DOI:10.16016/j.1000-5404.201601093

胎儿超声及染色体产前诊断对唐氏综合征产前筛查为临界风险的临床价值

黎冬梅,朱宝生,苏 洁,章锦曼,银益飞,陈 姝 (650032 昆明,云南省第一人民医院云南省遗传诊断中心,云南省产前诊断中心)

[摘要] **目的** 探讨中孕期唐氏综合征筛查为临界风险的胎儿超声及染色体检查的临床意义。**方法** 回顾性分析中孕期唐氏综合征产前筛查临界风险的2 281例胎儿超声检查结果,以低风险2 500例为对照,比较两组单发软指标、多发软指标、单发畸形、多发畸形等异常检出率。并分析其中1 332例知情选择羊膜腔穿刺术者胎儿染色体产前诊断结果。**结果** ①临界风险组胎儿超声检查检出单发软指标异常696例(30.51%)、多发软指标异常118例(5.17%)、单发畸形18例(0.79%)、多发畸形7例(0.31%)。低风险组检出单发软指标异常308例(12.32%)、多发软指标异常82例(3.28%)、单发畸形5例(0.20%)、多发畸形1例(0.04%)。临界风险组各项异常检出率明显高于低风险组($P<0.05$,$P<0.01$)。②选择羊膜腔穿刺术胎儿染色体产前诊断1 332例临界风险组中,合并单发软指标异常135例,多发软指标异常83例,单发畸形11例,多发畸形5例者胎儿染色体检查结果均正常。③1 332例临界风险组中检出常染色体结构异常10例,性染色体结构异常1例。异常检出率0.08%。其中,染色体平衡易位7例,臂间倒位3例,等臂染色体1例。9例系母系或父系来源,2例为新发突变。11例染色体结构异常的胎儿超声检查均无明显异常发现。**结论** 胎儿超声检查能为唐氏综合征临界风险孕妇的遗传咨询提供有价值的信息;唐氏综合征临界风险亦提示胎儿染色体结构异常风险增加。

[关键词] 唐氏综合征;产前诊断,超声;羊膜腔穿刺术;染色体畸变
[中图法分类号] R596.1; R714.15; R714.55 [文献标志码] A

Clinical value of fetal ultrasonography and prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities for critical-risk pregnancies of Down syndrome

Li Dongmei, Zhu Baosheng, Su Jie, Zhang Jinman, Yin Yifei, Chen Shu (Yunnan Provincial Genetic Diagnosis Center, Yunnan Provincial Prenatal Diagnosis Center, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan Province, 650032, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical significances of fetal ultrasound examination and prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormality for critical-risk pregnancies of Down syndrome (DS) in second trimester. **Methods** A retrospectively study was carried out on 2 281 pregnancies with critical-risk DS and on 2 500 low-risk cases admitted in our center from January 1, 2012 to March 15, 2016. Fetal ultrasonography was performed on all the 4 781 cases for the detection rates of single ultrasonographic soft markers, multiple ultrasonographic soft markers, single malformations, multiple malformations and other abnormalities. The results were compared between the 2 groups. Among those with critical-risk DS, 1 332 cases who were aware of the situation accepted choose amniocentesis for prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. **Results** ① Fetal ultrasound examination detected 696 cases (30.51%) of single ultrasonographic soft markers, 118 cases (5.17%) of multiple ultrasonographic soft markers, 18 cases (0.79%) of single malformation, and 7 cases (0.31%) multiple malformations in the critical-risk group. But for the low-risk group, the above indicators were 308 cases (12.32%), 82 cases (3.28%), 5 cases (0.20%), and 1 case (0.04%). The abnormal detection rates were significantly higher in the former than

[通信作者] 朱宝生,E-mail:bszhu@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160516.1350.003.html(2016-05-16)

the latter group ($P<0.05$). ②Amniocentesis indicated that among the 1 332 cases from critical-risk group, there were 135 cases complicated with single ultrasonographic soft markers, 83 cases with multiple ultrasonographic soft markers, and 11 cases with single malformation. The 5 cases of multiple malformations had normal fetal chromosomal results. ③The abnormal rate of chromosome was 0.08% (11 cases), including 10 cases of autosomal and 1 of sex chromosomealstructural abnormalities. Among them, 7 cases were chromosome balanced translocation, 3 cases inversion, and 1 case arm chromosome. Nine cases of maternal or paternal origins, and 2 cases of de novo mutations. **Conclusion** Fetal ultrasound examination can provide valuable information of genetic counseling for critical-risk DS pregnancies. Critical-risk DS also indicates increased risk of fetal chromosomal structure abnormalities.

