

胎儿鼻骨缺失或短小与染色体异常的关系

杨娟 赵胜 冯倩 高艳多 朱霞*

(湖北省妇幼保健院 超声诊断科,湖北 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨鼻骨缺失或短小与染色体异常的关系。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在湖北省妇幼保健院行产前系统超声检查的 220 例中孕期产前系统超声筛查诊断为鼻骨发育异常的胎儿,比较鼻骨缺失与短小胎儿染色体异常发生率的差异,比较孤立性鼻骨发育异常与鼻骨发育异常合并其他结构畸形(或超声软指标异常)的胎儿染色体异常发生率的差异。**结果** 220 例鼻骨发育异常胎儿中染色体异常检出率 8.64%(19/220)。鼻骨发育异常合并其他超声异常胎儿染色体异常检出率显著高于孤立性鼻骨发育异常(21.57% VS 4.73%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在孤立性鼻骨发育异常以及鼻骨发育异常合并其他超声异常中,鼻骨缺失与鼻骨短小胎儿染色体异常检出率均无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** 胎儿鼻骨缺失或短小时染色体异常发生率增高;合并其他结构畸形或超声软指标异常时染色体异常发生率更高;产前超声检出胎儿鼻骨缺失或短小时,应对其他结构及超声软指标进行详细超声检查,且不论是否合并其他结构畸形或超声软指标异常,均建议行产前遗传学检测排除染色体基因异常。

【关键词】 鼻骨发育异常;鼻骨缺失;鼻骨短小;染色体异常

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

To investigate the relationship between the absence or short nasal bone and chromosome abnormality

Yang juan, Zhao sheng, Feng qian, Gao yanduo, Zhu xia

Department of Ultrasonography, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the absence or short nasal bone and chromosome abnormality. **Methods** Retrospective analysis of 220 cases of pregnancy prenatal system ultrasound screening diagnosed as abnormal nasal bone development, compare the loss of nasal bone and short fetal chromosome abnormalities detection rate, and compare the differences with other structural abnormalities or ultrasound soft index abnormalities. **Results** The detection rate of chromosome abnormalities in 220 fetuses with abnormal nasal bone development was 8.64% (19/220). The detection rate of chromosome abnormalities in fetuses with abnormal nasal bone development was significantly higher than that of isolated fetuses (21.57% VS 4.73%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the detection rate of Isolated nasal bone development abnormalities, nasal bone development abnormalities and other ultrasoud abnormalities ($P > 0.05$). **Conclusion** The incidence of fetal nasal bone absence or short chromosome abnormality is increased, the incidence of chromosomal abnormalities is higher when combined with other structural malformations or ultrasound soft index abnormalities, absence or short nasal bone was detected by prenatal ultrasound, detailed ultrasound examination should be performed for other structural and ultrasound soft indicators.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.002

基金项目:湖北省科技厅援疆援藏重点专项(2018AKB1496);湖北省卫健委联合项目创新团队项目(WJ2018H0132);湖北省卫健委面上项目(WJ2019M233);武汉市中青年医学骨干人才项目;湖北省卫健委面上项目(WJ2023M113)

* 通信作者:朱霞,Email:17619727@qq.com

and prenatal genetic testing should be recommended to exclude chromosomal genetic abnormalities, regardless of other structural abnormalities or ultrasound soft indicators.

【Key words】 Abnormal nasal bone development, Nasal bone absence; Nasal bone short; Chromosome abnormality

胎儿鼻骨发育异常是产前诊断染色体异常的一个重要的超声软指标。以往研究均认为鼻骨发育异常合并其他结构异常胎儿染色体异常发生率很高,而对孤立性鼻骨发育异常胎儿染色体异常的发生率及鼻骨缺失和短小胎儿染色体异常的发生率有一定的争议^[1]。本研究通过对中孕期鼻骨发育异常胎儿的产前超声表现与染色体结果进行比较分析,探讨胎儿鼻骨发育异常与染色体异常的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2020年1月至2022年12月在湖北省妇幼保健院行产前系统超声检查,以及外院发现异常转来我科行胎儿畸形会诊,诊断为胎儿鼻骨发育异常(缺失或短小)的366例胎儿中,325例均行无创产前基因检测(noninvasive prenatal testing, NIPT)及染色体核型分析,部分胎儿行染色体微阵列分析(chromosomal microarray, CMA),其中孕周为14周~27⁺6周的,共计220例。

