

颈项透明层厚度在重型 α 地贫胎儿早孕期筛查中的预测价值

谢洋^{1,2}, 陈剑虹², 钟泽艳², 陈迪娜², 官志扬², 王德刚^{1,3*}

基金项目: 2022 年广东省卫生健康适宜技术推广项目(项目编号: 318); 惠州市科技计划项目(项目编号: 2021WC0106208)

作者单位: 1. 524023 广东 湛江, 广东医科大学; 2. 516000 广东 惠州, 惠州市第一妇幼保健院医学遗传与产前诊断科; 3. 528403 广东 中山, 中山市博爱医院产前诊断中心

作者简介: 谢洋, 毕业于广东医科大学, 本科, 主治医师, 主要研究方向为胎儿医学产前诊断

* 通信作者, E-mail: wdg0321@163.com

【摘要】目的 研究孕 11~13⁺₆ 周胎儿颈项透明层厚度(NT)在预测早孕期重型 α 地中海贫血(简称 α 地贫)胎儿中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 12 月在惠州市第一妇幼保健院行介入性产前诊断的 974 例孕妇临床资料, 且夫妻双方为同型 α 地贫基因携带者。根据胎儿产前 α 地贫基因检测结果分为对照组(正常胎儿)、静止型组(静止型胎儿)、轻型组(轻型胎儿)、中间型 1 组(CS/QS 中间型胎儿)、中间型 2 组(其他中间型胎儿)和重型组(重型胎儿), 应用超声技术测量胎儿头臀径(CRL)、颈项透明层厚度(NT), 比较组间差异。通过构建受试者工作特征(ROC)曲线计算曲线下面积(AUC), 确定 NT 预测重型 α 地贫的最佳截断值(cut-off 值)。**结果** 除了中间型 1 组, 重型组的 NT 中位数倍数(MOM)明显大于其他组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其余各组之间 NT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据 ROC 曲线, NT 最佳临界值为 1.23 MOM, 灵敏度为 54.05%, 特异度为 80.67%。**结论** NT 可有效预测重型和非重型 α 地贫胎儿, 确定的最佳截断值可为临床提供参考。

【关键词】 颈项透明层厚度; α 地中海贫血; 产前诊断; 超声检查

【中图分类号】 R 714.55 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)01-069-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.01.20

Predictive value of nuchal translucency for screening severe α -thalassemia in the first trimester pregnancy

Xie Yang^{1,2}, Chen Jianhong², Zhong Zeyan², Chen Dina², Guan Zhiyang², Wang Degang^{1,3*}

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023; 2. Medical Genetics and Prenatal Diagnosis Department, Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital, Huizhou Guangdong 516000; 3. Prenatal Diagnosis Center, Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan Guangdong 528403, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: wdg0321@163.com

【Abstract】Objective To study the application values of nuchal translucency (NT) in predicting severe α -thalassemia at 11~13⁺₆ weeks of gestation. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 974 pregnant women who underwent interventional prenatal diagnosis at Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital from January 2017 to December 2022, with both spouses who are the same type of α -thalassemia gene carriers. According to the results of prenatal α -thalassemia genetic test, all cases were divided into control group(normal fetus), silent group(silent fetus), mild group(mild fetus), moderate-1 α -thalassemia group(CS/QS intermediate fetus), moderate-2 α -thalassemia group(other intermediate fetus) and severe α -thalassemia group(severe fetus). The ultrasound technique was used to measure the crown-rump length (CRL) and NT to compare the difference between the groups. The area under the curve (AUC) was calculated and the optimal cut-off value for NT to predict severe α -thalassemia was determined by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Except for the moderate-1 group, the NT MOM in the severe

group was significantly higher than those in the other groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). No significant differences were observed in NT MOM among the other groups except for the severe group ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value for NT to predict severe α -thalassemia was 1.23 MOM, and the sensitivity and specificity was 54.05% and 80.67%, respectively. **Conclusion** The NT in the first trimester pregnancy can effectively predict severe and non-severe α -thalassemia fetuses, and the optimal cut-off value can provide a clinical reference.

