

超声测量前额空间比联合无创产前 DNA 筛查 早孕期胎儿染色体异常的临床价值

张玉敏 谢斌 陈杰能 赵现伟

摘要 **目的** 应用超声测量前额空间比(PFSR),探讨其联合无创产前DNA检测(NIPT)在早孕期胎儿染色体异常筛查中的临床应用价值。**方法** 选取在我院接受早孕期羊水穿刺染色体核型检测的高危孕妇80例,均行产前超声检查及NIPT,以羊水穿刺染色体核型检测结果为金标准,比较超声测量PFSR、NIPT及两者联合应用筛查早孕期胎儿染色体异常的诊断效能。**结果** 80例高危孕妇中,羊水穿刺染色体核型检测筛查胎儿染色体异常11例,其中21-三体综合征6例,18-三体综合征2例,13-三体综合征2例,Turner综合征1例。超声测量PFSR筛查早孕期胎儿染色体异常的灵敏度、特异度及准确率分别为63.64%、86.96%、83.75%;NIPT的灵敏度、特异度及准确率分别为72.73%、88.41%、86.25%;两者联合应用的灵敏度、特异度及准确率分别为90.91%、98.55%、97.50%,均高于单一方法,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 超声测量PFSR联合NIPT能提高筛查早孕期胎儿染色体异常的诊断效能,具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查,产前;前额空间比;无创产前DNA检测;染色体异常;胎儿

[中图分类号]R445.1;R714.5

[文献标识码]A

Clinical value of ultrasound measurement of prefrontal space ratio combined with non-invasive prenatal testing in screening fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy

ZHANG Yumin, XIE Bin, CHEN Jieneng, ZHAO Xianwei

Department of Ultrasound Medicine, Huanggang Central Hospital, Hubei 438000, China

ABSTRACT **Objective** To measure the prefrontal space ratio (PFSR) by ultrasound, and to explore the clinical application value of the method combined with non-invasive prenatal testing (NIPT) in screening fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy. **Methods** A total of 80 high-risk pregnant women who received amniocentesis chromosome karyotype detection in our hospital were selected. All of them underwent prenatal ultrasound examination and NIPT. Amniocentesis chromosome karyotype detection results were taken as the gold standard, the diagnostic efficacy of ultrasound measurement of PFSR, NIPT and their combined application in screening fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy were compared. **Results** Among the 80 high-risk pregnant women, 11 cases were screened for fetal chromosomal abnormalities by amniocentesis, including 6 cases of trisomy 21 syndrome, 2 cases of trisomy 18 syndrome, 2 cases of trisomy 13 syndrome, and 1 case of Turner syndrome. The sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound measurement of PFSR for screening fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy were 63.64%, 86.96% and 83.75%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of NIPT were 72.73%, 88.41% and 86.25%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of the combination of the two methods were 90.91%, 98.55% and 97.50%, respectively, which were higher than those of the single method, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound measurement of PFSR combined with NIPT could improve the diagnostic efficacy for screening fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy, and has good clinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography, prenatal; Prefrontal space ratio; Non-invasive prenatal testing; Chromosomal abnormality; Fetus

