

· 临床研究 ·

胎儿超声软标记与结构畸形在产前诊断染色体异常中的意义

郭晨燕, 卢守莲, 孙丽洲*

南京医科大学第一附属医院妇产科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨胎儿超声软标记、结构畸形在产前诊断染色体异常病例中的临床意义。方法:回顾性分析608例行染色体核型分析胎儿的超声征象及染色体检测结果,总结染色体异常胎儿的超声征象特点,比较超声软标记、结构畸形胎儿染色体异常检出率的差异。结果:608例中,染色体核型分析结果异常54例(检出率8.9%),其中21-三体25例(46.3%);18-三体9例(16.7%);13-三体2例(0.04%);Turner综合征1例(0.02%);余17例为其他染色体异常。染色体核型分析结果异常中有31例(57.4%)存在超声征象异常。高危因素为超声因素的检出率(12.3%)明显高于非超声因素的检出率(6.7%)($P < 0.05$)。结构畸形的染色体异常检出率(28.6%)明显高于超声软标记的染色体异常检出率(6.7%)($P < 0.01$)。结论:发现胎儿存在结构畸形或多个软标记阳性,特别是合并羊水过多或其他高危因素(高龄、血清学检查阳性)时应建议行染色体检查以明确诊断;发现单个超声软标记时,没有必要过分强调其可能的染色体风险,以免引起孕妇精神紧张和过度医疗。

[关键词] 产前超声检查;染色体异常

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)12-1841-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20191233

随着产前诊断技术的发展,越来越多的胎儿结构异常在产前被发现,染色体异常在产前也逐渐被诊断。国内外越来越多的研究表明,产前超声显示的软标记和结构异常与染色体异常相关^[1-3]。本研究主要通过通过对608例胎儿的超声征象与染色体检查结果进行回顾性分析,分别分析超声软标记异常和结构异常与染色体异常的相关性,探讨胎儿超声软标记、结构畸形在染色体异常病例中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2016年1月—2017年6月因高龄、不良孕产史、胎儿超声异常、孕妇血清生化筛查高风险、夫妇一方有染色体异常等于本院行产前咨询并行产前诊断的孕妇579例,其中单胎544例,双胎35例,其中6例双胎中存在一胎儿畸形或胎死宫内,共608例胎儿。孕11~26周接受超声检查。孕妇年龄17~42岁,平均27.9岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有

受试者知情同意。

1.2 方法

采用Voluson E10、Voluson S6、TOSHIBA 960A型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率3~5 MHz。胎儿孕11~14周行颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)厚度测量,胎儿孕16~20周行胎儿软标记超声检查,21~26周行系统超声筛查。

超声软标记异常诊断标准^[1]:①NT增厚 ≥ 2.5 mm;②颈项软组织厚度(nuchal fold, NF)增厚:孕16~18周NF ≥ 5 mm,孕18~24周NF ≥ 6 mm;③肾盂扩张:孕16~20周肾盂前后径 ≥ 4 mm,21~30周 ≥ 5 mm,31~40周 ≥ 7 mm;④肠管回声增强:肠回声强度类似或高于周围骨组织回声;⑤单脐动脉(single umbilical artery, SUA):胎儿脐带内及膀胱周围仅有1条脐动脉;⑥股骨或肱骨短:股骨或肱骨长度小于相应孕周2个标准差;⑦侧脑室扩张:10 mm \leq 侧脑室后角宽度 ≤ 15 mm为轻度侧脑室扩张, > 15 mm为脑积水;⑧鼻骨缺失或发育短小;⑨脉络丛囊肿。胎儿结构畸形诊断标准参照李胜利^[4]提出的胎儿畸形诊断标准。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件包进行统计分析,计数

[基金项目] 江苏省科教强卫十三五重点学科;江苏省自然科学基金(BK20181080, BK20161061)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou_sun@163.com

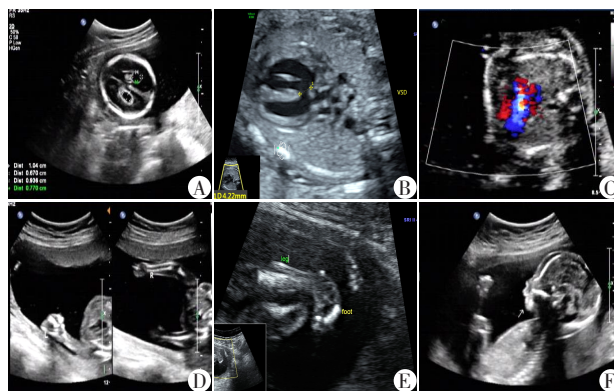
资料采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

