

基于胎儿颈项透明层厚度的产前筛查

唐斌 陈柯艺 钟志成 刘攀 李洁 梁丽华 骆明勇*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 孕11~13⁺周测量胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)是早孕期筛查唐氏综合征的重要指标。NT联合血清学筛查策略,提高了唐氏综合征患儿的检出率,降低了假阳性率。NT增厚还与先天性心脏病、淋巴系统发育不良、宫内生长受限、其他结构异常及多种遗传综合征等有明显相关性,风险大小与NT增厚程度呈正相关。本文从NT增厚的病因学、NT增厚的范围、NT增厚与非整倍体、结构畸形、遗传学综合征的关系等方面探讨NT在产前筛查中的应用价值,以期为评估胎儿NT增厚风险提供理论依据。

【关键词】 颈项透明层厚度; 产前筛查; 非整倍体; 结构异常; 遗传综合征

【中图分类号】 R445.1 **【文献标识码】** A

胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)指胎儿颈后部皮下组织内液体积聚的厚度。1992年, Nicolaides等^[1]首次报道,正常胎儿和唐氏综合征胎儿之间,颈项的液体聚集量有明显的不同。随着大样本临床研究的积累,证实早孕期胎儿NT与胎儿染色体病、先天性心脏病、淋巴系统发育不良、宫内生长受限、其他结构异常及多种遗传综合征等有明显相关性^[2]。本文着重论述NT在产前筛查中的应用价值,以期为筛查妊娠胎儿染色体异常和胎儿畸形提供参考思路。

1 NT增厚的病因学

NT增厚的病理生理机制尚未完全明确,主要有3种观点^[3]:①胎儿心脏畸形继发心力衰竭,颈静脉压增高,颈部淋巴回流障碍,为心源性的胎儿颈项透明层增厚;②静脉系统的连接发育迟缓,或原发性淋巴管异常扩张或增生,导致颈部的淋巴回流受阻,影响胎儿的颈后透明层在第14周后消退;③三体综合征胎儿颈部皮肤细胞外透明基质增加,细胞外液被大量积累于透明基质的间隔内。

有些学者推测胚胎发育中,内皮的分化涉及心脏、静脉系统、淋巴管系统的形成。内皮分化的基因

若被干扰,会对心脏及淋巴管系统发生影响。Burger等^[4]对2014年8月前有关的文献进行系统回顾,荟萃分析胚胎发育过程中由于内皮分化异常所导致NT增厚以及先天性心脏病(congenital heart defects, CHD)的基因。结果显示,15个同时能影响心脏和淋巴发育的主要编码内皮组织的候选基因(*Adrenomedulin*、*COUP-TF II*、*Cyp51*、*Ephrin B2*、*Foxc2*、*Nfatc1*、*Nf1*、*Pik3ca*、*Podoplanin*、*Prox1*、*Tbx1*、*Tie1*、*VEGF-A*、*VEGFR-3*、*Vezf1*),若将其中之一的基因在小鼠胚胎中敲除,可导致NT增厚和先天性心脏病。

2 NT增厚的界定

目前,大多数中心采用的NT正常参考值范围为<2.5 mm。然而,NT厚度随着孕周的增大而上升,采用恒定值作为参考值是不恰当的。究竟是以NT第95百分位还是第99百分位,或者以中位数的倍数,还是NT厚度与相同头臀长(crown-rump lengths, CRL)的预期正中位数的偏差程度(Delta-NT)为标准^[5],NT临界值的定义仍存在诸多争议,但公认的是NT>99百分位可以肯定为增厚。

在评估胎儿异常的风险值时,建立适宜于当地孕妇人群的胎儿NT厚度参考值范围,根据不同的CRL,使用第95百分位数作为NT厚度异常的截断

值,对于筛查异常胎儿会更为灵敏和特异,这一观点逐渐得到更多人的认同。胎儿方位、妊娠女性体形、超声设备、操作者技术、不同测量方法等因素均可影响 NT 测量结果。此外,不同的研究中心针对自身特点建立质量控制体系,因此,不同地区的研究中心因样本量及测量技术差异,CRL 值对应的 NT 值分布情况不同。来自伊朗、尼泊尔、巴西、日本、瑞典的研究中心数据显示,CRL45 mm/80 mm 的第 95 百分位数分别为 1.8mm/2.35mm、1.89mm/2.6mm、1.84mm/2.35mm、2.1mm/3.2mm、1.6mm/2.55mm^[6-8]。与此同时,相关研究表明 NT 厚度有种族的差异^[9,10]。

