

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.015

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.015>

颈项透明层增厚在产前诊断中的应用

刘敏, 陈先侠

(安徽医科大学附属妇幼保健院危急重症产科, 合肥 230000)

[摘要] 目的: 探讨核型分析联合染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)在颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚胎儿中的应用。方法: 回顾性分析2017年1月至2019年6月于安徽医科大学附属妇幼保健院孕11~13⁺⁶周行NT厚度检查的胎儿共32 100例, 超声提示NT \geq 2.5 mm共546例(1.70%), 其中行核型分析联合CMA者235例。本研究将这235例孕妇纳入研究, 根据NT厚度分为2.5~2.9 mm组(47例)、3.0~3.4 mm组(106例)、3.5~4.4 mm组(56例)、4.5~5.4 mm组(15例)和 \geq 5.5 mm组(11例), 根据不同产前诊断指征分为单纯NT增厚组(A组, 182例)、合并其他组(包括高龄、血清学筛查异常及不良孕产史; B组, 53例)。结果: 1)235例中44例染色体异常(18.72%); 2)核型分析、CMA对异常染色体的检出率各自组内相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两种方法总体相比差异无统计学意义($P>0.05$), 但随NT增厚染色体异常的发生率随之增加($P_{\text{trend}}<0.001$); 3)CMA异常染色体检出率为18.30%(43/235), 较核型分析异常染色体检出率高[14.04%(33/235)], 其中核型正常而CMA增加检出11例染色体拷贝数变异(copy number variants, CNVs), 而核型分析1例染色体易位CMA未见异常; 4)A组、B组异常染色体检出率分别为14.29%(26/182)和33.96%(18/53), 差异有统计学意义($P<0.001$); 5)A组、B组ROC曲线下面积(0.741、0.674)显示, 行侵入性检查截断值分别为3.25和2.85时, 敏感度为0.793和1.000, 特异度为0.569和0.379, 约登指数为0.362和0.179。结论: 核型分析联合CMA可更有效提高异常染色体的检出, 有益于产前诊断; 单纯NT增厚及NT增厚合并其他, 与临床实际相结合, 建议分别取3.0 mm和2.5 mm为截断值行侵入性检查。

[关键词] 颈项透明层; 侵入性检查; 染色体异常; 截断值; 妊娠结局

Application of thickening of nuchal translucency in prenatal diagnosis

LIU Min, CHEN Xianxia

(Department of Critical Care Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract **Objective:** To explore the application of karyotype analysis combined with chromosomal microarray analysis (CMA) in the fetus with the thickening of nuchal translucency (NT). **Methods:** A retrospective analysis was performed on 32 100 fetuses who received NT thickness examination during 11–13⁺⁶ weeks of pregnancy in our hospital from January 2017 to June 2019. Ultrasound revealed 546 cases (1.70%) with NT \geq 2.5 mm. Among them,

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-31

通信作者 (Corresponding author): 陈先侠, Email: Chenxx391@sohu.com

基金项目 (Foundation item): 合肥市卫健委2019年应用医学研究重点项目(2019-16)。This work was supported by Hefei Municipal Health Commission's 2019 Key Project of Applied Medicine Research, China (2019-16).

235 fetuses received karyotype analysis combined with CMA. In this study, these 235 pregnant women were included in the study. According to the thickness of NT, they were divided into 2.5–2.9 mm group (47 cases), 3.0–3.4 mm group (106 cases), 3.5–4.4 mm group (56 cases), 4.5–5.4 mm group (15 cases) and ≥ 5.5 mm group (11 cases). According to different prenatal diagnosis indications, they were divided into simple NT thickening group (group A, 182 cases), combined with other groups (including advanced age, abnormal serological screening and poor history of pregnancy and childbirth) (group B, 53 cases). **Results:** 1) Totally 44 out of 235 cases had chromosomal abnormalities (18.72%). 2) Karyotype analysis and CMA's detection rate of abnormal chromosomes were statistically significant ($P < 0.05$). The overall difference between the two methods was not statistically significant ($P > 0.05$), but the incidence of chromosome abnormalities increased with NT thickening ($P_{\text{trend}} < 0.001$). 3) The detection rate of abnormal chromosomes in CMA was 18.30% (43/235), which was higher than that in karyotype analysis [14.04% (33/235)]. The karyotype was normal and CMA increased the detection of 11 cases of chromosome copy number variants (CNVs). Karyotype analysis showed 1 case with chromosomal translocation had no abnormality in CMA. 4) The detection rates of abnormal chromosomes in groups A and B were 14.29% (26/182) and 33.96% (18/53) respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). 5) The area under the ROC curve (0.741, 0.674) of groups A and B showed that when the cut-off value of invasive examination was 3.25 and 2.85, the sensitivity was 0.793 and 1.000, and the specificity was 0.569 and 0.379. The Youden index was 0.362 and 0.179. **Conclusion:** Karyotype analysis combined with CMA can more effectively improve the detection of abnormal chromosomes, which is beneficial for prenatal diagnosis. It is recommended to take 3.0mm and 2.5mm as the cut-off value for intrusive examination for NT thickening alone and NT thickening combined with other methods, respectively.

