

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.027

超声测量胎儿颈项透明层厚度与孕中期母体血清学检测筛查唐氏综合征

朱继红,陈英红,文珂,夏辉

(河南大学淮河医院超声科,河南开封 475000)

[摘要] **目的** 探讨孕早期测量颈项透明层(NT)厚度与孕中期母体血清甲胎蛋白(AFP)和游离 β 绒毛膜促性腺激素(free- β -HCG)检测在筛查唐氏综合征(DS)中的意义和作用。**方法** 对2010年6月至2014年3月来该院妇产保健门诊及住院的单胎孕妇共2 205例,于孕11~14周进行超声测定NT,NT \geq 3 mm为高危;孕15~21周进行母亲血清标志物AFP和free- β -HCG测定,利用DS产前筛查分析系统软件评估DS风险率,风险率大于或等于1/270为高危。对筛查出的NT和(或)DS高危孕妇进行遗传学咨询,在知情同意下进行羊膜腔穿刺羊水细胞染色体检查。对单项NT或血清学检查与二者联合筛查结果进行比较。**结果** 单项NT与单项血清学检测预测胎儿的特异度和假阴性率比较,差异无统计学意义($P=0.541$);而联合筛查组预测胎儿异常的特异度及假阴性率均增高,与单项NT检测结果比较,差异有统计学意义($P=0.04$)。**结论** NT、血清学检测两种方法不能互相取代,二者联合筛查可见增加阴性的排除能力,可使有创性诊断羊水穿刺更有针对性。

[关键词] 唐氏综合征;颈部透明带检查;血清学试验;遗传筛查

[中图分类号] R445.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2381-03

Measurement of nuchal translucency thickness with ultrasonography and maternal serological detection during the second trimester of pregnancy in screening of Down's syndrome

Zhu Jihong, Chen Yinghong, Wen Ke, Xia Hui

(Department of Ultrasound, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the significances and effects of thickness of nuchal translucency(NT) during the first trimester of pregnancy with joint detection of maternal serum α -fetoprotein(AFP) and free β -human chorionic gonadotropin (free- β -HCG) during the second trimester of pregnancy in screening of Down's syndrome. **Methods** A total of 2 205 pregnant women of outpatient and inpatient from June 2010 to March 2014 were selected. The thickness of NT was detected from 11 to 14 gestational weeks by ultrasound, NT \geq 3 mm was designed as a high risk. The levels of maternal serum AFP and free- β -HCG were detected from 15 to 21 gestational weeks. Risks of DS were analyzed by the software of analysis system of DS prenatal screening, and the risk rate \geq 1/270 was designed as a high risk. Pregnant women of NT and/or DS in the high-risk received genetic consultations, and the invasive amniocentesis and chromosomal examination were performed with consent. The screening results of single NT or serological and joint detection were compared. **Results** There was no statistically significant difference in specificity and the false negative rate between NT screening and serological test, $P=0.541$. But the specificity and the false negative rate of joint detection all increased, and there was statistically significant difference between NT screening and joint detection ($P=0.04$). **Conclusion** NT screening and serological test can't replace each other. If two detection results are positive, joint detection can enhance the exclusive ability of negative patients, and improve the pertinence of invasive amniocentesis.

[Key words] Down's syndrome; nuchal translucency measurement; serological test; genetic screening

唐氏综合征(Down syndrome, DS)又称先天愚型和21-三体综合征,为最常见的染色体疾病之一,占受孕人数的1/150~1/100^[1]。该症的临床特征表现为智力低下和心血管畸形,目前对这种疾病尚无有效的治疗方法。因此,产前发现DS患儿,防止和减少DS患儿的出生,是当前产前诊断的重要任务。本研究采用测量颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)与孕中期母体血清二联检测甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)和游离 β 绒毛膜促性腺激素(free- β -HCG)来筛查DS,并对二者单项和联合筛查的结果进行比较、分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2010年6月至2014年3月来本院妇产保健门诊及住院的单胎孕妇资料。在知情同意下,孕妇于孕11~14周进行超声测定NT,孕15~21周进行母血清标志物AFP和游离- β -HCG测定,两项筛查均参加者共2 205例,年龄19~43岁,平均27.8岁。参加筛查的孕妇均分别填表记录其检查结果及联系方式。

