

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.21.024

文章编号: 1005-8982(2017)21-0122-04

产前胎儿颈后透明层和颈后皮褶厚度联合母体血清学检测筛查胎儿染色体异常的临床价值

陈秋兰, 翁纽周, 裘品丹

(广东省惠州市中心人民医院 超声医学科, 广东 惠州 516001)

摘要:目的 探讨产前超声软指标(USM)颈后透明层(NT)与颈后皮褶厚度(NF)联合母体甲胎蛋白(AFP)与绒毛膜促性激素 β 亚单位(β -HCG)检测筛查胎儿染色体异常的临床价值。**方法** 选取 2013 年 4 月-2015 年 3 月在该院产检的 2 402 例孕妇为研究对象,依据染色体异常情况,分析孕妇孕期超声软指标 NT、NF 及其血清学检测结果与胎儿染色体异常的关系。**结果** 2 402 例孕妇中,单一血清学筛查为高风险者 198 例,单一 USM 高风险者 76 例,两者并存高风险 43 例,共检出 34 例染色体异常胎儿。其中若单依据血清学筛查,其敏感性 80.0%、特异性 91.0%;若单依据 USM 筛查,其敏感性 57.1%、特异性 95.8%,若联合两者进行筛查,其敏感性 97.1%、特异性 99.6%。**结论** 超声软指标 NT、NF 与血清学筛查联用有助于提高染色体异常胎儿早期筛查的敏感性及特异性。

关键词: 产前筛查;超声软指标;血清学检测;染色体异常

中图分类号: R714.53

文献标识码: A

Clinical value of prenatal ultrasound soft-marker NT and NF combined with maternal serological detection for screening of fetal chromosomal abnormalities

Qiu-lan Chen, Niu-zhou Weng, Pin-dan Qiu

(Department of Ultrasonography, Central Hospital of Huizhou City, Huizhou, Guangdong 516001, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical value of prenatal ultrasound soft-marker nuchal translucency (NT) and nuchal fold (NF) in combination with maternal alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin beta subunit (β -HCG) for screening of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** A total of 2,402 pregnant women in our hospital for prenatal check-ups from April 2013 to March 2015 were selected. The correlations between NT, NF, serological screening and fetal chromosomal abnormalities were analyzed. **Results** From the 2,402 cases, there were 198 high-risk cases by only serological screening and 76 high-risk cases by only ultrasound soft marker (USM) screening. In 43 high-risk cases, 34 cases of chromosomal abnormalities were found by combining serological and USM screening. The sensitivity was 80.0% and the specificity was 91.0% by only serological screening. The sensitivity was 57.1% and the specificity was 95.8% by only USM screening. However, The sensitivity was 97.1% and the specificity was 99.6% by combining serological and USM screening. **Conclusions** The sensitivity and specificity for early screening of fetal chromosomal abnormalities can be increased by combined serological and USM screening.

Keywords: prenatal screening; ultrasound soft marker; serological detection; chromosome abnormality

据文献报道^[1],目前我国每年约 5%新生儿中存 在缺陷,即每年有近 90 万缺陷儿出生,其中又以染

收稿日期:2017-01-25

[通信作者] 裘品丹, E-mail: qiupindan@163.com; Tel: 15816344488

染色体异常为常见的原因。而随着医疗技术及人们观念的改变,产前筛查及产前诊断得以有效推广实施,但研究发现,单一使用血清学指标或超声影像学检查存在较高的假阳性率或漏诊率^[2-3]。因而,越来越多的临床报道将各项指标进行联合应用,并取得一定成效^[4]。而胎儿超声软指标(ultrasound soft marker, USM)因其检测方便、观察指标数多,可反应胎儿染色体异常或结构畸形的风险而受到越来越多医务人员所重视^[5]。本文旨在探讨 USM 中颈后透明层(nuchal translucency, NT)、颈后皮褶厚度(nuchal skinfold thick, NF)联合母体甲胎蛋白(alpha-feto-protein, AFP)、绒毛膜促性激素 β 亚单位(β-human chorionic gonadotropin, β-HCG)对染色体异常的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月 -2015 年 3 月在本院产前诊断中心就诊的 2 402 例孕妇为研究对象,所有孕妇均于孕 11~13(+6)周进行胎儿 NT 超声检查,于孕 15~20(+6)周进行血清学三联筛查,于孕 22~28 周进行胎儿 III 级超声检查。其中,血清学指标高风险及(或)USM 高风险者,经孕妇同意进行羊水穿刺后染色体核型分析。纳入标准:年龄 22~35 岁,自然受孕,末次月经时间明确,单胎妊娠,随访可靠。排除标准:①经筛查血清学指标高风险及(或)超声软指标高风险但拒绝进一步染色体检测者;②临床资料不全;③孕中早期超声检查确定为结构畸形者。

