

超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的应用价值

赵 萍 宋 勇 崔丽清 何 琳

摘 要 **目的** 探讨各项超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的临床应用价值。**方法** 回顾性分析 513 例超声检查发现软指标阳性但未合并明确结构畸形的单胎妊娠孕妇资料,应用二元 Logistic 回归分析超声软指标与胎儿染色体异常的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各项超声软指标对染色体异常的筛查价值。**结果** 513 例胎儿中,单项超声软指标阳性胎儿 457 例,两项及以上超声软指标阳性胎儿 56 例;染色体异常总体发生率为 17.74%(91/513),其中两项及以上超声软指标阳性胎儿染色体异常发生率为 28.57%(16/56),高于单项超声软指标阳性胎儿(16.41%,75/457),差异有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示颈项透明层增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉对染色体异常的筛查价值明显高于其他超声软指标(均 $P<0.05$),敏感性分别为 46.2%、20.9%、17.6%,特异性分别为 86.5%、90.8%、88.2%,曲线下面积分别为 0.663、0.558、0.529;颈项透明层增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉联合应用的曲线下面积为 0.751,与单项超声软指标比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 超声软指标中颈项透明层增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉筛查染色体异常的价值较高,三者联合应用可提高其诊断效能。

关键词 超声检查;软指标;胎儿;染色体异常;产前诊断

[中图分类号]R445.1;R714.53

[文献标识码]A

Application value of the ultrasonic soft indexes in the diagnosis of fetal chromosomal abnormalities

ZHAO Ping, SONG Yong, CUI Liqing, HE Ling

Department of Ultrasound, University-Town Hospital Affiliated Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical application value of the ultrasonic soft indexes in the diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** The data of 513 cases of single pregnancy with positive soft indexes but no definite structural malformation were retrospectively analyzed. The correlation between ultrasonic soft indexes and fetal chromosomal abnormalities was analyzed by binary Logistics regression, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the screening value of ultrasonic soft indexes for chromosomal abnormalities. **Results** Among the 513 fetuses, there were 457 fetuses with single positive ultrasonic soft index, and 56 fetuses with two or more positive ultrasonic soft indexes. The overall incidence of chromosomal abnormalities was 17.74% (91/513), and the incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with two or more ultrasonic soft indexes positives was 28.57% (16/56), which was higher than that in fetuses with single positives ultrasonic soft index (16.41%, 75/457), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis showed that the screening value of nuchal translucency (NT) thickening, abnormal nasal bone and single umbilical artery for chromosomal abnormalities were significantly higher than that of other ultrasonic soft indexes (all $P<0.05$), the sensitivity were 46.2%, 20.9%, 17.6%, the specificity were 86.5%, 90.8%, 88.2%, and the area under the curve were 0.663, 0.558, 0.529, respectively. The area under the curve of combined application of NT thickening, abnormal nasal bone and single umbilical artery was 0.751, which was statistically significant compared with the single ultrasonic soft index ($P<0.05$). **Conclusion** In the cases with positive ultrasonic soft indexes, the NT thickening, abnormal nasal bone and single umbilical artery screening for chromosomal abnormality are of high value, and the combined application of these three can improve the diagnostic efficiency.

基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会 2017 年医学科研计划重点项目(2017ZDXM021)

作者单位:401331 重庆市,重庆医科大学附属大学城医院超声科

通讯作者:何琳, Email: 2452256138@qq.com

KEY WORDS Ultrasonography; Soft indexes; Fetus; Chromosomal abnormalities; Prenatal diagnosis