文献^[1]报道,我国新生儿中染色体异常者占比约为 0.5%,围产期致死率较高,且出生后常伴有重要脏器结构、功能异常及智力障碍。早孕期准确筛查胎儿染色体异常对改善妊娠结局十分重要^[2]。目前临床筛查胎儿染色体异常的金标准为羊水穿刺染色体核型检测,但该方法有创,会增加孕妇流产的风险,具有一定的局限性^[3-4]。无创产前 DNA 检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)仅需采集孕妇静脉血,基于高通量基因测序对母体外周血浆中的游离 DNA 进行提取、分析,从而全面了解胎儿染色体异常情况^[5-6]。研究^[7]表明,早孕期检测颜面部相关参数可以发现胎儿染色体异常,其中前额空间比(prefrontal space ratio, PFSR)对 21-三体综合症的筛查价值较高,但目前关于超声测量 PFSR 联合 NIPT 对胎儿染色体异常的筛查价值尚未明确。基于此,本研究应用超声测量 PFSR,并探讨其联合 NIPT 筛查早孕期胎儿染色体异常的应用价值,以期为临床提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 1 月至 2023 年 2 月我院接受早孕期羊水穿刺染色体核型检测的高危孕妇 80 例,年龄 23~35 岁,平均(30.15±2.73)岁,孕 11~13⁺6 周,平均孕(12.3±1.2)周,孕次 1~3 次,平均(1.52±0.33)次;产次 0~2 次,平均(0.86±0.15)次。纳入标准:①存在高体质量、高龄、胚胎移植、不良孕史等羊水穿刺指征的高风险孕妇;②于我院行规律产前检查,临床资料完整;③于孕 17~24 周接受羊水穿刺染色体核型检测。排除标准:①孕妇自身染色体核型检测结果异常;②存在妊娠期合并症;③有唐氏综合征家族史。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:HGSZXY-2023-004),所有孕妇或家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 GE Voluson E10 彩色多普勒超声诊断仪, C9-2 探头,频率 2~9 MHz。孕妇取仰卧位,宫内胎儿身体处于自然屈曲状态,检查时适当调节探头方向,沿胎儿下颌骨前缘垂直于牙床处至上颌骨前缘勾画下颌-上颌线,并延伸至前额处,分别测量额骨前缘至皮肤距离(d1)及前额皮肤至下颌-上颌线距离(d2),并计算 PFSR,公式为:PFSR=d2/d1;若下颌-上颌线低于前额皮肤,则 PFSR=-d2/d1^[8]。当 PFSR<第 5 百分位数时判为胎儿染色体异常^[9]。

2. NIPT 方法:孕妇于早孕期采集空腹肘静脉血

5 ml,将其置于抗凝管中离心 10 min,分离血浆,提取 DNA 进行 PCR 扩增后获得样本的 DNA 文库,使用基因测序仪(DA8600,广州达安基因股份有限公司)行高通量检测,并将测得的基因序列结果与人类基因参考序列进行比对分析。当样本第 13、18 及 21 号染色体 Z 值>3 时判为三体型;羊水染色体核型为 45, XO 时判为 Turner 综合征。

3. 羊水穿刺染色体核型检测:规范消毒后于超声引导下(RAB4-8-D 探头,频率 4~8 MHz)行羊膜腔穿刺,采集羊水约 20 ml,离心 10 min 弃上清液,留取 0.5 ml 置入羊水培养基中制备为细胞悬液,置于 37°C、5%CO₂ 培养箱中进行培养,7 d 后换液继续培养,监测羊水细胞的生长情况。加入适量秋水仙素(陕西森元生物科技有限公司)使细胞分裂处于中期,制作羊水细胞标本并进行染色体核型分析。

4. 联合检测标准:超声测量 PFSR 与 NIPT 筛查胎儿染色体其中一种检查结果异常定义为联合筛查结果阳性。

三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验。以羊水穿刺染色体核型检测结果为金标准,分析超声测量 PFSR、NIPT 及两者联合应用筛查早孕期胎儿染色体异常的诊断效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、羊水穿刺染色体核型检测结果

80 例孕妇中,羊水穿刺染色体核型检测筛查胎儿染色体异常 11 例,其中 21-三体综合征 6 例,18-三体综合征 2 例,13-三体综合征 2 例,Turner 综合征 1 例。

二、超声检查结果

超声测量 PFSR 筛查胎儿染色体异常 16 例, PFSR 为 0.35±0.08。其中 7 例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符,包括 21-三体综合征 4 例,18-三体综合征 2 例,13-三体综合征 1 例;其余 64 例超声筛查胎儿染色体均未见异常, PFSR 为 0.70±0.11,其中 60 例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符。超声测量 PFSR 筛查早孕期胎儿染色体异常的灵敏度、特异度及准确率分别为 63.64%、86.96%、83.75%。见表 1。染色体异常胎儿 PFSR 低于正常胎儿,差异有统计学意义(*t*=11.937, *P*<0.05)。见图 1, 2。

三、NIPT 结果

NIPT 筛查胎儿染色体异常 16 例,其中 8 例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符,包括 21-三体综合征 6 例,

表1 超声测量PFSR筛查胎儿染色体异常情况 例

超声测量PFSR	羊水穿刺染色体核型检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	7	9	16
阴性	4	60	64
合计	11	69	80