1.2 超声检查 超声检测NT具有可重复且无创的优点,是目前对出生缺陷进行监测的首选影像学技术^[2]。取得胎儿正中矢状切面图(此切面亦是测量头臂长的标准切面),并在胎儿自然姿势时测量。将图像放大,使影像只显示胎儿头部及上胸,并确认胎儿背部皮肤。在颈部皮肤高回声带的深部显示无回声或低回声带即为NT,测量时应在NT最宽处测量垂直于皮肤光带的距离。重复测量,并记录测量所得的最大数值。

1.3 血清学检测 取孕妇静脉血2 mL,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测AFP和游离- β -HCG。根据检测结果,采用DS产前筛查分析系统软件评估DS风险率。孕11~14周NT \geq 3 mm;孕15~21周DS风险率 \geq 1/270,为高危孕妇。

1.4 随访 对筛查出的NT和(或)DS高危孕妇进行遗传学咨询,在知情同意下进行羊膜腔穿刺羊水细胞染色体检查。对所有参加产前筛查的孕妇追踪至妊娠结局,随访方式主要为电话随访和病例随访。从而得出单项、联合筛查对DS及其他不

表 1 筛查高危及进一步检查情况(n)

| 项目 | 低危 | 高危 | 接受羊水诊断 | 核型异常 | 追踪发现其他异常者(核型正常) | (胎儿异常)总计数 |
|-------|-------|-----|--------|------|-----------------|----------------------|
| NT 筛查 | 2 121 | 84 | 6 | 5 | 9 | 14(含 NT+DS 筛查高危 8 例) |
| DS 筛查 | 2 073 | 132 | 10 | 4 | 14 | 18(含 NT+DS 筛查高危 8 例) |
| NT+DS | 0 | 22 | 4 | 3 | 5 | 8 [#] |
| NT+DS | 2 011 | — | 0 | 0 | 1 | 1 |

[#]: $P=0.04$, 与 NT 筛查比较两组差异有统计学意义。

良结局胎儿风险评估的灵敏度、特异度、假阳性率、假阴性率等。

2 结 果

2.1 一般情况 2 205 例筛查孕妇中,孕早期检出 NT 高危 84 例,阳性率 3.8%;所有孕早期做 NT 测定的孕妇均参加孕中期血清学检测,孕中期检出 DS 高危 132 例,阳性率近 6.0%。具体高危分布情况及进一步检查情况见表 1。对筛查出 NT 和(或)DS 的高危孕妇均进行遗传学咨询,在知情同意下共计 12 例进行羊膜腔穿刺羊水细胞染色体检查,其中染色体核型异常 6 例(含 21-三体 3 例,13-三体 2 例,18-三体 1 例)。对所有进行过筛查的孕妇进行了回访,发现了 19 例其他胎儿异常:孕中期死胎 4 例,心脏畸形 4 例,多发畸形 3 例,无脑儿 1 例,双肾缺如 1 例,膈疝 1 例,脑积水 1 例,腹裂 1 例,多囊肾 1 例,露脑 1 例,胎儿面部畸形 1 例。

2.2 单项超声测定胎儿 NT 厚度筛查结果 参加筛查者 2 205 例,其中 NT 增厚者 84 例,NT 正常者 2 121 例。NT 增厚组胎儿异常者 14 例(含 2 例 DS),NT 正常组胎儿异常者 11 例(含 1 例 DS)。胎儿 NT 厚度预测胎儿异常的灵敏度 56.0%,特异度 96.8%,假阳性率 83.0%,假阴性率 0.5%;预测 DS 的灵敏度 66.7%,特异度 96.3%,假阳性率 97.6%,假阴性率 0.047%。

