

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

吴斯瑶 余勇 郭红梅* 陈秋妍 黄秀玲

(东莞市妇幼保健院 超声科,广东 东莞 523000)

【摘要】 目的 探讨中孕期胎儿鼻骨回声缺失及发育不良在染色体异常筛查方面的临床应用价值。

方法 回顾232例中孕期经超声检查发现鼻骨发育异常的单胎胎儿,比较胎儿鼻骨回声缺失与发育不良染色体异常检出率的差异,比较胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形与合并超声软指标染色体异常检出率的差异。**结果** 232例鼻骨发育异常胎儿共检出染色体核型异常34例(14.66%,34/232)。鼻骨缺失组119例,检出染色体核型异常25例(21.01%,25/119),其中21-三体20例,18-三体4例,13-三体1例。鼻骨发育不良组113例,检出染色体核型异常9例(7.96%,9/113),其中21-三体6例,18-三体1例,47,XXY 1例,衍生染色体1例。鼻骨缺失组染色体核型异常检出率显著高于鼻骨发育不良组,差异有统计学意义, $\chi^2=7.885, P<0.01$ 。鼻骨发育异常合并结构畸形34例,染色体异常21例;鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性37例,染色体异常11例;单纯鼻骨发育异常161例,染色体异常2例。胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形染色体异常检出率显著高于鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性,差异有统计学意义, $\chi^2=7.345, P<0.01$ 。所有鼻骨发育异常胎儿接受微阵列检查27例,检出染色体片段异常5例(18.52%,5/27)。**结论** 中孕期胎儿鼻骨发育异常是染色体异常的重要线索,胎儿鼻骨缺失比鼻骨发育不良染色体异常发生率增高,结合结构畸形及超声软指标的检测可极大提高产前胎儿染色体异常的检出率。

【关键词】 鼻骨缺失;鼻骨发育不良;染色体异常;21-三体综合征;

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of fetal absent or hypoplastic nasal bone in screening chromosomal abnormalities in the second trimester. **Method** 232 cases of single fetus with absent or hypoplastic nasal bone were retrospectively analyzed by prenatal ultrasound scanning during the second trimester. To compare the incidence of chromosomal abnormalities between fetal absent and hypoplastic nasal bone, and compare the incidence of chromosomal abnormalities in fetuses with nasal bone dysplasia combined structural abnormalities and combined ultrasonographic soft markers. **Results** A total of 34 cases with chromosomal karyotype abnormalities were detected among 232 fetuses (14.66%, 34/232). There were 119 cases in absent nasal bone group, 25 cases with chromosomal karyotype abnormalities were detected (21.01%, 25/119), including 20 cases with trisomy 21, 4 cases with trisomy 18, 1 case with trisomy 13. There were 113 cases in hypoplastic nasal bone group, 9 cases with chromosomal karyotype abnormalities were detected (7.96%, 9/113), including 6 cases with trisomy 21, 1 case with trisomy 18, 1 case with 47, XYY, and 1 case with chromosome derivation. There were 34 cases of nasal bone dysplasia with structural abnormalities and 21 cases of chromosome abnormality. There were 37 cases with nasal bone

dysplasia combined with other ultrasonographic soft markers and 11 cases with chromosome abnormality. There were 161 cases of with isolated nasal bone dysplasia and 2 cases of chromosome abnormality. The detection rate of fetal nasal bone dysplasia with structural abnormalities chromosome abnormality was significantly higher than that of nasal bone dysplasia with other ultrasonographic soft markers($\chi^2=7.345, P<0.01$). Moreover, a total of 27 cases by chromosomal microarray analysis, and 5 cases presented chromosomal abnormalities (18.52%, 5/27). **Conclusions** dysplasia nasal bone is an important clue of chromosomal abnormality in fetuses at the second trimester, the incidence of chromosomal abnormalities in fetal absent nasal bone was significantly higher than that in hypoplastic nasal bone. The detection rate of prenatal fetal chromosome abnormality can be greatly improved by dysplasia nasal bone combining structural abnormalities and ultrasonographic soft markers.

