

非侵入性產前 胎兒染色體 異常檢測



特殊生化組:吳正華

UCL





染色體異常疾病

染色體倍數異常：三染色體

1

疾病	發生率	主要表徵
唐氏症 (三染色體21症)	約1/800~1/1,000 	頭部長度較一般人短、面部起伏較小、鼻子、眼睛之間的部分較低、眼角上挑、深雙眼皮、脖子粗壯，另有智能不足及肌肉無力等症狀。
愛德華氏症 (三染色體18症)	約1/3,000~1/7,000 	頭顱過小以及形狀異常、顎骨過小、嘴巴過小、耳朵位置過低、拳頭強制收緊、手指重疊，另有心臟不健全及其他器官畸形、殘廢等症狀。
巴陶氏症 (三染色體13症)	約1/10,000 	眼睛小、兩眼距離過小或過寬、脣裂、耳朵畸形、低位耳、小下巴、多指(趾)畸形，另平均壽命約只有4~6個月。

染色體倍數異常：唐氏症

第 21 對染色體異常：三染色體 21 症

1



染色體倍數異常：愛德華氏症

第 18 對染色體異常：三染色體 18 症

1



染色體倍數異常：巴陶氏症

第 13 對染色體異常：三染色體 13 症

1



唐氏症篩檢

1

- 95%唐氏症非遺傳
- 懷孕的婦女每一個人都有機會生出唐氏兒
- 風險機率會隨著孕婦年齡之增加而遞增

孕婦年齡	風險機率
20	1/1222
30	1/727
34	1/307

優生保健法 - 羊膜穿刺

若只以高齡作為篩檢之指標，只有 30% 確定胎兒是患有唐氏症，但 70% 的唐氏兒則是由 34 歲以下的孕婦所生

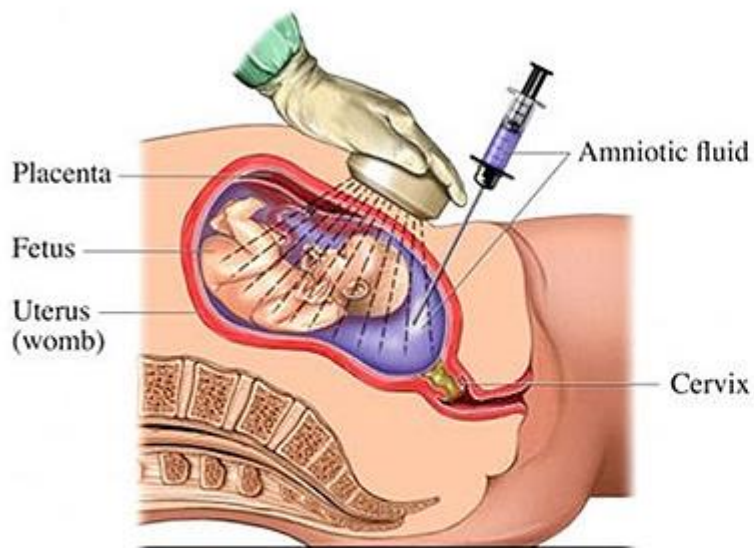
侵入性產前檢查

	絨毛膜採樣	羊膜穿刺
懷孕週數	10~13週	16~20週
準確度	>99%	>99%
優點	*準確度高 *檢查周數早	*準確度高 *雙胞胎可各別檢查
缺點	*侵入性檢查， 約1/100~1/500流產率 *受限胎盤著床位置，未必採到絨毛細胞	*侵入性檢查， 約1/1000流產率 *檢查周數較晚

