

超声检测胎儿颈项透明层厚度与染色体异常的相关性研究

马科,周燕,董弘,白瑞芳,侯东霞,王晓华*,冀小平

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(项目编号:2018BS08008)

作者单位:010020 内蒙古 呼和浩特市,内蒙古自治区妇幼保健院遗传优生科

作者简介:马科,毕业于内蒙古医科大学,本科,初级检验师,主要研究方向为细胞遗传学

* 通信作者,E-mail:wangxiaohua2222@163.com

【摘要】目的 探讨胎儿颈项透明层(nuchal translucency,NT)厚度与染色体异常之间的关系。**方法** 选取2015年10月至2019年11月在内蒙古自治区妇幼保健院因超声检测NT值异常而进行羊水染色体核型分析的孕妇217例,并对其NT值增厚的情况及羊水染色体核型检测结果进行整理与分析。**结果** 217例NT值增厚($NT \geq 2.5$ mm)的孕妇中,检出染色体核型异常48例(22.12%)。其中,染色体数目异常42例,染色体结构异常4例及嵌合体2例。在NT值分别为 $2.5 \sim < 3.0$ mm、 $3.0 \sim < 4.0$ mm、 $4.0 \sim < 5.0$ mm、 $5.0 \sim < 6.0$ mm、 > 6.0 mm 5个组中,染色体异常率分别为15.38%、19.47%、22.45%、33.33%、42.86%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。单纯NT值增厚孕妇130例,检出染色体核型异常18例(13.85%);NT值异常合并其他指标异常者87例,检出染色体异常30例,染色体异常发生率为34.48%,明显高于单纯NT值增厚病例组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NT值增厚与胎儿染色体异常密切相关,NT值增厚程度越大,染色体核型异常检出率越高;NT值增厚合并其他超声指标异常较单纯NT值增厚胎儿染色体异常检出率更高。NT值增厚对胎儿非整倍体的检出有重要的临床价值。

【关键词】 颈项透明层厚度;染色体异常;超声检测;胎儿畸形

【中图分类号】R 445.1;R 714.55 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)03-074-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.18

Study on correlation between the thickness of fetal nuchal translucency detected by ultrasound and chromosomal abnormalities

MA Ke,ZHOU Yan,DONG Hong,BAI Ruifang,HOU Dongxia,WANG Xiaohua*,JI Xiaoping

Department of Genetic Eugenics, Inner Mongolia Maternal and Child Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia Autonomous Region 010020, P. R. China

* Corresponding author,E-mail:wangxiaohua2222@163.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the thickness of fetal nuchal translucency (NT) and chromosomal abnormalities. **Methods** 217 pregnant women who underwent chromosomal karyotype analysis of amniotic fluid due to detection of abnormal NT value in Inner Mongolia Maternal and Child Care Hospital from October 2015 to November 2019 were selected. The NT value thickening and amniotic fluid karyotype detection results were sorted and analyzed. **Results** Among the 217 pregnant women with increased NT value ($NT \geq 2.5$ mm), 48 cases (22.12%) had abnormal karyotypes. Among them, 42 had abnormal chromosome number, 4 had abnormal chromosome structure, and 2 had chimera. In five groups with NT values of 2.5 to 3.0 mm, 3.0 to 4.0 mm, 4.0 to 5.0 mm, 5.0 to 6.0 mm, and > 6.0 mm, the chromosomal abnormality rates were 15.38%, 19.47%, 22.45%, 33.33%, 42.86%, the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). 130 pregnant women with simple NT value thickening, 18 cases

(13.85%) with abnormal chromosome karyotype were detected; 87 cases with abnormal NT values combined with other abnormal indicators, 30 cases (34.48%) were detected with chromosomal abnormalities, which was significantly higher than the case of pure NT thickening cases ($P < 0.05$). **Conclusion** NT value thickening is closely related to fetal chromosomal abnormalities. The greater the NT value thickening, the higher the detection rate of karyotype abnormalities; NT value thickening combined with other ultrasound index abnormalities has higher detection rate of karyotype abnormalities than pure NT value thickening. The increased NT value has important clinical value for the detection of fetal aneuploidy.