有些学者借鉴唐氏综合征血清学筛查中的评估方式,采用 MoM 值评价 NT 增厚,即实际测定 NT 值和相应 CRL 正常中位数的比值,以消除 CRL 变化对正常中位数的影响。将 NT 第 95 百分位数的 MoM 值为增厚异常的截断值。Hsu 等^[11]研究 879 例中国孕妇 NT 的分布情况,根据 CRL 每 10mm 为一个间隔分组,所有的 NT 值按组转换成 MoM 值,该研究人群 NT 第 95 百分位数的 MoM 值为 1.4297。Chung 等^[12]研究 2577 名孕妇 NT 分布的特点,该研究人群 NT 第 95 百分位数的 MoM 值为 1.5。基于以上研究,我们应不断积累临床数据,建立本地区人群的参考值范围,利于减少产前筛查风险评估的误差。

辅助生育与自然妊娠胎儿的 NT 是否存在差异? Cavoretto 等^[13]对 2016 年 12 月前的有关辅助生育单胎妊娠 NT、 β -hCG、PAPP-A 检测的文献进行系统回顾和荟萃分析,经筛选后有 27 篇文献被纳入研究。研究显示, β -hCG 在卵泡浆内单精子显微注射组(intra cytoplasmic sperm injection, ICSI)比对照组(自然妊娠)要轻微升高,但体外受精组(in vitro fertilisation, IVF)则不然。PAPP-A 在 ICSI 组、IVF 组均比对照组低。NT 值在研究组(ICSI 组、IVF 组)中,与对照组相比没有统计学差异($RR=1.01, 95\%CI:0.97\sim1.05; RR=1.00, 95\%CI:0.94\sim1.08$)。

3 NT 与唐氏综合征筛查策略

唐氏综合征筛查策略的主要关注点在于寻求最

佳的筛查方案,既能达到更高的检出率,又具有更低的假阳性率,使得介入性产前诊断更有针对性。NT 为孕早期筛查唐氏综合征的敏感指标。英国胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation of UK, FMF)成员 Snijders 等^[14]研究 22 个中心 96 127 名未经筛选的 10~14 周进行 NT 检测的病例,结果显示,以 NT 联合年龄评估 DS 的检出率为 82%,假阳性率为 8%,相当于假阳性率为 5%时,通过 NT 筛查可检出 77%的唐氏综合征患儿。此外,该研究显示 NT 对 18-三体、特纳综合征、其他三倍体的检出率分别为 80%、80%及 63%。

一站式唐氏综合征筛查(PAPPA+游离 β -HCG+NT)将 NT 纳入风险评估,与中期相比,不仅将筛查时间提前,也将筛查的灵敏度提高了 10%,该筛查方案正趋于常规应用。最具代表性的两个回顾性分析是血清、尿液、超声筛查研究(Serum Urine and Ultrasound Screening Study, SURUSS)以及妊娠早期和中期风险评估(First and Second Trimester Evaluation of Risk, FASTER)^[15]。假阳性率为 5%时, SURUSS 和 FASTER 两个研究小组,中孕期三联筛查(AFP+游离 β -HCG+uE3)的对 DS 检出率分别为 74%、72%;孕早期一站式唐氏综合征产前筛查检出率均为 85%。在一站式的基础上联合使用超声标志物(鼻骨、静脉导管血流或三尖瓣血流),可将检出率提高到 95%,假阳性率降低至 3%^[16]。

完全整合筛查方案则是分别在两个时间段完成早、中孕唐氏综合征产前筛查实验,早期筛查结果不告知孕妇,最后联合早孕期和中孕期筛查计算出一个总的筛查结果,再告知孕妇。鉴于 9%唐氏综合征患儿在中期筛查前已经流产,该方案更多的是考虑在孕中期筛查后告知结果,可避免不必要的产前诊断介入。完全整合筛查是目前产前筛查方法中 DS 检出率最高、假阳性率最低的筛查方案。该筛查方案当假阳性率为 5%时,通过 NT 筛查可检出 94%的唐氏综合征患儿^[17]。该方案需要患者依从性较高,在同一实验室,分别于早、中孕期完成筛查实验。但对于 NT 联合年龄或者早孕期筛查评估为高风险的孕妇,仅有 0.05%的病例通过后续的中孕

