

早孕期鼻骨缺失联合颈项透明层检测在筛查染色体异常中的临床意义

吴斯瑶 余 勇 黄秀玲 陈秋妍 郭红梅 李玉娟 徐秋红

摘要 **目的** 探讨孕 11~13⁺6 周鼻骨缺失联合颈项透明层(NT)检测在产前诊断胎儿染色体异常中的临床意义。**方法** 回顾性分析 225 例孕 11~13⁺6 周超声筛查发现鼻骨缺失的单胎胎儿,根据其 NT 测值,将其分为 NT 增厚组(≥ 3 mm) 51 例与 NT 正常组(< 3 mm) 174 例,分析并比较两组胎儿染色体异常检出率。**结果** NT 增厚组核型分析检出染色体异常 36 例(70.59%),包括 21-三体 23 例(45.10%), 18-三体 10 例(19.61%), 13-三体、45,X、46,XN、del(4)(p15.2)各 1 例(均 1.96%); NT 正常组核型分析检出染色体异常 23 例(13.22%),包括 21-三体 12 例(6.90%), 18-三体 5 例(2.88%), 染色体多态性 4 例(2.30%), 13-三体和 47, XYY 各 1 例(均 0.57%)。NT 增厚组染色体异常检出率显著高于 NT 正常组,差异有统计学意义($\chi^2=67.098, P<0.001$); NT 增厚组 21-三体和 18-三体检出率显著高于 NT 正常组,差异均有统计学意义($\chi^2=43.817, 17.750, 均 P<0.001$)。**结论** 早孕期鼻骨联合 NT 超声检测能在早孕期提示胎儿染色体异常,尤其对 21-三体及 18-三体的诊断有着重要参考价值。

关键词 超声检查;鼻骨缺失;颈项透明层;染色体异常

[中图分类号] R445.1; R714.53

[文献标识码] A

Clinical significance of absent nasal bone at early pregnancy combined with nuchal translucency screening in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities

WU Siyao, YU Yong, HUANG Xiuling, CHEN Qiuyan, GUO Hongmei, LI Yujuan, XU QiuHong

Department of Ultrasound, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Guangdong 523000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical significance of absent nasal bone at 11~13⁺6 weeks of pregnancy combined with nuchal translucency screening in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** Retrospective analysis of 225 cases of 11 to 13⁺6 weeks of ultrasound screening revealed a single fetus with absent nasal bone. According to their NT measurement, they were divided into NT thickening group (≥ 3 mm) with 51 cases and NT normal group (< 3 mm) with 174 cases, analysis and comparison of fetal chromosomal abnormalities in two groups were conducted. **Results** In the NT thickening group, chromosomal abnormalities were detected in 36 cases (70.59%), including 23 cases of 21-trisomy (45.10%), 10 cases of 18-trisomy (19.61%), 13-trisomy, 45, X, 46, XN, del (4) (p15.2) detected 1 case each (1.96%). In NT normal group, karyotype analysis detected chromosomal abnormalities in 23 cases (13.22%), including 12 cases of 21-trisomy (6.90%), 5 cases of 18-trisomy (2.88%), 4 cases of chromosome polymorphism (2.30%), 13-trisomy, 47 and XYY detected 1 case each (0.57%). The detection rate of chromosomal abnormalities in the NT thickening group was significantly higher than that in the NT normal group, the difference was statistically significant ($\chi^2=67.098, P<0.001$). 21-trisomy and 18-trisomy detection rate in the NT thickening group were significantly higher than those in NT normal group, the differences were statistically significant ($\chi^2=43.817, 17.750, both P<0.001$). **Conclusion** Ultrasound examination of the nasal bone combined with nuchal translucency in early pregnancy can indicate fetal chromosomal abnormalities in early gestational weeks, especially for 21-trisomy and 18-trisomy.

