

无创 DNA~PLUS 是什么？

▲ 首都医科大学附属北京妇产医院 董淼

出生缺陷又称先天缺陷，是指由于先天性、遗传性和不良环境等原因引起的出生时存在的各种结构性畸形和功能异常的总称，是导致流产、死胎、死产、新生儿死亡和婴儿死亡的重要原因。随着我国社会经济快速发展和医疗服务水平提高，婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率持续下降，危害儿童健康的传染性疾病逐步得到有效控制，出生缺陷问题开始凸显，逐渐成为影响儿童健康和出生人口素质的重大公共卫生问题。出生缺陷严重影响儿童的生命和生活质量，给社会和家庭带来沉重的精神和经济负担。

由首都医科大学附属北京妇产医院牵头，在全国开展的 50 万人的中国出生人口队列研究显示，我国出生缺陷发生率为 2.5% 至 3.0%，相比十年前的 5.6%，这一数据有明显下降。遗传因素是导致出生缺陷的重要因素之一。在遗传因素中，染色体异常是导致胎儿或新生儿发生先天缺陷的常见原因。产前诊断是指在出生前对胚胎或胎儿的发育状态、是否患有疾病等方面进行检测诊断。目前临床上诊断胎儿染色体异常的金标准为介入性产前诊断，包括绒毛活检术、羊膜腔穿刺术及脐带血穿刺术，但介入性产前诊断有导致胎儿丢失、感染等的风险。而广泛开展的唐氏筛查准确性低，假阳性率高。

当孕妈妈血清唐氏筛查中风险（风险值 $>1/270$ ， $\leq 1/1000$ ）时，会被告知到医院遗传咨询门诊就诊。对于该类孕妇，医生一般会建议其进行无创 DNA 检测，进一步确定胎儿唐氏综合症的风险系数。目前医院根据不同的检测深度有 2 项无创 DNA 检测，可供孕妈妈选择，分别为普通无创 DNA（NIPT）和无创 DNA-PLUS（NIPT-PLUS）。那么在普通无创 DNA 和无创 DNA-PLUS 之间到底有什么

区别，孕妈妈该如何选择呢？

自从证实孕妇外周血的血浆中具有胎儿游离 DNA 后，无创产前基因检测（NIPT），也被常称为无创 DNA 产前检测被广泛应用于产前筛查，以弥补唐氏筛查及介入性产检诊断的弊端。无创 DNA 产前检测仅需抽取孕妇外周静脉血，从中提取母血中微量的胎儿游离 DNA 进行测序，结合生物信息分析，计算胎儿患 21- 三体综合征（唐氏综合征）、18- 三体综合征（爱德华氏综合征）和 13- 三体综合征（帕陶氏综合征）的风险。

无创 DNA-PLUS 是什么？

除了常规的 NIPT，还有一种目前流行的是 NIPTplus，也有人称作无创 DNA 二代。相较于 NIPT，NIPT plus 除了能进行常规的 13、18、21 三体的异常检测，还能对性染色体异常（X 染色体，Y 染色体）；全基因组微缺失 / 微重复综合征等的检测，比如：prader-willi 综合征（“小胖威利”综合征），这个病导致进食障碍，病态肥胖，轻度治理障碍及生育能力低下。

目前的研究发现，染色体微缺失 / 微重复染色体拷贝数变异（CNVs）是另一大类引起胎儿或新生儿出生缺陷的染色体异常。据统计，在不明病因的儿童智力下降、多发畸形和生长或发育延迟中约有 12% 是由染色体中的微缺失 / 微重复引起。扩展性无创产前基因筛查（NIPT-PLUS）作为 NIPT 的升级版，在不改变临床流程、不增加采血量以及不延长报告周期的前提下，通过增加测序的深度，扩大检测的范围，除 3 种常见胎儿染色体非整倍体疾病（21- 三体综合征、18- 三体综合征、13- 三体综合征）外，还可以报告胎儿性染色体非整倍体疾病（如

特纳综合征、超雌综合征、克氏综合征、超雄综合征等，大多数表现为性器官发育不良、性腺功能下降、不育或不孕等，但在智能与运动功能方面尚可），胎儿染色体微缺失 / 微重复疾病（如 Smith-Magenis 综合征、Potocki-shaffer 综合征、Jacobsen 综合征等）和定位于特定的症候群相关染色体片段位置的微缺失疾病（1p36 缺失综合征、DiGeorge 综合征等），同时筛查胎儿 3 种新发单基因病（胎儿软骨发育不全、致死性骨发育不良和 Jackson-Weiss 综合征）的热点突变，因此开始逐渐应用于临床。其针对针对染色体异常综合征的筛查覆盖率达到 80%，大幅提高胎儿严重遗传病的检出率。