期筛查将结果校正为低风险,这部分人群,由于早孕期筛查结果不予告知,并不利于临床上及早干预,使得该方案具有争议性。

4 NT增厚与染色体异常

大约20%NT增厚的胎儿存在染色体异常,发生的概率与增厚的程度呈正相关(表1)。NT为95~99th时,染色体异常的发生率为3.7%;当NT为3.5~4.4mm时,染色体异常的发生率为21.1%;当NT为4.5~5.4mm时,染色体异常的发生率为33.3%;当NT为5.5~6.4mm时,染色体异常的发生率为50.5%;当NT \geq 6.5,染色体的异常率可高达64.5%。但有部分NT增厚的病例,传统G显带核型分析检测不到异常,该类型胎儿的遗传咨询对临床医生来说是极具挑战性的。

表1 NT增厚胎儿的临床结局^[18]

NT(mm)	染色体异常(%)	染色体核型正常		健康存活(%)
		胎儿死亡(%)	严重胎儿畸形(%)	
<95th	0.2	1.3	1.6	97
95~99th	3.7	1.3	2.5	93
3.5~4.4	21.1	2.7	10	70
4.5~5.4	33.3	3.4	18.5	50
5.5~6.4	50.5	10.1	24.2	30
\geq 6.5	64.5	19	46.2	15

染色体非整倍体性或不平衡性是胎儿先天性结构畸形和遗传性综合征的主要因素。G显带核型分析是诊断胎儿染色体异常的金标准。但它无法检测出<10Mb的染色体重复和缺失,而染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA)针对全染色体进行分析,能够检测出拷贝数变异(copy number variation, CNV)>1kb的微缺失/微重复,故被称为“分子核型”。近年来,欧美及我国先后发表声明,推荐染色体微阵列分析技术为产前超声异常胎儿遗传学检测的首选诊断方法。2009年开始,美国妇产科协会、加拿大妇产科协会、欧洲细胞遗传协会等以及我国相关组织先后发表了指南或共识,推荐CMA技术作为产前胎儿超声结构畸形的一线产前诊断检测方法^[19]。

CMA技术和传统核型分析等技术的联合应用,可提高对染色体异常的检出率,亦增强了检测结

果的可靠性。de Wit等^[20]纳入18个研究文献Meta分析结果显示,在1139例多系统结构畸形胎儿中检出104例致病性CNVs(9.1%),在2220例孤立性超声异常中检出125例致病性CNVs(5.6%)。Yang等^[21]分析296例(核型正常)NT增厚胎儿的染色体微阵列结果,研究显示,NT增厚且合并其他超声异常的胎儿中,致病性CNVs的检出率为26.7%(7/26),单纯NT增厚的致病性CNVs的检出率为6.7%(13/194)。

临床积累的病例显示,NT增厚胎儿发生结构畸形的概率会增加,由于研究人群以及NT增厚范围界定的不同,在不同的文献中报道的概率各不相同,主要结构畸形的发生概率在3%~50%,其中最为常见的是CHD。研究显示,当NT>3mm时、NT \geq 3.5mm时、NT \geq 4.5mm时,胎儿罹患致死性或严重畸形的风险分别会增加15倍、40倍、80倍。NT增厚的整倍体胎儿,发生先天性心脏病的概率是4%~5%。95th<NT<99th时,胎儿CHD的发生概率为0.6%~2.5%,当NT \geq 8.5mm时,胎儿CHD的发生概率高达64%^[22]。孕早期的NT检测是目前筛查CHD的最有效手段,这一意见已经达成共识,但NT增厚与CHD异常的具体类型没有固定的相关性。

NT增厚与遗传综合征的病种不断被丰富。例如努南综合征、Smith-Lemli-Opitz综合征、脊髓性肌萎缩等。最为常见的是努南综合征,主要由于12号染色体上的PTPN11错义突变所致,为常染色体显性遗传。少部分的努南综合征病例是由于SOS1、RAF1、KRAS、BRAF、MAP2K1/2、NRAS或SHOC2的突变所致。NT增厚的整倍体胎儿,6%~18%的努南综合征病例是由于PTPN11错义突变所致的。检测努南综合征是昂贵的,临床的疑问在于,哪种病例提供努南综合征检测才是有价值的? Bakker等^[23]建议NT增厚的整倍体胎儿具备以下情形之一的,可考虑努南综合征检测:持续性的NT增厚、水囊瘤、胎儿水肿、胸腔积液、心脏畸形、羊水过多或特殊面容。Croonen等^[24]建议,首先排除PTPN11突变的可能,然后再将检测范围扩展至KRAS、RAF1、BRAF或MAP2k1。