【Key words】nuchal translucency; α -thalassemia; prenatal diagnosis; ultrasound examination

地中海贫血(thalassemia)简称地贫,是由于珠蛋白基因缺陷或者突变造成珠蛋白链的合成不平衡导致的一种溶血性疾病,又称珠蛋白合成障碍性贫血,是全球分布最广、累及人群最多的一种单基因常染色体隐性遗传病。根据其受抑制的肽链不同,临床上主要分为 α 地贫和 β 地贫。研究表明,在我国广东地区 α 地贫携带率高达12.03%^[1],若夫妻均为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 携带者,则其胎儿有四分之一的概率为重型 α 地贫。重型 α 地贫胎儿会表现出严重的贫血、缺氧和水肿,可发生胎死宫内或出生后迅速死亡,同时孕妇可能会出现重度高血压、产后出血等严重产科并发症^[2]。目前这一疾病尚无有效治疗措施,通过人群筛查和介入性产前诊断阻止患儿出生是目前国内外公认的首选预防措施^[3]。因此,研究早期筛查重型 α 地贫的方法,早期预测、尽早产前诊断出重型 α 地贫胎儿,及时终止妊娠,在减少重型 α 地贫儿对孕妇的身心伤害上具有重要的意义。有研究发现,早孕期胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)增厚对于重型 α 地贫具有预测作用,是筛查重型 α 地贫的有效指标之一^[4-5]。本研究旨在探讨NT与重型 α 地贫的关系,为早孕期超声筛查重型 α 地贫提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2022年12月在惠州市第一妇幼保健院行介入性产前诊断的974例孕妇临床资料,且夫妻双方为同型 α 地贫携带者。根据胎儿产前 α 地贫基因检测结果,将所有胎儿分为对照组(正常胎儿,247例)、静止型组(静止型 α 地贫胎儿,63例)、轻型组(轻型 α 地贫胎儿,398例)、中间型1组(CS/QS中间型 α 地贫胎儿,20例)、中间型2组(其他中间型 α 地贫胎儿,61例)、重型组(重型 α 地贫胎儿,185例),所有胎儿均进行了孕11~13⁺6周产前超声检查。孕妇年龄17~43岁,平均(28.29±4.65)岁。介入性产前诊断孕周12~30周,平均(16.65±2.86)周。早孕期测量胎儿头臀长(crown-rump length, CRL)45~84 mm,平均(60.10±7.89)mm。

纳入标准:①胎儿均在11~13⁺6周行NT测量;②均为单胎妊娠;③均经介入性产前诊断取材行胎儿 α 地贫基因检查。排除标准:①胎儿染色体异常;②早孕期胎儿结构异常;③超声图像质量差,NT测值不规范;④母体细胞污染;⑤临床资料缺失。

1.2 方法

1.2.1 地中海贫血基因诊断检测 采用裂隙聚合酶链反应(gap-PCR)基因诊断技术检测 $-\text{SEA}/-\text{THAI}/-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}/$ 的 α 珠蛋白基因常见缺失型,采用反向点杂交(RDB)方法进行 α 珠蛋白基因点突变的检测,检测范围包括 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/$ 、 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/$ 3种点突变。所有基因诊断试剂均按照试剂盒说明书执行。其中静止型 α 地贫基因型为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha\alpha$,轻型 α 地贫基因型为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\text{THAI}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$,中间型1组 α 地贫基因型为 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 、 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$,中间型2组 α 地贫基因型为 $-\alpha^{3.7}/-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{4.2}/-\text{SEA}$ 、 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$,重型 α 地贫基因型为 $-\text{SEA}/-\text{SEA}$ 、 $-\text{THAI}/-\text{SEA}$,正常 α 地贫基因型为 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 。

1.2.2 NT测量 按照英国胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)标准进行NT测量。NT测量应于11~13⁺6周、胎儿CRL为45~84 mm时进行。孕妇取仰卧位,取胎儿正中矢状切面图,并在胎儿自然姿势时测量NT。将影像放至最大,使影像只显示胎儿头部及上胸。超声仪器具高分辨率及影像回放功能,最小测距为0.1 mm。在NT最宽处测量皮肤内缘与颈椎软组织间最宽的垂直距离,测量游标的内缘与NT无回声带的外缘相重叠,测量3次,取最大值。如颈部有脐带缠绕,避开脐带测其上方和下方两段的值,取两段平均值即为NT厚度测量值。胎儿NT会随着胎儿CRL的增加而增加,因此本研究中根据孕周将NT值转换为相应孕周的中位数倍数(MOM),去除了孕周对NT值的影响^[4]。