图1 超声测量正常胎儿(孕妇27岁,孕12⁺周)d1、d2示意图,PFSR为0.72



图2 超声测量21-三体综合征胎儿(孕妇33岁,孕12⁺³周)d1、d2示意图,PFSR为0.33

18-三体综合征2例;其余64例NIPT筛查胎儿染色体均未见异常,其中61例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符。NIPT筛查早孕期胎儿染色体异常的灵敏度、特异度及准确率分别为72.73%、88.41%、86.25%。见表2。

表2 NIPT筛查胎儿染色体异常情况 例

NIPT	羊水穿刺染色体核型检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	8	8	16
阴性	3	61	64
合计	11	69	80

四、超声测量PFSR联合NIPT结果

超声测量PFSR联合NIPT筛查胎儿染色体异常11例,其中10例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符,包括21-三体综合征6例,18-三体综合征2例,13-三体综合征2例;其余69例两种方法联合筛查胎儿染

色体均未见异常,其中68例与羊水穿刺染色体核型检测结果相符。超声测量PFSR联合NIPT筛查胎儿染色体异常的灵敏度、特异度及准确率分别为90.91%、98.55%、97.50%,均高于单一方法,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表3。

表3 超声测量PFSR联合NIPT筛查胎儿染色体异常情况 例

超声测量PFSR联合NIPT	羊水穿刺染色体核型检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	10	1	11
阴性	1	68	69
合计	11	69	80

讨论

胎儿染色体异常是导致胎儿出生缺陷及死亡的主要原因,具体表现为染色体数目或结构发生畸变^[10]。随着我国二胎政策开放,加之环境、遗传等因素影响,使胎儿染色体异常的发生率呈逐年上升趋势。染色体异常胎儿出生后常伴有严重智力障碍及多脏器或部位发育不良,给家庭及社会带来沉重负担^[11-12]。目前临床上产前筛查方法多为中孕期行血清学检查和超声检查,对于筛查结果为异常的孕妇则进一步行羊水穿刺,从而降低染色体异常胎儿的出生率^[13]。但中晚期孕期终止妊娠对孕妇身心影响较大,采用合适的方法于早孕期准确筛查胎儿染色体异常有助于减轻孕妇身心负担^[14]。超声测量PFSR和NIPT均为常用的产前诊断方法,能反映宫内胎儿发育情况,进而达到降低染色体异常胎儿出生率的目的,本研究旨在探讨两者联合应用对早孕期胎儿染色体异常的筛查价值。

本研究纳入80例高危孕妇,羊水穿刺染色体核型检测筛查胎儿染色体异常11例,其中21-三体综合征6例,18-三体综合征2例,13-三体综合征2例,Turner综合征1例,与既往研究^[15]报道的常见胎儿染色体异常类型一致。羊水穿刺染色体核型检测是目前诊断胎儿染色体异常的金标准,但在取样过程会增加羊膜腔感染及胎膜早破的发生风险,对孕妇身体造成一定程度的损伤,因此部分孕妇对该方案的接受度不高,亟需探寻一种无创、准确筛查胎儿染色体异常的手段。超声是临床产前检查的常用方法,随着超声仪器分辨率的提高,早孕期胎儿结构的显示清晰度也随之提高。研究^[16]表明,染色体异常胎儿多会出现颜面扁

平及眼距、眼眶过窄或过宽,以及耳位偏低等异常表现。本研究结果显示,染色体异常胎儿 PFSR 低于正常胎儿,差异有统计学意义($t=11.937, P<0.05$)。分析原因为 PFSR 是基于下颌-上颌线及鼻前皮肤厚度测得,可反映胎儿上下颌骨与前额之间的空间关系,当下颌-上颌线与前额距离较近时,染色体异常胎儿易出现皮肤水肿及鼻前皮肤厚度增加等表现。本研究超声测量 PFSR 筛查胎儿染色体异常存在 9 例假阳性,4 例假阴性,其灵敏度、特异度及准确率分别为 63.64%、86.96%、83.75%;提示仅依靠超声测量 PFSR 筛查胎儿染色体异常具有一定的误诊率,这是因为超声测量 PFSR 虽能准确反映宫内胎儿鼻骨结构,但部分唇腭裂、Binder 综合征或下小颌畸形等颜面部异常胎儿也会出现 PFSR 异常。