近年来产前超声检查已成为筛查胎儿结构异常的重要手段,超声软指标指产前超声检查中发现的胎儿结构非特异性的微小变异,可提示胎儿存在染色体异常或结构畸形等潜在风险,尤其与染色体非整倍体数目异常密切相关。明确各项超声软指标对胎儿染色体异常的筛查价值,可以减少不必要的介入性产前诊断,为产前遗传咨询提供重要依据。本研究旨在探讨各项超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于我院和重庆医科大学附属第一医院因超声软指标阳性行染色体检测的单胎妊娠孕妇 513 例,年龄 20~44 岁,平均(29.86±4.34)岁,孕 11~27⁺6 周,平均孕(18.05±9.51)周。纳入标准:①孕前月经规则,产后临床、出生资料完整;②产前超声未发现明确胎儿结构畸形;③无妊娠期糖尿病、高血压病等严重合并症。本研究经我院医学伦理委员会批准,入选者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 Philips iU 22 和三星 WS 80A 彩色多普勒超声诊断仪, C5-2 探头,频率 2~5 MHz; CA1-7A 探头,频率 1~7 MHz。参照李胜利和文华轩^[1]的孕期规范标准化切面对胎儿结构进行详细扫描。超声软指标阳性诊断标准^[2]:①颈项透明层(NT)增厚,表现为孕 11~13⁺6 周≥2.5 mm;②鼻骨发育异常,包括鼻骨缺失(胎儿面部正中矢状面、横切面、冠状面均未显示鼻骨声像)、鼻骨短小(鼻骨长度<同孕周胎儿第 25 百分位);③侧脑室增宽,表现为侧脑室宽度≥10 mm;④脉络丛囊肿,表现为侧脑室脉络丛内囊性无回声区;⑤肾盂分离,表现为孕 33 周以前肾盂前后径≥4 mm;⑥单脐动脉,表现为于超声横切面仅见两条血管呈“吕”字形,膀胱水平横切面仅见一条脐血管绕行于膀胱一侧;⑦心室强光点,表现为心室内出现与周围骨组织结构回声相似或者更强的点状回声;⑧肠管回声增强,表现为肠管局部或多个区域回声相似或强于胎儿骨组织回声;⑨长骨短小,表现为胎儿四肢长骨长径≤同孕周 2 个标准差。

2. 唐氏筛查和无创基因检测:①唐氏筛查于孕 15~20⁺6 周采集孕妇外周血并结合孕周、年龄、体质

量等对胎儿出现染色体异常和神经管发育缺陷的风险进行分析, 21-三体风险值≥1/270、18-三体风险值≥1/350 为高风险,两者分别在 1/1000~1/270 和 1/1000~1/350 为临界风险,其余为低风险。②无创基因检测于孕 12 周后采集孕妇外周血中胎儿游离 DNA 分析胎儿染色体异常风险,结果分为高风险和低风险。

3. 染色体核型分析和微阵列分析:①染色体核型分析于孕 11~24⁺6 周于超声引导下羊水穿刺或孕 24 周后行脐血穿刺进行细胞培养及染色体核型检测。②染色体微阵列分析为将提取的全基因组 DNA 按照标准流程经过扩增、标记、杂交、洗涤及染色后扫描,获取数据后再利用配套软件 ChAS 参照 ISCA、DECIPHER Database、CHOP Database、OMIM 等公共数据库进行比对分析,结果分为:①致病性 CNVs;②意义不明确、可能致病 CNVs;③意义不明确 CNVs;④意义不明确、可能良性 CNVs;⑤良性 CNVs^[3]。

4. 随访:所有分娩或引产的孕妇均收集详细病历资料,包括孕周、超声检查结果、妊娠结局、新生儿出生及生长发育情况,并随访至半岁以上。

三、统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件,计数资料以频数或率表示,组间比较行 χ^2 检验。应用二元 Logistic 回归分析超声软指标阳性与染色体异常的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)评估单项超声软指标及联合应用预测染色体异常的效能,AUC 比较行 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、染色体异常检出情况

513 例软指标阳性胎儿,共 335 例行无创基因检测,结果提示 48 例为高风险;共 461 例行唐氏筛查,32 例为高风险,10 例为临界风险;共 437 例行羊水或脐血染色体核型分析,76 例行染色体微阵列分析。染色体异常总体发生率 17.74%(91/513),其中染色体数目异常 52 例(57.14%),包括 21-三体 25 例,18-三体 11 例,13-三体 1 例,性染色体 15 例;染色体结构异常 39 例(42.86%),包括拷贝数异常 33 例,倒位 4 例,不平衡易位 2 例。

二、超声软指标阳性胎儿及其染色体异常检出情况

超声软指标阳性胎儿及其染色体异常检出情况见表 1 和图 1。513 例胎儿中,两项及以上超声软指标

表 1 超声软指标阳性与胎儿染色体异常情况

例

超声表现	总例数	总染色体异常数	单项超声软指标阳性		两项及以上超声软指标阳性		染色体异常类型				
			例数	染色体异常数	例数	染色体异常数	21-三体	18-三体	13-三体	性染色体	结构异常
NT增厚	99	42	88	35	11	7	21	0	1	5	15
鼻骨发育异常	58	20	42	12	16	8	6	4	0	4	6
侧脑室增宽	167	16	136	8	31	8	1	3	0	3	9
心室强光点	73	6	51	3	22	3	1	1	0	1	3
肾盂分离	61	7	45	4	16	3	1	1	0	2	3
脉络丛囊肿	36	5	31	2	5	3	0	2	0	0	3
单脐动脉	66	16	51	8	15	8	2	7	0	1	6
长骨短小	14	2	10	2	4	0	0	0	0	0	2
肠管回声增强	5	1	3	1	2	0	0	0	0	0	1