【Key words】 absent nasal bone; hypoplastic nasal bone; chromosomal abnormalities; trisomy 21;

随着遗传超声学的发展,产前超声已经成为胎儿结构畸形和染色体异常筛查重要工具,大大减少了许多不必要的侵入性产前诊断。胎儿鼻骨发育异常包括鼻骨回声缺失及发育不良,是产前诊断染色体异常的一个重要的超声软指标。研究发现采用超声技术评估胎儿鼻骨发育诊断 21-三体综合征既有较高的灵敏性,又能大幅度降低假阳性率^[1,2]。中孕期非孤立的鼻骨缺失对于发现 21-三体综合征有很重要的作用^[3]。本研究通过对中孕期鼻骨发育异常胎儿的产前超声特征及染色体结果进行分析,探讨鼻骨回声缺失与发育不良在染色体异常筛查的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015年3月至2018年3月在东莞市妇幼保健院行中孕期(14~28周)超声筛查的24978例胎儿,发现鼻骨发育异常单胎胎儿372例,建议进行介入性产前诊断及染色体检查。其中36例合并胎儿复杂畸形选择直接引产,104例未在本院定期随访检查,最终有效追踪并随访成功孕妇232例,年龄17~45岁,平均(29.2±5.17)岁,按胎儿鼻骨发育异常分为鼻骨回声缺失组和鼻骨发育不良组。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用GE Voluson E8/E10彩色多普勒超声诊断仪,二维/三维凸阵探头,频率范围为2~5 MHz。

1.2.2 检查方法 所有检查均由两名取得产前超

声合格证的医师进行,对胎儿大小及解剖结构进行系统观察,依次观察头颅、颜面部、胸部、心脏、腹部、脊柱、四肢及胎儿附属物,最后观察是否合并超声软指标。按照中国医师协会超声医师分会《产前超声检查指南(2012)》^[4]存图要求留存标准图像于工作站中。

1.2.3 鼻骨发育异常的超声表现 鼻骨回声缺失(图1b)^[5],在鼻骨矢状切面、横切面、冠状面均未显示鼻骨声像;鼻骨发育不良包括鼻骨短小、一侧鼻骨缺失或鼻骨骨化差;鼻骨短小指鼻骨长度小于同孕周正常值的2.5百分位^[6,7]。

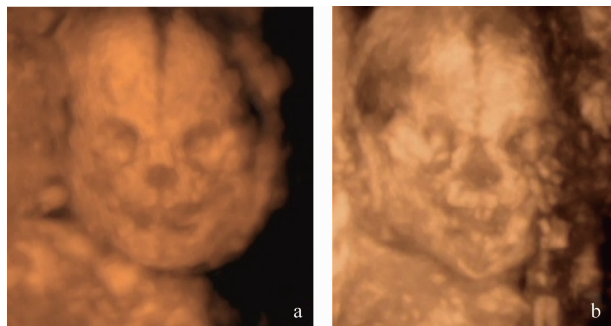


图1 正常胎儿与鼻骨缺失胎儿颜面渲染成像最大模式三维图
a. 正常胎儿颜面三维图,可显示双侧鼻骨;b. 鼻骨缺失胎儿颜面三维图,未能显示双侧鼻骨骨性强回声,此胎儿染色体为47,XN,+21

1.3 随访 染色体正常或无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)低风险并且超声未发现胎儿畸形或复杂软指标的胎儿定期随访,所有出生婴儿均在本院保健科随访至半岁以上,以临床未发现染色体相关异常者视为正常。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件录入数据,计数资料采用频数及率表示,采用 χ^2 检验比较鼻骨缺失组与鼻骨发育不良组染色体异常检出率是否存在显著性差异。采用 χ^2 检验比较鼻骨发育异常合并结构畸形与鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性胎儿染色体异常检出率是否存在显著性差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻骨缺失组与鼻骨发育不良组染色体核型异常比较 232 例胎儿共有 111 例接受羊水、脐血穿刺检查,其余 121 例均行 NIPT 检查。共检出染色体核型异常 34 例(14.66%,34/232),其中非整倍体 33 例(14.22%,33/232)(表 1),衍生染色体 1 例。鼻骨缺失组 119 例,检出染色体核型异常 25 例(21.01%,25/119),包括 21-三体 20 例(图 2、3),18-三体 4 例(图 4),13-三体 1 例。鼻骨发育不良组 113 例,检出染色体核型异常 9 例(7.96%,9/113),包括 21-三体 6 例,18-三体 1 例,47,XYY 1 例,衍生染色体 1 例。鼻骨缺失组染色体核型异常检出率显著高于鼻骨发育不良组,差异有统计学意义, $\chi^2 = 7.885, P < 0.01$ 。

