

◆ 妇产科影像学

Quantized ultrasonic makers of first trimester in prediction of chromosomal abnormalities in fetus

HU Wenjie, WU Qingqing*, WANG Li, YAO Ling, MA Yuqing, LI Xiaofei,
YUE Song, WANG Jingjing, ZHANG Tiejuan, HAN Jijing,
LIANG Na, LI Jinghua, ZHANG Lina, ZHANG Juan,
SUN Fuli, PEI Yan, ZHANG Puqing

(Department of Ultrasound, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100026, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effective ultrasonic index in the first trimester to screen chromosomal abnormalities. **Methods** Totally 470 pregnant women in the first trimester were collected, all of them were underwent early ultrasound screening and invasive chromosome examination. The ultrasound images were readed to analyze the relevance and estimate the value between the ultrasound makers and fetal chromosomal abnormalities. **Results** In all of the 470 pregnant women, 184 cases were with abnormal chromosome (abnormal group) and 286 cases were normal (normal group). In abnormal group, 63 cases were Trisomy 21, 32 cases were Trisomy 18, 4 cases were Trisomy 13, 46 cases were chromosome deformity, 17 cases were Turner syndrome, 19 cases were other sex chromosome abnormalities, 2 cases were other autosomal aneuploidy abnormality, and 1 case were other chromosome abnormality. The number of nuchal translucency (NT) thickening were 93, fetal edema were 28, fetal cervical lymph cyst were 24, the crown-rump length (GRL) decrease were 5, abnormal cardiac structural were 3, acromphalus were 6. In normal group, the cases of NT thickening were 14, the GRL decrease were 2. *Logistic* regression analysis found that NT thickening was associated with various types of chromosomal abnormalities in the first trimester. The fetal edema ($\chi^2 = 46.28$, $P < 0.05$) and fetal cervical lymph cyst ($\chi^2 = 39.31$, $P < 0.05$) had statistical differences between the abnormal group and normal groups. **Conclusion** The ultrasound makers has important guiding significance to predict chromosomal abnormalities. The NT thickening, fetal edema and fetal cervical lymph cyst in the first trimester are the most effective predictors.

[Key words] Ultrasonography, prenatal; First trimester; Ultrasound marker; Chromosome; Relevance

DOI:10.13929/j.1003-3289.201608045

孕早期超声标记预测胎儿染色体异常

胡文婕, 吴青青*, 王 莉, 姚 苓, 马玉庆, 李晓菲, 岳 嵩,
王晶晶, 张铁娟, 韩吉晶, 梁 娜, 李菁华, 张丽娜,
张 娟, 孙夫丽, 裴 燕, 张普庆

(首都医科大学附属北京妇产医院超声医学科, 北京 100026)

[摘要] **目的** 探讨孕早期用以筛查染色体异常的有效超声标记指标。 **方法** 选择接受孕早期(11~13⁺₆周)产前超

[基金项目] 北京市医院管理局“登峰”计划专项经费资助(DFL20151302)、首都临床特色应用研究专项项目(Z141107002514006)、北京市自然科学基金资助项目(7164259)、北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(XMLX201310)、北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(XMLX201604)。