KEY WORDS Ultrasonography; Absent nasal bone; Nuchal translucency; Chromosomal abnormalities

基金项目:东莞市科技计划立项课题(201750715007175)

作者单位:523000 广东省东莞市妇幼保健院超声科

通讯作者:徐秋红, Email: xqh1456@163.com

对染色体病人类遗传性疾病的防治主要依靠产前筛查、产前诊断。近年来,有研究^[1-2]相继证实鼻骨缺失与染色体异常密切相关,结合胎儿鼻骨,可提高非整倍体的诊断准确率。本研究回顾性分析 225 例孕 11~13⁺6 周超声筛查发现的鼻骨缺失的胎儿,并结合其颈项透明层(nuchal translucency, NT)是否增厚进行分组,追踪其产前诊断、中孕期系统超声检查结果,并随访出生婴儿,探讨早孕期鼻骨缺失联合 NT 超声检测在筛查染色体异常的临床意义。

资料与方法

一、临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 3 月在我院行早孕期(11~13⁺6 周)超声筛查的 36 530 例胎儿,其中鼻骨缺失的单胎胎儿 351 例,由于各种原因要求引产未行产前诊断 28 例,失访 76 例,仍处于产检中及出生未滿半岁 22 例,有效追踪并随访成功 225 例,孕妇年龄 20~46 岁,平均(30.39±5.31)岁,胎儿头臀径 45~84 mm,平均(60.76±9.41)mm,平均检查孕周为 12 周。225 例鼻骨缺失胎儿同时行 NT 检测,结合其 NT 是否增厚分为 NT 增厚组 51 例和 NT 正常组 174 例,其中 NT 增厚组孕妇平均年龄(32.94±5.82)岁,NT 正常组孕妇平均年龄(29.61±4.92)岁。本研究经我院医学伦理委员会批准;所有入选者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 GE Volusion E 8 彩色多普勒超声诊断仪,二维凸阵探头,频率 2~5 MHz。采用二维经腹部超声检查,依次观察胎儿头颈部、胸部、腹部、脊柱、四肢及胎儿附属物。在胎儿自然伸展姿势下,获取正中矢状切面测量头臀长,重点获取胎儿头颈部正中矢状切面及鼻骨横切面,按英国胎儿医学基金会设定的标准行 NT 测量和鼻骨检查^[3-5]。所有检查均由两名具有丰富产前超声诊断经验的医师进行。NT 测值≥3.0 mm 为颈项透明层增厚^[6]。鼻骨缺失判断标准^[5,7]:当胎儿鼻骨较其表面的皮肤回声强时,认为鼻骨存在;若鼻骨不可见或其回声低于皮肤,则认为鼻骨缺失。双侧鼻骨缺失:在胎儿头部矢状切面、横切面、冠状面均未显示双侧鼻骨声像。

2. 鼻骨观察及 NT 测量的注意事项:①放大图像至仅显示胎儿头颈部及上胸部,将测量游标的轻微移动只能改变测量结果 0.1 mm;②观察胎儿鼻骨时,鼻骨应与声束垂直,能清楚显示最下方的代表鼻骨的高回声线、其上方回声稍低的鼻前皮肤线及几乎与皮肤线平行的鼻尖,同时应保证胎儿面部前方不能有

肢体等遮挡;③清楚显示并确认胎儿背部皮肤及 NT 前后平行的两条带状高回声,在 NT 最宽处测量,且垂直于皮肤带状高回声,测量游标的内缘应置于无回声的 NT 外缘测量。测量 3 次,并记录测量所得的最大数值。有脐带绕颈时测量脐带绕颈处上下 NT 厚度,并取其平均值。

3. 随访:对染色体核型正常及未接受侵入性产前诊断的孕妇进行中孕期系统超声检查,对超声未发现胎儿畸形或复杂软指标的胎儿定期随访,所有出生婴儿均在本院保健科随访至半岁以上,以临床未发现染色体相关异常者视为正常。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数或率表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组鼻骨缺失胎儿染色体异常情况比较

NT 增厚组 51 例胎儿均进行绒毛穿刺或羊水穿刺;NT 正常组 174 例胎儿中,57 例胎儿接受侵入性产前诊断。两组共获取染色体核型 108 例,核型分析共检出染色体异常 59 例(26.22%, 59/225),其中 NT 增厚组核型分析共检出染色体异常 36 例(70.59%),NT 正常组共检出染色体异常 23 例(13.22%),NT 增厚组染色体异常检出率显著高于 NT 正常组,差异有统计学意义($\chi^2=67.098, P < 0.001$)。且 NT 增厚组中 21-三体,18-三体发生率显著高于 NT 正常组,差异均有统计学意义($\chi^2=43.817, 17.750, 均 P < 0.001$)。见表 1 和图 1, 2。