Keywords nuchal translucency; invasive examination; chromosome abnormality; cut-off value; pregnancy outcome

颈项透明层(nuchal translucency, NT)是指孕11~13⁺6周通过超声测量胎儿颈部皮下的无回声带,即胎儿颈后皮下液体的积聚^[1]。研究^[2]发现:NT增厚可能提示胎儿患有染色体异常,故对NT增厚胎儿的进一步检查是必不可少的。但NT增厚截断值的选取国内尚未统一,临床上一般取 ≥ 2.5 mm或3.0 mm,国外大多取3.5 mm^[3]。选取截断值不同,其结果亦不同,同时可能造成过度侵袭性操作或一定的漏诊,因此NT增厚截断值的判定至关重要。近年来基于基因组测序技术的发展,针对NT增厚胎儿在常规核型分析的基础上联合染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),将有利于异常胎儿的检出。因此,本研究将安徽医科大学附属妇幼保健院NT ≥ 2.5 mm的胎儿纳入研究,探讨胎儿NT增厚与染色体异常的关系及核型分析和CMA在NT增厚胎儿中的应用,以及NT增厚为何值时行侵入性产前检查最具意义,以期为临床咨询提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年1月1日至2019年6月1日于安徽省

妇幼保健院(以下简称本院)早孕期行NT超声检查的胎儿共32 100例,其中超声检查提示NT ≥ 2.5 mm的胎儿共计546例,最终选取同时行染色体核型分析及CMA的胎儿共计235例。受检者术前均签署检测申请单和知情同意书。本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。

纳入标准:1)系自然妊娠;2)单胎活产;3)孕11~13⁺6周(头臀长为45~84mm)时行NT检查。根据NT厚度分为2.5~2.9mm组、3.0~3.4 mm组、3.5~4.4 mm组、4.5~5.4 mm组、 ≥ 5.5 mm组;根据不同产前诊断指征,分为单纯NT增厚组(A组)及NT增厚合并其他组(包括高龄、血清学筛查异常及不良孕产史)(B组)。排除标准:1)夫妻双方自身合并染色体异常;2)合并感染性疾病,如巨细胞病毒、弓形虫等感染,凝血功能异常等疾病;3)羊水过少。

在235例NT ≥ 2.5 mm的孕妇中,NT厚度为2.5~12.0(3.51 \pm 1.28) mm,孕周为11~30(12 \pm 4)周,年龄为18~44(29.77 \pm 5.16)岁。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

使用GELogiqE 9和Philipsi U22彩色多普勒超声诊断仪,配套的经腹部超声探头,探头频率设

置为2~5 MHz;选择经验丰富的超声医师严格按照国际妇产科超声协会(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG)发布的孕早期胎儿超声检查指南内的NT值质控标准进行操作。每例胎儿均至少行3次NT测量并观察厚度,取最清晰的图像及测量最大值纳入研究。

