

无创产前检测在不同预产年龄孕妇超声筛查高风险中提示染色体异常的价值研究

吴梓瑛 黄美珍

(广州市花都区人民医院 妇产科, 广东 广州 510810)

【摘要】 目的 探讨无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)在不同年龄孕妇超声筛查高风险中检测染色体异常的价值。方法 纳入本院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月建档的孕中期超声检查提示有阳性指标孕妇 135 例,均行无创 DNA 检测,并随访至分娩结束,对比不同超声检查异常数目和异常类型胎儿的无创产前 DNA 检测结果。分析不同年龄孕妇的上述数值的差异,Logistic 回归分析无创 DNA 检测对不同年龄孕妇的诊断价值。结果 135 例中,孕中期超声检查共提示有 187 项异常,其中 19 例合并 3 项以上异常,33 例合并 2 项异常,83 例 1 项异常。合并多项超声阳性指标的胎儿,无创产前 DNA 检测提示高风险的概率明显增加,且在高龄孕妇中比例更高。超声提示颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)增厚胎儿,进一步行 NIPT 检测提示高风险的概率最高,达 10.77%;其次为鼻骨显示不清胎儿,NIPT 高风险率为 9.52%。结论 NIPT 检测的风险值常随着超声检查异常数目增多而增加,特别是高龄孕妇,该类人群可能存在染色体异常,应进行进一步行羊水穿刺检查。

【关键词】 无创产前检测; 年龄; 超声; 染色体异常

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

The value of non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormalities in high-risk ultrasound screening of pregnant women of different expected ages

Wu Ziying, Huang Meizhen

The People's Hospital of Huadu, Guangzhou 510800, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To explore the value of noninvasive prenatal testing (NIPT) in detecting chromosomal abnormalities in high-risk ultrasound screening of pregnant women of different ages. **Methods**

A total of 135 pregnant women with positive indicators were included in the second-trimester ultrasound examinations that were established in our hospital from January 2021 to January 2022. Non-invasive DNA detection was performed, and they were followed up until the end of delivery. The number and types of abnormalities in different ultrasound examinations were compared. Results of non-invasive prenatal DNA testing of the fetus. The differences in the above values of pregnant women of different ages were analyzed, and the diagnostic value of non-invasive DNA testing for pregnant women of different ages was analyzed by logistic regression. **Results** Among the 135 cases, there were 187 abnormalities in second trimester ultrasonography, of which 19 cases had more than three abnormalities, 33 cases had two abnormalities, and 83 cases had one abnormality. For fetuses with multiple positive ultrasound indicators, the probability of non-invasive prenatal DNA testing to indicate high risk is significantly increased, and the proportion is higher in older pregnant women. Ultrasound showed that the fetus with nuchal translucency (NT) thickening, further NIPT test showed the highest probability of high risk, reaching 10.77%, followed by the fetus with unclear nasal bone, and the high-risk rate of NIPT was 9.52%. **Conclusion**

The risk value of NIPT detection often increases with the number of abnormal ultrasound examinations, especially in elderly pregnant women, who may have chromosomal abnormalities and should undergo further amniocentesis.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing; Age; Ultrasound; Chromosomal abnormalities

染色体异常是新生儿出生缺陷的主要病因之一,染色体异常患儿常常伴随严重的机体各系统解剖结构异常,智力生长发育异常,甚至导致新生儿死亡等等严重不良后果^[1,2]。目前染色体异常患儿存活率不足1%^[3],同时缺乏有效的治疗手段,造成存活患儿的生存质量也并不高。目前,针对染色体异常的主要医疗手段是早期筛查,早期诊断染色体异常患儿及时终止妊娠。羊水穿刺+染色体核型分析作为染色体异常诊断的金标准,因其有创的特点,容易并发流产、宫内感染、出血、胎儿畸形等并发症,限制了其在临床筛查中的应用^[4,5]。准确率高、无创、操作简便易行的筛查方式一直是染色体异常早期筛查在不断追求的,随着技术的不断发展,超声检查以及无创产前检测技术(non-invasive prenatal test, NIPT)在染色体异常的筛查领域逐渐崭露头角,两种检查方式各有优缺点^[6-9]。目前,关于超声提示异常的患者是否要进行羊水筛查仍然存在较大的争议,对于超声异常的患者进行无创筛查是否有价值,是否能够更好地判断是否进行羊水筛查仍然缺乏有价值的研究,以及对于不同预产年龄孕妇的应用是否有差异研究不充足,因此本研究探讨无创产前检测在不同年龄孕妇超声筛查高风险中检测染色体异常的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机纳入本院2021年1月至2022年1月期间进行建档,并且孕中期超声检查提示存在软指标阳性的孕妇135例,根据孕妇预产年龄分为高龄组(预产年龄 ≥ 35 岁)和低龄组(预产年龄 < 35 岁);高龄组共95例孕妇,低龄组共40例孕妇,本研究中所有孕妇都自愿进行无创DNA检测。纳入标准:①单胎妊娠;②孕妇精神状态良好能够配合进行超声及NIPT检测;③孕妇至少存在1项超声软指标(ultrasound soft markers, USM)异常。排

