



中国医学临床百家

刘俊涛 / 著

常见染色体病产前筛查与诊断 刘俊涛 2018 观点

- 产前诊断指征的改变导致染色体病发生率的改变
- 通过母血浆中游离DNA测定来筛查常见胎儿非整倍体异常
- 胎儿染色体非整倍体异常的产前筛查
- 适宜的产前筛查模式的选择
- NIPT的定位：接近于诊断的产前筛查



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

中国医学临床百家

刘俊涛 / 著

常见染色体病产前筛查与诊断



刘俊涛 2018 观点



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

常见染色体病产前筛查与诊断刘俊涛2018观点 / 刘俊涛著. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 1

ISBN 978-7-5189-3609-0

I. ①常… II. ①刘… III. ①妊娠诊断 IV. ①R714.15

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 281130 号

常见染色体病产前筛查与诊断刘俊涛2018观点

策划编辑: 蔡霞 责任编辑: 蔡霞 责任校对: 张叫咪 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官 方 网 址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 虎彩印艺股份有限公司

版 次 2018年1月第1版 2018年1月第1次印刷

开 本 710×1000 1/16

字 数 65千

印 张 7.5 彩插2面

书 号 ISBN 978-7-5189-3609-0

定 价 78.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

序

Foreword

韩启德

欧洲文艺复兴后，以维萨利发表《人体构造》为标志，现代医学不断发展，特别是从19世纪末开始，随着科学技术成果大量应用于医学，现代医学发展日新月异，发生了根本性的变化。

在过去的一个世纪里，中国现代化进程加快，现代医学也急起直追。但由于启程晚，经济社会发展落后，在相当长的时期里，中国的现代医学远远落后于发达国家。记得20世纪50年代，我虽然生活在上海这个最发达的城市里，但是母亲做子宫切除术还要到全市最高级的医院才能完成；我

患猩红热继发严重风湿性心包炎，只在最严重昏迷时用过一点青霉素。20世纪60—70年代，我从上海第一医学院毕业后到陕西农村基层工作，在很多时候还只能靠“一根针，一把草”治病。但是改革开放仅仅30多年，中国现代医学的发展水平已经接近发达国家。可以说，世界上所有先进的诊疗方法，中国的医生都能做，有的还做得更好。更为可喜的是，近年来中国医学界开始取得越来越多的原创性成果，在某些点上已经处于世界领先地位。中国医生已经不再盲从发达国家的疾病诊疗指南，而能根据我们自己的经验和发现，根据中国自己的实际情况制定临床标准和规范。我们越来越有自己的东西了。

要把我们“自己的东西”扩展开来，要获得越来越多“自己的东西”，就必须加强学术交流。我们一直非常重视与国外的学术交流，第一时间掌握国外学术动向，越来越多地参与国际学术会议，有了“自己的东西”也总是要在国外著名刊物去发表。但与此同时，我们更需要重视国内的学术交流，第一时间把自己的创新成果和可贵的经验传播给国内同行，不仅为加强学术互动，促进学术发展，更为学术成果的推广和应用，推动中国医学事业发展。

中国医学发展很不平衡，经济发达地区与落后地区之间差别巨大，先进医疗技术往往只有在大城市、大医院才能开展。在这种情况下，更需要采取有效方式，把现代医学的最新进展以及中国自己的研究成果和先进经验广泛传播开去。

基于以上考虑，科学技术文献出版社精心策划出版《中国医学临床百家》丛书。每本书涵盖一种或一类疾病，由该疾病领域领军专家撰写，重点介绍学术发展历史和最新研究进展，并提供具体临床实践指导。临床疾病上千种，丛书拟以每年百种以上规模持续出版，高时效性地整体展示中国临床研究和实践的最高水平，不能不说是一个重大和艰难的任务。

我浏览了丛书中已经完稿的几本书，感觉都写得很好，既全面阐述有关疾病的基本知识及其来龙去脉，又介绍疾病的最新进展，包括笔者本人及其团队创新性观点和临床经验，学风严谨，内容深入浅出。相信每一本都保持这样质量的书定会受到医学界的欢迎，成为中国又一项成功的优秀出版工程。

《中国医学临床百家》丛书出版工程的启动，是中国现

代医学百年进步的标志，也必将对我国临床医学发展起到积极的推动作用。衷心希望《中国医学临床百家》丛书的出版取得圆满成功！

是为序。

刘俊涛

作者简介

Author introduction

刘俊涛，男，医学博士。中国医学科学院北京协和医院妇产科副主任、产科主任，主任医师，教授，博士生导师。国家卫生和计划生育委员会产前诊断技术专家组成员，北京市产前诊断技术专家委员会委员，中华医学会围产医学分会常务委员，北京医学会围产医学分会副主任委员，中国医师协会围产医学分会副主任委员，中国优生科学协会副会长，中国优生科学协会出生缺陷专委会主任委员，中华医学会妇产科学会北京分会委员，中华医学会妇产科分会妊娠期高血压疾病学组委员，《中华围产医学杂志》编委，《中国产前诊断杂志（电子版）》编委。