NT:颈项透明层

阳性胎儿 56 例,其染色体异常检出率为 28.57%(16/56),明显高于单项超声软指标阳性胎儿(16.41%,75/457),差异有统计学意义($\chi^2=5.055, P=0.025$)。NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉的染色体异常检出率较高,分别为 42.42%、34.48%、24.24%。

三、妊娠结局随访

91 例染色体异常胎儿中,21-三体 25 例,均引产。18-三体 11 例,1 例产前超声提示单脐动脉伴永久性右脐静脉,出生后未发现明显结构畸形及血流动力学改变;1 例产前超声提示鼻骨缺失,出生后表现为鼻腔外形异常和呼吸不畅等临床表现;余 9 例均引产。13-三体 1 例,超声表现为 NT 增厚,于孕中期引产。

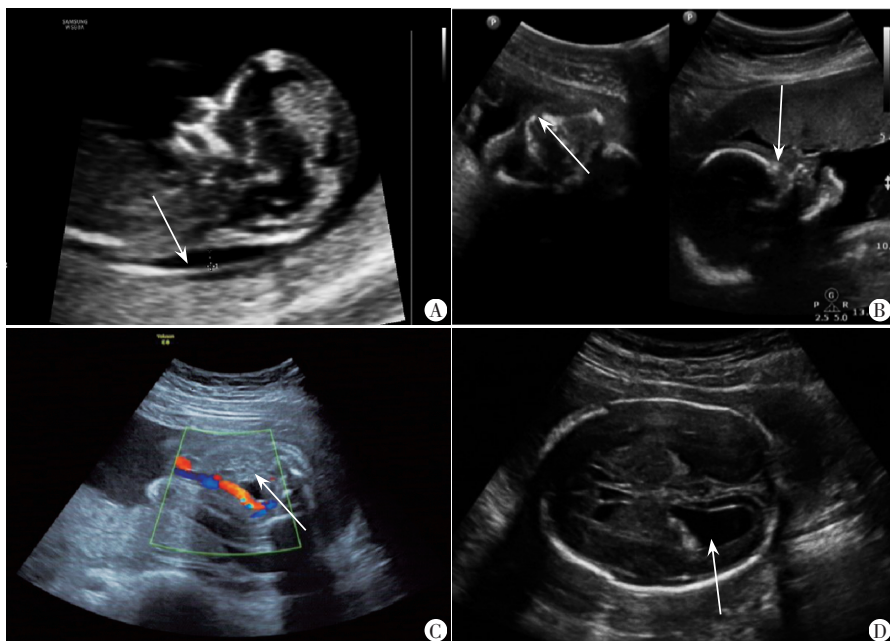
性染色体数目异常 15 例,2 例产前超声提示侧脑室增宽,其中 1 例生后随访侧脑室仍增宽;产前超声提示鼻骨短小、肾盂分离、单脐动脉合并心室强光点各 1 例,均未见明确结构畸形,顺利出生;余 10 例均引产。染色体结构异常 39 例,产前超声提示 NT 增厚 6 例,鼻骨发育异常 2 例,侧脑室增宽、心室强光点、长骨短小各 1 例,均于孕中期引产;产前超声发现单脐动脉合并侧脑室增宽胎儿 1 例,生后随访发现心脏三尖瓣中至重度反流;余 27 例产前超声均未见明显结构畸形,顺利出生。

四、Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示,NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉与胎儿染色体异常均密切相关($OR=13.725$ 、 6.771 、 5.800 ,均 $P<0.05$)。见表 2。

五、ROC 曲线分析

单独 NT 增厚预测染色体异常的 AUC(0.663)明显高于鼻骨发育异常和单脐动脉(0.558、0.529),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而鼻骨发育异常与单脐动脉的 AUC 比较差异无统计学意义($P=0.27$)。NT 增厚预测染色体异常的敏感性最高(46.2%),鼻骨发育异常的特异性最高(90.8%)。NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉联合应用预测染色体异常的 AUC 为 0.751,与其单独应用比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3 和图 2。



A:NT增厚(箭头示);B:鼻骨缺失(箭头示);C:单脐动脉(箭头示);D:侧脑室增宽(箭头示)