[**Key words**] Down syndrome; ultrasonography, prenatal; amniocentesis; chromosome aberrations

Corresponding author: Zhu Baosheng, E-mail: bszhu@aliyun.com

产前筛查和产前诊断是出生缺陷二级预防的主要措施,唐氏综合征(Down syndrome,DS)产前筛查是国家出生缺陷干预工程二级预防的重要内容之一。中孕期血清学产前筛查(以下简称产筛)是临床广泛应用筛查DS胎儿的主要方法,在风险切割值为1∶270检出的DS高风险孕妇,常规建议介入性穿刺取胎儿细胞进行染色体产前诊断,而对于风险值小于1∶1 000的低风险孕妇,可以免予产前诊断。然而对于产筛风险介于1/270~1/1 000临界风险值的处理,目前国内外研究较少,因此,对此类孕妇的遗传咨询尚缺乏充足的依据[1-2]。本研究通过回顾性分析DS产筛提示临界风险的胎儿超声检查结果及其中部分胎儿染色体产前诊断的结果,探讨DS临界风险胎儿超声及染色体产前诊断的临床价值,为DS临界风险孕妇遗传咨询策略提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2012年1月1日至2016年3月15日在我院进行中孕期血清学产前筛查孕妇。按DS筛查结果分为DS低风险组(对照组)2 500例、DS临界高风险组(观察组)2 281例。不同组年龄分布经统计学检验差异无统计学意义($P>0.05$)。孕妇年龄16~34岁(28.0±3.6)岁(不包括预产期年龄≥35岁者)。孕周16~18^{+6}周。研究对象均为单胎、自然妊娠;无孕早期激素"保胎治疗"者,均自愿按我科要求进行胎儿超声检查。所有研究对象进行血清学产前筛查前经过超声孕周核对。

1.2 仪器与方法

1.2.1 中孕期血清学产前筛查 产前筛查采用时间分辨荧光免疫分析法,仪器为美国Perkin-Elmer公司VICTOR2-1420型多标记时间分辨荧光读数仪。用中位数法统计本地区孕妇各孕周各血清标记物正常中位数参考值。采用血清4联指标筛查:母体血清标记物包括Free-βHCG、AFP、INH-A、uE3。根据各血清标记物的中位数倍数(MoM)结合孕妇年龄、孕周、体质量、糖尿病、吸烟史等因素,运用LifeCycle3.0筛查软件计算风险值。DS高风险切割值1/270为切割值,≥1/270为高风险;我中心血清学产前筛查DS临界风险设为1/271~1/1 000。

1.2.2 超声检查 超声检查使用美国GE-E8型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率均为3.5 MHz,选择仪器预设的胎儿检查条件。超声检查由取得卫生部胎儿超声产前诊断资质医师进行检查。检查内容主要参照卫生部《产科超声检查技术指南》Ⅲ级胎儿产前超声内容、项目进行。每例孕妇均常规检查测量胎儿头颅:大脑、脑中线、双顶径、侧脑室、丘脑、小脑、透明隔腔、第三脑室、小脑、后颅窝池。颜面部:眼、鼻骨、上唇皮肤;心脏:四腔心切面、左室流出道、右室流出道、三血管气管切面、房室间隔、房室瓣、大血管、胎心率。脊柱:颈、胸、腰、骶段脊柱椎体排列形态是否正常,脊柱弯曲度是否正常,脊椎骨是否平行排列,有无椎体连续性中断。肢体:股骨、肱骨长度、尺骨、桡骨、胫骨、腓骨完整性、是否短肢、缺肢等。腹部脏器:腹壁完整性、肝、胃、双肾、膀胱,脐血管。胎儿附属结构:胎盘位置、厚度,脐带入口、脐动脉血流等结构进行细致的形态学观察。按不同的内容采集不同的图片贮存于超声工作站。

胎儿畸形超声诊断、软指标定义参照文献[3]。为避免重复计算,单发软指标异常指检出一个软指标,多发软指标异常指检出两个或两个以上软指标。单一畸形指累及某一系统某一畸形,多发畸形指累及两个或两个以上系统的两个或两个以上畸形。单发或多发畸形合并单个或多个软指标异常,按单发或多发畸形计算。

遇有扫查切面不理想或因胎位等因素造成解剖图像不满意时,嘱孕妇活动半小时后或改天复查到图像满意为止。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件统计,计数资料行χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

表1 DS临界风险超声检查胎儿异常检出率[例(%)]