[Key words] the thickness of nuchal translucency; chromosomal abnormalities; ultrasound detection; fetal malformations

随着我国“二孩”政策开放,高龄产妇逐渐增多,异常胎儿的娩出率也相应增多。据统计,现阶段我国每年胎儿畸形的检出率占全球总数 20%^[1]。具有出生缺陷的患儿大部分是由于遗传因素所致^[2],其在出生时就具有解剖结构畸形,功能或代谢上的异常。因此,降低出生缺陷率,提高新生儿出生质量应重点从加强孕前遗传学咨询、孕期产前诊断及胎儿超声检测等方面入手。近年来,各种检测手段及实验方法被应用于产前诊断监测胎儿各项指标是否正常,包括超声诊断、羊水染色体核型分析、胎儿非整倍体无创基因检测、早中孕期血清学检测及实验室激素测定。胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)厚度是胎儿颈后皮下组织内液体积聚的厚度,反映在声像图上,即为胎儿颈后皮下组织内的无回声区。正常妊娠 10~14 周 NT 厚度随孕周略微上升。通过超声测量 NT 值厚度是孕早期筛查胎儿染色体异常最方便、最直观、最有效的无创检查手段之一,被广泛应用于临床中。本文对在我院进行羊膜腔穿刺的 217 例超声测量 NT 值增厚的病例进行整理、分析,以探讨 NT 值增厚程度在胎儿染色体异常诊断中的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 10 月至 2019 年 11 月在内蒙古自治区妇幼保健院遗传优生科进行羊水染色体核型分析的孕妇 217 例,其羊膜腔穿刺指征为超声测量 NT 值 ≥ 2.5 mm 或 NT 值 ≥ 2.5 mm 合并其他超声异常指标。孕妇年龄 18~50 岁,平均 (32.4 ± 5.95) 岁。依据 NT 值不同分为 2.5~<3.0 mm 组(26 例)、3.0~<4.0 mm 组(113 例)、4.0~<5.0 mm 组(49 例)、5.0~<6.0 mm 组(15 例)、>6.0 mm 组(14 例)共 5 组。纳入标准:①所有孕妇经临床综合诊断确诊为单胎妊娠;②孕早期超声检查孕周均在 10~14 周;③均为定期产检孕妇,符合超声检查 NT 适应证。排除标准:①合并妊娠期糖尿病、高血脂、心脏病及重度感染等疾病;②合并精神异常或者认知功能障碍者;③临床相关检查资料不完整的孕妇。

1.2 研究方法

1.2.1 超声测量颈项透明层厚度 超声测量 NT 值厚度时,应取胎儿的正中矢状切面,胎儿处于面向探头

位置,呈自然屈曲位。声像图上胎儿颈后皮下显示出一层可延伸到背部的无回声区,即为 NT。将光标置于胎儿颈部皮肤层内缘及皮下组织层外缘,测量其间无回声带的最宽处。测量过程中注意:需将图像放大后再观测,以减少测量误差;仔细鉴别羊膜层回声,勿将羊膜层误认为皮肤回声,也勿将皮肤回声误认为羊膜回声。连续测量 3 次取最大值,NT 值 ≥ 2.5 mm 为 NT 增厚。

1.2.2 羊水染色体核型分析 在超声引导下,利用穿刺针通过腹壁、子宫到羊膜腔内抽取羊水标本 20 mL。获取羊水标本后立即注入离心管中,1 500 rpm 离心 10 min 后在超净工作台中弃去上清,加入 5 mL 完全培养基混匀,转移至方形培养瓶中,置于含 5% CO_2 的 37℃ 培养箱开放式培养 5~7 d。于镜下观察在贴壁细胞层背景上出现圆形细胞,有较好的梭形细胞克隆时可换上完全培养基,继续培养 24~48 h。如生长状况好,即可加入 0.04~0.08 $\mu\text{g/mL}$ 的秋水仙素 4~6 h 后进行收获处理。经 0.25% EDTA-trypsin 消化,0.075% KCl 低渗、卡诺固定液预固定、固定后,于冰水中滴片制成玻片。75℃ 烤箱烤片 5 h 后,经 0.025% 的胰酶消化后用吉姆萨染液染色,镜检。每例计数 30 个细胞分裂中期的分裂相,对 5 个核型进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件统计分析各检测方法的检出率,采用 χ^2 评价差异程度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 羊水染色体核型分析结果