图 1 各项超声软指标阳性声像图

表2 超声软指标与染色体异常的 Logistic 回归分析

超声软指标	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR 值(95% 可信区间)	P 值
NT 增厚	2.619	0.414	40.086	13.725(6.101~30.879)	0.000
鼻骨发育异常	1.913	0.428	19.938	6.771(2.925~15.678)	0.000
侧脑室增宽	0.288	0.385	0.558	1.333(0.627~2.837)	0.455
心室强光点	-0.062	0.516	0.014	0.940(0.342~2.584)	0.904
肾盂分离	0.537	0.511	1.102	1.711(0.628~4.661)	0.294
脉络丛囊肿	0.813	0.582	1.949	2.254(0.720~7.053)	0.163
单脐动脉	1.758	0.423	17.253	5.800(2.531~13.295)	0.000
长骨短小	1.004	0.845	1.413	2.730(0.521~14.290)	0.234
肠管回声增强	1.551	1.161	1.785	4.718(0.485~45.916)	0.181

表3 超声软指标预测染色体异常的效能

超声软指标	AUC	标准误	95% 可信区间	敏感性	特异性
NT 增厚	0.663	0.034	0.596~0.731	0.462	0.865
鼻骨发育异常	0.558	0.035	0.490~0.627	0.209	0.908
单脐动脉	0.529	0.034	0.462~0.596	0.176	0.882
三者联合	0.751	0.029	0.694~0.808	0.780	0.659

AUC: 曲线下面积

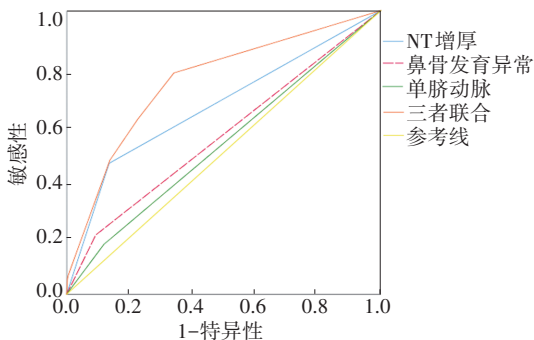


图2 NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉及其联合预测染色体异常的 ROC 曲线图

讨 论

染色体异常是胎儿出生缺陷及死亡的重要原因，每年约有 6% 的新生儿存在先天性发育异常，最常见有 21-三体、18-三体、13-三体、Turner 综合征^[4]，多表现为胎儿畸形和微小结构变异，因此早期准确地筛查对降低胎儿出生缺陷尤为重要。

超声软指标是指胎儿结构非特异性的微小变异，是预测染色体非整倍体数目异常的重要指标。有学者^[5]对 757 例高危妊娠孕妇研究发现超声软指标阳性胎儿中染色体异常发生率为 19.50%，超声软指标阴性则可降低染色体异常风险。顾京红等^[6]报道结构畸形胎儿中染色体异常检出率可达 50.77%，而单纯软指标阳性胎儿中染色体异常检出率仅为 5.25%，其中单项、两项、三项及以上超声软指标阳性胎儿中染色体异常检出率分别为 3.67%、6.33%、25.00%。本研究超声软

指标阳性胎儿中染色体异常总体检出率为 17.74%，单项、两项及以上软指标阳性胎儿染色体异常检出率分别为 16.41%、28.57%，造成两者差别的原因可能与选取的研究对象差异有关，且本研究部分孕妇行染色体微阵列分析提高了染色体异常检出率。

本研究 Logistic 回归分析显示，NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉与胎儿染色体异常均密切相关 ($OR=13.725、6.771、5.800$ ，均 $P<0.05$)。NT 增厚是目前孕早期预测胎儿染色体异常及心血管系统畸形敏感性和特异性最高的超声软指标之一。Abele 等^[7]报道 NT 增厚与染色体异常明显相关，21-三体胎儿中 NT 增厚比例可达 71%，且发生心血管畸形、颜面部裂、神经发育迟缓、遗传综合征等严重不良妊娠结局的风险也显著增高^[8-9]。本研究 99 例 NT 增厚胎儿中染色体异常检出率为 42.42%，其中 21-三体占 50.00%，合并有其他超声软指标阳性时染色体异常检出率明显高于单独 NT 增厚 (63.64% vs. 39.77%)。单独 NT 增厚胎儿中 24 例染色体数目异常和 4 例拷贝数异常均于孕中期引产，7 例染色体拷贝数异常胎儿顺利出生，随访未见明显畸形，由此可见，单独 NT 增厚对染色体数目异常的预测价值较染色体结构异常更高，临床应及时行产前诊断，延长胎儿随访期限。鼻骨发育异常也是孕早期预测 21-三体的重要指标，Wegrzyn 等^[10]研究发现 21-三体胎儿的鼻骨缺失率为 64.8%，明显高于正常核型胎儿 (4.3%)。吴斯瑶等^[11]发现孕早期合并 NT 增厚的鼻骨缺失胎儿中 21-三体、18-三体检出率分别为 44.23%、19.61%，未合并 NT 增厚者仅为 6.90%、2.87%，且 NT 增厚合并鼻骨缺失胎儿中，部分染色体正常胎儿后期畸形发生率也较高，由此可见鼻骨发育异常联合 NT 增厚预测染色体异常的价值明显高于单独超声软指标。单脐动脉可影响胎儿血液循环，导致早产、宫内发育迟缓等不良结局的发生，也与染色体异常相关，主要为 18-三体，本研究中孤立性单脐动脉胎儿染色体异常检出率为 15.69%，合并其他超声软指标阳性时染色体异常检出率增加至 53.33%。单脐动脉极易合并多系统、严重隐匿性畸形，以心血管畸形最常见，其次为泌尿系畸形，肌肉骨骼、消化道畸形约占 3%^[12]，因此单脐动脉胎儿应严格筛查各系统脏器，必要时行染色体核型分析。本研究中孤立性脉络丛囊肿、侧脑室增宽、肾盂分离、心室强光点等超声软指标阳性胎儿的染色体异常检出率均低于 10%，且主要与染色体结构异常相关，胎儿大多预后良好，可见上述软指标对染色体异常的筛查价值较低，可结合孕妇产

