

非侵入性胎兒染色體檢測 (NIPT) 讓產前診斷更安全更準確

◎林口長庚基因醫學中心推動委員會主席 鄭博仁



基因是控制生物機能及表現的樞紐。基因組則是由生物體內所有基因組合而成，它包括一套完整的藍圖，決定細胞的所有構造，並安排細胞及生物體一生中的所有活動。

基因組存放在人類數兆個細胞中的細胞核內，以緊密的螺旋狀樣態組合成染色體。正常人類細胞含有 23 對，共 46 個染色體，染色體的數目或結構不正常，個體就可能發生異常、畸形及疾病。在新生兒發生率較高，以大家所熟悉的染色體異常疾病唐氏症為例，由於胎兒體細胞多出一個第 21 號染色體，導致此號次染色體上的基因無法發揮正常機能，而產生中重度智能障礙、先天性心臟病變、腸胃阻塞等多重畸形。而其他常見的胎兒染色體異常疾病，還有愛德華氏症（多出一個第 18 號染色體）和巴陶氏症（多出一個第 13 號染色體），也會表現出智能障礙、生長發育遲緩、肢體畸形、特殊外觀和多重器官畸形等先天異常。大部分孕婦都希望在懷孕期間能透過產前檢查，排除掉胎兒發生上述染色體異常疾病的可能性。

傳統上，懷孕期間對於胎兒染色體異常疾病的偵測可分為兩個步驟，包括

產前篩檢和產前診斷。產前篩檢即利用較非侵入性的方式，如孕婦血清生化標誌檢測、胎兒超音波標誌檢查，於懷孕初期或懷孕中期對胎兒是否為染色體異常進行風險評估。對於胎兒染色體異常的高風險群孕婦則建議進入第二階段的產前診斷，接著以羊膜穿刺或絨毛採樣等侵入性檢查，採取羊水或絨毛組織，進行胎兒染色體核型的確認。

產前篩檢是一個較安全的檢查項目，但其準確度卻有侷限性。此一檢測對胎兒染色體異常的檢出率約為 80%，而有 5% 的偽陽率；也就是每 100 個唐氏症胎兒當中，有 20 個可能在此一篩檢方式下被漏診掉；相對的，每 100 個接受產前篩檢的孕婦當中，有 5 個必須進一步接受侵入性產前診斷。而侵入性的檢查，包括羊膜穿刺或絨毛採樣，雖然被認為是確認胎兒是否為染色體異常的標準方法，但仍或多或少會增加受檢孕婦的心理壓力和流產、感染的風險。

最近，醫學界發展出一種嶄新的產前檢測方式—非侵入性胎兒染色體檢測（non-invasive prenatal testing，簡稱

NIPT），足以彌補現有從產前篩檢到產前診斷的缺失。1997年，香港中文大學盧煜明教授在牛津大學發表了「孕婦血漿內含有相當比例的細胞游離胎兒DNA片段」的文章後，相關的研究如雨後春筍般的被提出，且逐漸成為產前診斷領域的顯學。近幾年來，拜「次世代定序（next generation sequencing, NGS）」儀器快速發展之賜，NIPT終於正式被應用在臨床上，成為胎兒染色體異常產前偵測的重要方式之一。

NIPT藉由非侵入性方式，採集孕婦血液，直接分析母血血漿中來自胎兒的遺傳物質（而非間接的生化代謝標誌），普遍被認為是胎兒產前診斷的一大優勢；另一方面，由於NGS儀器快速準確基因辨識分析的特性，使得NIPT對於常見胎兒染色體異常疾病，包括唐氏症、愛德華氏症和巴陶氏症偵測的準確度可超過99%；也因此NIPT被認定可逐漸取代傳統上從產前篩檢到產前診斷的兩階段胎兒染色體異常偵測模式，所以也被稱為是一種診斷級的篩檢。

NIPT的基本原理是針對孕婦周邊血漿中，主要來自孕婦血球細胞，少部分來自胎盤細胞凋亡代謝後形成的不完整DNA片段（平均150-200鹼基），在NGS儀器內比對已經建立的以36個鹼基為基本單位的龐大核苷酸序列資料庫，利用大規模併行定序方式進行辨識，將其分門別類後，累計加總，計算出不同序號，甚至不同部位染色體的出現數目或頻率（不分辨DNA片段來自孕婦或胎

盤），再以邏輯統計方式，分析出特定染色體來源的DNA片段是否超標；最後，利用目前較普遍被使用的分析程式加以運算，得出的Z值超過3，即被認定為染色體非整倍體的多體症（多出某一號染色體）；若Z值低於負3，即可能是染色體單體症（例如少掉一個X性染色體的透娜氏症）。

NIPT中的細胞游離胎兒DNA片段主要是來自胎盤細胞。懷孕初期，胎盤一形成，絨毛膜母細胞不斷代謝凋亡，DNA片段也源源不斷地流入孕婦血液循環。懷孕10週，孕婦血漿中細胞游離DNA片段的胎兒比值平均為10.2%，接著以每週0.11%的比例緩慢增加，直至懷孕20週，胎兒比值再以較明顯的比例上升。一個準確的NIPT檢測，孕婦血漿中細胞游離DNA片段的胎兒比值最少要達到4%以上，亦即大多數孕婦在懷孕10週即可接受NIPT檢查，相較於其他的產前篩檢或產前診斷，NIPT更具有早期產前檢測的時間優勢。細胞游離胎兒DNA片段的半衰期只有16分鐘，孕婦生產後2小時即再也找不到任何此次懷孕的游離胎兒DNA片段；所以上一次懷孕並不會影響到此次懷孕的NIPT檢測。

2012年美國遺傳學會及美國婦產科醫學會提出NIPT的適應症，包括年齡超過35歲的孕婦、超音波檢查懷疑胎兒有染色體異常狀況、既往胎兒染色體異常的孕產史、產前胎兒唐氏症篩檢結果呈現陽性反應，正式確立了NIPT應用於產前胎兒遺傳診斷的地位及價值。🌱