

胎儿颈项透明层厚度与染色体异常关系的探讨

徐慧 燕凤 郭芬芬 陈必良 王德堂 张建芳*

(第四军医大学西京医院妇产科实验室,陕西 西安 710032)

【摘要】 目的 探讨妊娠 11~14 周,胎儿颈项透明层厚度(NT)≥3 mm 时与其染色体异常的相关性。**方法** 对 73 例胎儿颈项透明层厚度≥3 mm 的孕妇行早期胎儿绒毛或中期羊水穿刺取样,经细胞培养后制备成染色体进行核型分析。**结果** 73 例样本中,10 例早期超声 NT 增厚,错过绒毛取材的最佳时间,给予羊水穿刺取样;63 例经绒毛活体取材,培养均获得成功,并发出染色体核型分析报告,成功率为 100%。73 例 NT 值增厚的病例中,染色体核型异常 10 例,异常比例是 13.70%。其中 3 例羊水染色体异常,7 例绒毛染色体异常。异常核型中:22 三体 1 例;21 三体 2 例、18 三体 2 例、16 三体 1 例、13 三体 1 例,45,XO1 例,47,XXY1 例,染色体多态性变异 1 例。**结论** 胎儿颈项透明层增厚与染色体异常相关性大,胎儿染色体的异常可导致其颈项透明层厚度增加。实验证明,胎儿颈项透明层的厚度测量是产前遗传学检查的重要指征之一。对妊娠期妇女超声筛查胎儿 NT 值≥3 mm 的孕妇,应建议其行胎儿染色体的核型分析,及时明确诊断,避免异常儿的出生。

【关键词】 颈项透明层厚度;染色体病;超声筛查;产前诊断

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To investigate the performance of fetal nuchal translucency thickness(NT) in pregnancies whose gestation were 11~14 week, and study the association between NT≥3 mm and chromosomal abnormalities in Fetus. **Method** An NT measurement was made in 73 fetuses through sonographic screening, we advised pregnancies with NT≥3 mm to undergo chorionic villus sampling and amniocentesis, and then analyzed chromosomal karyotype. **Results** a total of 73 cases, there were 10 samples of early stage decreased NT missing right time of chorionic villus sampling which we used by amniocentesis, and 63 samples of fetal villus, the cultivated successful rate was 100%. We identified 10 chromosomal abnormal karyotypes among the 73 fetuses, the detection rate was 13.70%. There were 3 cases of amniotic fluid chromosomal abnormalities and 7 cases of fetal villus chromosomal abnormalities. Of these, including 1 fetus with trisomy 22, 1 fetus with trisomy 21, 2 fetuses with trisomy 18, 1 fetus with trisomy 16, 1 fetus with trisomy 13, 1 fetus with 45, XO, 1 fetus with 47, XXY, 1 fetuses with chromosomal polymorphism abnormalities. **Conclusions** Increased fetal NT thickness was associated with a high incidence of chromosomal abnormalities. Fetal chromosomal abnormalitie might lead to fetal NT thickness increased. NT measurement is one of important screenings in antenatal genetics examization, when NT≥3 mm through sonographic screening, fetal chromosomal analyze is necessary to avoid the birth of abnormal babies.

【Key words】 nuchal translucency thickness; chromosomopathy; sonographic screening; prenatal diagnosis

颈项透明层即 NT 值(nuchal translucency),是指胎儿颈部皮下的无回声带,位于皮肤高回声带与

深部软组织高回声带之间。这是早孕期尤其在早孕晚期所有胎儿均可出现的一种超声征象。正常胚胎发育过程中颈部淋巴管与颈静脉窦在 10~14 周左

* 通讯作者:张建芳, E-mail: zhangjf@fmmu.edu.cn

右相通,在颈部淋巴管与颈静脉窦相通之前,少量淋巴液积聚在颈部,出现短暂回流障碍,形成暂时性的颈部透明带。根据病理解剖学和细胞生物分子学实验证明它异常增厚与胎儿畸形尤其是染色体异常有密切关系。我们通过对73例孕周为11~14周超声筛查NT \geq 3 mm的孕妇进行胎儿染色体核型分析,现分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选自2010年6月至2012年11月,本院产科门诊超声筛查提示妊娠11~14周胎儿颈项透明层厚度 \geq 3 mm的孕妇73人,经临床咨询后接受绒毛或羊水穿刺进行胎儿染色体核型检查。患者年龄23~35岁,均为单胎妊娠,无不良孕产史。

1.2 方法

1.2.1 胎儿NT测量方法及筛查标准 采用GE公司的VOLUSON 730型彩色超声诊断仪,探头频率4~8 MHz。于胎儿正中矢切面且胎儿自然俯曲位时,将影像放大,使影像只显示胎儿头部及上胸,并令游标尺的轻微移动只会有0.1 mm的改变,测量胎儿颈部软组织和皮肤间的半透明组织的最大厚度,测量3次以上,记录其最大值。NT增厚的判断标准为妊娠10~13周,NT \geq 3.0 mm;妊娠14~22周,NF $>$ 5.0^[1]