2.3 单项母体血清学二联检测筛查结果 参加筛查者 2 205 例,其中 DS 高危者 132 例,DS 低危者 2 073 例。高危组胎儿异常者 18 例(含 2 例 DS),低危组胎儿异常者 7 例(含 1 例 DS)。单项母体血清学二联检测预测胎儿异常的灵敏度 72.0%,特异度 94.8%,假阳性率 86.4%,假阴性率 0.3%;预测 DS 的灵敏度 67.0%,特异度 94.1%,假阳性率 98.5%,假阴性率 0.048%。

2.4 超声测定胎儿 NT 厚度与母体血清学二联检测联合筛查结果 参加联合筛查者 2 205 例,其中 NT+DS 高危者 22 例,NT+DS 低危者 2 011 例。高危组胎儿异常者 8 例(含 1 例 DS),低危组胎儿异常者 1 例。联合筛查预测胎儿异常的灵敏度 32.0%,特异度 99.4%,假阳性率 64.0%,假阴性率 0.8%。预测 DS 的灵敏度 33.0%,假阳性率 95.500%,假阴性率 0.092%。

2.5 单项、联合筛查的统计学分析 单项超声测定胎儿 NT 厚度组与单项母体血清学二联检测组,两组发生率差异无统计学意义($P=0.541$),两种检测方法的一致性 $K=0.034$,可以认为两种方法检查结果一致。结果显示联合筛查检测胎儿异常及 DS 的特异度增高,假阴性率也增高,与单项筛查比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

3.1 NT 筛查 DS 原理 NT 增厚的病因目前有以下几种解释:(1)染色体核型异常。自 20 世纪 90 年代早期,NT 增厚与染色体异常之间的关系就已被知晓^[3]。最常见的染色体异常为 DS,此外三倍体、13-三体、18-三体等亦可出现 NT 增厚。其可能与胶原纤维网发育紊乱,使颈部皮肤发生海绵状改变所

致。循证医学证明,在纳入超过 200 000 名孕妇,包括超过 900 个 DS 胎儿的合并数据中,若假阳性率为 5%,通过胎儿 NT 可筛查出超过 75% 的 DS 及其他严重染色体异常的胎儿^[4]。(2)染色体核型正常的胎儿,有先天性心脏缺损时常出现 NT 增厚^[5],可能由于发生暂时性的心衰,致淋巴液回流受阻而聚集于颈部所致。所以,NT 增厚但染色体正常的胎儿,超声的随访检查在整个孕期显得尤为重要^[6]。DS 的 NT 增厚可能是这两种因素综合作用的结果^[7]。有文献报道,NT 厚度测量,静脉导管血流检测及三尖瓣反流是近年来胎儿先天性心脏病早期筛查常用的 3 种间接法^[8-9]。(3)某些综合征、骨骼系统畸形、先天性膈疝等。孕早期 NT 异常征象是提示胎儿结构异常敏感而又特异的超声指标,NT 越厚,发生胎儿畸形的概率越高^[10]。密切随诊观察 NT 的变化情况对于判断预后、判断胎儿是否有染色体核型异常有一定的帮助^[11]。已有多项研究证实胎儿 NT 增厚会明显加大其一些遗传性综合征、多种结构异常及神经发育迟缓等的风险性^[12]。

3.2 血清学标记物筛查 DS 原理 AFP 是最早被用于筛查 DS 的血清标记物,可同时筛查 DS 和其他异常的胎儿^[13]。在 15~21 周,随孕周的增加血中 AFP 水平明显增高。但 DS 患儿较正常胎儿发育迟缓,AFP 增加相对较慢,低于同孕周的平均水平,其血清 AFP 水平为正常孕妇的 70%,即平均 MoM 值为 0.7~0.8。另外,有报道称 AFP 需同时结合其他检查对筛查才有意义^[14]。HCG 是由 α - β 二聚体糖蛋白组成,其中 β -HCG 是敏感性最高的标记物。在孕 15~21 周,随孕周增加 β -HCG 水平明显下降。但在 DS 孕妇中,可能与胎盘发生水肿及肥厚以致 β -HCG 分泌量增加有关^[15], β -HCG 明显高于同孕周的平均水平。加上 β -HCG 血清筛查检出率高,故成为筛查 DS 必选的血清标记物^[16]。本研究孕中期母体血清学检测除了可以筛查出 DS 胎儿外,也可筛查出其他染色体异常及胎儿发育异常^[17-18]。