除标准:①有不良孕产史、习惯性流产患者;②多胎妊娠;③合并其他妊娠期合并症,如妊娠期糖尿病、子痫前期、子痫等;④采用辅助生殖技术受孕的孕妇;⑤存在精神疾病,无法配合完成研究的孕妇。本研究中所有孕妇均充分了解本研究内容,已经获得孕妇及家属签署的知情同意书,本研究已经通过本院伦理委员会批准进行。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检查及图像判定 本研究中所有产妇采用超声诊断仪进行超声检查,选择凸阵探头及三维容积探头进行检查,设置检查频率为2~5MHz。所有超声检测医师均进行过专业培训,能够按照英国胎儿基金会(the Fetal Medicine Foundation, FMF)制定的标准进行孕中期产妇超声筛查,图像采集及图像分析符合FMF标准规定。采集孕妇宫颈纵切面、胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)切面、矢状面、胎儿四肢切面、胎儿胸部横切面、胎儿下腹部切面等切面进行观察。根据文献中相应软指标正常范围及指南中的超声图像异常判定标准进行超声图像异常判定。

1.2.2 NIPT检测 超声提示至少存在1项软指标异常的孕妇自愿进行NIPT检测。晨起空腹状态下采10ml外周静脉血进行血浆游离DNA提取,提取DNA送至本院指定合作DNA检测机构进行高通量DNA测序,高通量测序采用BerryGenomics/Illumina Next-Seq CN 500高通量测序机进行,根据测序结果进行各个染色体Z值分析,所有染色体根据Z值判断非整倍体风险高低,当 $1 \leq Z$ 值 < 3 时判定为低风险,当Z值 ≥ 3 判定为高风险。

1.3 观察指标 ①所有产妇的胎儿超声检查异常类型,NIPT检测结果;记录所有产妇的超声检查异常类型及异常数目、NIPT分析结果,并将超声检查异常情况与NIPT结果进行对比分析;②高龄组、低龄组2组年龄不同孕妇的超声异常情况及NIPT检

测结果对比分析;③孕妇年龄、孕次、超声异常类型与 NIPT 检测结果,提示高风险相关性的 Logistic 回归分析。

1.4 统计学方法 采用 SPSS21.0 进行统计学分析,计数资料数据采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。将超声异常指标、产妇年龄为自变量,以 NIPT 结果是否异常为因变量,使用二元 Logistic 回归分析计算 95%可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同超声软指标异常数目(单项、双项、 ≥ 3 项)胎儿的 NIPT 检查结果差异分析 135 例孕妇中,孕中期超声检查共提示有 187 项异常,其中有 19 例孕妇合并 3 项以上超声软指标异常,33 例孕妇合并 2 项指标异常,83 例孕妇为单项异常,超声软指标异常项目越多,NIPT 检测高风险比例越高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表 1。

表 1 不同 USM 异常数目的 NIPT 检测结果差异分析(例)

USM 异常数目	例数	NIPT 检测结果	
		阳性(n=13)	阴性(n=122)
单项	83	2	81
双项	19	6	13
≥ 3 项	33	5	28

2.2 超声软指标检查结果,NIPT 检测结果对比分析 超声提示 NT 增厚胎儿,进一步行 NIPT 检测提示高风险的概率最高,达 10.77%,其次为鼻骨显示不清胎儿,NIPT 高风险率为 9.52%,其余见表 2。

表 2 所有胎儿的 USM 异常类型、NIPT 检测结果

USM 异常类型	例数(例)	NIPT 检测结果(例)					IPT 高风险率(%)
		T18	Chr X+T21	T13	微缺失/微重复		
NT 增厚	65	1	2	2	1	1	10.77
鼻骨显示不清	21	1	0	0	1	0	9.52
单脐动脉	18	1	0	0	0	0	5.56
肾盂扩张	13	0	0	0	0	1	7.69
心室强光点	14	0	0	0	0	0	7.14
肠管回声增强	13	0	0	0	0	0	0
长骨短小	18	0	0	0	0	1	5.56
脉络丛囊肿	16	0	1	0	0	0	6.25
侧脑室扩张	5	0	0	0	0	0	0
持续性右脐静脉	2	0	0	0	0	0	0
右位主动脉弓	2	0	0	0	0	0	0

2.3 对比不同年龄孕妇 USM 异常、NIPT 检测结果 高龄组中合并 3 项以上异常的概率明显增加,

同时 NIPT 共检测出 9 例异常,概率明显大于低龄组($P = 0.06$),见表 3。

表 3 对比不同年龄孕妇 USM 异常、NIPT 检测结果(例)