NIPT 是通过提取母体外周血浆中的游离 DNA 进行筛查,有效基因信息的浓度高,高通量检测结果高效、可靠,使得 NIPT 应用广泛,且具有重复性好、无创、操作简便等优点。本研究结果显示,NIPT 筛查胎儿染色体异常存在 8 例假阳性,3 例假阴性,其灵敏度、特异度及准确率分别为 72.73%、88.41%、86.25%;提示 NIPT 筛查胎儿染色体异常的诊断效能虽较超声测量 PFSR 略高,但仍无法满足临床需求。本研究进一步将两种方法联合应用筛查胎儿染色体异常,结果显示其灵敏度、特异度及准确率分别为 90.91%、98.55%、97.50%,均高于单一方法,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。分析原因可能为 PFSR 有效弥补了 NIPT 筛查 13-三体综合征及 Turner 综合征的不足,NIPT 也弥补了 PFSR 对颜面部异常胎儿的误诊情况,二者互为补充,从而提高了诊断效能。

综上所述,超声测量 PFSR 联合 NIPT 能提高筛查早孕期胎儿染色体异常的诊断效能,可为早孕期诊断和临床决策提供参考。但本研究样本量较少,后续有待扩大样本量深入验证。

参考文献

[1] Huang H, Wang Y, Zhang M, et al. Diagnostic accuracy and value of chromosomal microarray analysis for chromosomal abnormalities in prenatal detection: a prospective clinical study [J]. *Medicine*, 2021, 100(20):e25999.

[2] Klein K, Beverloo HB, Zimmermann M, et al. Prognostic significance

of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study of the relapsed AML 2001/01 study [J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2022, 69(1): e29341.

[3] Sun Y, Zhang W, Wang Z, et al. Chromosomal microarray analysis. karyotyping for fetal ventriculomegaly: a Meta-analysis [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(3):268-275.

[4] 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.

[5] Armstrong-Fisher S, Koushki K, Mashayekhi K, et al. Confirmed non-invasive prenatal testing for foetal Rh blood group genotyping along with bi-allelic short insertion/deletion polymorphisms as a positive internal control [J]. *Transfus Med*, 2022, 32(2): 141-152.

[6] Kim K, Craft LK. Non-invasive prenatal testing in mitigating concerns from invasive prenatal diagnostic testing: retrospective assessment of utility in an academic healthcare system in the US [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(6):e057658.

[7] 赵萍,宋勇,崔丽清,等.超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的应用价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23(1): 18-22.

[8] Sonek J, Molina F, Hiatt AK, et al. Prefrontal space ratio: comparison between trisomy 21 and euploid fetuses in the second trimester [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40(3): 293-296.

[9] 张俊,张迎春,邓学东,等.早孕期超声测量前额空间比在筛查染色体异常中的应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(7): 489-492.

[10] 王玉萍,武其文,付夏,等.胎儿染色体 47, XN, +der(13)t(7;13)(q35;q12)的微阵列鉴定及遗传学研究 1 例[J]. *国际遗传学杂志*, 2022, 45(1): 71-73.

[11] 李光,张金辉,李鑫,等.超声自由解剖成像技术诊断胛胝体发育不全与 MRI 结果一致性及与胎儿染色体异常的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(3): 381-385.

[12] 胡睿,张竹,王嘉敏,等.比较基因组杂交微阵列技术在高龄孕妇产前诊断胎儿染色体异常中的应用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(1): 117-123.

[13] 张玉婷,王明玥.彩超与 MRI 用于胎儿先天性心脏畸形筛查及染色体异常分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12): 2633-2636.

[14] 朱亚芳,周佳梅,汪琳华,等.颈项透明层检查在孕早期胎儿异常筛查中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(3): 565-567.

[15] 高值,张田园,黄伟,等.低深度高通量全基因组拷贝数变异测序在 487 例颈项透明层增厚胎儿染色体分析中的应用[J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(3): 186-191.

[16] 韩玉娜,谢靖红,王冬梅.二维超声联合四维超声诊断在胎儿颜面部畸形排查中的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(16): 1782-1786.

(收稿日期:2023-05-30)