1.2.2 绒毛的取材与染色体制备方法

1.2.2.1 取材常规消毒腹部皮肤,超声下选择定位,将穿刺针经腹壁及子宫穿刺进入胎盘绒毛边缘部分,连接含2 ml肝素的20 ml注射器,以5~10 ml负压吸取绒毛3~6枝,立即送细胞间培养。

1.2.2.2 方法手术所取标本无菌条件下在解剖镜下挑取绒毛组织,数次漂洗后用无菌小剪剪碎,吸入加有培养液和血清的培养瓶中,置于37℃、5%CO₂恒温培养箱培养,培养时间以绒毛取材的总量而定。如在倒置显微镜下见到贴壁的绒毛组织四周较多梭形细胞呈放射状生长蔓延时,即可加入秋水仙碱收获细胞,经低渗、数次固定后常规制片,60~80℃烤片2 h。G显带染色分析。

1.2.3 羊水的取材与染色体制备方法

1.2.3.1 取材B超引导定位,在无菌条件下,采用羊水专用穿刺针穿刺,抽取15 ml羊水,注入一次性无菌离心管中用于羊水细胞培养。

1.2.3.2 方法将羊水细胞离心后接种于培养瓶内,加入羊水细胞培养液置于37℃、5%CO₂恒温培养箱中培养。1周后经过换液后观察,镜下可见小堆贴壁细胞长成大的克隆,并出现成对圆形透亮细胞,即可加入秋水仙碱收获细胞,收获后的细胞经低渗、数次固定后常规制片,60~80℃烤片2 h。G显带染色分析。

2 结果

73例样本中,10例早期超声NT增厚,错过绒毛取材的最佳时间,给予羊水穿刺取样;63例经绒毛活体取材,培养均获得成功,并发出染色体核型分析报告,成功率为100%。

73例NT值增厚的病例中,染色体核型异常10例,异常比例是13.70%。其中3例羊水染色体异常,10例绒毛染色体异常。异常核型中:22三体1例、21三体2例、18三体2例、16三体1例、13三体1例,45,XO1例、47,XXY1例,染色体多态性变异1例,见表1。

表1 NT值与染色体异常的关系

年龄(y)	孕周(w)	NT值(mm)	核型	处理结果
27	13	7.5	47,XX,+21	人工流产
23	14	3.0	47,XXY	引产
29	12	5.3	45,XO	人工流产
25	13	4.4	47,XY,+18	人工流产
26	14	5.0	47,XX,+18	引产
28	12	3.3	47,XY,+21	人工流产
30	13	4.6	47,XY,+16	人工流产
35	11	4.8	47,XX,+13	人工流产
27	13	3.2	46,XY,15p+	随访
30	11	6.0	47,XX,+22	人工流产

73例样本中,胎儿NT值3~4 mm的19例,异常核型3例,占15.79%;NT值4~5 mm的18例,异常核型3例,占16.67%;NT值5~6 mm的15例,异常核型2例,占13.33%;6~7 mm的11例,异常核型1例,占9.09%;7~8 mm的10例,异常核型1例,占10.00%,见表2。

表2 NT厚度与染色体异常的关系

NT值(mm)	检出数(例)	异常核型例数	异常核型比例(%)
3~4	19	3	15.79
4~5	18	3	16.67
5~6	15	2	13.33
6~7	11	1	9.09
7~8	10	1	10.00

10例异常核型中,超声检查除NT值增厚外,1例先天愚型伴随心室强光点;1例18三体伴随室间隔缺损、心包积液;1例45,XO伴随全身水肿;1例16三体伴随三尖瓣返流伴主动脉骑跨;一例13三体,12周后超声胎停育。

63例正常核型中,超声检查53例单纯NT值增厚,随访至出生后均未发现发育异常。10例超声检查出2例室缺,1例伴单脐动脉,2例胸腔积液,6例心室强光点。

3 讨论

染色体异常结果的分析在20世纪90年代早期,有研究报道指出,胎儿颈项透明层厚度增加与21三体和其他染色体异常有关^[2]。胎儿颈项透明层厚度测量最早由Benacerraf等^[3]描述并应用于检测唐氏综合征,认为这一指标是B超识别染色体异常胎儿的主要特征之一。笔者在73例NT值增厚的病例中,检测出10例染色体异常核型,异常比例为13.70%。异常核型中,常染色体三体7例,占异常核型70%;性染色体异常2例,占异常核型20%;染色体多态性变异1例,占异常核型的10%。7例妊娠12~14周绒毛染色体检测异常,患者行早期人工流产术,2例妊娠16~22周的羊水染色体检测异常,患者行引产术;1例染色体多态性变异,建议夫妻双方进行外周血染色体检查,并随访观察至胎儿出生,未发现异常。实验认为胎儿NT值增厚与染色体异常相关性大,NT值测量是产前遗传学检查的主要指征之一。