表 1 两组鼻骨缺失胎儿染色体异常情况比较 例

组别	染色体异常						染色体多态性
	47,XN,+21	47,XN,+18	47,XN,+13	45,X	47,YYY	46,XN,del(4)(p15.2)	
NT增厚组(51)	23 [*]	10 [*]	1 [*]	1 [*]	0 [*]	1 [*]	0 [*]
NT正常组(174)	12	5	1	0	1	0	4

与 NT 正常组比较,* $P < 0.001$;#示病例数太少,未进行统计学分析

二、两组染色体正常及其他未行染色体检查胎儿结局

49 例染色体正常胎儿中,NT 增厚组 15 例,NT 正常组 34 例。NT 增厚且染色体正常者中,2 例中孕期宫内死胎;4 例中孕期超声提示复杂软指标或合并胎儿畸形引产,包括发现复杂超声软指标 2 例,四肢短小、唇腭裂、颈部淋巴水囊瘤 1 例,膈疝 1 例;余 9 例中孕期超声提示无结构畸形,后顺利出生,胎儿 NT 值 3.1~4.9 mm,平均(3.5±0.6)mm。NT 正常且染色体正常者中,4 例中



A: 头臀长切面; B: 头部矢状切面; C: 头部横切面

图 1 NT 增厚组, 孕妇 31 岁, 头臀长: 62 mm, NT: 4.6 mm, 头部矢状切面和横切面均未见双侧鼻骨声像。染色体核型: 47, XN, +21



A:头臀长切面;B:头部矢状切面;C:头部横切面

图2 NT正常组,孕妇33岁,头臀长:60 mm,NT:2.0 mm,头部矢状切面和横切面均未显示双侧鼻骨强回声;合并单脐动脉。染色体核型:47,XN,+18

孕期超声提示胎儿畸形,包括前臂缺如1例,全前脑1例,巨膀胱1例,胎儿水肿综合征1例;余30例中孕期超声提示无结构畸形,后均顺利出生。NT正常组中有117例未行侵入性产前诊断的胎儿中孕期无创基因检查提示为低风险,随后行系统产前超声检查,其中2例发现胎儿畸形引产;1例于孕24周流产;余114例胎儿均顺利出生,出生婴儿中1例产前发现右位主动脉弓合并迷走左锁骨下动脉,产后未发现气管压迫等临床症状;剩余113例产前均未发现明显结构畸形。所有出生婴儿在本院保健科随访半年以上均未发现染色体异常相关临床表现。

讨论

既往研究^[5]认为,胎儿鼻骨于胚胎期第6周开始发育,于第9~11周开始骨化。Cicero等^[8]报道11~14周的正常胎儿可以通过超声检测出鼻骨。笔者所在医院自开展早孕期筛查以来,严格按照英国胎儿医学基金会的质控标准进行,在早孕期NT测量同时进行鼻骨筛查,绝大多数均能获取标准切面。鼻骨长度在不同地区、种族人群中存在较大差异,早孕期鼻骨长度尚缺乏大样本多中心的研究。临床工作中,由于超声声束入射角度不同、胎儿体位、孕妇腹壁厚度、检查时间等影响,故本研究仅选取双侧鼻骨缺失者进行研究。Mazzoni等^[9]亦认为应用胎儿鼻骨进行定性分析(存在或缺失)来评价非整倍体,较用鼻骨发育不良更为准确。本研究225例鼻骨缺失胎儿,共检出59例染色体异常,染色体异常率26.22%,其中非整倍体54例,占染色体异常的91.53%,提示鼻骨缺失是染色体异常的重要指标,且大部分的鼻骨异常胎儿为非整倍体。