不適合做侵入性檢查之孕婦：
安胎、羊水過少、前置胎盤或子宮肌瘤等

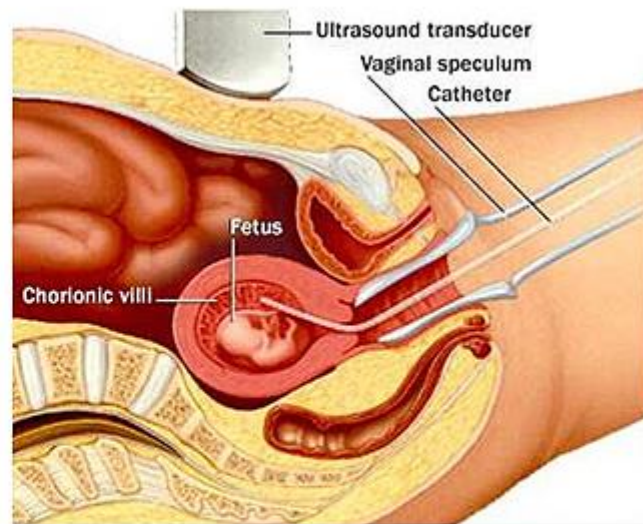
侵入性產前檢查

1



Amniocentesis, @ 14-16 weeks

羊膜穿刺



Chorionic villus sampling (CVS), @ 9-14 weeks

絨毛膜穿刺取樣

非侵入式產前篩檢

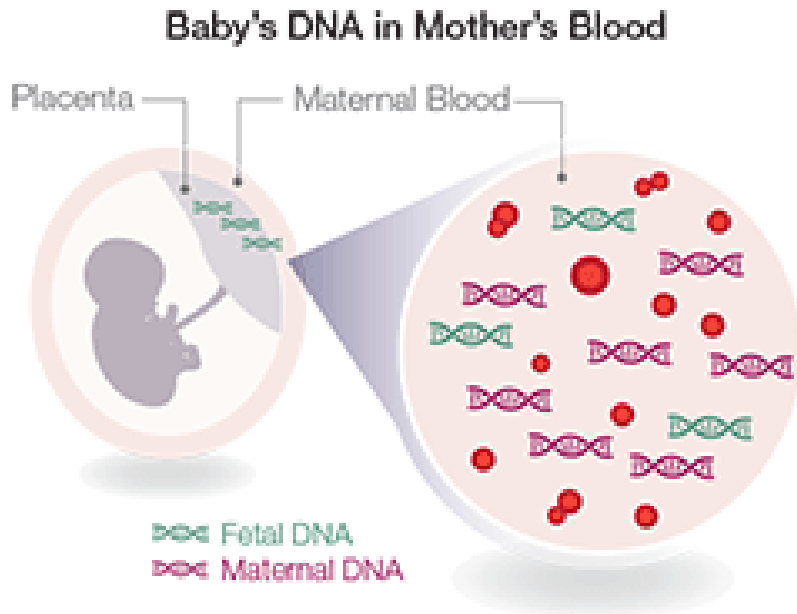
	第一孕期唐氏症篩檢	第二孕期唐氏症篩檢	非侵入性胎兒染色體非整倍體檢測 (NIFTY)
篩檢時間	11~13 ⁺⁶ 週	15~20週	12週以上(12~18週最合適)
項目	頸部透明帶+母血篩檢	四指標母血篩檢	胎兒基因分析
檢出率	82%~87%	81%~83%	>99%
偽陽率	5%	5%	0.03%
優點	<ul style="list-style-type: none"> • 早期檢測唐氏症 • 超音波觀察胎兒構造 	<ul style="list-style-type: none"> • 評估胎兒發生神經管缺損和愛德華氏症之機率 	<ul style="list-style-type: none"> • 可直接篩檢胎兒是否為唐氏症、愛德華氏症及巴陶氏症 • 高準確性
缺點	<ul style="list-style-type: none"> • 頸部透明帶操作技術門檻高 • 檢測時間早易錯過 	<ul style="list-style-type: none"> • 檢測時間晚 • 檢出率較低 	<ul style="list-style-type: none"> • 多胞胎不建議