1.2.2 侵入性产前诊断

1)超声引导下:孕11~14周行绒毛膜穿刺术抽取绒毛组织4~8 mg、孕16~24周行羊膜腔穿刺术抽取羊水35 mL、孕24周行脐静脉穿刺术抽取脐血3 mL。2)核型分析:对胎儿的标本行常规培养后收获-低渗-固定-制片-消化-G显带。镜下计数30个中期分裂相,两线镜下各分析5个核型,如遇到嵌合体则加倍计数分析。染色体图像分析系统两线至少采3个图,核型结果需严格参照《2016人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)》进行描述。3)CMA:本研究采用Affymetrix GeneChip® System (GCS) 3000Dx v.2基因芯片扫描系统(美国Thermo Fisher Scientific公司)对样本进行检测,严格按照Affymetrix CytoScan 750K芯片的标准操作流程进行检测。对CMA检出拷贝数变异(copy number variants, CNVs)结果判读,主要参考国际常用公共数据库,如DECIPHER等及本实验室内数据库。根据CNVs性质不同,将其分为致病性、可能致病性、良性、可能良性以及不明确意义(variation of unknown significance, VOUS)五类。

1.3 统计学处理

运用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计数资料用例(%)表示,二分类变量资料用 χ^2 检验(或连续校正的 χ^2)或Fisher确切概率法。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC),确定行侵入性检查最佳截断值,行趋势性检验判断NT增厚与染色体异常的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 核型分析结果

235例NT增厚病例中,核型分析检出33例异常染色体。包括15例21-三体、4例18-三体、2例

13-三体、5例性染色体数目异常、3例衍生染色体(2号、18号、18号),1例47, XN+mar、1例46, XN(28)/47, XN, +mar(14)、1例46, XN, del(10)q(26)、1例46, XN, t(1;16)(q41;q23) pat。另有4例多态性改变(1例46, XN19h+; 2例46XN, 21ps-; 1例46, XN, 21ps+)。异常染色体的总检出率为14.04%(33/235),且5组异常染色体检出率的差异有统计学意义($\chi^2=9.314$, $P=0.040$;表1)。

表1 235例NT增厚胎儿核型分析结果

Table 1 Karyotype analysis results of 235 cases of NT thickened fetus

| NT厚度/mm | n | 异常染色体/[例(%)] |
|---------|-----|--------------|
| 2.5~2.9 | 47 | 4 (8.51) |
| 3.0~3.4 | 106 | 10 (9.43) |
| 3.5~4.4 | 56 | 12 (21.43) |
| 4.5~5.4 | 15 | 4 (26.67) |
| ≥5.5 | 11 | 3 (27.27) |
| 总计 | 235 | 33 (14.04) |

2.2 CMA结果

235例NT增厚病例中,CMA检出43例异常染色体,包括15例21-三体、4例18-三体、2例13-三体、5例性染色体数目异常、17例拷贝数变异(表2)。核型分析检出4例多态性改变,CMA均未见明显异常。异常染色体的总检出率为18.30%(43/235),且5组异常染色体检出率之间差异有统计学意义($\chi^2=18.991$, $P<0.05$;表3)。

2.3 核型分析与CMA

235例NT增厚胎儿行核型分析+CMA,分别检出异常染色体33例、43例。两者均检出同等例数的21-三体、18-三体、13-三体、及性染色体数目的异常。核型分析检出1例染色体易位,CMA未提示异常。另有11例核型分析未见异常,CMA提示异常(表2)。此外核型分析尚检出4例多态性改变。核型分析+CMA总的异常染色体的检出率为18.72%(44/235),2种检测方法比较差异无统计学意义($P>0.05$,表4)。但随NT增厚,染色体异常的发生率随之增加,且该增加趋势具有统计学意义($P_{\text{trend}}<0.001$,表5)。

