

胎儿颈项透明层厚度与胎儿染色体畸变的关联性分析

陆 屹

(无锡市第八人民医院医学影像科, 江苏 无锡 214011)

摘要: **目的** 分析超声测量颈项透明层 (NT) 厚度与胎儿染色体畸变的关联性, 以为胎儿先天性疾病的早期诊断与防治提供循证支撑。**方法** 选取无锡市第八人民医院 2018 年 2 月至 2020 年 10 月接诊的 106 例孕妇作为研究对象, 对所有孕妇开展胎儿 NT 筛查, 并通过产前诊断介入方法对胎儿染色体核型进行鉴别。统计胎儿染色体核型异常比例及染色体核型异常胎儿 NT 值, 分析胎儿染色体核型异常与 NT 厚度、孕妇年龄、胎儿畸形、胎儿性别的关系。**结果** 106 例孕妇经介入性产前诊断检查以及胎儿染色体核型分析, 其中 19 例胎儿 (NT ≥ 3.0 mm) 均出现染色体核型异常, 异常检出率为 17.92% (19/106)。染色体核型异常分别为: 13 三体 2 例 (10.53%)、18 三体 1 例 (5.26%)、21 三体 10 例 (52.63%)、45, X 1 例 (5.26%)、47, XXX 5 例 (26.32%); 随着 NT 厚度的增加, 染色体核型异常率也逐渐升高; 正常染色体核型组的 NT 厚度低于异常染色体核型组, 且分娩年龄 < 35 岁、胎儿性别为男性、胎儿无畸形的占比均高于异常染色体核型组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 妊娠周期介于 11 周至 13⁺⁶ 周, 且 NT ≥ 2.5 mm 孕妇, 需要求产妇产前接受胎儿染色体检查, 以便进一步明确诊断, 规避新生儿发育不良或者新生儿缺陷事件的发生。

关键词: 超声测量; 颈项透明层; 染色体畸变; 疾病预测; 相关性分析

中图分类号: R714.55

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0023.04

Correlation analysis between fetal neck transparent layer thickness and fetal chromosome aberration

LU Yi

(Department of Medical Imaging, Wuxi No.8 People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214011, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the thickness of the neck transparent layer (NT) measured by ultrasound and the chromosomal aberrations of the fetus, so as to provide evidence-based support for the early diagnosis and prevention of fetal congenital diseases. **Methods** A total of 106 pregnant women who admitted to Wuxi No.8 People's Hospital from February 2018 to October 2020 were selected as the research subjects. All pregnant women were screened for fetal NT detection, and fetal chromosomal karyotypes were identified through prenatal diagnostic intervention methods. Calculated the proportion of fetal karyotype abnormalities and the NT value of fetal karyotype abnormalities, and analyzed the relationship between fetal karyotype abnormalities and NT thickness, maternal age, fetal abnormalities, fetal sex. **Results** 106 pregnant women had undergone interventional prenatal diagnostic examinations and fetal karyotype analysis, among them, 19 fetuses (NT ≥ 3.0 mm) had abnormal chromosomal karyotypes, and the abnormal detection rate was 17.92% (19/106). The karyotype abnormalities included 2 cases of trisomy 13 (10.53%), 1 case of trisomy 18 (5.26%), 10 cases of trisomy 21 (52.63%), 1 case of 45, X (5.26%), 5 cases of 47, XXX (26.32%); as the thickness of NT increased, the rate of abnormal karyotype increased gradually; the thickness of NT in the normal karyotype group was lower than that in the abnormal karyotype group, and the age of childbirth was less than 35 years old, the proportion of fetal sex was male and the fetus without malformation were higher than that of the abnormal karyotype group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The pregnant women with pregnancy cycle between 11 weeks and 13⁺⁶ weeks, and the NT ≥ 2.5 mm need to undergo fetal chromosome examination in order to further confirm the diagnosis and avoid the occurrence of neonatal dysplasia or defects.

Keywords: Ultrasound measurement; Neck transparent layer; Chromosome aberration; Disease prediction; Correlation analysis

胎儿在母体内的异常发育或者发育迟缓, 临床上称之为发育障碍, 若经确诊发育障碍的胎儿未经干预而出生, 则称之为出生缺陷。目前, 出生缺陷在临床上的发生率为 5.6% 左右, 而胎儿自身的染色体核型异常是诱发出生缺

作者简介: 陆屹, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 临床超声医学。

病诊断中的应用 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(6): 481-484.