非侵入性 產前胎兒染色體異常檢測

胎兒游離DNA

Cell-free fetal DNA, cffDNA

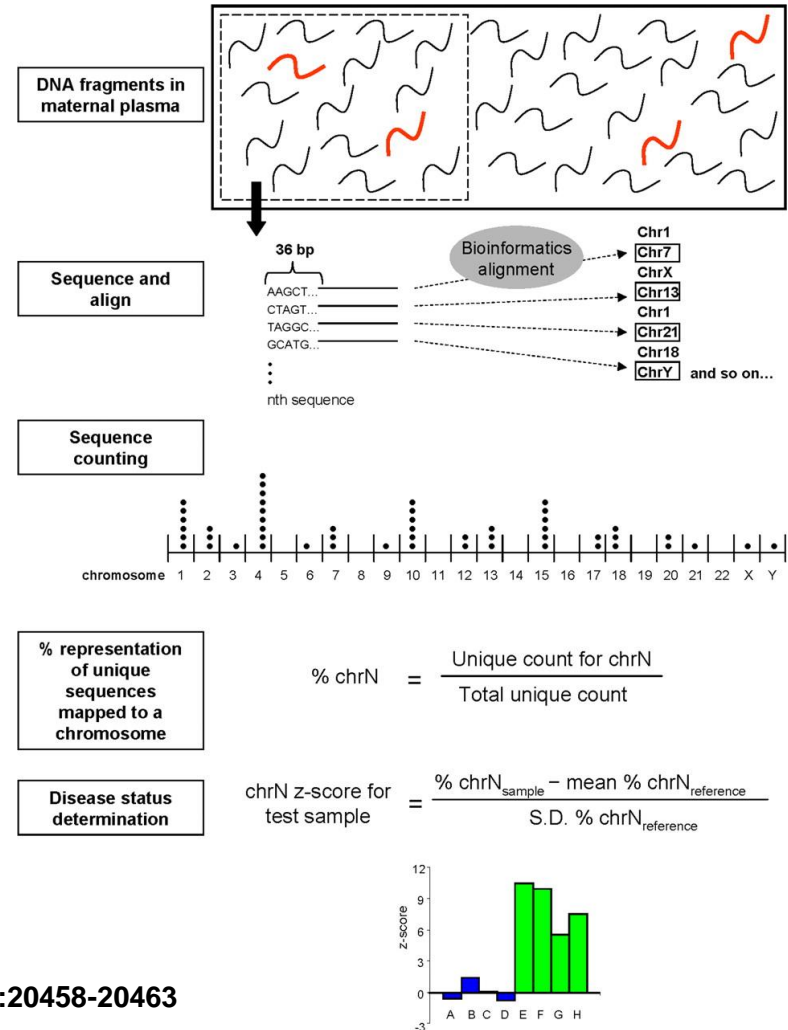


- 1997年，香港大學Dennis Lo發現cffDNA可以經由臍帶與胎盤流到母體的血液中
- 妊娠10周以上的孕婦透過抽取靜脈血即可測得
- 小片段，約佔全部游離DNA的5-20%
- 隨著孕期增加而緩慢上升
- 分娩兩小時後母血中就偵測不到cffDNA的存在

cffDNA在妊娠期間穩定存在母體血漿且產後會快速降解的特性，適合作為非侵入性產前檢測的對象

母血胎兒DNA偵測

- 2008年，Dennis Lo利用次世代定序技術(Next Generation Sequence, NGS)
- 高通量的定序方法與生物資訊分析檢測出母血中游離胎兒DNA第21對染色體總量的微量變化
- 無需分離母體DNA與胎兒DNA