表2 核型分析和CMA结果

Table 2 Karyotype analysis and CMA results

| 病例 | 核型结果 | CMA结果 | 病理性 |
|---------|-------------------------------|--|-------|
| 1~187 | 未见异常 | 未见异常 | — |
| 188~202 | 47, XN, +21 | 21-三体综合征 | 致病性 |
| 203~206 | 47, XN, +18 | 18-三体综合征 | 致病性 |
| 207~208 | 47, XN, +13 | 13-三体综合征 | 致病性 |
| 209~211 | 47, XXX | 涉及超雌综合征 | 致病性 |
| 212~213 | 47, XXY | 涉及克氏综合征 | 致病性 |
| 214 | 46, XN, 19h+ | CMA检测范围内未发现有染色体片段CNVs的变化 | — |
| 215 | 46, XN, 21ps- | CMA检测范围内未发现有染色体片段CNVs的变化 | — |
| 216 | 46, XN, 21ps+ | CMA检测范围内未发现有染色体片段CNVs的变化 | — |
| 217 | 46, XN, t(1;16)(q41;q23)pat | CMA检测范围内未发现有染色体片段CNVs的变化 | — |
| 218 | 46, XN, 21ps- | CMA检测范围内未发现有染色体片段CNVs的变化 | — |
| 219 | 未见异常 | 4q35.1q35.有1.67 Mb重复, 常隐bietti结晶样角膜视网膜炎, 凝血因子缺乏 | 致病性 |
| 220 | 未见异常 | arr[hg19]Xq28(154, 109, 413-154, 568, 758) × 2 | 致病性 |
| 221 | 47, XN+mar | 10p15.3重复1.64 Mb | 致病性 |
| 222 | 46, XN, der(2) | 2q37.3缺失3.58 Mb, 同时18q21.1q23重复33.66 Mb | 致病性 |
| 223 | 未见异常 | 2q13(110, 498, 141-110, 980, 295) × 1 | VOUS |
| 224 | 46, XN, der(18) | 18p11.32p11.2微缺失伴Yp11.31p11.2微重复 | 致病性 |
| 225 | 未见异常 | 1q21.1(145, 288, 360-145, 760, 793) × 1 | 可能致病性 |
| 226 | 未见异常 | 12q24.32x1缺失566 kb | 致病性 |
| 227 | 未见异常 | 12p4体 | 致病性 |
| 228 | 未见异常 | arr[hg19]22q11.1q11.21(16, 888, 899-21, 461, 017) × 4 | 致病性 |
| 229 | 未见异常 | 11p15.4(7, 125, 604-7, 588, 799) × 1 | VOUS |
| 230 | 未见异常 | arr[hg19]4q35.1(184, 145, 602-185, 121, 167) × 3, arr[hg19]13q11q12.11(19, 436, 286-20, 153, 292) × 3 | VOUS |
| 231 | 未见异常 | arr[hg19]4p16.3p16.1(68, 345-9, 611, 167) × 3, arr[hg19]4p16.1q13.2(9, 663, 649-67, 449, 203) × 3, arr[hg19]11p15.5p15.4(230, 680-9, 817, 565) × 3 | 致病性 |
| 232 | 46, XN, der(18) | 7q31.31q36.重复39.03 Mb, 18p11.32pn.31 Mb | VOUS |
| 233 | 46, XN, (28)/47, XN, +mar(14) | arr[hg19] 12p13.33p13.2(173, 786-11, 957, 231) × 4, arr[hg19]12p13.2p11.1(11, 962, 572-34, 513, 955) × 4 | 致病性 |
| 234 | 46, XN, del(10)q(26) | 10q26.12q26.3(122700001-135440000), 缺失12.74 Mb | 致病性 |
| 235 | 未见异常 | arr[hg19]15q11.2(22, 770, 421-23, 282, 799) × 1 | VOUS |

表3 235例NT增厚胎儿CMA结果

Table 3 CMA results of 235 cases of NT thickened fetus

| NT厚度/mm | n | 异常染色体/[例(%)] |
|---------|-----|--------------|
| 2.5~2.9 | 47 | 4 (8.51) |
| 3.0~3.4 | 106 | 15 (14.15) |
| 3.5~4.4 | 56 | 12 (21.43) |
| 4.5~5.4 | 15 | 6 (40.00) |
| ≥5.5 | 11 | 6 (54.55) |
| 总计 | 235 | 43 (18.30) |

2.4 不同产前诊断指征染色体异常情况

235例NT增厚胎儿中, A组、B组异常染色体的检出率分别为14.29%(26/182)和33.96%(18/53), 差异有统计学意义($\chi^2=57.199$, $P<0.001$)。

2.5 不同产前诊断指征行侵入性检查的截断值

采用ROC计算曲线下面积(area under the curve, AUC)A组为0.741(95%CI: 0.652~0.830, $P<0.001$), B组为0.674(95%CI: 0.578~0.769, $P=0.003$), 得出行侵入性检查的最佳截断值, A组、B组分别为3.25和2.85, 敏感度为0.793和