无创 DNA-PLUS 的优势

可早期检测，孕 12 周以上即可检测；最佳检测孕周 $12^{+0} \sim 22^{+6}$ 周。准确性较高，对上述几种疾病准确性可达 90%~99%。检测病种比普通无创 NIPT 多，从三大染色体疾病增多至 14 种。减少不必要的穿刺，减少因穿刺而导致的流产结果不受孕妇年龄、种族及是否患有糖尿病等妊娠相关疾病影响。出结果较快，患者约 10 个工作日即可拿到检测报告。

无创 DNA-PLUS 适用人群

产前筛查，如血清学筛查、影像学筛查显示为常见染色体非整倍体临界风险的孕妇；有介入性产前诊断禁忌证者（先兆流产、发热、有出血倾向、感染未愈、病毒携带者、胎盘前置、胎盘低置、羊水过少、Rh 血型阴性、珍贵儿等）；就诊时较大孕周（孕 20^{+6} 周以上），错过血清学筛查最佳时间或错过产前诊断时机的孕妇；有产前诊断指征，

但拒绝有创性检查的孕妇。

无创 DNA-PLUS 慎用、禁用人群

产前筛查高风险，预产期年龄 ≥ 35 岁的高龄孕妇，以及有其他直接产前诊断指征的孕妇，孕周 < 12 周的孕妇，高体重（体重 > 100 千克）孕妇，通过体外受精-胚胎移植（以下简称 IVF-ET）方式受孕的孕妇，合并恶性肿瘤的孕妇，妊娠多胞胎的孕妇。

染色体异常胎儿分娩史，夫妻双方之一有明确的染色体异常的孕妇；孕妇一年内接受过异体输血、移植手术、细胞治疗或接受过免疫治疗等对 NIPT 结果造成干扰的情形；胎儿影像学检查怀疑胎儿有微缺失 / 微重复综合征或其他染色体异常可能的情形；除上述不适用情形的，孕妇在充分知情同意情况下，可选择无创 DNA-PLUS 产前检测。

虽然无创 DNA-PLUS 测序深度大幅度提高，更有利于临床追踪和妊娠管理，但是生物很复杂，因为样本是母亲的血液，并不是羊水，所以有一定的假阳性和假阴性的风险。需联合孕期超声检查，即可作为染色体病一线产前筛查方案用于临床选择。如果是阴性结果，首先祝贺胎儿患有检测范围内疾病的概率非常低，也不绝是万事大吉，毕竟 DNA-PLUS 的筛查范围并不是全部的出生缺陷，常规产检仍要继续。如果是阳性结果，一定要做产前诊断进行确诊，产前诊断技术中对羊水穿刺后的胎儿全染色体组核型分析方法可以作为诊断技术来应用，这项操作能提取完整的胎儿细胞，所以能获得完整的遗传信息。其分析结果准确率高达 99% 以上，目前仍是公认的染色体疾病产前诊断“金标准”。所以当筛查结果显示高风险时还是建议直接进行羊水穿刺。

甲流应如何科学预防

▲ 海南省博鳌超级医院 陈花霞

“甲流”是甲型流感的简称，是由甲型流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病。流感病毒可分为甲、乙、丙、丁 4 大家族，每年会呈季节性流行，主要是甲型和乙型流感病毒引起，常发生在冬春季。相对于乙型流感病毒，甲型流感病毒在自然界中宿主众多，更容易发生突变，造成人群中快速传播，历史上多次大规模暴发的流感都与甲型流感病毒有关，以甲型 H1N1 为主。

流感患者和隐性感染者是季节性流感的主要传染源，主要通过打喷嚏和咳嗽等飞沫传播，经口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触感染。接触被病毒污染的物品也可通过上述途径感染。在人群密集且密闭或通风不良的室内，也可通过气溶胶的形式传播。

对于年龄大于 65 岁的老人、年龄小于 5 岁的小朋友（特别是 2 岁以下的小朋友）、孕妇、医护人员、肥胖者（体重指数 BMI >30 ）、慢性基础性疾病患者属于高风险人群。甲型流感对年老的患者影响更加严重，年迈的患者在感染甲型流感病毒容易出现严重的并发症，可能导致本身患有的糖尿病、心脑血管性疾病等疾病的加重。