[第一作者] 胡文婕(1991—), 女, 湖北襄阳人, 在读硕士。研究方向: 妇产科超声。E-mail: huwenjie1991@126.com

[通信作者] 吴青青, 首都医科大学附属北京妇产医院超声医学科, 100026。E-mail: wuqq2007@163.com

[收稿日期] 2016-08-10 **[修回日期]** 2016-12-11

声检查及产前诊断咨询并进行了有创性染色体检查的 470 例孕妇入组,调阅超声图像,分析孕早期超声标记与染色体异常的关联性,评估孕早期不同超声标记指标预测胎儿染色体异常的价值。**结果** 470 例中,染色体异常 184 例(阳性组),染色体正常 286 例(阴性组)。阳性组中,21-三体 63 例,18-三体 32 例,13-三体 4 例,染色体结构异常 46 例,Turner 综合征 17 例,其他性染色体异常 19 例,常染色体及其他非整倍体染色体异常 2 例,其他染色体异常 1 例;超声表现:颈项透明层(NT)增厚 93 例,胎儿水肿 28 例,颈部淋巴囊肿 24 例,头臀长(GRL)减小 5 例,心脏结构异常 3 例,脐膨出 6 例等。阴性组超声表现:NT 增厚 14 例,CRL 减小 2 例。*Logistic* 回归分析发现,孕早期 NT 增厚与各类染色体异常相关。染色体阳性组与阴性组比较,胎儿水肿($\chi^2=46.28, P<0.05$)、胎儿颈部淋巴囊肿($\chi^2=39.31, P<0.05$)检出率差异有统计学意义。**结论** 孕早期超声标记对预测染色体异常具有重要指导意义,其中 NT 增厚、胎儿水肿及胎儿颈部淋巴囊肿为有效的预测指标。

【关键词】 超声检查,产前;早孕期;超声标记;染色体;相关性

【中图分类号】 R445.1; R714.15 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2017)02-0255-05

我国出生缺陷率居高不下,目前产前超声筛查仍是发现胎儿异常的主要手段。国际妇产超声学会(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG)提出孕早期筛查是产前超声研究的重要方向,可及早发现胎儿染色体异常相关软标记,尽早采取措施。本研究通过对孕早期超声标记与染色体异常的相关性进行探讨,评估孕早期超声筛查指标对染色体异常风险评估的有效性,以期尽早发现染色体异常高风险及畸形胎儿,进行遗传学诊断及临床决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在我院(首都医科大学附属北京妇产医院)早期已建立的孕早、中期超声声像存储数据库(10 万例)中检索 2009 年 1 月—2014 年 9 月期间进行孕早期(11~13⁺6 周)产前超声筛查及产前诊断,并进行染色体检查的孕妇为研究对象,共纳入 470 例,年龄 20~45 岁,平均(34.4±4.7)岁。根据其染色体检查结果分为阳性组和阴性组。

1.2 仪器与方法 采用 GE Voluson 730、Voluson E8 型等彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 3.0~6.0 MHz。

筛选病例标准:由具有资质的产前超声筛查或诊断人员操作的超声检查病例;所有病例均进行有创性产前诊断获得染色体结果;超声及产前诊断资料完整。

孕早期胎儿超声留存切面:纵切胎儿正中矢状切面测量头臀长(crown-rump length, CRL)、颈项透明层(nuchal translucency, NT)厚度、鼻骨长度;横切面显示脉络丛、头围、四肢、四腔心、腹围、脐带入口、膀胱等。

超声标记:参考 ISUOG、英国胎儿医学基金会及北京市产前孕早期超声筛查标准,纳入孕早期超声标记包括脉络丛囊肿、鼻骨发育不全、NT 增厚、心室点状强回声、单脐动脉、肾盂扩张、巨膀胱、CRL 小于相应孕周正常值及结构畸形(如脐膨出、胎儿水肿、颈部

淋巴囊肿、心脏结构异常等),见图 1~3。

超声初筛方法:采用双人双盲阅读超声图像,记录出现的超声标记,并将再次读图后的结果与产前超声诊断报告结果对比,二者不一致的病例由具有产前诊断资格的高年资医生判断。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,采用 *Logistic* 回归分层建立公式,应用 χ^2 检验比较染色体阳性组和阴性组中发生率较高的部分标记的出现率, $P<0.05$ 为差异有统计学意义(P 均 >0.05)。

2 结果

470 例中,染色体异常 184 例(阳性组),染色体正常 286 例(阴性组)。阳性组中各种染色体异常发生率为:21-三体 34.24%(63/184),18-三体 17.39%(32/184),13-三体 2.17%(4/184),常染色体其他非整倍体染色体异常 1.09%(2/184),Turner 综合征 9.24%(17/184),其他性染色体异常 10.33%(19/184),染色体结构异常(指染色体或染色单体经过断裂-重置或互换机理,形成的染色体畸变及染色单体畸变)25.00%(46/184),其他染色体异常 0.54%(1/184)。