1.000, 特异度为0.569和0.379, 约登指数为0.362和0.179(图1)。

2.6 妊娠结局及随访情况

在235例胎儿中, 15例失访(6.38%, 15/235), 67例胎儿引产, 其中染色体异常者38例(56.72%, 38/67), 其余29例胎儿染色体均正常, 引产因素分别为: 不明原因自然流产及胎死宫内共15例(22.39%, 15/67)、后期随访到合并结构异常者9例(13.43%, 9/67)、其他个人因素5例(7.46%, 5/67)。在153例顺利分娩且活产的新生儿中, 1例(0.65%, 1/153)出现房间隔缺损, 1例核型分析染色体易位而CMA检测未见异常的胎儿, 5例核型分析结果正常而CMA异常[3例为VOUS: 2q13(110、498、141-110、980、295)x1、4q35.1(184、145、602-185、121、167)x3; 13q11q12.11(19、436、286-20、153、292)x3、11p15.4(7、125、604-7、588、799)x1; 1例致病性: Xq28(154、109、413-154、568、758)x2; 1例可能致病性: 1q21.1(145、288、360-145、760、793)x1]的胎儿均顺利分娩。所有活产胎儿均随访至撰写文章时尚未见明显不良预后, 但不排除后期是否有智力或精神发育层面的异常。

表4 核型分析、CMA异常染色体结果的对比

Table 4 Comparison of karyotype analysis and CMA on abnormal chromosome results

| NT厚度/mm | n | 核型分析/[例(%)] | CMA检测/[例(%)] | χ^2 | P |
|---------|-----|-------------|--------------|----------|-------|
| 2.5~2.9 | 47 | 4 (8.51) | 4 (8.51) | <0.001 | 1.000 |
| 3.0~3.4 | 106 | 10 (9.43) | 15 (14.15) | 1.134 | 0.287 |
| 3.5~4.4 | 56 | 12 (21.43) | 12 (21.43) | <0.001 | 1.000 |
| 4.5~5.4 | 15 | 4 (26.67) | 6 (40.00) | — | 0.700 |
| ≥5.5 | 11 | 3 (27.27) | 6 (54.55) | — | 0.387 |
| 合计 | 235 | 33 (14.04) | 43 (18.30) | 1.570 | 0.210 |

表5 NT增厚染色体异常的趋势性检验

Table 5 Tendency test of NT thickening chromosome abnormality

| 项目 | B | S.E | Wals | Df | Sig. | Exp(B) | 95%CI for Exp(B) |
|-------------------------|--------|-------|----------|----|-------|--------|------------------|
| Step1 ^a NT厚度 | 0.731 | 0.093 | 62.051 | 1 | 0.000 | 2.076 | 1.731~2.490 |
| 常量 | -4.015 | 0.372 | 1116.366 | 1 | 0.000 | 0.018 | — |