608例胎儿中,染色体核型分析结果正常554例,异常54例(检出率8.9%)。54例中21-三体25例(46.3%)、18-三体9例(16.7%)、13-三体2例(0.04%),Turner综合征1例(0.02%),余17例为其他染色体异常,包括异位3例、倒位2例、插入4例、缺失3例、衍生2例,45XO单体1例,47XYY1例,47XXX1例。54例染色体异常病例中有31例(57.4%)存在超声征象异常,其中18-三体、13-三体、Turner综合征的胎儿均存在明显的单个或多个结构畸形或多个超声软标记阳性。

21-三体综合征胎儿的异常超声表现:21-三体胎儿25例,其中8例未见明显超声异常,余17例均存在胎儿软标记或结构畸形。5例接受NT检查,3例NT增厚(3.5 mm、4.6 mm、5.3 mm)(此5例在中孕期的筛查中均存在结构异常)。16周超声显示多个软标记阳性5例,主要为肠管回声增强、肾盂扩张、NF增厚、侧脑室增宽、鼻骨缺失、股骨长偏短、脉络丛囊肿(图1A)。系统筛查发现心脏畸形10例:2例心内膜垫缺损;1例法洛四联症;3例室间隔缺损(图1B),其中1例伴羊水过多;1例单心室(图1C);1例左心发育不良综合征伴宫内发育迟缓;2例十二指肠闭锁,均伴羊水过多。18-三体综合征胎儿的异常超声表现:9例18-三体综合征胎儿均存在超声结构畸形或多个超声软标记。1例NT增厚(8.3 mm)伴全身水肿。1例多个软标记阳性:脉络丛囊肿、肠管回声增强,伴羊水过多。系统筛查:心脏畸形7例(室间隔缺损4例,原发孔房间隔缺损1例,心内膜垫缺损2例),其中2例合并肢体异常(图1D、E),1例合并腹裂,1例合并胎儿水肿,1例合并唇裂,1例合并脊柱裂。13-三体综合征胎儿的异常超声表现:2例13-三体综合征胎儿均存在超声结构畸形或超声软标记。其中1例心内膜垫缺损伴肠管回声增强、小下颌(图1F)、单脐动脉、羊水过多;1例单心室伴脐膨出、脊柱骶尾部排列不规整。Turner综合征胎儿的异常超声表现:1例NT增厚(9.2 mm)、中孕期胎儿水肿、颈部水囊瘤、室间隔缺损。17例其他染色体异常中,2例结构畸形表现为1例主动脉狭窄合并室间隔缺损、羊水过多;1例生殖器发育异常。其余15例未见明显结构异常。

将608例胎儿的高危因素分为超声因素和非超声因素,超声因素235例,检出染色体异常29例



A:孕21周,双侧脉络丛囊肿;B:孕27周,室间隔缺损4.2 mm; C:孕18周,单心室,CDFI示心脏中单组房室瓣血流信号;D:孕21周,双手发育畸形(R,L);E:孕18周,足内翻畸形,小腿长轴与足底位于同一平面;F:孕21周,小下颌畸形(箭头所示)。

图1 染色体异常病例的超声图像

(12.3%),非超声因素373例,检出染色体异常25例(6.7%)。超声因素的检出率明显高于非超声因素的检出率($P < 0.05$)。将超声因素分为软标记和结构畸形2种比较染色体异常检出率,超声软标记165例,检出染色体异常11例(6.7%),结构畸形70例,检出染色体异常20例(28.6%)。结构畸形的染色体异常检出率明显高于超声软标记的染色体异常检出率($P < 0.01$)。

3 讨论

本研究608例行染色体核型分析的胎儿中,染色体异常数54例,其中存在软标记异常165例中有11例(6.7%)诊断染色体异常,存在结构畸形70例中有20例(28.6%)诊断染色体异常。进行两组样本率的卡方检验($P < 0.01$),说明结构畸形提示染色体异常的可能性较高,与MacLachlan等^[5]报道一致。

将608例染色体核型分析的胎儿存在的高危因素分为超声因素(超声筛查发现软标记或结构畸形)和非超声因素(高龄、不良孕产史、孕妇血清生化筛查高风险、夫妇一方有染色体异常),比较诊断染色体异常率($P < 0.05$),认为超声因素比非超声因素在进行染色体诊断的高危因素中更重要。

本研究21-三体综合征胎儿25例,其中有17例存在超声软标记和结构畸形,涉及心脏畸形10例(58.8%);18-三体综合征胎儿9例,涉及心脏畸形7例(77.8%);13-三体综合征胎儿2例均有心脏畸形;1例Turner综合征也是心脏畸形伴有多发结构异常。表明胎儿期发现的心脏畸形发生染色体异常的风险较高,与王咏梅等^[6]报道一致。