染色体异常阳性组中超声标记检出率为:NT 增厚 50.50%(93/184),胎儿水肿 15.20%(28/184),颈部淋巴囊肿 13.00%(24/184),脐膨出 3.30%(6/184),CRL 减小 2.70%(5/184),心脏结构异常 1.60%(3/184)。常见的染色体异常中,超声标记检出情况见表 1。

通过 *Logistic* 回归分析上述 NT 增厚、胎儿水肿等超声标记,仅 NT 增厚一项与染色体异常有统计学意义。其与各类染色体异常的优势比(odds ratio, OR)见表 2。

染色体阳性组与阴性组比较,胎儿 NT 值增厚($\chi^2=132.69, P<0.05$)、脐膨出($\chi^2=9.45, P<0.05$)、胎儿水肿($\chi^2=46.28, P<0.05$)、胎儿颈部淋

巴囊肿 ($\chi^2=39.31, P<0.05$) 检出率差异均有统计学意义;而胎儿心脏结构异常、CRL 减小检出率差异均无统计学意义。

应用 $NT>2.5\text{ mm}$ 预测染色体异常的敏感度、特异度、阳性及阴性预测值、比值比分别为 $50.54\%(93/184)$ 、 $95.10\%(272/286)$ 、 $86.92\%(93/107)$ 、 $74.93\%(272/363)$ 、 24.43 ;应用 $NT>2.5\text{ mm}$ 预测常见非整倍体染色体异常(包括 21-三体、18-三体、13-三体及 Turner 综合征),其敏感度、特异度、阳性及阴性预测值、比值比分别为 $61.90\%(78/126)$ 、 $95.10\%(272/286)$ 、 $84.78\%(78/92)$ 、 $87.74\%(272/310)$ 、 39.88 ;而应用 $NT>2.5\text{ mm}$ 预测三体综合征(包括 21-三体、18-三体及 13-三体)的敏感度、特异度、阳性及阴性预测值、比值比分别为 $67.68\%(67/99)$ 、 $95.10\%(272/286)$ 、 $82.72\%(67/81)$ 、 $89.47\%(272/304)$ 、 40.68 。

表 1 常见染色体异常中超声标记检出情况(例)

类别	NT 增厚	颈部淋巴囊肿	胎儿水肿	CRL 减小	心脏异常	脐膨出
21-三体	43	4	8	1	1	0
18-三体	22	8	9	3	0	4
13-三体	2	0	1	0	0	0
Turner 综合征	11	10	7	0	2	2

表 2 NT 增厚与染色体异常的 Logistic 回归分析结果

类别	OR	OR 的 95%CI	
		下限	上限
所有染色体异常	19.86	10.79	36.54
非整倍体染色体异常	34.89	18.39	66.22
性染色体异常	19.43	8.34	45.27
常见三体综合征	42.62	21.49	84.53
常见非整倍体染色体异常	41.48	21.35	80.59
21-三体	44.99	21.04	96.23
18-三体	42.74	17.03	107.31

3 讨论

目前产前超声检查已成为孕期必不可少的组成部分,对筛查胎儿结构及预测染色体等具有重要意义。产前超声筛查异常主要包括胎儿结构异常和超声标记两类。据研究^[1-3]报道,超声标记与染色体异常存在一定相关性,可作为预测染色体异常风险的方法。ISUOG 规范的孕早期胎儿超声扫查指南中也提出,超声标记的检测如 NT 的测量是筛查胎儿染色体异常的重要部分^[4-8]。

本研究发现胎儿水肿及胎儿颈部淋巴囊肿在染色体阳性和阴性组中有显著性差异,而心脏结构异常及 CRL 减小均无显著性差异。胎儿颈部淋巴囊肿及胎儿水肿是染色体异常的重要风险标记,孕早期两者与