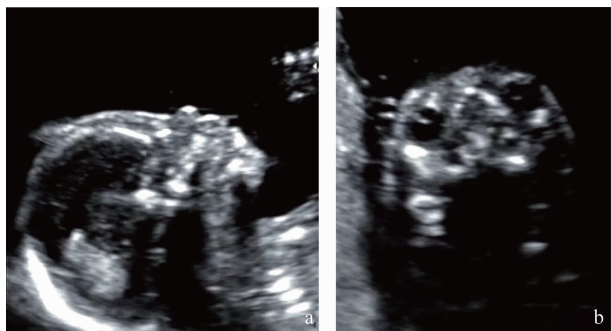


图 2 21-三体胎儿鼻骨发育不良头颅矢状切面及鼻骨横切面声像图。孕妇 24 岁,孕 17 周

- a. 胎儿头颅矢状切面偏左侧显示左侧鼻骨偏短,长约 2.8 mm;
b. 鼻骨横切面声像图,仅显示左侧鼻骨强回声,右侧鼻骨强回声未显示,此胎儿右侧鼻骨缺失,NF 增厚,染色体核型为 47,XN+21

2.2 鼻骨发育异常合并结构畸形与鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性胎儿染色体核型异常检出率的比较 本研究组中,鼻骨发育异常合并结构畸形 34 例,染色体异常 21 例,其中 21-三体 14 例、18-

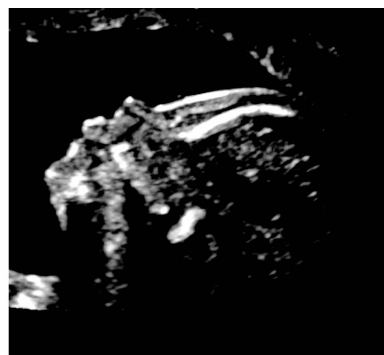


图 3 21-三体胎儿双侧鼻骨缺失头颅正中矢状切面声像图。孕妇 45 岁,孕 18 周,正中矢状切面未显示鼻骨强回声,胎儿合并 NF 增厚,髂骨翼角度增宽,双手小指第二指节指骨未见明确显示,染色体核型为 47,XN,+21,1qh+



图 4 18-三体胎儿双侧鼻骨缺失鼻骨横切声像图及正中矢状切面声像图。孕妇 22 岁,孕 18 周

- a. 鼻骨横切面未显示双侧鼻骨骨性强回声;b. 头颅正中矢状切面未显示鼻骨骨性强回声,胎儿合并小下颌,双侧脉络丛囊肿,右侧胸腔大量积液,室间隔缺损,染色体核型为 47,XN,+18

表 1 鼻骨缺失组与发育不良组非整倍体比较(例)

	总例数	鼻骨缺失组	鼻骨发育不良组
47,XN,+21	26	20*	6
47,XN,+18	5	4	1
47,XN,+13	1	1	0
47,XYY	1	0	1

注:*与鼻骨发育不良组比较有显著性差异, $\chi^2 = 7.699, P = 0.006$

三体 5 例、13-三体 1 例、衍生染色体 1 例;鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性 37 例,染色体异常 11 例,其中 21-三体 10 例、47,XYY 1 例;胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形染色体异常检出率显著高于鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性,差异有统计学意义, $\chi^2 = 7.345, P < 0.01$ 。胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形 21-三体检出率与鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性无显著性差别, $\chi^2 = 1.585, P = 0.208$ 。单纯鼻骨发育异常胎儿 161 例(图 5、