随着遗传超声学的发展及早孕筛查规范化,胎儿畸形的筛查逐渐从传统的孕中期前移到孕早期11~13⁺6周,此阶段NT测量和鼻骨表现是预测染色体异常最重要的指标。国外一项多中心研究^[10]对5814例孕11~13⁺6周超声筛查孕妇进行鼻骨评估,染色体异常以21-三体最多见,21-三体胎儿中鼻骨缺失占64.8%,正常核型中鼻骨缺失仅占4.3%,该研究认为早孕期增加鼻骨的检测可显著提高21-三体的检出率,同时降低假阳性率的发生。本研究通过对225例鼻骨缺失胎儿进行回顾分析,染色体异常率最高为21-三体,进一步以NT是否增厚进行分组,发现合并NT增厚的鼻骨缺失胎儿21-三体检出率达到44.23%,未合并NT增厚的检出率仅为6.90%;合并NT增厚18-三体检出率19.61%,未合并NT增厚的检出率仅为2.87%。王丽春等^[11]研究指出NT增厚联合鼻骨异常预测胎儿染色体异常的

阳性预测值是55.56%,显著高于单一NT增厚或鼻骨异常。对鼻骨缺失的胎儿联合NT检测,可为遗传咨询提供指导信息。NT增厚的鼻骨缺失胎儿,部分染色体正常者后期胎儿畸形发生率也较高,建议进行侵入性产前诊断。目前,有相当多的孕妇对侵入性产前诊断存在惧怕心理,可选择无创基因检查,临床研究^[12]显示,无创基因检查检测非整倍体的敏感性达100%,准确性达到99.71%。本研究所有无创基因检查提示21-三体、18-三体高风险均与核型分析结果一致,无创基因检查提示21、18、13-三体低风险且中孕期超声未见异常者均顺利出生且生后未发现有染色体相关异常。对于产前发现胎儿鼻骨缺失且NT正常而不愿意接受侵入性产前诊断的孕妇,可行无创基因检查联合早、中孕期系统产前超声筛查予以诊断。

综上所述,鼻骨缺失是染色体异常的重要超声标记,早孕期鼻骨缺失合并NT增厚的胎儿染色体异常发生率显著增高,可作为一项重要指标评价胎儿的非整倍体的风险;但对于鼻骨缺失的NT正常胎儿亦必须引起重视,产前需排除染色体非整倍体风险。

参考文献

- [1] Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, et al. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(3): 259-264.
- [2] Hyett J, Mogra R, Sonek J, et al. First trimester ultrasound assessment for fetal aneuploidy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2014, 57(1): 142-158.
- [3] Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(1): 102-113.
- [4] 中国医师协会超声医师分会. 产前超声检查指南(2012) [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(7): 574-580.
- [5] 谢红宁. 胎儿鼻骨的检测和异常判断及其临床意义 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(5): 328-331.
- [6] 李胜利, 罗国阳. 胎儿畸形产前超声诊断学 [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 910-912.
- [7] 杨昕, 韩瑾, 甄理, 等. 胎儿鼻骨缺失或发育不良与染色体核型异常的关系——187例分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(5): 339-342.
- [8] Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation; an observational study [J]. *Lancet*, 2001, 358(21): 1665-1667.

- [9] Mazzoni Jr GT, Cabral AC, De Lima Faria MM, et al. Ultrasound evaluation of the fetal nasal bone: what is the most appropriate first-trimester cut-off point for aneuploidy screening? [J]. Arc Gynecol Obstet, 2012, 285(5): 1263-1270.
- [10] Węgrzyn P, Czuba B, Serafin D, et al. Nasal bone in screening for T21 at 11-13+6 weeks of gestation—a multicenter study [J]. Ginekol Pol, 2016, 87(11): 751-754.
- [11] 王丽春, 梁喜, 张屹辉, 等. 早孕期NT增厚联合鼻骨异常在筛查胎儿染色体异常中的价值 [J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2015, 7(2): 17-20.
- [12] Liang D, Lv W, Wang H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing [J]. Prenat Diagn, 2013, 33(5): 409-415.