胎儿NT厚度与染色体检查的时机选择正常胚胎发育过程中,颈部淋巴管与颈静脉窦在11~14周左右相通。胎儿染色体异常或发育异常可导致颈部

淋巴管与颈部静脉窦相通延迟,从而出现颈部淋巴回流障碍,淋巴液过多地积聚在颈部,NT值增厚明显,故其测量的孕周在妊娠11~14周为佳。因国内多数医院无法开展绒毛活体取材技术,培养制备染色体技术也存在较大难度,在取材的孕周上只能限制到妊娠16周后进行羊膜腔穿刺术,如果此时胎儿核型检查出异常,只有选择引产术。本院63例妊娠11~14周超声筛查胎儿NT值增厚的患者,经腹部绒毛活体取材后,全部培养成功发出核型报告。术后孕妇无出血、流产等并发症,并随访观察至胎儿出生,无异常发生。胎儿异常核型早期给予处理意见,进行人工流产术,减轻了患者心理上的焦虑和中晚期引产的痛苦,避免了异常胎儿的出生。

NT值厚度的增长与染色体异常的相关性据文献报道^[4],颈项透明层增厚越明显,发生胎儿结构异常与染色体异常的概率越大,其中最常见的是染色体异常。由于还存在病例数较少,统计并不完全客观和全面,经过实验检测笔者认为胎儿NT厚度的增长与染色体异常不成正比,超声筛查胎儿NT增厚的程度与染色体异常的前瞻性没有明显的临床意义。但密切随诊观察颈项透明层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^[5]。

胎儿NT厚度的临床意义笔者通过对胎儿NT厚度的检测及其染色体核型分析并随访观察,认为胎儿NT增厚并不等于胎儿发育异常。研究统计认为,在NT增厚胎儿中,染色体异常除外,80%~90%NT增厚的胎儿最终为健康新生儿^[6],笔者所做的73例胎儿NT增厚的病例中,除去10例胎儿染色体异常及7例超声异常,56例NT增厚胎儿出生后经随访,未发现发育异常,健康新生儿出生率为89%,进一步证明了胎儿NT增厚并不决定胎儿的异常发育。

参考文献

- [1] 莫伟英,万里凯,陈彦红. 超声检测胎儿颈背皮肤透明带厚度在产前筛查21-三体综合征的研究[J]. 中国临床新医学杂志, 2009,2:1236-1238.

- [2] Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy[J]. BMJ, 1992, 304: 867-889.
- [3] Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester[J]. Am J Obstet Gynecol, 1985, 153: 49-52.
- [4] Ginsberg N, Cadkin A, Pergament E, et al. Ultrasonographic detection of the second-trimester fetus with trisomy 18 and trisomy 21[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163: 1186-1190.
- [5] 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.
- [6] Caughey A, Kuppemann M. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: A Cost-effectiveness analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187: 1239-1245.

编辑:杨颖俊

(收稿日期:2012-09-17)

会议通知

围产医学与胎源性健康和疾病国际研讨会

International Symposium of Perinatal Medicine & Fetal Origin of Health and Diseases

“围产医学与胎源性健康和疾病国际研讨会”作为2013年中华围产医学分会系列学术活动之一,将于2013年4月28日至30日在江苏苏州召开。会议由中华围产医学分会、中国DoHaD协会及江苏省围产医学会和苏州大学附一院胎儿医学研究所共同承办。

在以往国内召开的围产医学研讨会的基础上,本次会议将更加关注胎儿医学临床与基础研究两个方面;关注两者相关的转化医学的发展;关注与妊娠环境等因素相关的胎源性的健康与疾病问题的探讨。其中国际权威专家将作特邀大会报告。已确认出席的部分国外专家有:

1. 英国南安普敦大学 David Barker 教授(著名的第一个提出“成人疾病胎儿期起源”,创立“Barker 假设和理论”);
2. 美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)大产科主任 Gautam Chaudhuri 教授;
3. 美国 Oregon Health and Science 大学心血管研究中心主任 Kent Thornburg 教授;
4. 美国罗玛琳达大学围产生物学中心主任(美国西部药理协会主席)Lubo Zhang 教授;
5. 加拿大多伦多大学 John Challies 教授(加拿大从事胎源性疾病研究的权威)等。

本次研讨会将促进国内外围产医学与胎源性健康和疾病研究的经验交流,进一步推动我国围产医学与胎儿医学事业的发展。

欢迎参会!

联系:吕老师(TEL:13616206423)李老师(TEL:18013160886)