217 例 NT 值增厚的孕妇中检出胎儿染色体异常 48 例(22.12%),其中染色体数目异常 42 例,占异常核型 87.5%;染色体结构异常 4 例,占异常核型 8.33%;嵌合体 2 例,占异常核型 4.17%。染色体数目异常中以 21-三体综合征最多,其次为 18-三体综合征及 47,XXX 核型,详见下页表 1。

2.2 颈项透明层测量值与胎儿染色体异常检出率分析

胎儿染色体异常率随 NT 值增厚而增高,但各 NT 组染色体异常率之间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 5.738$, $P = 0.220$),详见下页表 2。

表 1 217 例 NT 增厚胎儿染色体异常核型结果分析(%)

| 异常类型 | 异常核型 | 例数 | 异常占比(n=48) | NT 增厚总数占比(n=217) |
|------|--------------------------------------|----|------------|------------------|
| 数目异常 | 47,XN,+21 | 36 | 75.00 | 16.59 |
| | 47,XN,+18 | 5 | 10.42 | 2.30 |
| | 47,XXX | 1 | 2.08 | 0.46 |
| 结构异常 | 46,XN,add(18)(p21) | 1 | 2.08 | 0.46 |
| | 46,XN,der(15)t(3;15)(q21;q24) | 1 | 2.08 | 0.46 |
| | 46,XN,der(18)(p11) | 2 | 4.17 | 0.92 |
| 嵌合体 | 46,XN[5]/47,XN,+21[45] | 1 | 2.08 | 0.46 |
| | 46,XN,t(15;17)(q15;q25)[4]/46,XN[46] | 1 | 2.08 | 0.46 |
| 合计 | | 48 | 100.0 | 22.12 |

表 2 NT 测量值与胎儿异常核型检出率分析

| NT 值(mm) | 胎儿例数 | 核型异常例数 | 核型异常检出率(%) |
|------------|------|--------|------------|
| 2.5≤NT<3.0 | 26 | 4 | 15.38 |
| 3.0≤NT<4.0 | 113 | 22 | 19.47 |
| 4.0≤NT<5.0 | 49 | 11 | 22.45 |
| 5.0≤NT<6.0 | 15 | 5 | 33.33 |
| NT>6.0 | 14 | 6 | 42.86 |
| 合计 | 217 | 48 | 22.12 |

2.3 单纯颈项透明层值异常与颈项透明层值异常合并其他指标异常染色体异常检出情况

217 例 NT 值增厚的病例中单纯 NT 增厚者 130 例, 检出染色体异常 18 例(13.85%);NT 值异常合并其他指标异常者 87 例,检出染色体异常 30 例(34.48%), 明显高于单纯 NT 值增厚病例组,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.885, P < 0.01$),详见表 3。

表 3 单纯 NT 值异常与 NT 值异常合并其他指标异常染色体核型检出情况

| 异常类型 | 总例数 | 染色体异常例数 | 染色体异常检出率(%) |
|----------------|-----|---------|-------------|
| 单纯 NT 值异常 | 130 | 18 | 13.85 |
| NT 值异常合并其他指标异常 | 87 | 30 | 34.48 |
| 胎儿鼻骨发育不良 | 5 | 5 | 100.0 |
| 脉络丛囊肿 | 3 | 0 | 0 |
| 单脐动脉 | 3 | 1 | 33.33 |
| 侧脑室增宽 | 1 | 1 | 100.0 |
| 颈部水囊瘤 | 2 | 1 | 50.00 |
| NF 值异常 | 9 | 2 | 22.22 |
| 其他超声异常 | 7 | 1 | 14.29 |
| 高龄 | 17 | 3 | 17.65 |
| 血清学检测 21-三体高风险 | 34 | 13 | 38.24 |
| 血清学检测 18-三体高风险 | 4 | 3 | 75.00 |
| 不良孕史 | 2 | 0 | 0 |
| 合计 | 217 | 48 | 22.12 |