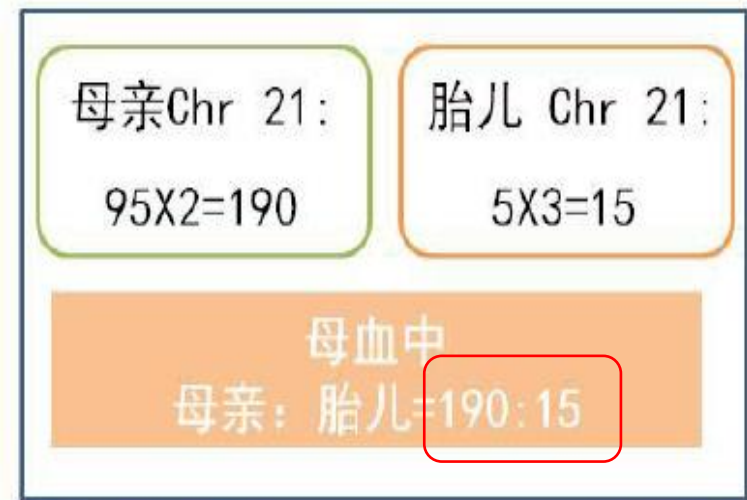
Chiu R W K et al. PNAS 2008;105:20458-20463