组别	例数	单发软指标异常	多发软指标异常	单发畸形	多发畸形	总计
观察组(DS临界风险)	2 281	696(30.51)	118(5.17)	18(0.79)	7(0.31)	839(36.78)
对照组(DS低风险)	2 500	308(12.32)	82(3.28)	5(0.20)	1(0.04)	396(15.84)
*P*值		<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

表2 2组DS临界风险超声检查软指标异常(前5位)分布情况(例)

组别	例数	左心室强光点	双侧肾盂分离	长骨短	脉络膜囊肿	侧脑室高限	总计
观察组(DS临界风险)	2 281	198	162	77	76	52	565
对照组(DS低风险)	2 500	70	42	0	13	27	152

2 结果

2.1 DS临界风险胎儿超声检查结果

DS临界风险组胎儿异常检出率均高于低风险组,差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$,表1~3)。

表3 2组超声检查胎儿畸形结果(前5位)分布情况(例)

组别	例数	心脏畸形	肢体畸形	肾积水	唇裂	胎儿水肿	总计
观察组(DS临界风险)	2 281	5	5	4	2	2	18
对照组(DS低风险)	2 500	1	1	0	3	1	6

2.2 胎儿染色体产前诊断结果

DS临界高风险组1 332例(58.40%)经遗传咨询知情选择羊膜腔穿刺术(简称羊穿)进行胎儿染色体产前诊断,其中合并单发软指标135例,多发软指标83例,单发畸形11例,多发畸形5例。检出染色体结构异常11例,异常检出率0.08%,染色体平衡易位7例,臂间倒位3例,等臂染色体1例。其中9例系母系或父系来源,2例为新发突变,胎儿超声检查均无明显异常发现。而单发畸形及多发畸形胎儿染色体检查结果正常(表4)。

表4 DS临界风险产前诊断胎儿染色体异常核型

病例编号	年龄(岁)	风险值	胎儿染色体核型
1	28	1/350	46,XY,inv(9)pat
2	32	1/278	46,XX,t(3;13)(p13;q21)mat
3	23	1/452	45,XX,der(13;14)mat
4	34	1/480	45,XX,der(13;14)(q10;q10) de novo
5	26	1/354	46,X,inv(Y)(p11q12)pat
6	32	1/510	46,XX,inv(11)(p15q13)pat
7	34	1/456	46,XX,t(11;21)(p11;p13)mat
8	28	1/290	46,XX,t(5;7)(p13;p13)pat
9	30	1/410	46,XX,t(8;18)(q22;q21)pat
10	25	1/310	45,XY,der(15;22)(q10;q10)mat
11	31	1/300	46,X,der(X)i(X)(p10)de novo

3 讨论

胎儿超声检查是出生缺陷监测首选的影像学诊断方法,具有操作方便、安全无创的特点,能对胎儿的脏器及胎儿附属物进行形态学检查,是妊娠过程中最早能发现和诊断胎儿畸形的手段。胎儿是否有结构畸形和软指标异常是超声检查的主要内容。胎儿先天畸形是由于遗传和/或环境因素引起胚胎发育过程紊乱,是胎儿出生前或出生时表现出组织结构或解剖学异常[4]。而中孕期胎儿大小、羊水量适中,肢体活动范围大,胎儿解剖结构图像清晰,可以多切面、多方位对胎儿进行系统检查,较适合作为胎儿畸形筛查[5]。目前研究多关注产筛DS为高风险的胎儿超声检查[6],而对于产筛结果为DS临界风险的胎儿超声检查结果则鲜有研究。本研究结果显示,产筛提示DS临界风险者,胎儿多发畸形检出率为0.31%,单发畸形检出率为0.79%,明显高于低风险组。检出的胎儿畸形前5位是心脏畸形、肢体畸形、肾积水、唇裂和胎儿水肿。其中,单发畸形中严重畸形11例、多发畸形5例遗传咨询,建议终止妊娠。本研究提示,孕中期DS临界风险孕妇应常规进行胎儿超声检查,尽早检出胎儿畸形,预防和降低严重出生缺陷。

超声检查发现的一些非特异性、短暂出现、本身不会造成胎儿发育异常一些微小结构异常,被称为胎儿染色体异常的超声软指标。常见的软指标如脉络膜囊肿、侧脑室增宽、颅后窝池增宽、颈项软组织增厚、心室强光点、鼻骨缺如或发育不良、肠管回声增强等。软指标异常虽然提示胎儿染色体非整倍体风险增高[7],但是,染色体正常的胎儿中也常出现软指标异常[8]。目前,软指标异常是否需要进一步进行侵入性检查以及哪个超声软指标更加有意义,仍然存在争议[9]。本研究发现:DS临界风险组合并单发或多发软指标异常者胎儿染色体产前诊断核型均正常,提示DS临界风险者合并超声软指标异常不应常规建议行介入性穿刺胎