3.3 联合方案 即孕早期 NT 厚度与孕中期母体血清学二联检测联合筛查。余章斌等^[19]对来自 6 个国家的相关文献进行 Meta 分析,综合定量评价血清生化标记物联合 NT 厚度在产前诊断 DS 中的应用价值。结果表明联合筛查对 DS 产前诊断的敏感度、特异度和诊断的准确性均较高。

目前,国内外对 NT 增厚与胎儿染色体异常联系有较多报道,但是采用哪一种筛查方案能达到更高的检出率,降低假阳性率才是目前较为关注的问题。本研究中,单独用 NT 和母体血清学检测,其检测结果一致。若二者联合筛查,虽不能增加患者检出的比例(灵敏度降低),但可以提高筛查的特异度,降低假阳性率,增加非 DS 患者的排除能力,提高 DS 胎儿的检出率^[20-21],使侵入性的羊水穿刺更有针对性。作者建议 NT 和血清学检测两项均提示高危的孕妇,应该做进一步诊断以减少 DS 胎儿的出生,这对提高出生人口质量有着重要的意义。

参考文献

[1] 段涛.我国产前诊断的现状与展望[J].现代妇产科进展,

- 2006,15(2):81-91.
- [2] 何春燕,张高东,张华,等.重庆市部分地区 2009~2011 年度出生缺陷人群监测结果分析[J].重庆医学,2012,41(25):2630-2632.
- [3] Topping N. Performance of First-Trimester screening between gestational weeks 7 and 13[J]. Clin Chem,2009,55(8):1564-1567.
- [4] 周安莲,杨育菲,谢玉钰.血清学指标,胎儿颈部半透明组织厚度联合检测在筛查唐氏综合症中的应用[J].国际医药卫生导报,2010,16(7):788-790.
- [5] Borrell A, Martinez JM, Farre MT, et al. Reversed end-diastolic flow in first-trimester umbilical artery: an ominous new sign for fetal outcome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001,185(1):204-207.
- [6] Schon KV, Kirchhoff M, Nygaard U, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype: a follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analyses[J]. Ultrasound Obstet gynecol, 2009, 34(5): 618-622.
- [7] 李胜利.胎儿畸形产前超声诊断学[M].北京:人民军医出版社,2004:567-568.
- [8] 景涛,全识非,郭艳丽,等.重庆市石柱县 12014 名少年儿童先天性心脏病患病率的普查[J].重庆医学,2012,41(5):472-473.
- [9] 张亚黎.胎儿及新生儿早期先天性心脏病筛查现状的流行病学评价[J].中国生育健康杂志,2013,24(4):346-349.
- [10] 刘先萍,倪晓兵.超声筛查胎儿颈项透明层厚度的临床意义[J].临床医学,2010,30(1):102-103.
- [11] 宋桂宁,梁梅英,魏艳秋,等.胎儿颈项透明层增厚与染色体异常的关系[J].中国妇产科临床杂志,2011,12(4):265-267.
- [12] Bilardo CM, Timmennan E, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucence euploid fetuses-what should we be telling the parents[J]. Prenatal diagnosis, 2010, 30(2): 93-102.
- [13] 李红玉,刘穆军,王卫红,等.产前血清标记物筛查对胎儿染色体病检出的临床价值[J].中国妇幼保健,2006,21(13):1817-1818.
- [14] 闫玉琴,倪泽敏,倪泽敏.唐氏综合征的血清学筛查[J].中国儿童保健杂志,2011,19(2):141-142.
- [15] 戚红,王燕,卢新,等.孕中期唐氏综合征血清学不同筛查方案的前瞻性对照研究及卫生经济学分析[J].生殖医学杂志,2010,19(3):240-244.
- [16] 王强,刘筱娴.国内外产前诊断唐氏综合征筛查方法新进展[J].国外医学:社会医学分册,2005,22(2):73-77.
- [17] 赵媛,王芳,肖君.德普 2000 免疫化学发光分析仪在唐氏综合征筛查中的应用[J].临床误诊误治,2010,23(4):351-353.
- [18] 付杰,杨慧霞,范正红,等.唐氏综合征产前血清学筛查临界值的分析[J].中国全科医学,2010,13(20):2216-2218.
- [19] 余章斌,韩树萍,郭锡熔.血清学指标结合颈部透明膜产前筛查 21-三体综合征的 Meta 分析[J].第四军医大学学报,2009,30(13):1212-1215.
- [20] Sahota DS, Leung TY, Chan LW, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome[J]. Ultrasound Obstet gynecol, 2010, 35(3): 286-291.
- [21] 朱宝生,章锦曼.胎儿染色体非整倍体产前筛查方案及其筛查效率[J].中华妇幼临床医学杂志,2010,6(1):7-10.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2015-02-10)

