的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(9): 701-705.