[10] 马利军, 屈晓威, 邢延芳, 等. 血清 Lp-PLA2, IMA 和 LDL 水平

检测与 TCD 联合检查在缺血性脑血管病早期诊断中的价值 [J].

现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 103-107.

陷的关键因素^[1]。随着近年来优生优育理念的普及,产妇在围产期介入各项产前检查,可对胎儿的染色体情况开展遗传物质剖析,及早发现、干预染色体畸变胎儿,从而有效提高胎儿出生存活率与人口质量^[2]。针对胎儿染色体畸变的检查,目前主要采取羊膜腔穿刺取样、脐带血采集、绒毛活检等方式,但此类检查措施均为创伤性操作,若操作不当,易引起胎儿死亡、流产等风险,因此不能将上述检查视为常规性检查^[3]。超声检查大多是从胎儿在宫腔内的外观轮廓畸形及“软指标”作为染色体畸变的风险预测指标,可有效对胎儿染色体畸变进行筛查及预测,且由于其具有经济、便捷、无创等优点,已成为目前临床常用的胎儿畸变的筛查方式^[4]。研究发现,妊娠早期阶段的颈项透明层(NT)厚度增厚,则表明胎儿的染色体可能存在结构异常的危险性,且该特异性较妊娠中期阶段的血清学筛查更具特异性^[5]。基于此,本研究旨在进一步分析NT厚度增厚与胎儿染色体畸变之间的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2020年10月无锡市第八人民医院接诊的106例行超声胎儿NT厚度检查的孕妇作为研究对象,对所有孕妇开展胎儿NT筛查,并通过产前诊断介入方法对胎儿染色体核型进行鉴别。孕妇年龄20~41岁,平均 (36.32 ± 1.35) 岁;体质指数(BMI)17~26 kg/m²,平均 (22.14 ± 3.85) kg/m²;检测孕周11⁺³~13⁺²周,平均 (12.13 ± 0.57) 周;胎儿顶臀长44~83 mm,平均 (65.36 ± 4.89) mm。诊断标准:参照《产前遗传病诊断》^[6]中妊娠的诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准者;NT ≥ 2.5 mm的孕妇;单胎妊娠者,既往未伴有不良妊娠史;在孕妇分娩前能与医务人员保持通话联系者等。排除标准:既往患有心血管疾病、肝肾功能不全等疾病;血流动力学不稳定患者;患有癫痫、中风等精神类疾病;孕妇或配偶染色体易位、倒位者等。研究经无锡市第八人民医院医学伦理委员会批准,且孕妇及其家属均自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 NT筛查方法与NT增厚的评定标准 使用四维彩超机(美国通用电气公司,型号:Voluson E8)、彩色多普勒超声系统(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:Resona 7S)作为检查设备,上述设备的经腹部检测超声探头与仪器设置参数均一致,探头的频率介于2~5 MHz。根据英国胎儿医学基金会(FMF)^[7]制定的胎儿NT厚度测量规范和准则进行检查:①胎儿的头臀长(RCL)介于45~84 mm;②孕妇在检查时取仰卧体位,超声所截取的胎儿图像是在胎儿自然屈曲状态下的正中矢状切面;③利用影像设备的放大功能,将胎儿头部与上胸处

予以放大,使其占据整个图像的75%范围;④对胎儿的羊膜与皮肤进行辨别;⑤对胎儿颈部软组织与皮肤之间的半透膜组织的厚度进行测量;⑥在检查操作过程中,标尺的横线要与NT厚度的界限相叠加;⑦对患者展开3次检查,并选择数值最高的记录。在妊娠期11~13⁺⁶周的阶段,若胎儿NT ≥ 2.5 mm,则判定为NT增厚;要求孕妇予以胎儿染色体核型分析,在妊娠中期阶段再次开展超声检查,以排除胎儿存在畸形的可能。

1.2.2 产前诊断介入方法 根据孕妇的生理状况选择如下几类方法进行介入诊断。①穿刺取绒毛组织:在妊娠期11~14周,经超声引导行腹部穿刺取胎儿绒毛组织予以送检。②穿刺取羊水:在妊娠期18~24周,经腹部超声引导穿刺羊膜腔取20 mL羊水予以送检。③穿刺取脐带血:在妊娠期24~32周,在腹部超声引导下穿刺脐带取2 mL脐带血予以送检。