儿染色体检查,应采取知情选择原则同时动态监测胎儿在宫内的发育及变化情况。

目前,因缺乏大量的相关研究,处于高风险与低风险之间的临界风险者如何开展合理的遗传咨询及是否需要常规进行介入性产前诊断尚无定论。临床工作中通常采用告知侵入性产前诊断意义及局限性知情选择的方法。本研究发现,经知情选择羊膜腔穿刺术胎儿染色体产前诊断的 1 332 例临界风险组中,检出胎儿染色体结构异常 11 例,异常检出率 0.08%,提示 DS 临界风险染色体结构异常风险增加。此结果与文献[10-11]检查结果一致。当然,是否 DS 临界风险与胎儿染色体结构异常相关还需大量前瞻性研究。本研究中我们进一步对 11 例胎儿染色体结构异常胎儿的亲代进行了染色体核型分析,明确其中 9 例胎儿异常核型的来源均遗传自亲代,2 例系新发突变。根据染色体平衡性结构异常遗传法则,胎儿的核型遗传自父母之一,通常为表型正常的携带者[12],所以 9 例亲代遗传胎儿建议保留[13-14]。而根据染色体平衡性结构异常非遗传性法则,新发突变虽然临床大多为表型正常的携带者,但不排除合并某些先天畸形的可能[15]。经遗传咨询,2 例新发突变知情选择终止妊娠。此外,本研究中染色体结构异常胎儿均无异常超声征象,考虑这与所发现的染色体异常多为平衡性结构异常有关。

本研究结果提示医师在遗传咨询时应告知孕妇 DS 筛查为临界风险时胎儿畸形风险增加,胎儿超声检查能为 DS 筛查为临界风险的孕妇遗传咨询提供有价值的信息;DS 筛查为临界风险时,胎儿染色体结构异常风险增加,遗传咨询时亦应告知孕妇介入性穿刺产前诊断的意义及其局限性,知情选择适合自己的诊疗方案。由于本研究的观察对象仅限于产筛人群,研究结果还需要增加 DS 临界风险人群例数和加强后期随访进一步验证。

参考文献:

[1] 边旭明, 戚庆炜. 染色体异常产前筛查和诊断工作任重而道远[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(12): 889-891.

[2] 游雪云, 刘艳秋, 吴敏. 唐氏综合征筛查临界风险的产前诊断结果分析及临床意义探讨[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(6): 694-696. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2014.06.016

[3] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 123-589.

[4] 孙树汉. 遗传与疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 380.

[5] 严英榴, 杨秀雄, 沈理. 产前超声诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 252-253.

[6] Shimada S, Yamada H, Hoshi N, *et al*. Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormalities[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2009, 49(2): 61-65. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2009.00224.x

[7] 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): 139-143.

[8] Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2014, 57(1): 159-181. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000012

[9] 顾蔚蓉, 李笑天, 严英榴, 等. 产前诊断中胎儿超声软指标阳性的临床处理与预后分析[J]. 复旦学报: 医学版, 2010, 37(2): 180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2010.02.011

[10] 余小燕, 陈剑虹, 林静吟, 等. 755 例唐氏筛查临界风险的分析与临床策略[J]. 中国医药指南, 2011, 9(21): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2011.21.031

[11] 王挺, 文萍, 李琼, 等. 产前血清学筛查 MoM 低值和临界风险在染色体异常诊断中的应用[J]. 江苏医药, 2013, 39(16): 1942-1944.

[12] 高雪峰. 胎儿染色体结构和数目异常的遗传咨询和处理决策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(8): 614-618.

[13] Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, *et al*. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling[J]. Saudi Med J, 2008, 29(7): 946-951.

[14] 李海军, 李志华, 陈敏, 等. 唐氏筛查高风险对胎儿其他染色体异常的预测意义[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(4): 470-472

[15] Chen C P Chern S R, Lee C C, *et al*. Prenatal diagnosis of de novo t(2;18;14)(q33.1;q12.2;q31.2), dup(5)(q34q34), del(7)(p21.1p21.1), and del(10)(q25.3q25.3) and a review of the prenatally ascertained de novo apparently balanced complex and multiple chromosomal rearrangements[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(2): 138-146.

(**收稿**:2016-01-17;**修回**:2016-03-27)

(编辑 吴培红)