6), 染色体异常 2 例, 均为 21-三体。

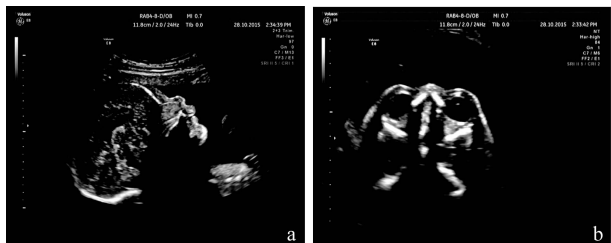


图 5 染色体正常胎儿双侧鼻骨缺失头颅正中矢状切面声像图及鼻骨横切声像图。孕妇 19 岁, 孕 24 周

a. 头颅正中矢状切面未显示胎儿鼻骨强回声; b. 鼻骨横切面未显示双侧鼻骨骨性强回声。染色体核型 46, XN, 出生后随访正常

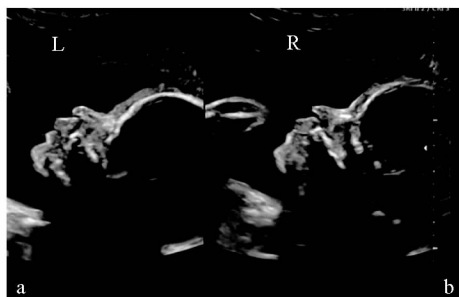


图 6 染色体正常胎儿鼻骨发育不良头颅矢状切面声像图。孕妇 26 岁, 孕 25 周

a. 头颅矢状切面偏左侧未显示鼻骨强回声; b. 头颅矢状切面偏右侧可显示鼻骨强回声, 长度约 4.2mm, 胎儿左侧鼻骨缺失, 右侧鼻骨短小, 染色体核型 46, XN, 出生后随访正常

2.3 鼻骨发育异常的 21-三体胎儿超声异常表现

26 例 21-三体胎儿中, 20 例表现为双侧鼻骨缺失, 6 例表现为鼻骨发育不良。14 例合并结构畸形的 21-三体胎儿均合并至少一项超声软指标异常。结构畸形包括单纯室间隔缺损 6 例、心内膜垫缺损 2 例、法洛四联症 1 例、十二指肠梗阻 4 例、唇裂 1 例; 合并超声软指标表现为颈后软组织厚度 (nuchal fold, NF) 增厚 13 例、肱骨、股骨短小 7 例、双手小指第二指节发育不良 6 例、永存左上腔 5 例、左室强光斑 4 例、右锁骨下动脉迷走、侧脑室扩张、肝实质回声增粗、肾皮质回声增强各 3 例。另外有 5 例孕 25 周以下胎儿显示肱骨、股骨较孕周小一周左右。2 例单纯双侧鼻骨缺失 21-三体胎儿有一例孕 16 周超声仅发现双侧鼻骨缺失, 产前无创基因检测为 21-三体高风险后进一步行羊水穿刺后确诊; 1 例孕 22 周仅发现双侧鼻骨缺失, 30 周出现肱骨、股骨短小、肝实质回声增粗, 双肾盂分离, 左心室强光斑, 随后进一步行脐血穿刺后确诊。

2.4 鼻骨发育异常微阵列检查结果 本研究组共有 27 例进行微阵列检查, 5 例检出染色体片段异常, 3 例确诊为致病性微缺失/微重复综合征, 孕妇选择引产; 两例意义未明出生后随访半年未发现异常(表 2)。

表 2 鼻骨发育异常微阵列检查结果

病例	年龄 (岁)	孕周 (周)	超声表现	染色体结果	CMA 结果	结局
1	35	27	左侧鼻骨短小, 右侧鼻骨缺失	46, XN	arr[hg19]7q35q36.1(145,094,415-148,118,249)x3	出生
2	21	25	左侧鼻骨缺失, 右侧鼻骨短小	46, XN	arr[hg19]15q25.3q26.3(88,717,707-98,884,746)hmz; arr[hg19]18q21.32q22.3(58,763,785-71,592,671)hmz;	出生
3	29	22	右侧鼻骨缺失, 小下颌, 左侧耳廓较小并低位	46, XN	arr[hg19]22q11.21(18,909,032-21,307,800)x3	引产
4	27	27	双侧鼻骨缺失, NF 增厚, 双手小指第二指节指骨发育不良, 股骨、肱骨小于孕周 2SD。	46, XN	arr[hg19]16p11.2(29,427,215-30,177,916)×1	引产
5	26	27	双侧鼻骨缺失, 双手小指第二指节指骨发育不良。	46, XN	arr[hg19]Xp22.31(6,455,151-8,135,568)x3	引产