1.3 统计学方法

选取胎儿正常地贫基因型组,即对照组($\alpha\alpha/\alpha\alpha$),得出NT的正常参考值。根据孕周将各组的NT值转换为相应孕周的MOM,去除孕周对NT值的影响。采用GraphPad Prism 9.0.0统计学软件进行数据统计及分析,符合正态计量资料用均值±标准差(mean±SD)表示,组间比较采用非参数Kruskal-Wallis检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NT值对早孕期胎儿重型 α 地贫的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型分布

974例胎儿中检出主要基因型为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 和 $-\text{SEA}/-\text{SEA}$,所有胎儿地贫基因型及妊娠结局详见表1,

孕周分布详见表 2。

表 1 胎儿地贫基因型及妊娠结局

胎儿地贫基因型	例数	妊娠结局
--SEA/--SEA	182	引产
--THAI/--SEA	3	引产
$\alpha^{cs}\alpha/--SEA$	17	16 例引产;1 例要求继续妊娠,未分娩
$\alpha^{QS}\alpha/--SEA$	3	引产
$-\alpha^{3.7}/--SEA$	34	4 例因个人原因要求引产; 26 例正常分娩;4 例未分娩
$-\alpha^{4.2}/--SEA$	23	4 例因个人原因要求引产; 17 例正常分娩;2 例未分娩
$\alpha^{ws}\alpha/--SEA$	4	正常分娩
--SEA/ $\alpha\alpha$	392	348 例正常分娩;1 例因个人原因引产; 1 例中孕难免流产;1 例失访;41 例未分娩
--THAI/ $\alpha\alpha$	3	2 例正常分娩,1 例未分娩
$\alpha^{ws}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$	1	正常分娩
$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$	1	正常分娩
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{cs}\alpha$	1	正常分娩
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	24	22 例正常分娩;2 例未分娩
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	12	11 例正常分娩;1 例因个人原因引产
$\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$	14	11 例正常分娩; 1 例中孕难免流产;2 例未分娩
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	9	8 例正常分娩;1 例未分娩
$\alpha^{ws}\alpha/\alpha\alpha$	4	正常分娩
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	247	226 例正常分娩;1 例失访;20 例未分娩

表 2 胎儿 NT 测量孕周分布

孕周 (CRL)	重型组	中间型 1 组	中间型 2 组	轻型组	静止 型组	对照组
11 ~ 11 ⁺⁶ (CRL 45 ~ 53 mm)	45	5	10	82	15	47
12 ~ 12 ⁺⁶ (CRL 54 ~ 66 mm)	106	11	32	238	35	154
13 ~ 14 (CRL 67 ~ 84 mm)	34	4	19	78	13	46
合计	185	20	61	398	63	247

2.2 胎儿 NT 参考值

首先用正常基因型组的 NT 与 CRL 值获得 NT 的中位数 1.0 MOM 值及 $mean \pm SD$, 制定 NT 的正常参考值, 详见表 3。

表 3 胎儿 NT 的正常参考值

孕周 (CRL)	例数	1.0 MOM (mm)	均值 \pm 标准差 ($mean \pm SD$)
11 ~ 11 ⁺⁶ (CRL 45 ~ 53 mm)	47	1.1	1.06 \pm 0.24
12 ~ 12 ⁺⁶ (CRL 54 ~ 66 mm)	154	1.3	1.37 \pm 0.37
13 ~ 14 (CRL 67 ~ 84 mm)	46	1.6	1.64 \pm 0.35

