

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.014

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.014>

胎儿颈项透明层增厚与高龄孕妇妊娠结局、胎儿结构畸形、染色体核型异常的相关性

叶璐璐, 郭珊, 沈艳, 叶新华

(南京医科大学附属第一医院超声科, 江苏省人民医院, 南京 210000)

[摘要] 目的: 探讨颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚与高龄孕妇妊娠结局与胎儿结构畸形和染色体核型异常的相关性。方法: 回顾性分析2017年至2020年在南京医科大学附属第一医院行NT检查的279例(实访)孕妇围产期的人口学特征、胎儿畸形的发生率、畸形类型、染色体核型结果以及妊娠结局等临床资料, 比较高龄和正常龄孕妇妊娠结局中胎儿结构畸形、染色体核型异常与胎儿NT增厚相关性。结果: 以NT值2.5 mm为界, 结果显示NT正常的孕妇, 高龄组97例, 结局顺利80例, 结局不顺利17例, 胎儿结构畸形2例, 染色体异常3例; 正常龄组84例, 结局顺利71例, 不顺利13例, 胎儿结构畸形0例, 染色体异常0例。在NT增厚孕妇中, 高龄组49例, 妊娠顺利31例, 不顺利18例, 胎儿结构畸形11例, 染色体异常11例; 正常龄组49例, 妊娠顺利36例, 不顺利13例, 胎儿结构畸形5例, 染色体异常5例。比较NT增厚与正常在高龄与正常龄孕妇的妊娠结局、胎儿结构畸形和染色体核型异常的结果, 2组组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论: NT增厚对高龄与正常龄孕妇妊娠结局、胎儿结构畸形和染色体核型异常均呈负相关关系, 且对高龄妊娠孕妇影响更明显。

[关键词] 颈项透明层; 高龄孕妇; 妊娠结局; 胎儿结构畸形; 染色体核型异常

Relationship between fetal nuchal translucency thickening and pregnancy outcomes, fetal structural malformations and chromosomal karyotype abnormalities occurred in elderly pregnant women

YE Lulu, GUO Shan, SHEN Yan, YE Xinhua

(Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210000, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between the thickening of nuchal translucency (NT) and the pregnancy outcome of elderly pregnant women with fetal structural malformation and abnormal chromosome karyotype.

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-13

通信作者 (Corresponding author): 叶新华, Email: yexh-0125@163.com

Methods: The clinical data of perinatal demographic characteristics, incidence of fetal malformations, types of malformations, chromosome karyotypes and pregnancy outcomes of 279 pregnant women who underwent NT examination in our hospital from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed to compare the correlation between fetal structural abnormalities, chromosome karyotype abnormalities and fetal NT thickening in the pregnancy outcome of advanced-age and normal-age pregnant women. **Results:** The results of this study showed that in 97 pregnant women with normal NT 2.5 mm, there were 80 cases of smooth outcome, 17 cases of unsmooth outcome, 2 cases of fetal structural malformation, 3 cases of chromosome abnormality, 84 cases of normal age group, 71 cases of smooth outcome, 13 cases of unsmooth outcome, 0 cases of fetal structural malformation and 0 cases of chromosome abnormality. Among the 49 pregnant women with NT thickening, there were 31 cases of smooth pregnancy, 18 cases of unsmooth pregnancy, 11 cases of fetal structural malformation, 11 cases of chromosome abnormality, 49 cases of normal age group, 36 cases of smooth pregnancy, 13 cases of unsmooth pregnancy, 5 cases of fetal structural malformation and 5 cases of chromosome abnormality. The results of pregnancy outcomes, fetal structural malformations and chromosomal karyotype abnormalities were compared between NT thickening and normal in elderly and normal pregnant women, there were statistically significant differences between the two groups (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The thickening of NT was negatively correlated with the pregnancy outcome, fetal structural abnormalities and chromosome karyotype abnormalities between the elderly and normal pregnant women, and the effect was more obvious in the elderly pregnant women.