大量研究表明,虽然产科超声软标记可以指示

某种染色体胎儿的异常风险,绝大多数可能是短暂的正常变化^[5]。大多数轻度肾盂扩张是一种生理性扩张,与孕妇的黄体酮抑制胎儿输尿管节律性收缩和胎儿尿液水平高有关,扩张的逐渐增加与尿路梗阻或畸形有关,包括输尿管肾盂连接狭窄、输尿管囊肿连接狭窄、后尿道瓣膜、输尿管囊肿、反复肾、多囊肾等^[7];轻度的侧脑室增宽可能仅仅是脑脊液的短暂累积,但也可能是胎儿染色体异常、结构异常、宫内感染、颅内出血或其他临床症状的指征。Scala等^[8]通过回顾性分析发现胎儿非整倍性或宫内感染与单侧脑室扩张相关的发生率较低,分别为0和8.2%。脉络丛囊肿是由假复层上皮细胞和绒毛细胞扩张形成的囊状结构,它可能会产生脑脊液,通常出现在妊娠6周时,并在妊娠28周时消失,被认为是胎儿发育的正常变异^[9]。

长骨短小的常见原因包括胎儿骨骼发育不良、染色体异常、遗传因素、胎儿宫内发育迟缓等。短股骨更常见,其次是短肱骨。严重长骨短缺(超过4倍标准差)的骨骼发育不良可致命或导致骨骼畸形^[3]。建议对于正常染色体的胎儿,在怀孕期间每2~4周监测生长曲线以筛查胎儿生长受限或早产是必要的。单纯的短股骨可能只与父母遗传因素有关。

SUA与种族、母体疾病、环境影响、妊娠药物、胎儿结构或染色体异常等因素有关。Voskamp等^[10]研究了982例孤立SUA胎儿的系统评价和meta分析,显示SUA胎儿虽然更容易发生胎儿生长受限和围产期死亡,但与正常脐动脉胎儿相比无明显差异,也没有增加其非整倍型的风险。因此,对于正常胎儿的早期筛查,可以对单发脐动脉进行常规随访。肠管回声增强是胎儿生理性胎粪保留或气体诱发回声增强的结果;与囊性纤维化疾病、肠梗阻、染色体异常、先天性病毒感染、羊膜腔内出血、非整倍性或其他病理原因有关^[3]。

在本研究中,165例超声软标记阳性仅有11例(6.7%)染色体异常,多数是多个软标记阳性,仅有1例单个软标记阳性伴羊水过多;而70例结构畸形中有20例(28.6%)染色体异常,而且多数为多发结构畸形,可以看出多发结构畸形特别是合并其他高危因素时,染色体异常发生的风险增高^[11]。

因此,孕中期应进行常规胎儿产前超声筛查,发现胎儿存在超声软标记或结构畸形,同时结合母

亲是否存在其他高风险因素,建议临床行染色体检查;存在多发结构畸形胎儿应建议行染色体检查,及早采取相应的干预措施。对于单个软标记阳性,常规监测胎儿发育是合适的,没有必要过分强调其可能的染色体异常风险,以免引起孕妇精神紧张和过度医疗。

[参考文献]

- [1] 杨文娟,吴青青,王莉,等. 胎儿超声软标记、结构畸形与染色体异常相关性研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2011,8(1):64-71
- [2] Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down syndrome: current status, challenges and future perspectives [J]. *Int J Mol Cell Med*,2016,5(3):125-133
- [3] Lu JW, Lin L, Xiao LP, et al. Prognosis of 591 fetuses with ultrasonic soft markers during mid-term pregnancy [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(6):948-955
- [4] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2004:123-589
- [5] MacLachlan N, Iskaros J, Chitty L. Ultrasound markers of fetal chromosomal abnormality: a survey of policies and practices in UK maternity ultrasound departments [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2000,15:387-390
- [6] 王咏梅,曹荔,吴云,等. 胎儿超声结构畸形与染色体微阵列分析的相关性[J]. 中国医学影像学杂志,2017,25(12):919-922
- [7] Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) [J]. *J Pediatr Urol*,2014,10(6):982-998
- [8] Scala C, Familiari A, Pinas A, et al. Perinatal and long-term outcome in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2017,49(4):450-459
- [9] Lopez JA, Reich D. Choroid plexus cysts [J]. *J Am Board Fam Med*,2006,19(4):422-425
- [10] Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013,42(6):622-628
- [11] 杨岚,唐叶,郭彩琴,等. 产前诊断与血清学筛查在高龄孕妇唐氏综合征中的应用比较[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(3):414-416

[收稿日期] 2019-02-13