组别	例数	超声检测			NIPT 检测	
		1 项异常 (n=83)	2 项异常 (n=19)	3 项以上异常 (n=33)	高风险	低风险
高龄组(≥ 35 岁)	95	58	12	25	11	84
低龄组(< 35 岁)	40	25	7	8	2	23
χ^2			3.225		3.541	
P			0.039		0.026	

2.4 超声异常、预产年龄和 NIPT 高风险,孕次与 NIPT 高风险的相关性 结果显示,预产年龄 ≥ 35 岁、NT 增厚、心室强光点等是 NIPT 提示高风险值的危险因素($OR > 1$),见表 4、图 1。

表 4 USM、预产年龄、孕次与 NIPT 高风险的二元

Logistic 回归分析结果						
自变量	回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95%CI
年龄 ≥ 35 岁	1.072	0.128	70.243	0.000	2.947	2.289-3.751
胎次	-0.125	0.126	1.017	0.324	0.883	0.691-1.147
孕次	0.113	0.054	3.703	0.054	1.115	0.998-1.256
脉络丛囊肿	0.895	0.156	29.564	0.000	2.445	1.771-3.571
鼻骨缺失	-1.052	0.634	2.673	0.103	0.357	0.099-1.243
心室强回声	1.057	0.154	52.248	0.000	2.873	2.164-3.874
肾盂扩张	0.962	0.475	3.874	0.048	2.594	1.004-6.761

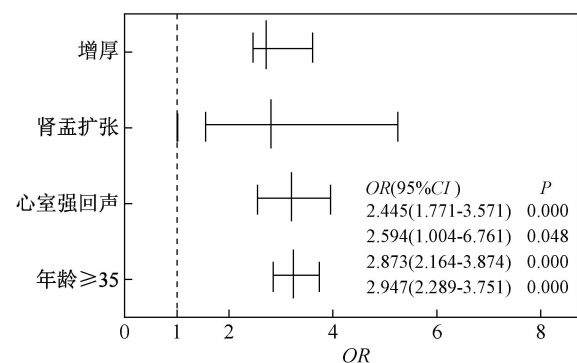


图 1 超声异常、预产年龄和 NIPT 高风险,孕次与 NIPT 高风险的相关性

3 讨论

为适应染色体异常疾病孕早期筛查的需求,相应的早期筛查技术在不断进步。超声检查具有无创、操作简便易行、可重复性高、实时观察等优点,能够早期发现胎儿的多种系统的结构异常^[10],但是对于不出现系统解剖结构异常的染色体异常患儿,超

声检查的价值依然十分有限,同时超声检查的准确率依然有限,依然存在假阳性率不低、容易漏诊等不足^[11-14]。无创产前检测技术能够对孕妇外周血胎儿DNA进行高通量测序,分析胎儿DNA生物学信息。近年来,大量研究成果显示,NIPT技术在多种染色体异常疾病,如21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征的检测中都具有良好的预测价值^[15]。NIPT技术的使用,使得染色体异常筛查不再局限于结构异常,能够发现无系统解剖结构异常的患儿的染色体异常,与超声检查具有一定的互补性^[16-19]。目前关于超声提示异常的患儿中的NIPT检查价值研究有限,对于超声异常的患儿进行NIPT检查能否更好地判断是否进行羊水筛查尚无定论。

本研究目的是探讨无创产前检测在不同年龄孕妇超声筛查高风险中检测染色体异常的价值。研究结果表明,135例病例中,孕中期超声检查共提示有187项异常,其中19例合并3项以上异常,33例合并2项异常,83例1项异常。合并多项超声阳性指标的胎儿,无创产前DNA检测提示高风险的概率明显增加,表明随着USM异常项目增多,NIPT高风险概率增加,两者具有一定相关性,并且研究结果提示高龄孕妇与低龄孕妇相比USM异常,NIPT高风险的概率明显增加,表明高龄孕妇的胎儿染色体异常发生概率明显高于低龄孕妇。同时超声提示NT增厚胎儿,NIPT检测提示高风险的概率最高,达10.77%;其次为鼻骨显示不清胎儿,NIPT高风险率为9.52%,同时结合Logistic回归分析结果,推测预产年龄 ≥ 35 岁、NT增厚、心室强光点等是NIPT提示高风险值的危险因素。本研究样本量不足,并且研究并没有进行羊水筛查明确是否存在染色体异常结果,并没有对超声检查与NIPT结果相关性机制进行研究,若想获得确切的结果,仍需进一步扩大样本量及更深度的研究。

