

鼻骨发育异常筛查胎儿染色体异常的临床价值

王慧芳 王诗雅

(深圳大学第一附属医院, 深圳市第二人民医院 超声科, 广东 深圳 518035)

【中图分类号】 R714.53

【文献标识码】 A

长期以来,染色体异常在产前筛查中是一个难题。除胎儿结构异常外,在早孕期及中孕期超声检查中,应用了一系列如 NT、鼻骨发育异常、静脉导管频谱异常、股骨短小等的超声软指标对胎儿进行染色体异常风险的评估。而鼻骨发育异常,包括鼻骨缺失和鼻骨短小,是胎儿筛查中最重要的超声软指标之一。

1 胎儿鼻骨发育过程

在孕 4 周时,胚胎原口周围形成 5 个突起,分别为正中上方的额鼻突,下方的一对上颌突和下颌突。胚胎发育至第 5 周时,额鼻突两侧形成一对鼻原基,随后形成左右内侧鼻突和外侧鼻突,随着胚胎发育,两侧的内侧鼻突向中间及向下移动,第 7 周时在中线处融合形成鼻的中间结构,而外侧鼻突则和上颌突融合形成鼻两侧的结构^[1]。而鼻骨则是由额鼻突发育而来,在孕 6 周时,胎儿的鼻骨开始发育,第 9~11 周的时候开始骨化,刚开始两侧鼻骨之间仍存在一间隙,随着孕周增大,两侧鼻骨会逐渐靠近,最后两侧鼻骨融合,间隙消失,形成一对上窄下宽的骨板。

2 胎儿鼻骨发育异常与染色体异常的关系

染色体异常中非整倍体异常的发生率最高,其中又以 21 三体综合征最为常见。1866 年 Langodong Down^[2]第一次描述了 21 三体综合征的特殊面容—鼻根低平、眼距增宽、目光呆滞等,所以 21 三体综合征又被称为唐氏综合征(Down syndrome)。研究发现,唐氏综合征患者的鼻骨短小,人体分析学也发现约 50% 的患者鼻骨异常短^[1]。Cicero S 等^[3]

分析了 3788 例早孕期超声筛查的图像,发现染色体异常组内唐氏综合征胎儿 66.9% 存在鼻骨缺失,57.1% 的 18 三体存在鼻骨缺失,而鼻骨缺失在 13 三体综合征、Turner 综合征及其他染色体异常胎儿中所占的比例分别为 31.8%、8.8% 和 8.3%。

Kagan KO 等^[4]研究早孕期超声筛查 21、18、13 三体综合征以及 Turner 综合征时,发现若是结合胎儿鼻骨,能将检出率提高 2% 并降低假阳性率,这就证明鼻骨异常与染色体异常有一定的相关性。陈琮璜等^[5]对染色体核型分析证实为 21-三体综合征的活胎及引产尸体标本进行研究,发现 57.1% 的 21 三体综合征胎儿存在鼻骨缺失或发育不良。不仅仅是唐氏综合征, Sepulveda W 等^[6]对 53 例 18 三体综合征胎儿的 11~13⁺6 周的超声检查进行回顾性分析,发现除了超声检查中几乎都能观察到颈后透明层增厚,而在 53% 的胎儿中存在鼻骨的缺失或发育不良。从上述研究来看,不仅仅是唐氏综合征,胎儿鼻骨缺失或发育不良与染色体异常有一定的相关性,在早孕期鼻骨的异常就已经表现出来,进行超声检查时我们就可以发现并考虑是否需要进一步检查。

3 超声筛查胎儿鼻骨发育不良

如前文所述,由于胎儿鼻骨在 11 周时开始骨化,因此在早孕期(11~13⁺6 周)进行胎儿超声检查时,能清楚显示两侧鼻骨回声。根据英国胎儿基金会(The Fetal Medicine Foundation, FMF)提出的标准及国际妇产科超声协会(ISUOG)2013 年发表的早孕超声检查实用指南^[7]中指出,早孕期超声检查中鼻骨作为一个补充指标也应包括在内。观察胎儿鼻骨时,鼻骨应与声束垂直,能清楚显示最下方的