1.2 方法

1.2.1 USM 检查 采用设定探头频率为 4~6 MHz 的 Voluson E8 超声诊断仪(美国 GE 公司),其中,NT 检测于孕 11~13(+6)周,取胎儿正中矢状面,重复测量 3 次胎儿头臀长及 NT 值,确定孕周,并以最大 NT 值作为判断指标,其中,NT≥3.0 mm 为阳性;所有孕妇均预约孕 15~23 周时进行 NF 筛查。NF 筛查方法:取胎儿小脑切面,测量胎儿皮肤外侧缘与中线枕部颅骨外侧缘间的水平距离;孕 16~18 周, NF 厚度≥5 mm 或孕 19~22 周, NF 厚度≥6 mm 则为阳性。

1.2.2 血清学检查 妊娠 16~22 周,取孕妇静脉血 2~3 ml,分离血清后,按照酶联免疫试剂盒步骤进行操作(购自上海岚派生物科技有限公司),测定血清中 AFP 及 β-HCG 表达水平。利用唐氏综合征产

前筛查分析系统对风险值进行评估,并以 21- 三体综合征的风险值 1:270 为截断值,18- 三体综合征的风险值 1:350 为截断值,风险值大于截断值的孕妇为高危孕妇。

1.2.3 羊水穿刺核型分析 孕妇签署知情同意后,经 B 超引导,由腹膜穿刺获得约 20 ml 羊水,离心,去上清后重悬细胞,转入培养瓶,培养 1 周,待显微镜下可见大量圆形透亮细胞时,秋水仙碱处理,制片,计数处于分裂期细胞 >20 个, G 显带 (>400 条带),显微镜检核型数 >5 个。

1.2.4 敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值计算 敏感性 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性); 特异性 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性); 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性); 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 USM 与血清学指标的关系

本研究 119 例患者 USM 为高风险,其在血清学高风险中检出率 17.8% (43/241),在血清低风险中检出率 3.5% (76/2161)。见表 1。

2.2 USM 与异常染色体情况

119 例 USM 高风险孕妇中有 20 例胎儿存在染色体异常问题(16.8%)。见表 2。

2.3 血清学筛查与异常染色体情况

241 例血清学筛查高风险孕妇中,共筛查出 28 例胎儿存在染色体异常(11.6%)。见表 3。

2.4 血清学筛查联合 USM 与染色体异常情况

43 例血清学筛查及 USM 均高风险孕妇中,共筛查出 34 例胎儿存在染色体异常(79.0%)。见表 4。

表 1 USM 与血清学指标的关系 例

超声软指标	例数	血清学指标		染色体异常
		高风险	低风险	
单指标				
NT 阳性	49	18	31	5
NF 阳性	41	16	25	6
双指标阳性				
NT、NF 阳性	29	9	20	9
总计	119	43	76	

2.5 不同筛查指标的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值

依据羊水穿刺后染色体检查结果为判断金标准,将筛查方式分为,单一血清学筛查、USM 筛查和 USM 联合血清学筛查 3 组,各组筛查敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值差异有统计学意义 ($\chi^2_{\text{敏感性}}=16.479, P=0.000; \chi^2_{\text{特异性}}=20.245, P=0.000; \chi^2_{\text{阳性预测值}}=10.325, P=0.000; \chi^2_{\text{阴性预测值}}=13.027, P=0.001$),联合检测组的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值均高于血清学筛查及 USM 组,血清学筛查及 USM 组间敏感性、特异性差异有统计学意义 ($\chi^2_{\text{敏感性}}=4.242, P=0.039; \chi^2_{\text{特异性}}=4.593, P=0.000$),但在阳性预测值及阴性预测值差异无统计学意义 ($\chi^2_{\text{阳性预测值}}=1.856, P=0.173; \chi^2_{\text{阴性预测值}}=2.501, P=0.114$)。见表 5。