1.2.3 胎儿染色体核型分析方法 采取G显带320条带染色和荧光原位杂交(FISH)方法对胎儿染色体核型展开分析。FISH方法:取5 mL羊水进行FISH分析,常规样本玻片制备,经过预处理、变性、探针变形及杂交、玻片洗涤、复染后,暗处放置20 min后,在Olympus BX-51正置荧光显微镜下观察,通过FITC/TRITC/DEAC三色滤光片观察不同颜色的荧光信号。GLP探针:同时出现2绿2红信号为13及21二倍体;GSP探针:若同时出现2蓝1绿1红记为18二倍体和XY,若同时出现2蓝2绿为18二倍体和XX。羊水细胞核型分析方法:首先进行羊水细胞培养,然后制备染色体,G显带,并根据人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)2009版标准进行核型分析和描述^[8]。

1.3 观察指标 ①统计各孕妇NT厚度,并统计胎儿染色体核型异常者的异常类型。②统计并比较不同NT厚度孕妇的胎儿染色体核型异常率。③对胎儿的染色体核型异常情况与NT厚度、孕妇年龄、胎儿畸形发生率、胎儿性别等因素展开关联性分析。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理,计数资料用[例(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验;多组间比较采用 χ^2 趋势检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NT厚度与染色体核型分析结果 106例孕妇经介入性产前诊断检查以及胎儿染色体核型分析,其中19例胎儿(NT ≥ 3.0 mm)出现染色体核型异常,染色体核型异常检出率为17.92%(19/106)。染色体核型异常分别为:13三体2例(10.53%)、18三体1例(5.26%)、21三体10例(52.63%)、45,X 1例(5.26%)、47,XXX 5例

(26.32%), 见表 1。

表 1 19 例染色体核型异常胎儿 NT 厚度与染色体核型分析结果

序号	年龄 (岁)	胎儿 NT 厚度 (mm)	胎儿核型分析结果
1	36	3.42±0.23	47, XY, +21
2	39	4.03±0.26	47, XY, +21
3	33	3.71±0.24	47, XY, +21
4	41	5.33±0.21	47, XY, +21
5	40	6.10±0.24	47, XY, +21
6	38	7.45±0.26	47, XY, +21
7	29	4.27±0.25	47, XY, +21
8	35	4.92±0.28	47, XY, +21
9	36	5.78±0.29	47, XY, +21
10	28	6.41±0.22	47, XY, +21
11	38	4.72±0.25	47, XY, +18
12	40	5.77±0.21	47, XY, +13
13	20	6.33±0.25	47, XY, +13
14	35	5.90±0.26	45, X
15	33	6.21±0.24	47, XXX
16	29	8.11±0.26	47, XXX
17	38	3.37±0.25	47, XXX
18	37	6.82±0.28	47, XXX
19	37	5.62±0.27	47, XXX

2.2 NT 厚度与胎儿染色体核型异常的关联性分析 随着 NT 厚度的增加, 染色体核型异常率也逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 NT 厚度与胎儿染色体核型异常检的关联性分析

NT 厚度 (mm)	例数	染色体核型异常	
		例数 (例)	百分率 (%)
2.5~2.9	28	0	0
3.0~3.9	40	3	7.50
4.0~5.0	13	4	30.77
>5	25	12	48.00
χ^2 值		8.847	
P 值		<0.05	

2.3 胎儿染色体核型异常与 NT 厚度、孕妇年龄、胎儿畸形及胎儿性别的关系 正常染色体核型组的 NT 厚度低于异常染色体核型组, 且分娩年龄 <35 岁、胎儿性别为

男性、胎儿无畸形的占比均高于异常染色体核型组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

NT 厚度是指胎儿颈部皮下所存在的无回声带, 其位于皮肤高回声带、深部软组织高回声带的中间, NT 厚度通常是妊娠早期超声影像检查的重要指标。在胎儿的正常生长发育阶段, 胎儿颈部位置的颈静脉窦与颈部淋巴管在母体妊娠 10~14 周阶段会出现相连接的表现, 颈部位置可出现少许淋巴液积蓄, 胎儿可出现淋巴液与静脉血短暂性回流异常, 经超声影像检查可出现短暂性颈部透明带^[9-10]。若胎儿出现染色体核型异常, 将影响胎儿在母体内的生长发育, 颈部静脉窦与颈部淋巴管的液体流通出现延迟致使颈部淋巴液无法顺利回流, 使液体相对较多地积蓄在颈部, 导致 NT 增厚^[11]。有学者指出, NT 数值增厚是临床上借助超声影像来评估胎儿外观体征的重要指标^[12]。