按胎儿鼻骨发育异常分为鼻骨缺失和鼻骨短小,按是否合并其他异常分为孤立性鼻骨发育异常和鼻骨发育异常合并结构畸形或超声软指标异常。比较胎儿鼻骨缺失与短小胎儿染色体异常检出率的差异,比较孤立性鼻骨发育异常与胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形或超声软指标的异常胎儿染色体异常检出率的差异。研究获得湖北省妇幼保健院医学伦理委员会审查通过。各项检查均征得孕妇同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 仪器采用GE Voluson E10和三星W9彩色多普勒超声诊断仪,二维/三维凸阵探头,频率范围为1~9MHz。

1.3 检查方法 孕妇取仰卧位,常规进行胎儿Ⅲ级筛查,少数采用经阴道超声检查。所有检查均由两名取得产前超声合格证的医师进行。所有初筛发现异常声像图表现均由主任医师会诊后做最后诊断结果。

胎儿鼻骨发育异常的超声表现:胎儿鼻骨发育异常包括鼻骨缺失、鼻骨短小、鼻骨扁平、双侧鼻骨不等长、鼻骨骨化不全等。本研究只包括鼻骨缺失和鼻骨短小这两种情况。鼻骨回声缺失指在鼻骨矢状面、横切面、冠状面均未显示鼻骨回声;鼻骨短小指鼻骨长度小于同孕周正常值的第2.5百分位^[2](图1~图3)。



图1 鼻骨正常



图2 鼻骨短小

1.4 统计学处理 应用SPSS统计软件录入数据,两组比较采用卡方检验及连续性修正卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中孕期鼻骨发育异常220例,占整个孕周鼻骨发育异常67.69%(220/325),其中孤立性鼻骨发育异常169例(76.82%,169/220),合并其他结构畸形

或超声软指标异常 51 例(23.18%, 51/220)。孤立性鼻骨发育异常中鼻骨短小 64 例(37.87%, 64/169),鼻骨缺失 95 例(56.21%, 95/169),合并结构畸形或超声软指标异常中鼻骨短小 22 例(43.14%, 22/51),鼻骨缺失 29 例(56.86%, 29/51)。



图 3 鼻骨缺失

2.2 220 例鼻骨发育异常胎儿中检出 19 例染色体异常,检出率 8.64%(19/220)。孤立性鼻骨发育异常胎儿中共检出 8 例染色体异常,染色体异常检出率 4.73%(8/169),合并其他结构畸形或超声软指标异常胎儿共检出 11 例染色体异常,染色体异常检出率 21.57%(11/51), $\chi^2=13.644, P=0.000$,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 孤立性鼻骨发育异常与合并其他结构畸形或超声软指标异常与染色体异常的关系(例)

类型	染色体正常	染色体异常	合计
孤立性	161	8	169
合并其他异常	40	11	51
合计	201	19	220

注: $\chi^2=13.644, P=0.000$,两者比较有显著差异。

2.3 孤立性鼻骨发育异常鼻骨短小胎儿中检出染色体异常 3 例,其中微重复 2 例,13 三体 1 例,检出率 4.35%(3/69),鼻骨缺失胎儿中染色体异常 5 例,均为 21 三体,检出率 5.00%(5/100),差异无统计学意义, $P>0.05$ (表 2)。合并其他结构畸形或超声软指标异常胎儿鼻骨短胎儿中检出染色体异常 4 个,其中 21 三体 3 个,15 三体 1 个,检出率 18.18%(4/22);鼻骨缺失胎儿中检出染色体异常 7 例,其中 21 三体 4 个,微缺失 2 个,基因突变(致死性成骨发育不良)1 个,检出率 24.14%(7/29),差异无统计学

意义, $P>0.05$ (表 3)。本组病例中染色体异常总计 19 例,包括微缺失 2 例、微重复 2 例、基因突变 1 例(表 4)。

表 2 孤立性鼻骨发育异常与染色体异常的关系(例)

孤立性鼻骨发育异常类型	染色体正常	染色体异常	合计
鼻骨短小	66	3	69
鼻骨缺失	95	5	100
合计	161	8	169

注: $P>0.05$,两者比较差异无统计学意义。

表 3 鼻骨发育异常合并其他结构畸形或超声软指标异常与染色体异常的关系(例)

合并其他异常	染色体正常	染色体异常	合计
鼻骨短小	18	4	22
鼻骨缺失	22	7	29
合计	40	11	51

注: $\chi^2=0.028, P=0.866$,两者比较差异无统计学意义。

表 4 19 例鼻骨发育异常胎儿与染色体异常的分布

鼻骨发育异常类型	染色体异常	妊娠结局
孤立性	21 三体 5 例	引产
	13 三体 1 例	引产
	微重复 2 例 (dup(X)(p11.4p11.21)、 dup(16)(p13.11p12.3))	出生
合并其他异常	21 三体 7 例	引产
	15 三体 1 例	引产
	基因突变 1 例(FGFR3 基因 c.743C>T 杂合突变)	引产
	2 号染色体微缺失(2q24.2 片段缺失)	引产
	3 号染色体微缺失(3q26.32 片段缺失)	引产