表 2 USM 与异常染色体情况

临床诊断	例数	核型
NT 增厚	1	45, X
NT 增厚	4	45, X[43]/46
NF 增厚	3	46, t(1;2)(q25;q35)
NT、NF 增厚	3	47, +18
NT、NF 增厚	4	47, +21
NT 增厚	3	47, +mar
NF 增厚	2	47, XXX
NT 增厚	34	未见异常
NF 增厚	46	未见异常
NT、NF 增厚	19	未见异常
总计	119	

表 3 血清学筛查与异常染色体情况

血清学筛查类型	例数	染色体核型
21- 三体高风险	1	45, X
	4	45, X[43]/46
	1	46, t(1;2)(q25;q35)
	3	46, XN, inv(19)(p12q12)
	3	46, XN, t(2;15)(q33;q26)
	4	47, XN, +21
	3	47, XXX,
	2	47, XX
	2	47, +mar
18- 三体高风险	3	47, XN, +18
	2	46, XY, inv(9)(p13q12)
总计	28	

表 4 血清学筛查联合 USM 与染色体异常情况

筛查指标	例数	染色体核型
NT 增厚 +21 三体高风险	1	45, X
NT 增厚 +21 三体高风险	2	45, X[43]/46
NF 增厚 +21 三体高风险	2	46, t(1;2)(q25;q35)
NF 增厚 +21 三体高风险	3	46, XN, inv(19)(p12q12)
NF、NT 增厚 +21 三体高风险	4	46, XN, t(2;15)(q33;q26)
NF 增厚 +21 三体高风险	3	47, XN, +21
NT 增厚 +21 三体高风险	3	47, XN, +21
NF、NT 增厚 +21 三体高风险	4	47, XXX,
NF、NT 增厚 +21 三体高风险	4	47, XX
NT 增厚 +18- 三体高风险	3	47, +mar
NT 增厚 +18- 三体高风险	3	47, XN, +18
NF 增厚 +18- 三体高风险	2	46, XY, inv(9)(p13q12)
NT 增厚 +21 三体高风险	6	无异常
NT 增厚 +18- 三体高风险	3	无异常
总计	43	

表 5 各组筛查指标分析

指标		染色体结果 / 例		敏感性 /%	特异性 /%	阳性预测值 /%	阴性预测值 /%
		异常	正常				
血清学筛查	阳性	28	213	80.0	91.0	11.6	99.7
	阴性	7	2154				
USM	阳性	20	99	57.1	95.8	16.8	99.3
	阴性	15	2268				
USM+ 血清学筛查	阳性	34	9	97.1	99.6	79.0	99.9
	阴性	1	2358				

3 讨论

目前,对于染色体异常诊断的金标准仍是采用

羊水穿刺后细胞检测,而该方法虽具有高灵敏性及高特异性的优点,但因其对孕妇产生的创伤及羊水

穿刺过程中可能对胎儿产生的影响而受到孕妇的排斥^[6]。而无创性的 DNA 虽具有较高的特异性及敏感性,但因其价格昂贵,未能在我国大规模普及应用^[7]。因此,具有无创、方便和价格便宜等优点的超声诊断技术则受到国内医患的普遍欢迎。研究证实,像 NT、NF 等超声软指标阳性在一定程度可提示胎儿存在高风险的染色体异常情况。如 BROMLEY^[8]发现,21-三体综合征与 NT 增厚具有一定联系。且当 NT 增厚超过正常值 95%以上时,胎儿出现 21-三体综合征的概率接近 80%。此外,HAYAT ROSHANAI 等^[9]人对 3 241 例孕妇研究发现,在 21-三体综合征中约 48%孕妇可出现 NF 增厚,而正常胎儿中约 0.1%可出现 NF 增厚。本研究中共 119 例孕妇存在至少 NT、NF 之一为高风险,经染色体检查,其中 NT 阳性符合率 22.1%(15/68),NF 阳性符合率 15.6%(12/77),略高于以往报道的阳性符合率^[10]。笔者猜测造成偏高的原因之一是本研究纳入高风险患者行羊水穿刺,而大部分文献则仅少部分患者做进一步羊水穿刺确认。