20 余年来专职从事产科临床和产前诊断工作，曾赴澳大利亚 Royal Women's Hospital 任访问学者。临床研究主要方向为围产医学与产前诊断。技术特长为产科危急重症的诊治；产前咨询和产前诊断。

前言

Preface

提高出生人口素质,降低出生缺陷发生率是中国政府2006年颁布的《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》的明确要求和重点发展领域。

有资料报道,中国每年有100万有出生缺陷的患儿出生,占新生儿总数的5.6%。出生缺陷已是引起新生儿死亡的主要原因,占35%~43%。导致出生缺陷最常见的原因是21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征、性染色体非整倍体异常,占有染色体异常的65%~80%,且占出生后染色体异常导致出生缺陷的85%~95%。因此针对这4种常见染色体异常的筛查和及时诊断,能够起到降低出生缺陷的发生、提高出生人口素质的作用。

本书旨在将染色体疾病的概况,现有的产前筛查的基本原理、技术手段,各种筛查方案的优点及局限性,对于筛查结果的咨询要点等进行内容总结并介绍给读者。同时将筛查、诊断工作中,一些目前有争议的问题进行讨论,也适当地介绍了

中国的指南及部分国际上的指南之间的区别，还有部分病例的分享。

限于作者的能力及经验，书中观点难免有不足之处。欢迎读者批评指正！



目录

Contents

流行病学现状与进展 / 001

1. 染色体病概述 / 001
2. 染色体病的发生率 / 002
3. 中国中孕期胎儿唐氏综合征的发生率 / 004
4. 产前诊断指征的改变导致染色体病发生率的改变 / 005

发病机制及基础研究进展 / 007

5. 染色体异常的分类 / 007
6. 胎儿染色体非整倍体异常的产前筛查 / 008
7. 基于孕妇血清生化指标的产前筛查 / 009
8. 产前筛查的常用统计学概念 / 009
9. 母血清学筛查的常用标志物 / 012
10. 不同孕周的母血清学筛查方案 / 015
11. 适宜的产前筛查模式的选择 / 021
12. 母血清学筛查的临床质控 / 022
13. 介入性产前诊断 / 026

14. 染色体核型分析的基本术语和定义 / 027

15. 产前细胞遗传学诊断的行业标准 / 028

16. 染色体微缺失或微重复综合征 / 029

临床新进展 / 030

17. 孕妇外周血中游离 DNA 片段 / 030

18. 通过母血浆中游离 DNA 测定来筛查常见胎儿非整倍体异常 / 031

19. NIPT 的定位: 接近于诊断的产前筛查 / 033

20. NIPT 在产前筛查中应用的局限性 / 034

21. NIPT 的检测前咨询 / 037

22. 产前超声检查的总体原则 / 041

23. 超声结构异常的临床处理 / 042

24. 超声软指标 / 043

25. 早孕期超声软指标 / 043

26. 中孕期超声软指标 / 046

27. 产前超声异常咨询中的注意事项 / 053

国际和国内指南之我见 / 055

28. ACOG 对胎儿非整倍体产前筛查的指南 / 055

29. ACMG 关于胎儿染色体非整倍体无创产前筛查的共识 / 066

专科领域内有争议的问题 / 074

30. 产前筛查及产前诊断技术的国内专家共识 / 074

31. 荧光原位杂交技术在产前诊断中应用的专家共识 / 075

32. 定量荧光 PCR 技术应用的专家共识 / 082

33. 中国对于 NIPT 的技术规范 / 089

34. 强调对各项产前筛查和产前诊断技术的规范化应用 / 097

疑难病例分析或临诊经验分享 / 099

35. NIPT 假阴性一例 / 099

参考文献 / 102

出版者后记 / 105

流行病学现状与进展

1. 染色体病概述

染色体数目或结构异常所致的疾病称为染色体病 (chromosomal disease)。染色体病是人类常见病之一, 自 Caspersson 等于 1970 年发表第 1 张人类染色体显带照片, 1971 年巴黎国际命名会议以来, 现已发现人类染色体数目异常和结构异常万余种, 染色体病综合征 100 余种。

人类染色体异常, 包括染色体数目异常和结构异常两大类。

染色体发生数目异常, 甚至是微小的结构异常, 都将导致许多基因的增加或缺失, 或者因染色体重排改变了原有基因间的排列顺序, 产生由于许多基因改变而引起的多种异常症状的综合征, 如畸形、智力低下、生长发育迟缓和一些特征性的皮肤纹理改变等。所以染色体病亦称染色体综合征 (chromosomal syndrome)。大部分染色体异常 (chromosome aberration) 是造成子代流产、死胎、新生儿死亡及先天畸形的重要原因。目前已