2.3 根据孕周将各组病例 NT 值转换为相应孕周的 MOM 值

各组的 NT MOM 值均值 \pm 标准差、最大值、最小值

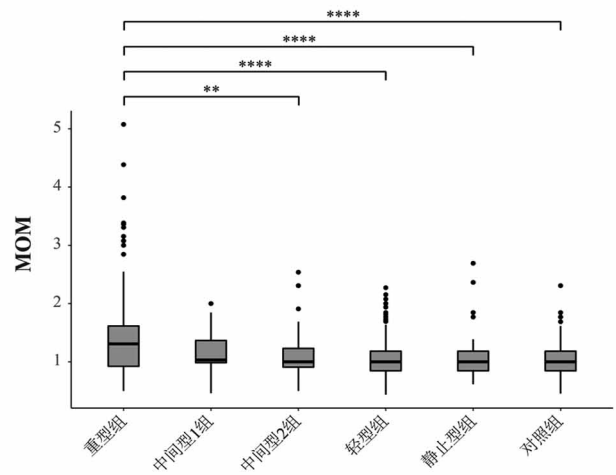
详见表 4。

表 4 各组病例 NT MOM 值

分组	$mean \pm SD$	最大值	最小值
重型组	1.41 \pm 0.68	5.08	0.50
中间型 1 组	1.15 \pm 0.37	2.00	0.46
中间型 2 组	1.11 \pm 0.40	2.54	0.50
轻型组	1.05 \pm 0.29	2.27	0.44
静止型组	1.06 \pm 0.36	2.69	0.62
对照组	1.03 \pm 0.26	2.31	0.45

2.4 不同组间 NT 值比较分析

重型组、中间型 1 组、中间型 2 组、轻型组、静止型组、对照组年龄分别为 (28.43 \pm 4.49) 岁、(28.40 \pm 5.96) 岁、(28.74 \pm 5.34) 岁、(28.14 \pm 4.47) 岁、(29.44 \pm 5.40) 岁、(27.99 \pm 4.57) 岁, 各组的年龄分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。采用非参数 Kruskal-Wallis 检验对各组间的 NT MOM 值进行两两比较, 绘制箱形图展示各组间 NT MOM 值的差异。如图 1 所示, 除了与中间型 1 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 重型组的 NT MOM 值均显著大于其他组 ($P < 0.05$); 而中间型 1 组、中间型 2 组、轻型组、静止型组及对照组间的胎儿 NT MOM 值两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

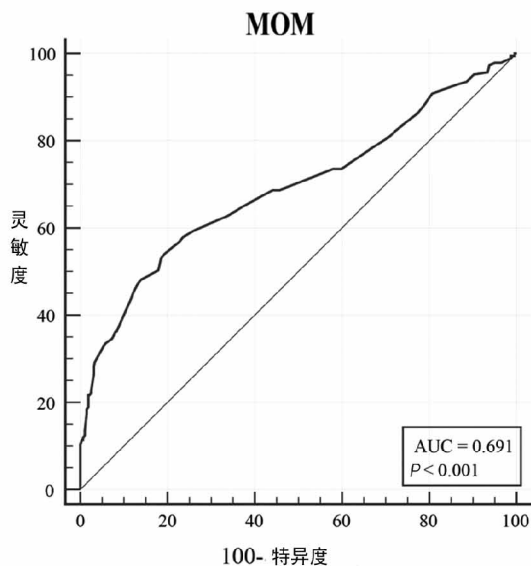


注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$

图 1 不同组间 NT MOM 比较分析

2.5 构建 NT 预测重型 α 地贫的 ROC 曲线

本研究 974 例中, 因夫妻双方为同型轻型 α 地贫 (基因型为 --SEA/ $\alpha\alpha$ 、--THAI/ $\alpha\alpha$) 行介入性产前诊断病例共 666 例。基于此 666 例, 构建 NT 预测重型 α 地贫的 ROC 曲线。如下页图 2 所示, AUC 为 0.691, 其标准误为 0.0252, 95% 置信区间为 0.655-0.726。灵敏度为 54.05%, 特异度为 80.67%, 最佳截断值为 1.23 MOM。

图2 NT预测重型 α 地贫的ROC曲线

3 讨论

在胚胎正常发育过程中,妊娠10~14周时胎儿颈部淋巴管与颈静脉窦相通,少量淋巴液积聚在颈部,出现短暂性回流障碍,形成暂时性的颈部透明带,称之为NT。NT增厚与染色体异常、遗传综合征、单基因疾病、结构畸形、胎死宫内等密切相关,目前,我国及许多国家已将胎儿NT测量作为产前常规超声检查项目之一^[6-7]。最新版的超声产前筛查指南中要求妊娠早期(11~13⁺6周)超声产前筛查应测量CRL和NT厚度^[8]。现各级医院基本已开展胎儿NT测量,早孕期NT测量的标准化培训和质量控制也得到重视,因此,相较于其他早孕期预测胎儿重型 α 地贫的超声指标,NT更易获得规范测量值,值得基层推广。