综上所述,随着超声软指标异常数目的增多,NIPT检测提示高风险的概率升高,高龄产妇NIPT高风险,超声软指标异常更为明显,可能是染色体异常高发人群,超声软指标提示异常并且NIPT高风险的患者染色体异常风险更高,临床可进一步进行

羊水穿刺确认诊断。

参 考 文 献

- [1] 孙丽雅,邢清和,贺林. 中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望[J]. 遗传, 2018, 40(10): 800-813.
- [2] YU B, LI H, CHEN Y P, et al. Clinical evaluation of NIPS for women at advanced maternal age: a multicenter retrospective study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(24):4080-4085.
- [3] NAJMABADI H, HU H, GARSHASBI M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders[J]. Nature, 2001, 478:57-63.
- [4] NAJMABADI H, HU H, GARSHASBI M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders[J]. Nature, 2001, 478:57-63.
- [5] RAO E, WEISS B, FUKAMI M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome[J]. Nat Genet, 1997, 16(1):54-63.
- [6] 吴青京,颜雪萍,陈昌利,等. 超声检查在孕妇产前诊断中的应用价值[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(01): 124-127.
- [7] 黄欢,黎新艳,路婧,等. 13、18及21-三体综合征胎儿产前超声表现对比分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4199-4202.
- [8] 马明霞,廖高庆. 胎儿超声软指标在产前诊断染色体异常中的临床意义[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(19): 2577-2579.
- [9] DAN S, WANG W, REN J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11105 pregnancies with mixed risk factors[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(13): 1225-1232.
- [10] MCMILLAN M, PORRITT K, KRALIK D, et al. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes[J]. Vaccine, 2015, 33(18):2108-2117.
- [11] GOMES M, MATIAS A, MACEDO F. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol[J]. Pediatric Radiology, 2015, 45(13):1916-1929.
- [12] 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.
- [13] MEI-DAN E, WALFISCH A, WEISZ B, et al. The unborn smoker: Association between smoking during pregnancy and

adverse perinatal outcomes[J]. J Perinat Med, 2015, 43(5): 553-558.

[14] SLABIKBLAZ N, ADAMCZAK M, GUT N, et al. Administration of cyclosporine a in pregnant rats-the effect on blood pressure and on the glomerular number in their offspring[J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(4):413-423.

[15] HORIKOSHI T, KIKUCHI A, TAMARU S, et al. Prenatal findings in a fetus with contiguous gene syndrome caused by deletion of Xp22.3 that includes locus for X-linked recessive type of chondrodysplasia punctata (CDPX1) [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3):671-675

[16] Hatt L, Brinch M, Singh R, et al. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(3):218-227.

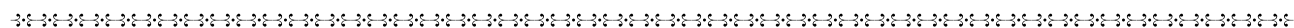
[17] HATT L, BRINCH M, SINGH R, et al. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(3):218-227.

[18] HE Z B, GUO F, FENG C, et al. Fetal nucleated red blood cell analysis for non-invasive prenatal diagnostics using a nanostructure microchip[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(2): 226-235.

[19] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7):509-513.

(收稿日期:2022-04-23)

编辑:宋文颖



(上接第 62 页)

现结构异常后行介入性产前诊断,由于外显子检测费用昂贵,未同时检测,结果回报时孕周已经 32 周,大孕周引产增加了围产期风险。对结构异常的胎儿,外显子检测有助于提高单基因疾病的产前诊断率。对于多系统结构异常的胎儿,建议介入性产前诊断的同时检查医学外显子,对于小孕周拒绝同时检查的,可知情同意后留羊水备查医学外显子,使医患双方可以尽早获得疾病诊断,尽量避免大月份引产,避免增加孕妇的身体及心理创伤。

参 考 文 献

[1] 戚庆炜,王和. 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.

[2] 车凌仪,焦智慧,任淑敏,等. ACMG 关于外显子组测序产前应用观点解读[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3):215-216+220.

[3] WANG X, CHARNG W L, CHEN C A, et al. Germline mutations in ABL1 cause an autosomal dominant syndrome

characterized by congenital heart defects and skeletal malformations[J]. Nat Genet, 2017, 49(4):613-617.

[4] CHEN C A, CRUTCHER E, GILL H, et al. The expanding clinical phenotype of germline ABL1-associated congenital heart defects and skeletal malformations syndrome[J]. Hum Mutat, 2020, 41(10):1738-1744.

[5] BRAVO-GIL N, MARCOS I, GONZÁLEZ-MENESES A, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of germline ABL1 mutations-associated syndrome: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(10):e14782.

[6] 赵亮,张丽,曾强,等. ABL1 相关融合基因与急性淋巴细胞性白血病关系的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(5):383-386.

[7] 张彦,刘维强,章钧,等. 产前外显子组测序遗传咨询及报告规范(讨论稿)[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(11):1205-1212.

(收稿日期:2021-12-30)

编辑:宋文颖