3 讨论

鼻骨由额鼻突发育而来, 在胚胎 6 周时, 胎儿的鼻骨开始发育, 第 9~11 周开始骨化^[8], 早孕 11~13⁺ 周胎儿鼻骨多能较好显示, 但部分胎儿此阶段鼻骨骨化较差, 且观察者的主观差异易影响判断的准确性, 同时传统超声矢状切面技术会导致早孕期

胎儿鼻骨缺失假阳性的增加, 中孕期对鼻骨的评估效能与早孕期基本相同, 其优势在于能大大降低鼻骨成像的技术难度^[9], 因此中孕期有利于鼻骨发育情况的评估。杨昕等^[10]在 77 例中晚孕胎儿鼻骨发育不良中检出 10.4%(8/77)染色体异常, 本研究组追踪了 232 例中孕期鼻骨发育不良胎儿, 发现 14.66%(34/232)染色体异常, 高于杨昕等研究。笔

者认为,这与本研究入组的孕妇大部分在早孕期没有进行规范的早孕筛查有一定的关系,本来在早孕期可以发现染色体异常线索的胎儿,由于早孕期不能获取鼻骨发育异常及颈后透明性增厚等信息,使得部分染色体异常胎儿需到中孕期才得以确诊,从而导致不同中心中孕期鼻骨发育异常的染色体异常检出率有一定的偏差。

赵媛等^[11]研究了101例鼻骨发育异常胎儿,发现鼻骨缺失胎儿染色体异常检出率达33.33%,而鼻骨短小胎儿染色体异常检出率仅为7.14%,显著低于鼻骨缺失胎儿。本研究组鼻骨发育不良组包括鼻骨短小、一侧鼻骨缺失及鼻骨骨化差的病例,对鼻骨发育不良所涵盖的范围更全面。本研究发现,鼻骨缺失组染色体核型异常发生率为21.01%,较赵媛等研究稍低;鼻骨发育不良组染色体异常发生率为7.96%,提示中孕期胎儿鼻骨缺失者发生染色体异常风险高于鼻骨发育不良。另外,本组研究显示,鼻骨发育异常合并结构畸形染色体异常检出率显著高于鼻骨发育异常合并超声软指标阳性胎儿,但是胎儿鼻骨发育异常合并结构畸形21-三体检出率与鼻骨发育异常合并其他超声软指标阳性无显著性差别,主要是因为鼻骨发育异常检出的染色体异常绝大部分为非整倍体,最多见是21-三体,其次是18-三体,13-三体,及47,XYY,本研究的所有18-三体胎儿及13-三体胎儿均合并多发结构异常,而21-三体胎儿有相当大一部分仅检出超声软指标,未发现有明显的结构畸形。本结果提示,当胎儿鼻骨发育异常时,结构畸形及其他超声软指标的检出对提示染色体异常有重要的作用。

21-三体综合征是产前诊断最常见的染色体疾病,大部分的21-三体胎儿在孕11~13⁺周通过超声发现鼻骨发育异常及颈项透明层增厚等超声软指标而得以早期诊断。本研究根据鼻骨发育异常分为鼻骨缺失和发育不良组,发现26例21-三体胎儿中,76.92%(20/26)表现为双侧鼻骨缺失,23.08%(6/26)表现为鼻骨发育不良,双侧鼻骨缺失在21-三体胎儿中更为常见。仅53.85%(14/26)的21-三体胎儿合并结构畸形,仍然有不少21-三体胎儿不能通过结构畸形的检出得以发现。目前有许多超声软指