2.4 合并其他结构畸形或超声软指标异常的病种分布: 神经系统 15 例,心血管系统 12 例,消化系统 6 例,骨骼系统 8 例,胸腔 4 例,颜面 4 例,泌尿系统 3 例,脊柱 1 例,腹壁 1 例,胎儿水肿 7 例,附属物异常 10 例,IUGR 3 例,肿瘤 1 例(颈部水囊样淋巴瘤)。

3 讨论

鼻骨在胚胎 6 周时开始发育,第 10 周开始骨化,故在做早孕 NT 筛查时可显示鼻骨。但部分胎儿此阶段鼻骨骨化较差,且受检查医师及机器分辨率的影响,晚孕期因胎儿体位原因鼻骨很难显示,而中孕期鼻骨显像更加清晰,故本研究仅纳入 14 周以后胎儿鼻骨发育异常的病例。

以往研究均认为,鼻骨发育异常合并其他结构异常时,胎儿染色体异常发生率很高。但孤立性鼻

骨发育异常胎儿是否需要介入性产前诊断存在分歧,鼻骨缺失和鼻骨短小胎儿染色体异常的发生率是否存在差异也并无定论^[3-6]。本研究通过大样本量统计分析,探讨鼻骨缺失或短小与染色体异常的关系,孤立性鼻骨发育异常和/或鼻骨发育异常合并其他结构异常与染色体异常的关系。

本研究回顾性分析了220例中孕期鼻骨发育异常胎儿,孤立性鼻骨发育异常胎儿染色体异常检出率4.73%(8/169),合并其他结构畸形或超声软指标异常时,胎儿染色体异常检出率21.57%(11/51),提示合并其他结构畸形或超声软指标异常时,胎儿染色体异常检出率显著高于孤立性鼻骨发育异常胎儿。因此,当超声检查发现胎儿鼻骨发育不良并且合并其他结构畸形或超声软指标异常时,应建议常规行染色体检查。Ting等^[3]研究鼻骨发育异常同时合并其他超声结构异常的胎儿染色体异常的检出率高达75%,杨昕等^[4]的研究中检出率也达到44.47%,远高于本研究中合并其他结构畸形或超声软指标异常胎儿染色体异常的检出率(21.57%)。可能原因是Ting等研究样本量少,8例鼻骨发育异常合并其他结构异常中检出6例染色体异常,而杨昕等的研究大部分为妊娠早期病例。而部分我院早孕NT筛查时发现NT增厚和/或合并严重畸形的胎儿有可能选择终止妊娠,没有行遗传学检测,不能准确评估胎儿是否存在染色体异常。

刘彦英等^[5]研究显示,孤立性鼻骨缺失或鼻骨发育不良的胎儿染色体结果均正常,赵媛等^[6]研究中单纯鼻骨短小48例中仅检出1例染色体异常,检出率2.08%,均认为孤立性鼻骨发育不良胎儿其他各项检查结果若无异常,不建议进行介入性产前诊断。本研究显示,合并其他结构畸形或超声软指标异常的鼻骨缺失/短小胎儿中,染色体异常检出率明显高于孤立性鼻骨缺失/短小的胎儿(21.57%/4.73%),但是在孤立性鼻骨发育不良胎儿中染色体异常的检出率仍高达4.73%。而介入性产前诊断的风险主要表现在感染、流产风险及感染可能诱发的早产等,据报道,孕中期羊膜腔穿刺的流产率在0.5%左右^[7]。而湖北省妇幼保健院在2020年至2022年三年间共行羊膜腔穿刺术7263例,术后1

周发生流产7例,总的风险率仅0.96%,鼻骨发育异常胎儿的染色体异常发生率远高于羊膜腔穿刺导致流产的发生率。故本研究认为若不进行染色体检查,可能会漏诊部分染色体病,导致染色体异常儿出生,加重经济与精神负担。因此,产前超声检查出胎儿孤立性鼻骨发育异常时,应告知孕妇及家属胎儿合并染色体异常的风险率及介入性产前诊断的风险率,孕妇及家属可综合考虑是否继续妊娠。