母血胎兒DNA偵測

母亲怀有健康胎儿



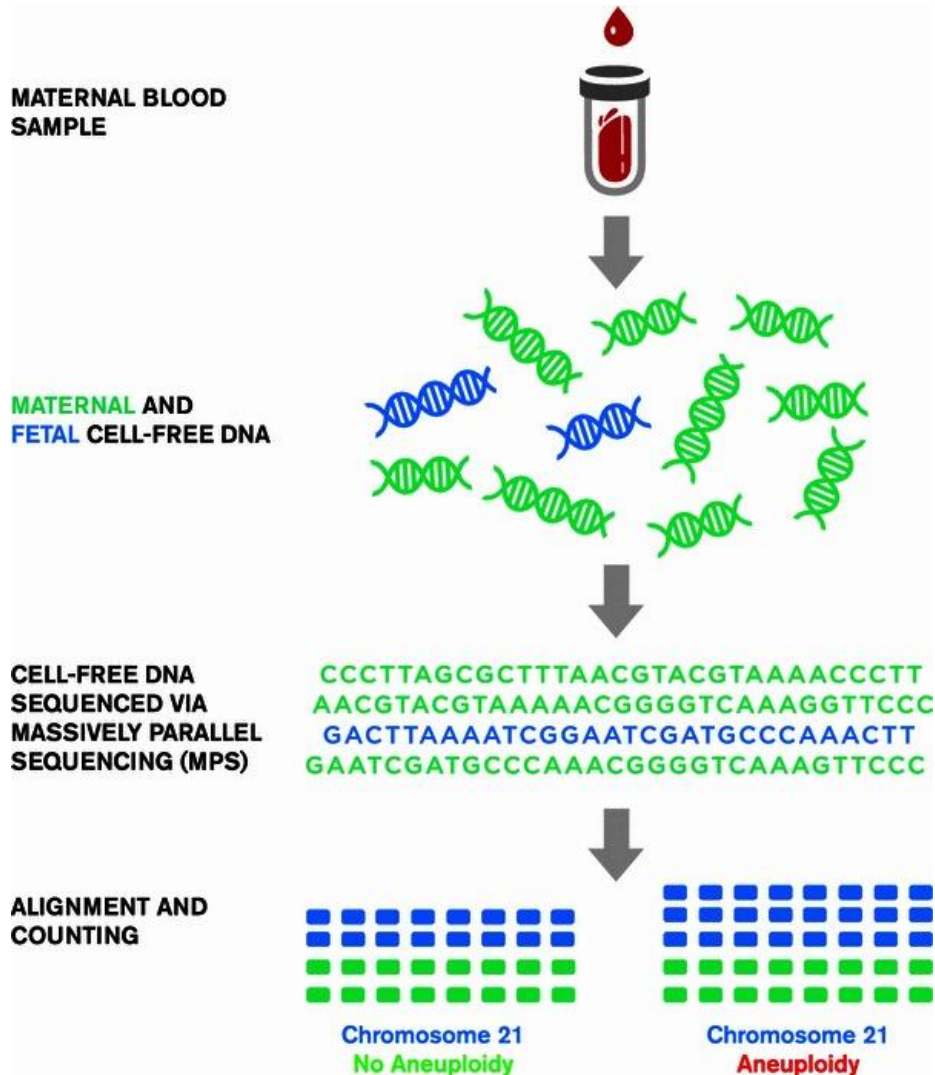
母亲怀有21-三体胎儿



微小差距，需要靈敏度高的分子檢驗平台
~次世代定序分析 (Next Generation Sequencing)~

非侵入性產前胎兒染色體 異常檢測原理

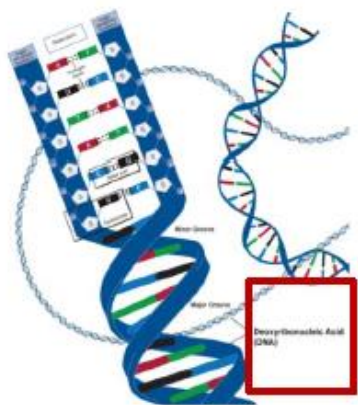
Non-Invasive Prenatal Test (NIPT)



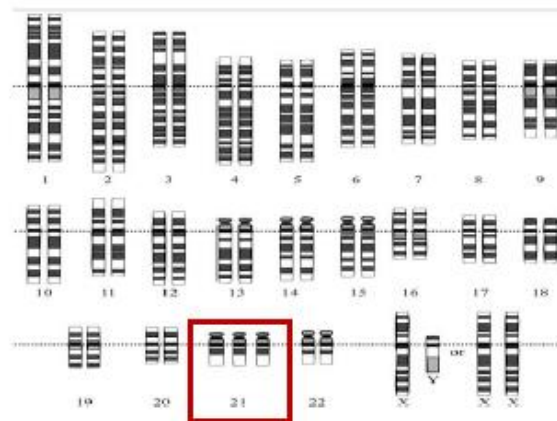
NIPT 檢測流程



基因分析

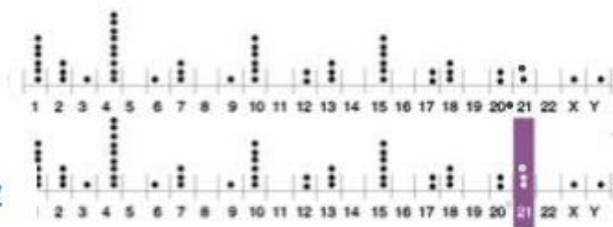


生物資訊分析



正常

21三倍體



生物統計分析

NIPT 同意書

- 僅限於本部及分部實驗室到站抽血。
- 室溫運送檢體至特殊生化組。
- 懷孕之顧客可以現場抽血,也可以於懷孕10 週後拿 NIPT 同意書回來抽血。

非侵入性胎兒染色體非整倍體檢測(NIFTY)同意書

聯合醫事檢驗所為求實驗室多元化發展,建立非侵入性胎兒染色體非整倍體檢測之參考區間,以次世代定序技術(Next Generation Sequencing, NGS)解讀出游離 DNA 中近千萬條序列的組成,再運用生物資訊技術將受檢者游離 DNA 與已知的資料庫進行比對,研判第 21 號、第 18 號及第 13 號染色體的套數,一個月後給予受試者初步分析之評估報告。

個人基本資料

姓名 _____
出生日期: ____ 年 ____ 月 ____ 日
身份證字號: _____
e-mail _____
目前懷孕 _____ 週
一個月內是否曾接受輸血? 否 是
是否曾懷有染色體異常之胎兒? 否 是