注: NF 为颈部皮肤皱褶厚度。

3 讨论

胎儿畸形是胚胎或胚胎发育过程中引起的形态结构缺陷,常由遗传因素、环境因素、综合因素所致。据统计,我国胎儿先天性畸形发生率为 4%~6%^[3],其中严重畸形者 20% 在新生儿期夭折,其余造成婴儿期及儿童期死亡率增高。因此,产前诊断在降低胎儿畸形出生率,提高新生儿出生人口质量中起到了至关重要的作用。产前诊断的方法很多,包括羊水检查、绒毛检查、胎儿脐血检查及超声影像等,这些检查方法能从不同的角度反映胎儿异常。所有这些产前诊断方法中,仅超声检测是公认无损伤性、可反复进行的新生儿畸形筛查首选手段^[4],其他方法多少都有一定损伤,且可使流产率略微上升。在众多检测指标中,胎儿 NT 厚度测量被作为早期筛查胎儿染色体异常最有效的超声指标之一^[5]。NT 增厚的病因与胎儿多种病理情况相关,约 10% NT 值增厚的胎儿合并有染色体异常。当淋巴系统发育延迟和发育受阻时,淋巴液不能顺畅回流而积聚于胎儿颈项部,使 NT 测量值增厚;在早期心衰胎儿中,一部分胎儿是因染色体缺陷导致心脏发育延迟和心脏缺损,另一部分虽然染色体正常但心脏本身存有缺陷,加上此阶段胎盘外周阻力较高,心脏负荷加重,静脉压升高和淋巴回流不畅,最终导致早期心衰的发生和 NT 增厚;有些神经肌肉系统发育异常的胎儿会出现胎动及呼吸样运动减少或消失,由于胎动可帮助淋巴液流动,呼吸样运动可降低胸腔压力,加之胎儿在宫内常取仰卧位,一旦胎动消失和长时间仰卧,液体将积聚于最低部位使 NT 增厚;其次,先天性膈疝、贫血、低蛋白血症、颈淋巴囊和淋巴间隙异常都可造成胎儿颈后皮下液体积聚使 NT 测量值增厚。

本研究 217 例 NT 值增厚的病例中,检出胎儿染色体异常 48 例,染色体异常率为 22.12%,与国内外专家报道的染色体异常检出率相近^[6-7]。大量研究证实,NT 增厚与胎儿染色体异常呈明显相关性,其中 21-三体综合征最常见^[8]。本研究中同样以 21-三体综合征的发生率最高,占异常核型的 75.0%,其次为 18-三体综合征,占异常核型 10.42%。21-三体综合征造成 NT 值增厚主要是由于多余的一条 21 号染色体上胶原蛋白的一个亚

单位过度暴露,造成结缔组织中含有过多弹性成分而过度疏松,而 18-三体综合征因过度表达黏连蛋白而导致 NT 增厚^[9]。因此,孕早期超声检测 NT 厚度可作为筛查 21-三体综合征主要的无创性手段之一,发现 NT 值增厚及时进行其他产前诊断的检测,能够有效降低 21-三体综合征患儿的出生率。相关研究表明,NT 增厚程度与胎儿异常的关系十分密切,NT 增厚越明显,胎儿异常率越高,异常程度也越严重^[10]。本研究中,NT 值 ≥ 2.5 mm 的 5 个组中,染色体异常率分别为 15.38%、19.47%、22.45%、33.33%、42.86%,染色体异常发生率随 NT 值增厚而增高。尤其是当 NT 值 >6.0 mm 时,胎儿染色体异常发生率明显增加,应及时进行染色体核型分析、遗传病基因检测及系统超声检查等辅助诊断胎儿染色体是否异常,为孕妇下一步治疗争取更多时间,避免不良妊娠结局发生。