甲流 VS 普通感冒 VS 新冠：甲流传染性相对较强，多伴高热（39~40℃），可伴有寒颤，

发热天数是 3~5 天，可出现头痛、全身肌肉酸痛、乏力、食欲差、恶心、呕吐、腹泻等，咳嗽、咽痛流涕等全身症状，部分患者同时会伴随着肺炎、心脏衰竭、肾脏衰竭。普通感冒传染性相对较弱，不发热或轻、中度发热，发热天数是 1~2 d，全身症状轻或者无，可出现明显的咽痛、鼻塞、流鼻涕等呼吸道症状。新冠传染性更强，大多数为轻、中度发热，部分患者出现高热现象（轻症与无症状患者一般不发热），发热天数是 1~5 的 d，全身可出现乏力、酸痛、呕吐、腹泻等，出现嗅觉、味觉失灵的概率较高。可出现鼻塞、咳嗽、咽痛等全身症状。

所以，预防甲流才是王道。在日常生活中，只要我们注意个人卫生，做好预防工作，是可以降低患上甲流的概率的。那么如何科学预防呢？

接种流感疫苗 积极接种流感疫苗是预防流感最有效的手段。流感疫苗可降低接种者罹患流感的概率，减少重症和危重流感的发生，降低发生严重并发症的风险。对于尚未接种流感疫苗的孕妇、老年人、慢性病患者、低龄儿童等高风险人群，在流感疫苗可及的情况下尽快进行接种，仍能起到很好的预防保护作用。

流感疫苗不是打过一次就结束了，而是每年都要打。因为病毒每年都在变化，需要

及时打最新的疫苗，来保持最好的效果。

做好个人防护 我们要勤洗手，打喷嚏，咳嗽、外出归来要正确洗手，尤其是饭前，因为手接触很多物品，上面的病菌很多，病从口入，养成良好的个人卫生习惯可以降低患上流感等疾病的概率。在居室和办公室，都要经常通风，保持室内清新的空气。去公共场所或前往医院就诊时，患者及陪护人员要戴口罩，避免交叉感染。

增强免疫力 注意饮食健康，保持充足的睡眠，因为长时间失眠会导致人体免疫力下降，病菌就更容易攻陷人体防线。并且多参加户外锻炼，散步、慢跑等增强体质。多饮水，补充维生素，多吃含有优质蛋白的食物。

减少感染风险 尽量少去人流量较大且相对封闭的室内，比如商场、电影院等。做饭时要把猪肉烹饪至 71℃ 以上，只有这样才能完全杀死甲型 H1N1 流感病毒，避免因食用的猪肉含有甲型流感病毒而被传染。打喷嚏或咳嗽时最好与人保持 1 米以上的距离，并且用纸巾遮住口鼻。

预防性用药 由于奥司他韦在临床上是预防与治疗流感的“特效药”，部分地方出现了市民抢药、奥司他韦供应紧张的情况。一般来说，自行服用奥司他韦进行预防，适用

于感染后容易发生重症的高风险人群，比如有基础病的老年人等。而对于大多数一般人群来说，奥司他韦是处方药，建议经医生评估后再使用。且其还有一定副作用，常见有恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状，如使用后出现问题需前往医院评估，必要时调整用药。

包括甲流在内的流感都属于自限性疾病，在发病 3~5 d 后发热会逐渐消退，头痛、肌肉关节疼痛等症状也会逐渐缓解。值得注意的是接种疫苗后 2 周内不应该服用奥司他韦，而吃了奥司他韦的人 48 h 内也不应该去接种疫苗，确诊甲流后最好在症状出现的 48 小时内服用，越早服用效果越明显，能够减少并发症、缩短病程。

目前，国内可用的流感抗病毒药物主要有奥司他韦（包括颗粒和胶囊）、扎那米韦、帕拉米韦、阿比多尔和玛巴洛沙韦等。

对于儿童患甲流家长不要自行喂消炎药或者抗生素。流感是病毒性疾病，抗生素不起作用。在流感流行期，假如家中儿童发热时间超过三天或出现体温 40℃ 以上超高热，又或是出现呼吸困难、脸色苍白、呕吐腹泻、尿量减少、神志不清等症状，应尽快带孩子就医。