^a在第1步中输入的变量: NT厚度。

^aVariable(s) entered on step 1: NT厚度。

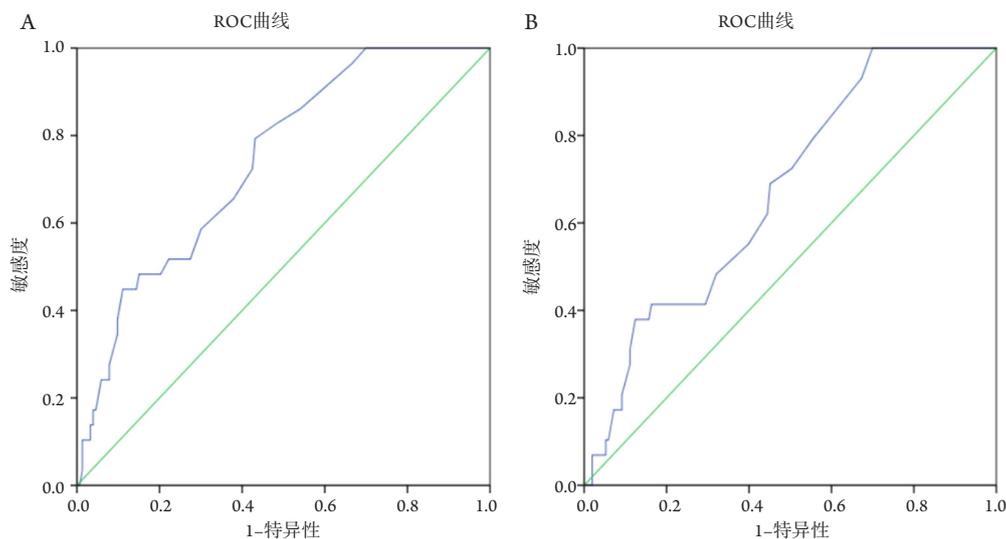


图1 侵入性检查最佳截点取值的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of the best cut-off point for invasive inspection

(A)A组; (B)B组。

(A) Group A; (B) Group B.

3 讨论

自1987年Benacerraf等^[4]提出NT这一概念并确立了NT厚度测量与21-三体综合征之间的联系,至1992年Nicolaidis等^[5]提出通过在早孕期行NT厚度测量来预测胎儿是否患有染色体异常。至此,其已广泛应用于早孕期产前筛查。既往研究^[6]报道:孕早期行NT筛查,NT ≥ 2.5 mm的发生率为2.30%,本研究结果为1.70%(546/32100)。张继红等^[7]研究显示:NT增厚胎儿异常染色体的发生率约为28.99%,且随NT增厚其发生率愈高。本研究显示NT增厚胎儿异常染色体的发生率约为18.72%(44/235),均略低于以上文献报道,可能与选取的样本量地区、大小和入选标准有关。

唐永红等^[8]研究了270例NT增厚病例,结果显示:NT厚度为2.5~2.9 mm、3.0~3.4 mm、3.5~4.4 mm、 ≥ 4.5 mm时,染色体异常率分别为10.26%、13.89%、28.00%、56.00%。本研究CMA结果显示:各组染色体异常率分别为8.51%、14.15%、21.43%、40.00%、54.54%,且随NT增厚,染色体异常率随之增加($P_{\text{trend}} < 0.001$),与上述研究基本相符。Christiansen等^[9]研究发现:NT增厚染色体异常的胎儿中,21-三体占43.3%,18-三体占12.1%,13-三体占5.2%,三倍体占3.5%。本研究结果显示:21-三体占34.09%,18-三体占8.70%,13-三体占4.55%,与上述研究基本相符,

而三倍体占11.36%,高于上述研究,可能与选取NT增厚胎儿构成比例不同有关。同时,染色体异常以21-三体最为常见,这亦与大部分研究相符。von Kaisenberg等^[10]也提出进行NT厚度测量可以使患21-三体胎儿的出生率降低78%。黎昱等^[11]研究表明:相对于单纯NT增厚,NT增厚合并其他异常染色体的检出率升高。本研究根据产前诊断指征不同,将235例NT增厚胎儿分为单纯NT增厚和NT增厚合并其他,异常染色体的检出率分别为14.29%(26/182),33.96%(18/53),差异有统计学意义($P < 0.001$),与上述研究相符。

随着分子生物学的发展,产前筛查与诊断技术也相应成熟。在临床咨询中,当发现NT增厚或临界增厚时需与孕妇及家属进行详细的沟通,让其充分的了解胎儿发生异常的风险及进行产前咨询与诊断的必要性。其中无创DNA通过抽取孕妇静脉血提取胎儿游离DNA进行产前筛查这一技术受到孕妇的广泛关注。NT增厚虽然与常见染色体数目异常有关,但单纯利用无创DNA检测会造成2%~10%的异常染色体漏诊^[12],且报告阳性后需进一步行产前诊断,会造成确诊时间的延迟。

核型分析主要用于检测染色体结构和数目异常以及一些平衡性畸变、额外标记及衍生染色体的表现形式。通常仅可发现 > 10 Mb的染色体畸变^[13],但临床上很多遗传性疾病可能是由 < 10 Mb的“亚显微结构异常”导致,这些微缺失/微重复