标用于产前筛查21-三体,但是这些标记作为一个单独的实体的使用的意义却十分有限。本研究组观察对象为鼻骨发育异常的胎儿,所有合并畸形的21-三体胎儿,至少合并了一项超声软指标,而不合并结构畸形的胎儿大多数均合并两项以上的超声软指标,说明多个超声软指标的检出对于提示胎儿21-三体风险有重要的评估作用。在所有的软指标里面,NF增厚,股骨、肱骨短小、小指第二指节发育不良检出率最高,值得注意的是,另外有5例孕25周前胎儿肱骨、股骨较孕周小一周左右,并未达到小于孕周两个标准差,明显的肱骨、股骨短小的21-三体胎儿更常见于孕24周后。本组研究在单纯性鼻骨发育不良胎儿中发现了2例21-三体,较刘彦英等^[6]研究的孤立性鼻骨发育异常胎儿未发现胎儿染色体异常的报道略有增高。当胎儿鼻骨发育异常合并了其他超声软指标或结构畸形,必须引起产前工作者的高度重视。这时,详细的超声检查可系统全面的评价胎儿情况,有利于尽早发现更多有染色体异常风险的胎儿。

近年来,欧美及我国先后推荐产前超声检查发现胎儿结构异常是进行CMA检查的适应证,可提高有临床意义的拷贝数变异的检出率^[12,13]。Dukhovny等^[14]研究了57例染色体核型正常的鼻骨发育不良胎儿中,采用微阵列基因组杂交分析技术检出3例(5.3%)微小基因片段缺失或重复,本研究组共有27例胎儿在染色体核型分析基础上进行CMA检查,5例检出染色体片段异常,3例确诊为致病性微缺失/微重复综合征,其中22q11.21微重复综合征1例,除了鼻骨缺失,还合并了小下颌、耳低位;16p11.2微缺失综合征1例,出现多发超声软指标,包括双侧鼻骨缺失,颈后软组织厚度增厚,双手小指第二指节指骨发育不良,股骨、肱骨短小;Xp22.31微重复综合征1例,出现双侧鼻骨缺失及双手小指第二指节指骨发育不良。上述3例均为双侧鼻骨缺失并且合并至少一项其他超声软指标。另外2例意义未明的染色体片段仅出现一侧鼻骨缺失伴另一侧鼻骨短小。提示当发现胎儿鼻骨发育异常时,仍然有必要在核型分析基础上行CMA检查,可望检出更多有临床意义的微缺失/微重复综合征。

本研究仍存在以下局限性,有小部分鼻骨发育异常合并严重结构畸形的胎儿选择了引产,对这部分病例不能准确评估染色体异常的情况,再者,接受染色体微阵列检查人数比较少,对鼻骨发育异常的染色体微小片段异常检出率尚不能准确评估,有待以后扩大样本量继续研究。

综上所述,中孕期胎儿鼻骨发育异常是染色体异常的重要线索,详细的产前超声检查可提高染色体异常胎儿的检出率,为优生优育做出科学的产前指导。

参 考 文 献

[1] Hyett J, Mogra R, Sonek J. First trimester ultrasound assessment for fetal aneuploidy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2014, 57(1):142-158.

[2] Manegold-Brauer G, Bourdil L, Berg C, et al. Prenasal thickness to nasal bone length ratio in normal and trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(11): 1079-1084.

[3] Ru Lin, Fangui Zhao, Jingtao Li, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at second trimester of pregnancy[J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10 (6) :9358-9363.

[4] 中国医师协会超声医师分会. 产前超声检查指南(2012)[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(7):574-580.

[5] 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.

[6] 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(1): 95-97.

[7] 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.

[8] 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/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2015, 7:8-10.

[9] Selvaraj RL, Umopathy S, Nity R, et al. Sensitivity of nasal bone as aneuploidy marker—first trimester versus second trimester assessment[J]. J Fetal Med, 2017, 4(3):109-117.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Dukhovny S,Wilkins—Haug L,Shipp TD,et al. Absent fetal nasal bone,what does it mean for the euploid fetus? [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(12):2131-2134.

(收稿日期:2019-02-11)

编辑:宋文颖