(上接第 2380 页)

- 肝炎合并急性胰腺炎 34 例临床分析[J].中国热带医学,2011,11(2):246-247.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J/CD].实用器官移植电子杂志,2013,5(4):193-202.
- [5] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国胰腺炎诊治指南(2013 年版)[J].中华消化杂志,2013,33(4):217-222.
- [6] 汤桂芳,唐芬,陈瑞玲.慢性乙型重型肝炎合并急性胰腺炎的临床分析[J].华夏医学,2009(4):647-650.
- [7] 罗红雨,杨旭,蒋永芳.重症肝炎并发急性胰腺炎临床特点及预后探讨[J].中国医师杂志,2005,7(12):1659-1662.
- [8] 张玲霞,张敏.病毒性肝炎合并急性胰腺炎 10 例分析[J].中华肝脏病杂志,2002,10(2):146.
- [9] 邵琚,何长伦,于乐成,等.病毒性肝炎合并急性胰腺炎临床分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(8):748-750.
- [10] 李军成,陈易人.胆泥与特发性急性胰腺炎[J].胰腺病学,2003,3(4):237-239.
- [11] 王培环.急性胰腺炎 351 例病因分析[D].福州:福建医科大学,2012.
- [12] Bush ZM, Kosmiski LA. Acute pancreatitis in HIV-infected patients: Are etiologies changing since the introduction of protease inhibitor therapy? [J]. Pancreas, 2003, 27(1):E1-5.
- [13] Qh RC, Lanier JB. Management of hypertriglyceridemia [J]. Am Fam Physician, 2009, 75(3): 1365-1371.
- [14] 陈立宇,王丽春,王晓辉,等.重型乙型肝炎合并急性胰腺炎 13 例临床分析[J].华西医学,2007,22(3):596.
- [15] Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, et al. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis-A case series and review of literature[J]. Pancreas, 2008, 36(4): 424-427.
- [16] Srinivasan A, Venkataraman S, Hansdak SG, et al. Hyperglycaemia as an indicator of concurrent acute pancreatitis in fulminant hepatic failure associated with hepatitis B infection[J]. Singapore Med J, 2007, 46(5): 236-267.
- [17] 于晓辉,赵连三,吴雄志,等.乙型肝炎合并急性胰腺炎六例临床分析[J].临床内科杂志,2004,21(10):714-715.
- [18] 石日光.慢性重型肝炎合并急性胰腺炎的诊断和治疗体会[J].中国现代医药杂志,2010,12(6):76-77.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2015-02-21)