图 1 巨膀胱声像图 图 2 全前脑声像图 图 3 单脐动脉声像图



图 4 NT 增厚声像图 图 5 全身水肿合并 NT 增厚声像图 图 6 胎儿颈部淋巴囊肿合并 NT 增厚声像图

NT 增厚目前尚无明确界定。Scholl 等^[5]提出胎儿颈部淋巴囊肿合并染色体异常的发生率约为 54.90%，与赵淳等^[6]观点基本相符；Jenewein 等^[7]表示胎儿水肿与胎儿 NT 增厚密切相关，且胎儿水肿组非整倍体异常的发生率(61.00%)远大于非水肿组(10.20%)，从而提出胎儿水肿对胎儿非整倍体异常具有很高的预测价值。另外，Gezer 等^[8]得出胎儿 NT 增厚、颈部淋巴囊肿及胎儿水肿合并染色体异常的发生率分别为 30.40%、36.80%、34.10%，而胎儿水肿与颈部淋巴囊肿同时存在时染色体异常发生率约为 60.00%。本研究中，胎儿颈部淋巴囊肿 24 例，胎儿水肿 28 例，均合并染色体异常。Logistic 回归分析结果两者未能纳入预测表格，但进一步分析得出两者在染色体阳性组与阴性组间差异均有统计学意义，这可能与样本量有限、早期两者与 NT 增厚界定不明确等有关。两者染色体异常率均为 100%，大部分同时合并 NT 增厚(图 4~6)。故高度提示，孕早期颈部淋巴囊肿/胎儿水肿常可能合并 NT 增厚和/或染色体异常。因此常规筛查中除测量 NT，还应加强对胎儿颈部淋巴囊肿及胎儿水肿的识别，当发现异常时，应全面筛查是否合并其他超声指标或结构畸形，指导临床决策。

我院曾通过大样本量回顾性分析^[9]提出，胎儿心脏结构异常与染色体异常相关，与 Westin 等^[10]观点一致。本研究中，孕早期胎儿心脏结构异常共检出 3 例，均合并染色体异常，提示当孕早期超声筛查发现心脏结构异常时，应高度警惕，并注意联合血清学等其他检查结果，及早指导临床进行染色体相关检查。但本研究统计结果显示心脏结构异常在染色体阳性组与阴性组间的差异无统计学意义，其与染色体异常无明显相关性。这可能与孕早期心脏结构尚未发育完善，胎儿筛查心脏识别困难、易漏诊，及样本量较少等有关，与耿秋莹等^[11]的研究结果相符一致。

本研究中，胎儿 CRL 减小共 7 例，5 例合并染色体异常(5/7, 71.40%)，其中 18-三体 3 例，21-三体 1 例，重复片段 1 例。有研究^[12]提出，染色体数目异常的胎儿的生长发育特点多与异常的染色体号数有关，该结论可能对预测 18-三体有一定临床意义，而对 13-三体和 21-三体无明显价值。结合本研究结果，CRL 减小可能与染色体异常，尤其是 18-三体有一定关联，具体是否关联、关联因素及相关性等还有待大样本多中心的进一步探究。

部分学者^[13-15]认为心室点状强回声与染色体异常有关，尤其是三倍体异常。Bradley 等^[16-17]则提出

二者无明显相关性，不能作为侵入性检查的因素。另有研究^[4]认为，心室点状强回声对染色体异常的阳性预测值较小，不应作为染色体核型分析的独立指标，与本研究结论基本一致。

综上所述，孕早期筛查项目主要为 NT 的标准测量，其是孕早期预测染色体异常最灵敏的超声标记。一旦发现异常，应进行产前诊断咨询。而发现胎儿颈部淋巴囊肿、水肿、心脏结构异常等标记时，也应高度警惕，结合血清学检查、超声复查等进一步评估，指导临床是否进行进一步的有创检查。但若仅表现为心室点状强回声、单脐动脉、肾盂扩张等，可结合孕妇高危因素、血清学检查等综合判断，避免盲目的有创性染色体检查或引产。