约占人类遗传性疾病的15%^[14]。由此可见,传统的核型分析已经不能满足产前临床遗传病的诊断需求。而CMA可检测CNVs,在NT厚度异常但核型正常的胎儿中可额外检测6.0%的致病性CNVs,且有助于明确染色体平衡性畸变断裂位点重组过程中是否发生了遗传物质的改变,协助判定额外标记及衍生染色体所包含的基因种类、数量及来源^[15-16]。此外,尚可检出>1 kb的微重复/微缺失、部分嵌合体及杂合性缺失等^[17]。但其不能检出倒位、平衡易位等染色体平衡性结构重排^[18]。故应对NT增厚行侵入性检查的患者充分说明情况,在此基础上,建议两者联合互相验证,互为补充,确保产前诊断结果的准确性,避免漏诊风险以及减轻对家庭及社会的近期及远期影响。

在本研究中,核型分析检出33例异常染色体。其中21-三体、18-三体、13-三体、性染色体数目异常的检出情况与CMA结果一致。1例46,XX,t(1;16)(q41;q23)pat,而CMA未见异常,对其父母行核型检测,得到父亲核型为46,XY,t(1;16)(q32;q22),而母亲核型未见异常。对结果进行判读,父亲为1号16号染色体之间相互易位的携带者,其将该变异遗传给了胎儿。但胎儿CMA未提示异常,表明染色体断裂位点的形成和重接过程中没有发生遗传物质的增加和丢失,后期顺利分娩暂未见明显异常。1例46,XN(28)/47,XN,+mar(14)嵌合体,CMA初步明确mar染色体来源,但夫妇双方拒绝进一步行胎儿羊水mar染色体荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测及家系验证,最终无法确认mar染色体来源组成及家族遗传性。此外,除去21例染色体三体及5例性染色体数目异常外,CMA另检出11例致病性CNVs,5例VOUS,1例可能致病性变异。其中1例致病性、1例可能致病性及3例VOUS顺利分娩,余皆终止妊娠。

本研究行核型分析组及CMA组,染色体异常的发生率均随NT厚度增加而增加,差异具有统计学意义($P<0.05$)。但核型分析组与CMA组总体异常染色体检出率之间差异无统计学意义($P>0.05$)。故后期仍需加大样本量,并密切追踪胎儿的预后,在条件允许的情况下延长随访时间,以及后续进行超声随访。

关于胎儿NT增厚截断值的选取一直存在争议,国外大多选取3.5 mm作为其截断值^[3],但国内尚未统一。研究^[19]发现:NT<3.0 mm时染色体异常的发生率仅为1%,NT值为3.0~8.0 mm时染色体异常的发生率为35%,NT>3.5 mm时染色体的异

常率为31%。可见NT取值不同,其异常染色体的检出率也不尽相同。Bardi等^[20]将3.5 mm作为截断值行附加超声及染色体基因等检测。也有学者将3.0 mm作为CMA的截断值。

本研究对不同产前诊断指征的胎儿行ROC曲线分析,分别得出曲线下面积单纯NT增厚组和NT为0.741(95%CI:0.652~0.830, $P<0.001$)、0.674(95%CI:0.578~0.769, $P=0.003$),行侵入性检查的最佳截断值分别为3.25和2.85,敏感度为0.793和1.000,特异度为0.569和0.379,约登指数为0.362和0.179。将此结果与临床实际相结合,建议单纯NT增厚胎儿可选取3.0 mm作为行侵入性检查的截断值,而NT增厚合并其他者可选2.5 mm作为截断值。

综上所述,孕早期胎儿NT厚度异常与染色体异常的发生密切相关,随NT厚度增加胎儿患染色体异常的风险也随之增加。采用核型分析+CMA的产前诊断模式有利于检出NT增厚胎儿异常染色体。与临床实际相结合,分别推荐3.0 mm和2.5 mm作为单纯NT增厚及NT增厚合并其他行侵入性检查的截断值,提高异常染色体检出率的同时,降低漏诊率。此外,后期仍需扩大样本量,降低误差,减少偏倚,以期为临床咨询提供依据。