龄、血清学检查或其他超声异常表现等综合评估^[13]。长骨短小与肠管回声增强因本研究纳入样本量较少,与染色体异常的相关性有待进一步研究。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉预测染色体异常的敏感性分别为 46.2%、20.9%、17.6%,特异性分别为 86.5%、90.8%、88.2%,曲线下面积分别为 0.663、0.558、0.529。NT 增厚和鼻骨发育异常预测染色体异常的价值高于单脐动脉,其中 NT 增厚的敏感性最高,鼻骨发育异常的特异性最高,与既往文献^[5]结论一致。三者联合应用的敏感性为 78.0%,曲线下面积为 0.751,与单项指标比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),说明临床上两项及以上超声软指标阳性胎儿染色体异常和预后不良的风险增加,尤其同时合并 NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉的胎儿,更应尽早行介入性产前诊断和超声筛查。

综上所述,超声软指标对染色体异常的筛查具有重要临床意义,其中 NT 增厚、鼻骨发育异常、单脐动脉预测染色体非整倍体数目异常的特异性较高,多项超声软指标阳性或合并其他高危因素时染色体异常风险明显增高,建议结合孕妇年龄、血清学检查综合评估,提高新生儿出生质量。

参考文献

- [1] 李胜利,文华轩.中孕期胎儿系统超声检查切面及临床意义[J].中华医学超声杂志(电子版),2010,7(3):366-381.
- [2] 黄湛,白宇翔,漆洪波.美国胎儿影像指南(2014)解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(7):587-591.
- [3] Hanemaaijer NM, Sikkema-Raddatz B, VanderVries G, et al. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by

- high-resolution array in routine diagnostics [J]. Eur J Hum Genet, 2011,20(2):161-165.
- [4] Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019,54(4):442-451.
- [5] 孙玲玲,邓学东,姜伟,等.中孕期超声软指标在胎儿染色体筛查中的价值[J].中国医学影像技术,2016,32(5):765-768.
- [6] 顾京红,蒋荣珍,沈国芳,等.598 例妊娠中晚期胎儿超声异常与染色体异常的关系[J].实用妇产科杂志,2015,31(2):139-142.
- [7] Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow [J]. Prenat Diagn, 2015,35(12):1182-1186.
- [8] Shakoor S, Dileep D, Tirmizi S, et al. Increased nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017,30(14):1760-1763.
- [9] Tekesin I. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency-10-years' experience in a prenatal medical practice [J]. J Obstet Gynaecol, 2020,44(4):455-460.
- [10] Wegrzyn 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] 吴斯瑶,余勇,黄秀玲,等.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[J].临床超声医学杂志,2019,21(8):616-619.
- [12] Ebbing C, Kessler J, Moster D, et al. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020,55(4):510-515.
- [13] Shi Y, Ma J, Xue Y, et al. The assessment of combined karyotype analysis and chromosomal microarray in pregnant women of advanced maternal age: a multicenter study [J]. Ann Transl Med, 2019,7(14):318.

(收稿日期:2020-08-05)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发刊,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、病例报道、述评、专家讲座及译文等栏目,报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展,为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R。邮发代号:78-116。

每期定价:19 元,全年 228 元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路 74 号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304,023-63693117。Email:lccscq@vip.163.com