目前我国孕早期的超声筛查仍未普遍开展，超声筛查技术、指标及产前咨询等均有待提高与改善。未来对大样本规范化、多标记、多中心的进一步探讨，将会为孕妇提供预测染色体异常的个体化风险评估。

[参考文献]

- [1] 郑静, 焦阳, 王慧芳, 等. 11~13⁺孕周超声筛查胎儿肢体畸形. 中国医学影像技术, 2014, 30(8):1230-1233.
- [2] 谢亦农, 李志华, 梁伟翔. 超声诊断孕早期胎儿颈部水囊状淋巴管瘤. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9(6):474-476.
- [3] 苗明珠, 孙丽洲, 姜海风, 等. 胎儿超声软标记在染色体异常产前筛查中的临床意义及预后分析. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(5):42-45.
- [4] 田源, 吴青青, 王莉. ISUOG 早孕期胎儿超声扫查应用指南解读. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(4):15-17.
- [5] Scholl J, Durfee SM, Russell MA, et al. First-trimester cystic hygroma: Relationship of nuchal translucency thickness and outcomes. Obstet Gynecol, 2012, 120(3):551-559.
- [6] 赵淳, 邓学东. 染色体异常胎儿超声指标分析. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(1):58-63.
- [7] Jenewein N, Christ J, Günther D, et al. Skin edema in first trimester fetuses. Ultraschall Med, 2013, 34(5):441-445.
- [8] Gezer C, Ekin A, Gezer NS, et al. Prenatal karyotype results of fetuses with nuchal edema, cystic hygroma, and non-immune hydrops. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(5):586-589.
- [9] 杨文娟, 吴青青, 姚菱, 等. 产前超声筛查胎儿心脏异常表现与染色体异常的相关性研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(4):765-771.
- [10] Westin M, Sultvedt S, Bergman G, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36299 fetuses. BJOG, 2006, 113(6):675-682.

- [11] 耿秋莹,孔凡斌,严英榴,等.孕早期经腹部超声筛查胎儿先天性心脏病.中国医学影像技术,2013,29(8):1344-1347.
- [12] 秦平,吴青青,马小卿.超声对染色体异常胎儿的产前诊断.中国超声诊断杂志,2001,2(9):45-48.
- [13] Goncalves TR, Zamith MM, Murta CG, et al. Chromosomal and cardiac anomalies in fetuses with intracardiac echogenic foci. Int J Gynecol Obstet, 2006,95(2):132-137.
- [14] Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome—A meta-analysis. JAMA, 2001,285(8):1044-1055.
- [15] Bromley B, Lieberman E, Laboda L, et al. Echogenic intracardiac focus: A sonographic sign for fetal Down syndrome. Obstet Gynecol, 1995,86(6):998-1001.
- [16] Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD, et al. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. Am J Obstet Gynecol, 2005,192(6):2021-2026.
- [17] Ouzounian JG, Ludington C, Chan S. Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: Is genetic amniocentesis indicated? Am J Obstet Gynecol, 2007,196(6):595. e1-3; discussion 595. e3.

《中枢神经系统肿瘤磁共振分类诊断》已出版

《中枢神经系统肿瘤磁共振分类诊断》于 2014 年 4 月由人民卫生出版社正式出版发行。本书由安徽医科大学第一附属医院院长,安徽医科大学第四附属医院院长,安徽医科大学第一临床学院院长、影像系主任余永强主编,中华医学会放射学分会主任委员冯晓源、中华医学会放射学分会磁共振组组长卢光明写序。

全书共分为 12 章,按照 WHO 第 4 版中枢神经系统肿瘤的分类顺序撰写。内容力求图文并茂,对常见病、多发病的影像学诊断进行总结、分析、比较、归纳,对少见、罕见病的 MRI 诊断,通过复习相关文献,描述影像学表现。本书适合 MRI 诊断专业医师、影像研究生及神经外科医师阅读,对临床其他专业医师及部分影像学本科专业学生,也有助于开阔视野。

本书定价 85 元,全国各大书店有售,欢迎订阅。