有研究指出, 在孕妇妊娠 11~13⁺6 周阶段, NT 增厚的胎儿中, 12% 胎儿会出现一定程度的发育异常, 包括颈部透明层增加, 且随着 NT 数值的增加, 其畸形异常度将更严重^[13]。NT 增厚除可作为胎儿染色体核型异常与否判断指征外, 同时还具有评估胎儿是否存在解剖形态学畸形或者死胎的价值^[14]。因此, 在孕妇妊娠周期 11~13⁺6 周阶段, 通过 NT 筛查能有效评判出胎儿是否存在高风险因子, 以便在后续的产前疾病与胎儿畸形筛查中做出参考性诊断。目前, 国外已将 NT ≥ 3.0 mm 视为胎儿染色体核型异常筛查的主要评价标准^[15], 但国内尚无统一的标准。本研究对 106 例孕妇进行介入性产前诊断检查, 并对胎儿染色体核型展开分析, 其中 19 例胎儿 (NT ≥ 3.0 mm) 出现染色体核型异常, 其中 21 三体染色体核型异常所占比例最高, 与马莹等^[16]的研究结果基本相符。本研究中, 随着 NT 厚度的增加, 胎儿出现染色体核型异常的风险概率也随之升高, 表明胎儿 NT 厚度与染色体核型异常的风险呈正相关, NT 筛查可作为孕妇妊娠早期胎儿染色体核型异常筛查的主要手段之一, 同时可作为孕妇开展介入式产前筛查的主要指征。但 NT 厚度介于 2.5~2.9 mm 时胎儿未出现染色体核型异常, 这可能与本研究纳入的样本量相对较少有关, 因此, 上述的研究数值能否作为判定处于该 NT 数值范围内的胎儿是否会出现染色体核型异常的标准还需进一步进行研究。

表 3 胎儿染色体核型与 NT 厚度、孕妇年龄、胎儿畸形及胎儿性别的关系 [例 (%)]

类型	例数	NT 厚度 (mm)	分娩年龄		胎儿性别		胎儿畸形	
			≥ 35 岁	<35 岁	男	女	有	无
正常染色体核型	87	3.43±0.55	28(32.18)	59(67.82)	63(72.41)	24(27.59)	14(16.09)	73(83.91)
异常染色体核型	19	5.61±0.87	12(63.16)	7(36.84)	7(36.84)	12(63.16)	15(78.95)	4(21.05)
t 值		13.944	6.368		8.798		31.001	
P 值		<0.05	<0.05		<0.05		<0.05	

相关研究表明, 高龄孕妇是出现胎儿染色体核型异常的危险群体, 不仅妊娠期并发症风险较高, 胎儿染色体风险也将增加, 因此需重视产前筛查和诊断, 但由于高龄孕妇经唐氏筛查显示假阴性的概率相对较高, 因此易造成临床误诊^[17]。有研究显示, 若对高龄孕妇直接实施介入性产前诊断检查, 可能存在一定的危险性, 若由此导致产妇流产, 可能对再次妊娠产生负面影响^[18]。胎儿 NT 增厚是孕中期筛查胎儿染色体核型异常较为敏感的指标, 大量研究报道, 胎儿 NT 增厚且并发其他解剖结构畸形时, 其并发染色体核型异常的危险性将有所递增^[19-20]。因此, 对于高龄孕妇进行超声 NT 筛查, 是一项相对安全、可行的产前筛查方案, 对胎儿 NT 值较高者进行胎儿染色体分析对减少缺陷新生儿的出生具有积极的临床价值, 但关于女性胎儿的染色体核型异常检出率高于男性胎儿这一结果并未深入研究, 未来还需进一步进行探讨。最后, 及时开展介入性产前诊断予以进一步筛查, 还需在孕妇妊娠 20~24 周阶段予以胎儿畸形 B 超检查, 做好围产期筛查保健工作, 以有效减少新生儿发育不良或新生儿缺陷事件的发生。