NT 值增厚除了与染色体异常呈明显相关性外,与胎儿畸形也有密切关系,NT 值增厚的同时常合并其他超声异常指标^[11]。本研究中,NT 值增厚的病例中单纯 NT 增厚者染色体异常检出率为 13.85%,而 NT 值异常合并其他指标异常者染色体异常检出率为 34.48%,明显高于单纯 NT 值增厚时的染色体异常发生率。其中 NT 值增厚合并侧脑室增宽、胎儿鼻骨发育不良、颈部水囊瘤及血清学检测异常时,染色体异常发生率明显升高。尤其是 NT 值增厚合并胎儿鼻骨发育不良及侧脑室增宽时,染色体异常率为 100.0%。据报道,鼻骨发育不良对筛查非整倍体核型尤其是 21-三体有重要价值,约 50% 的 21-三体患儿出现超声检测鼻骨短^[12]。因此,鼻骨发育不良及侧脑室增宽可作为筛查胎儿染色体异常的敏感指标。其次,研究发现 NT 值增厚合并 21-三体、18-三体血清学检查高风险时,染色体异常发生率达 42.11%,对其做进一步检查显得非常重要。所以,当 NT 值增厚合并其他超声指标异常时更应该及时利用遗传学分析技术排除相关染色体异常^[13]。

综上所述,超声测量 NT 厚度对胎儿染色体异常筛查有重要的临床价值,尤其是对非整倍体数目异常有重要的提示作用。孕早期 NT 值的监测与羊水染色体核型分析能够及早发现畸形胎儿,及时作出相应干预,减少缺陷儿的出生。

【参考文献】

- [1] 戴青里. B 超检测胎儿颈项透明层厚度在早孕期筛查胎儿畸形的应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(25): 7-9.
- [2] 赵少翠, 孙淑香, 凌颖聪. 孕早期胎儿 NT 增厚结合染色体检查的价值及存在问题 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 54-55.
- [3] 杨静, 刘霞, 许川一, 等. 四维超声 STIC 技术在胎儿心脏畸形辅助诊断中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 452-454.
- [4] Lichtenbelt KD, Diemel BD, Koster MP, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measureme NT have added value in the era of non-invasive prenatal testing [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(7): 663-668.
- [5] Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cel-free DNA testing [J]. Ultrasound Obst Gyn, 2015, 45(1): 42-47.
- [6] Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, et al. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome [J]. IranJ Public Health, 2012, 41(11): 92-97.
- [7] 邓风莲, 郭燕丽, 段灵敏, 等. 早中孕期胎儿颈项透明层增厚的病例分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(11): 1007-1010.
- [8] Bestwick JP. Distribution of nuchal translucency in antenatal screening for Down's syndrome [J]. Med Screen, 2010, 17(1): 8.
- [9] 伍晶晶, 黄淑瑜. 80 例颈项透明层增厚及 9 例淋巴水囊瘤的临床分析 [J]. 大连医科大学学报, 2018, 40(1): 71-75.
- [10] Sharifzadeh M, Adibi A, Kazemi K, et al. Normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in pregnant women in the first trimester, one center study [J]. J Res Med Sci, 2015, 20(10): 969-973.
- [11] Weiner Z, Gold Stein I, Bombard A, et al. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(2): 181-185.
- [12] 管雯娜, 王赞, 马丽萍. 18-三体综合征胎儿超声表现分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(2): 70-71.
- [13] 薛淑雅, 陈兢思, 张慧敏, 等. 颈部透明层增厚与染色体异常的相关分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(5): 382-384.

(收稿日期: 2020-05-2137 编辑: 向晓莉)