若胎儿时期早期 NT 增厚,但在后续的核型分析和中期超声检查为正常,这一群体的预后还是很乐观的。由于出生后妊娠结局良好,因此关注点更多是放在产前。Äyräs 等^[25]回顾性分析一个跨度 10 年(2002—2007 年)的 NT 增厚群体,关注出生后长周期(平均 6.5 年)的随访结果。研究对象为 733 名儿童,该组儿童在胎儿时期早期 NT 增厚,但在后续的核型分析和中期超声检查为正常。出生后,该群体中 93% 的儿童预后良好,只有 7% 的儿童观察到了结构、神经发育性异常和一些遗传综合征,可能与亚显微染色体异常有关。Iuculano 等^[26]在另一研究得出类似的结论,该群体在学龄时,不良临床结局的可能性已经和普通群体无差异。

综上所述,胎儿 NT 的测量是一项有效的产前筛查的方法,早期超声标志物 NT 的纳入,使得唐氏综合征筛查提高了检出率,降低了假阳性率。胎儿 NT 增厚不仅可提示胎儿存在染色体异常可能性,它同样也与结构畸形、遗传综合征、流产、宫内死亡等密切相关。中孕期超声检查及之后的随访检查对于 NT 增厚的整倍体胎儿的风险评估显得极其重要。

参 考 文 献

- [1] Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. *BMJ*, 1992, 304(6831):867-869.
- [2] Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(6):714-720.
- [3] Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, et al. Undermeasurement of nuchal translucencies; implications for screening[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4):815-818.
- [4] Burger NB, Bekker MN, de Groot CJ, et al. Why increased nuchal translucency is associated with congenital heart disease; a systematic review on genetic mechanisms[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(6):517-528.
- [5] Gyselaers WJ, Vereecken AJ, Van Herck EJ, et al. Nuchal translucency thickness measurements for fetal aneuploidy screening: Log NT-MoM or Delta-NT, performer-specific medians and ultrasound training[J]. *J Med Screen*, 2006, 13(1):4-7.
- [6] Sharifzadeh M, Adibi A, Kazemi K, et al. Normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in pregnant women in the first trimester, one center study[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(10):969-973.
- [7] Karki S, Joshi KS, Tamrakar SR, et al. Nuchal translucency in normal fetus and its variation with increasing crown rump length (CRL) and gestational age[J]. *Kathmandu Univ Med J*, 2013, 11(44):282-286.
- [8] Araujo Júnior E, Pires CR, Martins WP, et al. Reference values of nuchal translucency thickness in a Brazilian population sample: experience from a single center[J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(2):255-259.
- [9] Thilaganathan B, Khare M, Williams B, et al. Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 12(2):112-114.
- [10] Chen M, Lam YH, Tang MH, et al. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(7):576-578.
- [11] Hsu JJ, Hsieh CC, Chiang CH, et al. Preliminary normal reference values of nuchal translucency thickness in Taiwanese fetuses at 11-14 weeks of gestation[J]. *Chang Gung Med J*, 2003, 26(1):12-19.
- [12] Chung JH, Yang JH, Song MJ, et al. The distribution of fetal nuchal translucency thickness in normal Korean fetuses[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(1):32-36.
- [13] Cavoretto P, Giorgione V, Cipriani S, et al. Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6):540-555.
- [14] Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014, 19(3):183-187.
- [15] Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(6):1003-1008.
- [16] Sonek J, Nicolaidis KH. Additional first-trimester ultrasound markers[J]. *Clin Lab Med*, 2010, 30(3): 573-592.
- [17] Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M, et al. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2016, 5(3):125-133.
- [18] The fetal medical foundation. <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>.
- [19] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇*

产科杂志, 2014, 49(8): 570-572.

[20] de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, et al. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43(2):139-146.

[21] Yang X, Li R, Fu F, et al. Submicroscopic chromosomal abnormalities in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(2):194-198.

[22] Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, et al. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(4):383-389.

[23] Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(3):355-366.

[24] Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(9):936-942.

[25] Äyräs O, Eronen M, Tikkanen M, et al. Long-term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(5):541-546.

[26] Iuculano A, Pagani G, Stagnati V, et al. Pregnancy outcome and long-term follow-up of fetuses with isolated increased NT: a retrospective cohort study[J]. *J Perinat Med*, 2016, 44(2):237-242.

(收稿日期:2019-10-20)

编辑:宋文颖