综上, 超声检查作为胎儿 NT 筛查的有效手段, 对高龄孕妇具有积极的产前诊断价值, 对于妊娠周期介于 11~13⁺6 周, 且 NT ≥ 2.5 mm 孕妇, 需要求产妇接受胎儿染色体检查, 以便进一步明确诊断, 规避新生儿发育不良或者缺陷事件的发生。但本研究纳入的样本量相对较少, 未来还需进一步进行大样本的临床研究。

参考文献

- [1] 王晓波, 张晓辉, 吴巍巍, 等. 二胎政策开放后出生缺陷发生率变化趋势分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 1051-1054.
- [2] 彭建美, 李瑞, 于娇, 等. 颈项透明层厚度超声联合无创 DNA 对孕妇胎儿染色体非整倍体异常诊断效能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2129-2132.
- [3] HAHN S, LAPAIRE O, TERCANLI S, et al. Determination of fetal chromosome aberrations from fetal DNA in maternal blood: has the challenge finally been met[J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13(16): 1-14.
- [4] 古海霞. 超声检测孕 11~13⁺6 周胎儿颈项透明层厚度诊断胎儿染色体畸变的临床意义分析 [J]. 青岛医药卫生, 2019, 51(3): 196-199.
- [5] 钟咏华, 王幼玲, 傅鑫林. 妊娠早期超声胎儿颈项透明层厚度诊断胎儿畸形和对妊娠结局的预测价值 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(16): 3871-3873.
- [6] 陆国辉. 产前遗传病诊断 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 265-292.
- [7] 马娅, 张居杰, 杨晓娟. 11~13⁺6 周规范化超声检查的临床应用 [J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(1): 86-89.
- [8] 史珊珊, 查庆兵, 潘观玉, 等. 早孕期胎儿颈项透明层厚度与绒毛染色体 G 显带核型的关系 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(8): 42-44.
- [9] 陈庆凤, 莫明慧, 刘婷, 等. 早期产前筛查中胎儿颈项透明层厚度与绒毛染色体异常的相关性分析 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(17): 43-44.
- [10] 李载红, 洪燕, 覃伶俐, 等. 超声检查颈项透明层增厚在胎儿染色体异常诊断中的应用价值 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 402-405.
- [11] SFONTOURIS I A, LAINAS G T, LAINAS T G, et al. Complex chromosomal aberrations in a fetus originating from oocytes with smooth endoplasmic reticulum (SER) aggregates[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(2): 283-290.
- [12] PATEL S, PATEL P, BAKSHI S R. Titanium dioxide nanoparticles: an in vitro study of DNA binding, chromosome aberration assay, and comet assay[J]. Cytotechnology, 2017, 69(2): 245-263.
- [13] 任静, 陈爱军, 李扬, 等. NT 值异常与 TORCH 宫内感染、胎儿染色体异常、结构异常的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1238-1241.
- [14] PANAGOPOULOS I, GORUNOVA L, TORKILDSEN S, et al. FAM53B truncation caused by t(10;19)(q26;q13) chromosome translocation in acute lymphoblastic leukemia[J]. Oncol Lett, 2017, 13(4): 2216-2220.
- [15] NORTON M E, BAER R J, WAPNER R J, et al. Cell-Free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities[J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(10): 576-578.
- [16] 马莹, 陈奕. 胎儿颈项透明层厚度与染色体异常的相关性研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 157-161.
- [17] MICALE M, EMBREY B, HUBBELL K, et al. Prenatal identification of two discontinuous maternally inherited chromosome 7q36.3 microduplications totaling 507 kb including the sonic hedgehog gene in a fetus with multiple congenital anomalies[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(6): 993-999.
- [18] 陈红梅, 刘艳. 孕 11~13⁺6w 产前超声检查胎儿颈项透明层增厚在胎儿染色体异常筛查中的应用价值 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(8): 992-994.
- [19] 张颖. 胎儿颈项透明层厚度与孕妇羊水细胞染色体核型相关性分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(18): 111-112.
- [20] 胡蓉, 黄伟伟, 黄演林, 等. 519 例颈部透明层增厚单胎胎儿的染色体拷贝数变异分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(8): 548-552.