发现的人类染色体数目异常和结构异常有 10 000 多种，已确定或已描述的综合征有 100 多种。这些异常如涉及第 1～第 22 号染色体，称常染色体病 (autosomal disease)，由于它涉及数十、数百，甚至上千个基因的增减，故常表现出严重多发的先天性异常或畸形，其共同的临床表现为：先天性非进行性的智力异常、生长发育迟缓，常伴有五官、四肢、内脏等方面的畸形。如涉及 X 性染色体、Y 性染色体，称性染色体病 (sex chromosome disease)，其共同临床特征是：性发育不全或两性畸形，有的患者仅表现出生殖力下降、继发性闭经、智力稍差、行为异常等。

2. 染色体病的发生率

(1) 来自活产儿的数据

重要染色体异常的发生率约为 0.65% 或每 153 例活产中有 1 例。21 三体综合征即唐氏综合征 (Down's syndrome, DS)，是常见的染色体异常，在活产儿中的发生率为 1.4/1000 或每 729 例活产中有 1 例。性染色体非整倍体 (包括嵌合体) 异常的发生率为：活产男胎 375 例中有 1 例 (2.7‰)；活产女胎 635 例中有 1 例。平衡性结构性重排的发生率约为活产胎中 491 例有 1 例，其中近一半为罗伯逊易位。人口因素可使染色体异常的总体发生率发生改变。在许多国家，20 世纪 70 年代后 ≥ 35 岁的孕妇显著增加，21 三体综合征及其他许多染色体异常的发生率随着孕妇年龄的增加而增加，如：35 岁孕妇中活产儿发生 21 三体综合征的风险

约为 0.3%，任一染色体异常的风险为 0.5%，46 岁孕妇中相应染色体异常的发生率分别增加到 5% 和 7.25%。18 三体综合征和 13 三体综合征的发生率分别为 DS 的 10% ~ 15% 和 5% ~ 10%。

(2) 来自羊膜腔穿刺术和绒毛活检的数据

通过羊膜腔穿刺术诊断的年龄特异性 DS 发生率和所有染色体异常发生率，要高于活产儿中的发生率。该差异主要是由于在羊膜腔穿刺术的孕周之后，许多染色体异常的胎儿发生自然流产。同样的原因，通过绒毛活检诊断的年龄特异性 DS 发生率和所有染色体异常发生率，要高于羊膜腔穿刺术中的发生率。

(3) 来自自然流产的数据

早孕期自然流产的胚胎中几乎有一半存在重要的染色体异常。在对 13 369 例自然流产进行的研究中，6519 例中 48.8% 存在染色体异常（其中 55% 为常染色体三体，16% 为 45, X, 20% 为多倍体，8% 有其他染色体异常，如结构异常、21 单体或其他复杂的核型）。常染色体三体可为任何一条染色体三体，但 25% 为 16 三体，近端着丝粒染色体（13-15, 21-22）也较多见，自然流产中常染色体三体的发生率随着母体年龄增加。

(4) 来自死产和新生儿死亡的数据

死产的定义为在中孕期晚期或晚孕期（孕龄 > 20 周）分娩死胎，新生儿死亡指的是出生后 4 周内死亡。在对一组死产和新生儿死亡的研究中，2344 例进行核型分析的病例中有 160 例（6.8%）存在重要染色体异常，异常核型的平均发生率在浸软儿中为 9.5%，

未浸软儿中为 6.2%，产后 7 天内死亡者中为 5.2%，产后 8～28 天死亡者中为 3.4%。最多见的染色体异常为 18 三体综合征、13 三体综合征、21 三体综合征及性染色体非整倍体和不平衡易位，这些染色体异常在死产和胎儿死亡中的发生率是新生儿中的 10 倍。

3. 中国中孕期胎儿唐氏综合征的发生率

中国在 1998 年之前对 DS 的产前筛查方法仅是针对高龄孕妇（预产年龄 ≥ 35 岁）直接进行羊膜腔穿刺。统计资料显示，中国 82% 的 DS 胎儿发生于 35 岁以下的孕妇。1998 年之后，中孕期母血清生化指标联合筛查在国内逐步开展。由北京协和医院牵头，联合国内 11 家产前诊断中心，由中华人民共和国科学技术部 2002BA709B10 项目资助，对 2004 年 5 月到 2006 年 9 月期间在各参加单位就诊的、孕 $15^{+0} \sim 20^{+6}$ 周、经知情同意接受产前筛查的单活胎孕妇开展中孕期二联母血清学筛查，有染色体异常和先天畸形家族史、妊娠合并内外科疾病、在孕 20 周前超声发现胎儿有结构异常、通过人工助孕技术妊娠者被排除。由中国出生缺陷监测中心进行的前瞻性统计学分析，要获得能够代表中国孕妇人群的正常值范围，样本量应不少于 6 万例。由云南省第一人民医院负责各参加单位的实验室室间质控工作，每 3 个月检查 1 次。各实验室每年参加一次国家卫生和计划生育委员会临检中心的第三方室间质控检查。

另外，北京协和医院的实验室参加美国病理学协会（College