但是,从本文的结果可知,单纯以 USM 阳性指标来判断胎儿是否存在染色体异常具有一定局限性,而这正是 USM 本身特性所决定,由于 USM 中大多指标可能是胎儿成长周期中微小或一过性非结构变化,其本身或许并无意义,从而导致该指标敏感性偏低^[11]。因而,本文进一步对 2 402 例孕妇血清中 AFP 及 β -HCG 进行筛查。结果显示,其中仅 28 例(11.6%)孕妇确有胎儿染色体异常现象,其阳性预测值偏低。与此同时,笔者发现 USM 高风险在血清学高风险中检出率 17.8%(43/241),推测两组筛查方法间存在互补关系。

将两者联合分析,43 例阳性者中,共 34 例与染色体异常相符合,其敏感性及特异性高于单一指标的敏感性及特异性有差异。正如 CUCKLE^[12]及 KAGAN 等^[13]人研究表明,当采用 USM 指标中 NT 指标并结合血清学筛查指标,可有效提高胎儿染色体异常的诊断确诊率。可见在染色体异常筛查中,多指标协同筛查具有更高的诊断意义。

综上所述,推广超声软指标 NT、NF 筛查并结合母体 AFP 及 β -HCG 有助于提高产前筛查及产前诊断的诊断敏感性及特异性。但鉴于本研究中样本

数较少,尤其是 SUM 阳性及 SUM+ 血清筛查阳性且进行穿刺诊断孕妇较少,因而为获得更为可信结论,还需增大样本及增加双盲实验。

参 考 文 献:

- [1] 杨旻,汪吉梅,钱蓓倩,等. 73 498 例新生儿出生缺陷监测分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6): 553-557.
- [2] 刘焕玲,朱姝,胡云英,等. 新生儿出生缺陷 24 120 例监测数据评价孕中期血清学产前筛查质量[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 437-440.
- [3] LAU T K, CHEUNG S W, LO P S S, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2014, 43(3): 254-264.
- [4] 朱继红. 产前超声软指标检查与母体血清学联合检测筛查胎儿染色体异常[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(1): 38-41.
- [5] NORTON M E, JELLIFFE-PAWLOWSKI L L, CURRIER R J. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing[J]. Obstetrics & Gynecology, 2014, 124(5): 979-986.
- [6] 张晓红. 早孕期产前筛查 - 未来的前景并不遥远[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(3): 193-195.
- [7] 季修庆,蒋涛,林颖,等. 无创产前检测在高龄孕妇产前筛查唐氏综合征中的应用[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(5): 325-327.
- [8] BROMLEY B, SHIPP T D, LYONS J, et al. What is the importance of second-trimester "Soft markers" for trisomy 21 after an 11-to 14-week aneuploidy screening scan[J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2014, 33(10): 1747-1752.
- [9] HAYAT R A, INGOLDSTAD C, LINDGREN P. Fetal ultrasound examination and assessment of genetic soft markers in sweden: are ethical principles respected[J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2015, 94(2): 141-147.
- [10] 张萍,汪吉梅,孟永勤. 孕中期血清及超声筛查唐氏综合征临床意义[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(5): 434-437.
- [11] 吴桂花,蔡海云,刘亚军,等. 孕 15-20(+6)周产前超声筛查联合孕妇血清学筛查提高胎儿染色体异常检出率的临床研究[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2014, 11(10): 44-47.
- [12] CUCKLE H, MAYMON R. Development of prenatal screening-a historical overview[J]. Seminars in perinatology, 2016, 40(1): 12-22.
- [13] KAGAN K O, WRIGHT D, NICOLAIDES K H. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015, 45(1): 42-47.