代表鼻骨的高回声线,其上方回声稍低的鼻前皮肤线以及几乎与皮肤线平行的鼻尖,同时应保证胎儿面部前方不能有肢体等遮挡^[8],应注意由于此时胎儿两侧的上颌骨额突距离较远,切勿将其误以为是鼻骨回声。随着孕周增加,鼻骨显示为高回声线,在中孕期显示率为100%^[5,9]。

对于鼻骨长度的正常值,Sahota DS等^[10]曾回顾性分析7517例中国人早孕期胎儿鼻骨长度(NBL),发现鼻骨长度与孕周(GA)及头臀长(CRL)呈正相关: $NBL(mm)=0.4593+[0.0186\times CRL(mm)]$ 和 $NBL(mm)=0.2392+[0.0027\times CRL(mm)]$ 。这种相关性和从其他人种中得出的鼻骨长度、孕周及头臀长之间的关系相类似,证明在不同人群中鼻骨与孕周、头臀长都存在类似关系。正常的鼻骨长度应位于正常同孕龄组的第5和第95百分位数之间^[5]。目前国内对于鼻骨短小的定义并不统一,一般认为鼻骨长度小于第5百分位数则为鼻骨短小(0.25~0.35mm)^[5],也有学者认为当鼻骨<3mm则鼻骨短小^[11],但也有研究将截断值定于小于同孕周第2.5百分位数^[9]。

鼻骨发育不良的表现鼻骨短小或是一侧鼻骨缺失。以往判断鼻骨缺失往往是依靠正中矢状面,但是仅靠一个切面诊断容易造成误诊、漏诊,误将两侧鼻骨中间的裂隙认为是鼻骨缺失,因此在考虑胎儿存在鼻骨缺如时,应至少在两个切面上均未见鼻骨回声才可诊断^[5]。早孕期超声检查时除正中矢状面外,应当从冠状面印证是否鼻骨缺失,通过观察鼻后三角便可确认^[12]。Peralta CFA等^[13]运用三维多平面模式发现早孕期20%的鼻骨横切面上鼻骨中间存在裂隙,而这当中有40%在二维检查时被误诊为鼻骨缺失。Martinez-Ten等^[14]运用三维超声的多平面成像模式获取鼻后三角的冠状面,通过鼻后三角的完整性来评估胎儿鼻骨情况,并观察鼻骨的情况,正常胎儿在该平面能显示双侧鼻骨回声,因此胎儿双侧或单侧的鼻骨缺失都可在此平面发现。而中晚期发现正中矢状面发现鼻骨缺失时,应于横切面加以印证。Sonek JD^[15]统计得出11~14周胎儿面部的成功显示率为98.4%,在21三体胎儿中68.5%存在鼻骨缺失,在染色体正常胎儿中仅占

1.2%,而且鼻骨缺失的检出率随着头臀径增加而下降,因此更加提示在早孕期超声检查时观察鼻骨情况尤为重要。

梁青等^[16]探究NT及胎儿鼻骨在早孕期筛查唐氏综合征的作用时,发现单独以鼻骨缺失作为判别标准,检出率为50%,而单独以NT增厚作为标准,仅能检出1.8%的唐氏综合征,可见鼻骨缺失对于诊断唐氏综合征的敏感性明显高于NT增厚。而对中晚期超声筛查唐氏综合征而言,以鼻骨缺失为截断值特异性约99.8%,敏感度为28.0%;而以鼻骨短小为截断值特异性为97.5%,敏感性为60.0%^[17],可见鼻骨缺失特异性高而鼻骨短小敏感性较高,故临床上将二者统称鼻骨发育异常,并以此作为超声筛查中的一项软指标,对筛查胎儿染色体异常,尤其是唐氏综合征,具有重要意义。Bromley等^[18]在研究中指出胎儿中孕期超声检查时若出现鼻骨缺失可使21-三体的风险率增加至原来的83倍。因此鼻骨发育异常被广泛应用于中孕期超声筛查唐氏综合征。但YH Ting等^[19]后经研究指出,孤立性鼻骨缺失或鼻骨发育不良并不如过往研究中所描述那样与染色体异常关系密切,他们在研究中发现孤立性鼻骨缺失或鼻骨发育不良的胎儿染色体均正常,而75%同时合并结构畸形或其他超声软指标的胎儿为唐氏综合征,还特别指出研究对象已经排除早孕期发现鼻骨发育异常的胎儿,因此提示我们在临床工作中对于未行早孕期超声筛查的孕妇,在发现鼻骨缺失或鼻骨发育不良时,更应当仔细检查有无同时合并其他软指标或结构畸形,才能更准确评估胎儿为染色体异常的风险。