(收稿日期: 2018-07-11)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of primary splenic lymphoma: a case report 原发性脾淋巴瘤超声表现 1 例

陈治光 桑亮 郑朋超 沈艳敏 王学梅

[中图分类号] R445.1; R733.2

[文献标识码] B

患者男, 41岁, 因左上腹间断性胀痛1年, 加重4 d入院。院外上腹CT检查: 脾大、脾脏占位性病变。体格检查: 未触及肿大浅表淋巴结, 腹软、无压痛, 肝脾肋下未触及。经腹部超声检查: 脾大, 回声不均匀, 脾上极见囊实混合性回声, 范围6.6 cm×5.8 cm, 以低回声为主, 其内见网状无回声, 边缘见点条样彩色血流(图1); 腹腔及腹后壁大血管周围未见明显肿大淋巴结回声。超声提示: 考虑恶性占位。后行脾切除术, 术中所见: 脾脏大小约15.0 cm×10.0 cm×6.0 cm, 上极见灰黄灰红质软病变, 直径约5.5 cm。镜下观: 淋巴结结构破坏, 瘤细胞呈弥散分布, 细胞体积大, 核大深染, 异型性明显, 核分裂象易见。免疫组化: CD20(+++), Bcl-2(散在+), CD10(+), Bcl-6(+), MUM1(+), CD15(灶状+), CD30(散在+), Ki-67(60%+), ALK/P80(-)。病理结果: 弥漫大B细胞淋巴瘤(GCB型)。见图2。化疗9个月, 复查超声及CT均未见明显转移病变, 目前仍处于缓解期。结合影像学检查、病史及免疫组化诊断: 原发性脾弥漫大B细胞淋巴瘤。

讨论: 原发性脾淋巴瘤临床少见, 且多为非霍奇金淋巴瘤, 弥漫大B细胞淋巴瘤是其中最常见类型, 侵袭性强, 发病率低, 临床症状不明显, 故诊断较困难。原发性脾淋巴瘤常见于

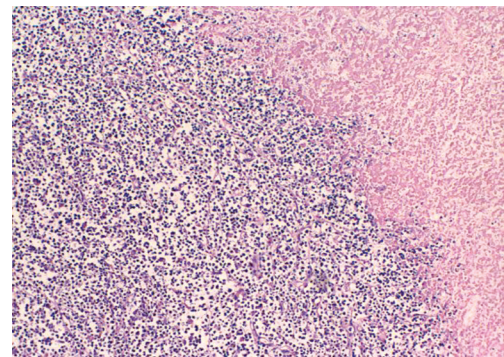


图2 原发性脾淋巴瘤病理图(HE染色, ×100)

女性及老年男性^[1], 临床可表现为体质量减轻、乏力、发热、上腹部疼痛或不适。该病变目前尚无统一诊断标准, 但应注意^[2]: ①临床主要症状为脾大及伴有腹部不适、受压症状; ②除病理证实为脾淋巴瘤外, 还应包括脾肿大、无脾外脏器受累证据; ③自诊断明确或脾切除后至其他部位出现新病灶的时间应在6个月以上。本例患者无发热、体质量减轻、贫血等症状, 仅表现为左上腹疼痛, 以餐后症状明显; CT及超声均提示脾内病变; 术后病理证实为弥漫大B细胞淋巴瘤。随访9个月余未发现新发及转移病灶。总之, 超声可明确原发性脾淋巴瘤所在部位、大小、肿瘤内部及边缘血流、有无累及脾周围脏器等情况, 可作为首选检查方法; CT能进一步明确肿瘤与周围组织器官的发生、是否发生区域淋巴结及远处转移等情况, 二者可联合应用。

参考文献

- [1] Chiappella A, Vitolo U. Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphomas [J]. Adv Hematol, 2012, 2012(15): 498342.
- [2] 王建宁, 宋敏, 孟庆奇, 等. 以原发性脾淋巴瘤为表现的弥漫性B细胞淋巴瘤1例并文献复习 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11): 2305-2307.

(收稿日期: 2018-11-01)

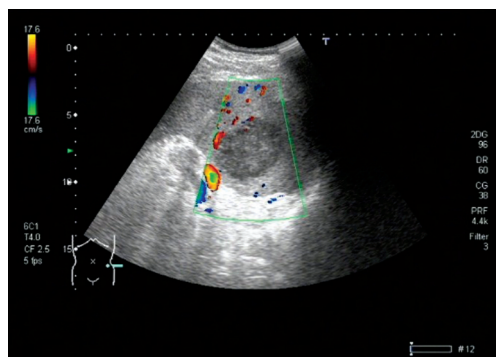


图1 原发性脾淋巴瘤超声图像