赵媛等研究认为鼻骨缺失胎儿染色体异常检出率明显高于鼻骨短小,侯磊等^[8]研究也认为鼻骨缺失胎儿染色体异常检出率高于鼻骨发育不良。赵媛等研究中25例合并其他超声结构异常的病例有17例为鼻骨缺失8例为鼻骨短小,病例数较少,侯磊等研究检测染色体异常的方法为基因拷贝数变异检测,样本量也较少,染色体异常的检出率较高。本研究中孤立性鼻骨发育不良169例中鼻骨短小69例,检出染色体异常3例,检出率4.35%(3/69),鼻骨缺失100例,检出染色体异常5例,检出率5.00%(5/100),差异无统计学意义, $P>0.05$ 。合并结构畸形或超声软指标异常51例中鼻骨短22例,染色体异常4例,检出率18.18%(4/22);鼻骨缺失29例,染色体异常7例,检出率24.14%(7/29),差异无统计学意义, $P>0.05$ 。杨蕾等^[9]研究也认为单纯性鼻骨缺失与短小染色体异常发生率无统计学意义,认为在后续工作中可不必过于考虑两者的差异性,与本研究结果相符。不论是鼻骨缺失还是鼻骨短小,只要检出鼻骨发育不良合并其他异常,均应建议进行染色体检查,对异常胎儿进行及时干预,降低染色体异常儿的出生率,提高优生优育率。

近年来,临床上对产前超声检查发现结构异常胎儿进行CMA检查越来越多,可提高有临床意义的拷贝数变异的检出率^[10-12]。本研究中CMA检出异常5例,其中出生2例,CMA表现为dup(X)(p11.4p11.21)微重复、dup(16)(p13.11p12.3)微重复,超声表现为单纯鼻骨短小,前者出生后情况良好,后者出生后提示多动症。引产3例,CMA表现为基因突变1例,FGFR3基因c.743C>T杂合突变,致病,超声表现为鼻骨缺失、肺发育不良、致死性骨发育不良;2号染色体微缺失(2q24.2片段缺失)1

例,超声表现为鼻骨缺失、脉络丛囊肿;3号染色体微缺失(3q26.32片段缺失)1例,超声表现为鼻骨短小、颈后皮肤皱褶增厚、单脐动脉、盆腔肾。侯磊等对29例鼻骨发育异常的胎儿行基因拷贝数变异(CNV)检测,发现15例染色体异常,检出率51.7%,检出率高于单一的核型分析。吴丽君等^[13]研究发现单纯性鼻骨发育不良胎儿中CMA致病性变异11.7%,临床意义不明的染色体拷贝数微缺失、微重复7.2%。因此提示当发现胎儿鼻骨发育异常时,除了做核型分析,还需要进一步行CMA检查,可以检出更多有临床意义的拷贝数变异。

综上所述,本研究认为当产前超声检出胎儿鼻骨缺失或短小时,应对其他结构及超声软指标进行详细超声检查,且不论是否合并其他结构畸形或超声软指标异常,均建议行产前遗传学检测排除染色体基因异常,从而进行及时干预,降低严重出生缺陷胎儿的出生率,提高优生优育率。

参 考 文 献

- [1] 王巧云. 胎儿鼻骨超声评估在染色体异常筛查中的应用价值[D]. 苏州:苏州大学,2019.
- [2] 王慧芳,王诗雅. 鼻骨发育异常筛查胎儿染色体异常的临床价值[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2015,7(02):8-10.
- [3] 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.
- [4] 杨昕,韩瑾,甄理,等. 胎儿鼻骨缺失或发育不良与染色体核型异常的关系-187例分析[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(5):339-342.
- [5] 刘彦英,陈青,赵晓虹等. 孤立性鼻骨发育异常预测21-三体胎儿[J]. 中国医学影像技术,2015,31(01):95-97.
- [6] 赵媛,孙庆梅,傅玉等. 孕中晚期胎儿鼻骨发育异常的遗传学意义分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(23):5098-5101.
- [7] EVANS M I, WAPNER R J. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(4):215-218.
- [8] 侯磊,王小新,姜海利,等. 鼻骨发育异常胎儿产前诊断结果的分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(43):3532-3535.
- [9] 杨蕾,栗河舟,岳丽芳等. 产前超声诊断胎儿鼻骨缺失与鼻骨短小的差异[J]. 中国医学影像学杂志,2017,25(12):923-925.
- [10] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics Committee Opinion NO. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6):1374-1377.
- [11] 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.
- [12] 吴斯瑶,余勇,郭红梅等. 中孕期胎儿鼻骨缺失与发育不良在筛查染色体异常的应用价值[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(01):16-21.
- [13] 吴丽君,曹荔,胡平等. 中孕期超声诊断胎儿鼻骨发育不良与染色体微阵列分析结果的研究[J]. 中国超声医学杂志,2021,37(05):567-570.

(收稿日期:2024-02-18)

编辑:葛玉纯