此外,Cusick W等^[20]将16~20周胎儿鼻骨的长度转化成MOM值,发现染色体正常组内鼻骨的平均值为0.92 MoM,将截断值定位鼻骨长度 ≤ 0.5 MoM、 ≤ 0.6 MoM、 ≤ 0.7 MoM,并得出鼻骨长度 ≤ 0.7 MoM时的阳性似然比为17.1,而鼻骨长度 ≤ 0.7 MoM时增加到了74.1,这一方法与临床结合更为紧密,与血清学筛查相类似,亦更方便临床医生理解和使用。

4 总结

鼻骨发育异常与染色体异常,尤其是唐氏综合

征的关系密切,在早孕期及中孕期超声筛查时作为一个重要的筛查染色体异常的软指标。当发现胎儿鼻骨缺失时,应至少在两个切面观察加以确认。早孕期超声筛查时孤立性鼻骨阙如与染色体异常关系较密切,而中孕期孤立性鼻骨发育异常与染色体异常的相关性并未如从前研究指出的高,因此在中孕期发现鼻骨发育异常时更应仔细检查有无合并其他超声软指标或胎儿结构异常,以指导孕妇是否需要进行产前诊断检查。

参 考 文 献

- [1] 杨晓东,朱社宁,李胜利. 超声评价胎儿鼻骨的价值[J]. 临床超声医学杂志,2006,8(8):490-492.
- [2] Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots [J]. Ment Retard,1995,33(1):54-56.
- [3] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2003,22:31-35.
- [4] Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, et al. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2009,33(3): 259-264.
- [5] 陈琮琰,李胜利,文华轩,等. 胎儿鼻骨超声检查对唐氏综合征产前筛查的价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版),2010;(11):50-53.
- [6] Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester sonographic findings in trisomy 18: a review of 53 cases [J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3):256-269.
- [7] ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2013, 41: 102-113.
- [8] 谢红宁. 胎儿鼻骨的检测和异常判断及其临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(5):328-331.
- [9] 刘建君,李锐,张晓航,等. 超声测量中孕期胎儿鼻骨的临床价值[J]. 中国超声医学杂志,2012, 28(11):1018-1021.
- [10] Sahota DS, Leung TY, Chan LW, et al. First-trimester fetal nasal bone length in an ethnic Chinese population[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2009, 34(1):33-37.
- [11] 石晓梅,方群,陈宝江,等. 超声软指标在筛查胎儿 21 三体综合征中的应用[J]. 中华妇产科杂志,2013, 48(2):81-85.
- [12] Martinez-Ten P, Adiego B, Perez-Pedregosa J, et al. First-trimester assessment of the nasal bone using the retrinasal triangle view: a 3-dimensional sonographic study[J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(11):1555-1561.
- [13] Peralta CFA, Falcon O, Wegrzyn P, et al. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13⁺6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound [J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2005,25:464-467.
- [14] Martinez-Ten P, Adiego B, Perez-Pedregosa J, et al. First-trimester assessment of the nasal bone using the retrinasal triangle view: a 3-dimensional sonographic study[J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(11):1555-1561.
- [15] Sonek JD, Cicero S, Neiger R, et al. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(5):1219-1230.
- [16] 梁青,邓学东,孙玲玲. 超声在孕 11-13+6 周筛查 21-三体综合征中的作用[J]. 医学影像学杂志,2009, 19(11):1445-1447.
- [17] 谢红宁,朱云晓,李丽娟,等. 对妊娠中晚期孕妇行超声检测胎儿鼻骨发育状况以筛查唐氏综合征[J]. 中华妇产科杂志,2008, 43(3):171-174.
- [18] Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester [J]. J Ultrasound Med, 2002, 21(12):1387-1394.
- [19] YH T, TT L, TK L, et al. Isolated absent or hypoplastic nasal bone in the second trimester fetus: is amniocentesis necessary? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(4): 555-558.
- [20] Cusick W, Shevell T, Duchan LS, et al. Likelihood ratios for fetal trisomy 21 based on nasal bone length in the second trimester: how best to define hypoplasia? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(3):271-274.

(收稿日期:2015-05-10)

编辑:杨颖俊