注意事項

I. 本試驗不適宜檢測對象:

1. 受檢者孕婦近期有進行輸血、移植手術或是幹細胞治療。
2. 受檢者孕婦懷有多胞胎(包括雙胞胎)。
3. 受檢者孕婦本身為染色體非整倍體患者。

II. 染色體非整倍體檢測的限制事項:

1. 通常懷孕 10 週以上,才有足夠的胎兒游離 DNA 進行評估報告。
2. 評估報告不能取代目前母血唐氏症風險評估、超音波檢查等產前檢查。

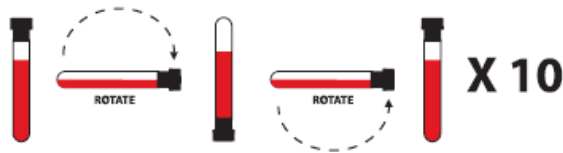
本人已充分了解上述各項內容,並同意此次所捐之血液,供聯合醫事檢驗所使用。

立同意書人:

中華民國: ____ 年 ____ 月 ____ 日

檢體採集注意事項

- 建議使用21-22號針頭避免溶血
- 抽取孕婦週邊靜脈血液10mL以上。
- 將血液存於特殊專用採血管(Streck cell free DNA BCT®)
- 將採血管輕輕上下翻轉8-10次



- 將採血管裝入防撞泡泡袋，室溫保存(6-37°C)並於當天通知收檢
- 請避免例假日抽血
- 若無法當天送檢，請將特殊採血管存放室溫(6-37°C)，最多可保存14天
- 亦可使用10mL EDTA採血管，但需要在抽血後6小時內送抵所內處理



NIPT 檢測族群

適用的孕婦族群	不適用的孕婦族群
擔心侵入性產前檢測風險之孕婦	雙(多)胞胎之孕婦
不適合作羊膜(絨毛)穿刺之孕婦	孕婦本身具有染色體非整倍數疾病
超音波指標異常之孕婦	近期接受過異體輸血、移植手術或幹細胞治療
高齡之孕婦	接受卵子捐贈之孕婦
唐氏症高風險之孕婦	

NIPT 檢驗結果範例

柯滄銘婦產科
Ko's OBSTETRICS & GYNECOLOGY

非侵入性產前染色體檢測(NIPT)結果報告

病歷號碼：01546134

採樣日期：2016/04/07

收檢日期：2016/04/08

報告日期：2016/04/15

檢體編號	姓名	孕婦身分證號碼	孕婦出生日期	檢體種類
NIPT1640018	江佳純	O200188872	1988/08/02	Plasma

由懷孕婦女血漿中分離出游離的 DNA，再以次世代定序技術(Next generation sequencing, NGS)解讀千萬條序列的組成，運用生物資訊技術將受檢者的游離 DNA 與資料庫進行比對，研判胎兒第 21 號、第 18 號及第 13 號及性染色體的套數是否有數目異常(aneuploidy)的狀況，也同時評估其他染色體是否有套數異常的風險。

◎ 檢測結果

(1) 13 號染色體、18 號染色體、21 號染色體及性染色體的檢測結果與風險評估

染色體	Z score	風險程度	檢測結果
13 號染色體 巴陶氏症	-0.17	●	低風險
18 號染色體 愛德華氏症	0.26	●	低風險
21 號染色體 唐氏症	-0.91	●	低風險
性染色體 透納氏症、克氏症候群	0.24	●	低風險

※ 風險程度說明



NIPT檢測侷限性

- 僅提供第13、18、21染色體數目異常報告
- 其他染色體或基因異常(如染色體轉位與微缺失等)不在本檢測範圍內
- 孕婦體重過重(超過100kg)，可能會造成檢測準確度下降
- 敏感度與專一性皆超過99%，但當前醫學檢測技術的限制和孕婦個體差異等原因，仍有極少可能會導致偽陰性或偽陽性之結果
- 僅做篩檢之用，不可做為診斷之依據
- 篩檢結果為高風險之孕婦，建議進行羊膜(絨毛)穿刺檢測染色體核型分析確認。