参考文献

1. Cavoretto P, Giorgione V, Cipriani S, et al. Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6): 540-555.
2. 马明霞,廖高庆,那娜,等.孕11~13+6周超声测量胎儿颈项透明层增厚在染色体异常中的诊断价值[J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(7): 845-847.
MA Mingxia, LIAO Gaoqing, NA Na, et al. Diagnostic value of ultrasound measurement of fetal neck hyaline thickness in chromosomal abnormalities during 11~13+6 weeks of pregnancy[J]. *Journal of Practical Medical Techniques*, 2019, 26(7): 845-847.
3. Armour CM, Dougan SD, Brock J, et al. Practice guideline: joint CC-MG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(4): 215-221.
4. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(22): 1371-1376.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency:

- ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. *BMJ*, 1992, 304(6831): 867-869.
6. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(4): 308-315.
 7. 张继红, 张春, 李静, 等. 胎儿颈项透明层厚度异常与宫内感染和染色体异常的相关性研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(3): 279-282.
ZHANG Jihong, ZHANG Chun, LI Jing, et al. Correlation between abnormal fetal neck hyaline thickness and intrauterine infection and chromosomal abnormalities[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2019, 19(3): 279-282.
 8. 唐永红, 党彩玲, 阳春芳. 妊娠早期单胎NT \geq 2.5 mm孕妇侵入性产前诊断及预后分析[J]. *四川医学*, 2019, 40(6): 580-583.
TANG Yonghong, DANG Cailing, YANG Chunfang. Invasive prenatal diagnosis and prognosis analysis of pregnant women with singleton NT \geq 2.5 mm in early pregnancy[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2019, 40(6): 580-583.
 9. Christiansen M, Ekelund CK, Petersen OB, et al. Nuchal translucency distributions for different chromosomal anomalies in a large unselected population cohort[J]. *Prenat Diagn*, 2016, 36(1): 49-55.
 10. von Kaisenberg CS1, Prols F, Nicolaides KH, et al. Glycosaminoglycans and proteoglycans in the skin of aneuploid fetuses with increased nuchal translucency[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(12): 2544-2561.
 11. 黎昱, 宋婷婷, 徐盈, 等. 染色体微阵列及核型分析在NT增厚胎儿产前诊断中的价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(10): 1166-1168.
LI Yu, SONG Tingting, XU Ying, et al. The value of chromosome microarray and karyotype analysis in prenatal diagnosis of NT thickened fetus[J]. *Chinese Journal of Eugenics and Genetics*, 2019, 27(10): 1166-1168.
 12. Srebniak MI, de Wit MC, Diderich KE, et al. Enlarged NT (\geq 3.5 mm) in the first trimester: not all chromosome aberrations can be detected by NIPT[J]. *Mol Cytogenet*, 2016, 9(1): 69.
 13. Ali MM, Chasen ST, Norton ME. Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(8): 750-753.
 14. Kirchhoff M, Rose H, Lundsteen C. High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics[J]. *J Med Genet*, 2001, 38(11): 740-744.
 15. Cuckle H. Re: Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3): 293-294.
 16. Xue S, Yan H, Chen J, et al. Genetic examination for fetuses with increased fetal nuchal translucency by genomic technology[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2020, 160(2): 57-62.
 17. 吴莉, 邓璐莎, 朱晓丹, 等. 染色体微阵列芯片分析技术在产前诊断中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 139-141.
WU Li, DENG Lusha, ZHU Xiaodan, et al. Application of chromosome microarray chip analysis technology in prenatal diagnosis[J]. *Chinese Maternal and Child Health Care*, 2018, 33(1): 139-141.
 18. 刘洪倩, 俊涛, 玲仟. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(4): 293-296.
LIU Hongqian, JUN Tao, LING Qian. Expert consensus on the application of low-depth whole-genome sequencing technology in prenatal diagnosis[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2019, 36(4): 293-296.
 19. Sharifzadeh M, Adibi A, Kazemi K, et al. Normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in pregnant women in the first trimester, one center study[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(10): 969-973.
 20. Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening?[J]. *Prenat Diagn*, 2020, 40(2): 197-205.

本文引用: 刘敏, 陈先侠. 颈项透明层增厚在产前诊断中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(8): 1812-1819. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.015

Cite this article as: LIU Min, CHEN Xianxia. Application of thickening of nuchal translucency in prenatal diagnosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(8): 1812-1819. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.015