重型 α 地贫胎儿孕5周起就开始表现贫血,为缓解贫血和缺氧,最初的表现是通过肝脾肿大、心脏增大、血流加速和胎盘增厚来进行代偿,当胎儿心脏功能出现失代偿后会出现体液积聚于淋巴系统、体腔及皮下,这时出现胎儿NT增厚,有时伴有体腔和皮下积液等^[9-10]。本研究重型 α 地贫组胎儿NT值明显高于非重型组。但因不同的重型 α 地贫胎儿其代偿能力不同,所以有些胎儿会表现NT增厚,有些胎儿NT正常。

在本研究中,相比较之前的报道,基因型纳入更多,不仅是重型组和正常组,还纳入了中间型组、静止型组NT值进行了研究。结果显示,除了重型组,中间型1组、中间型2组、静止型组与正常胎儿组NT值差异无统计学意义,与预想及临床表现一致。中间型1组 α 地贫临床表型差异较大,大部分表现为中至重度贫血,需要不定期输血治疗,少部分表现为轻度贫血,也有报道胎儿宫内出现水肿^[11-12]。本研究中纳入中间型1组共20例,NT值0.6~2.6 mm。此部分病例胎儿NT值与各组间比较差异均无统计学意义,分析原因可能为病例数过

少,并且临床表型差异较大,宫内可能完全正常,也可能出现胎儿水肿表现,因此胎儿NT值表现可能与重型类似,也可能与其他基因型相似,缺乏特异性。

根据ROC曲线,确定了NT>1.23 MOM为预测重型 α 地贫的最佳截断值,灵敏度54.05%,特异度80.67%,研究结果与甄理等^[4]研究相比,NT最佳截断值不同(1.23 MOM vs. 1.5 MOM),灵敏度稍高(54.05% vs. 47.54%),特异度偏低(80.67% vs. 95.48%)。分析原因可能为:①本研究为回顾性分析,样本量大(666例 vs. 282例),但NT值来源于不同医生、不同仪器测量,可能存在人员及机器的影响;②在临床上,重型 α 地贫胎儿出现水肿的时间各不相同,胎儿心脏功能失代偿、低蛋白血症时会出现NT增厚,因此有些病例早孕期未出现胎儿NT增厚。也有研究认为,早孕期NT联合其他指标,如心胸横径比、大脑中动脉峰值流速、胎盘厚度等指标综合评估胎儿重型 α 地贫的风险,有助于降低测量误差的影响,提高诊断的准确性^[13-15]。

综上所述,本研究重型 α 地贫组胎儿NT值较其他组NT值明显增厚,确定的最佳截断值可为临床提供参考。胎儿超声检测是一种无创、可重复性高的筛查方法,在夫妻双方为同型轻型 α 地贫的病例中,胎儿出现NT增厚时,建议尽早行介入性产前诊断明确胎儿地贫基因型,达到早期诊断、早期干预的目的,相反,一部分筛查低危者可避免行介入性产前诊断手术,值得临床推广应用。但仅通过NT增厚一个指标预测价值有限,需要结合多项指标综合评估才能提高预测准确性。因此,针对高危孕妇,有必要开展早孕期多项超声指标来联合预测重型 α 地贫。

【参考文献】

- [1] Li B, Zhang XZ, Yin AH, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China [J]. BMC Public Health, 2014, 14: 905.
- [2] 陈冠帅, 孔淦霞, 姚志妮, 等. 重度子痫前期合并轻-中度地中海贫血妊娠情况分析 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(16): 14-18.
- [3] 徐湘民. 血红蛋白病的人群筛查和产前诊断 [J]. 海南医学, 2019, 30(S1): 47-55.
- [4] 甄理, 甄恩明, 韩瑾, 等. 早孕期颈项透明层测量在筛查重型 α 地中海贫血中的作用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 86-88.
- [5] Zhen L, Wu AH, Liao C, et al. Prediction of homozygous α -thalassaemia-1 by nuchal translucency measurement at first trimester: Is it possible? [J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2017, 44(4): 545-547.
- [6] 殷林亮, 邓学东, 杨忠. 孕11~13⁺6周胎儿颈项透明层增厚的临床意义 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(4): 295-300.
- [7] 高伟佳, 山丹. 超声测量胎儿颈项透明层厚度的临床应用价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(3): 229-232.

(下转第77页)