Keywords cervical hyaline layer; advanced pregnant women; pregnancy outcome; fetal structural malformation; chromosome karyotype abnormality

颈项透明层(nuchal translucency, NT)是指胎儿颈后皮下组织内液体积聚的厚度, 胎儿在14周前, 部分正常胚胎上肢淋巴可出现短暂的回流障碍, 从而出现暂时的透明层增厚。到14周左右时, 胚胎的左右淋巴管与颈静脉窦相通以后, 则透明层逐渐变薄、消失。胎儿NT增厚是常见的NT异常情况之一^[1]。作为一项有效的检测指标, 测量NT已被较广泛地应用于胎儿染色体异常的筛查^[1]。胎儿NT增厚与继发于结构畸形的心力衰竭、细胞外基质紊乱以及淋巴系统发育异常或延迟、发育迟缓等病理情况均具有相关性^[1-3]。此外, 流产、胎儿死亡和胎儿畸形的患病率与NT厚度呈正相关。通常在婴儿出生后的第1年, 与NT增厚相关的疾病症状就会表现出来。因此, 确定NT增厚与胎儿的出生与发育情况是必要的。

在以往的研究中, 研究的重点往往在于NT增厚与染色体畸形的情况, 很少有研究比较高龄孕妇的NT厚度与异常妊娠结局、胎儿结构畸形、染色体核型的影响, 因此, 本研究补充了NT增厚在高龄与正常龄孕妇妊娠影响中的对比研究, 旨在为临床妊娠提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究收集了2017年至2020年在南京医科大学附属第一医院行NT检查的298例孕妇的围产期记录(实访279例), 对患者资料进行整理, 确定产妇人口学特征、NT厚度的诊断情况、胎儿畸形的发生率和畸形类型以及妊娠结局。本研究获得南京医科大学附属第一医院医学伦理委员会审核批准。

NT测量方法按照英国胎儿医学基金会^[4]的描述进行。孕妇均无妊娠并发症, 且孕妇及家属均对本研究知情同意, 并能配合随访调查。排除妊娠期间检测出重大疾病(如肝肾损伤、癌症等)及结局不明的孕妇。

1.2 超声检查方法

孕早期超声检查仪器采用GE S8、GE voluson E8彩色超声诊断仪、腹部凸阵探头, 探头频率3.5~5.0 MHz。孕妇取平卧位, 选择胎儿处于自然屈曲位状态, 测量胎儿头臀长(crown-rump length, CRL), 据Astris软件确定孕周; 放大图像

至占据屏幕2/3, 在正中矢状面上测量胎儿NT厚度, 测量3次取最大值作为最终测量结果。

1.3 核型分析方法

采用羊水细胞染色体核型分析对NT异常的孕妇胎儿核型进行鉴定。在超声引导下行羊膜腔穿刺术, 抽取无菌羊水20 mL, 离心弃上清留沉淀, 接种至培养瓶中, 置于37 ℃、5% CO₂的培养箱(美国Therom公司)中培养7 d后换液, 待细胞生长旺盛时, 加秋水仙素进行收获。使用产后血样对NT正常的胎儿进行核型分析。样本常规G显带染色制片, 进行染色体核型分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。统计早产、小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)和大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)的发生率, SGA定义为出生体重低于同胎龄平均体重的第10个百分位数, LGA定义为出生体重高于同胎龄平均体重的第90个百分位数。采用t检验评估各组间的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本信息

本研究纳入高龄组(≥ 35 岁)孕妇146例, 正常龄组(22~35岁)孕妇133例。正常龄组与高龄组相比, 年龄、胎次的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

此外, 高龄组NT厚度 < 2.5 mm的孕妇为97例, 正常龄组为84例, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 NT厚度与妊娠结局在高龄与正常龄孕妇中的情况

在NT厚度正常的孕妇中, 高龄组有54.64%的孕妇妊娠结局为正常胎儿, 正常龄组有66.67%的孕妇妊娠结局为正常胎儿, 高于高龄组约12%。此外, 高龄组在出生大于或小于胎龄儿的例数占比也比正常龄组高。在高龄组中, 4例孕妇出现死胎, 而正常龄组只有1例。高龄组有7例选择终止妊娠, 而正常龄组有2例(表2)。

在NT ≥ 2.5 mm的孕妇中, 高龄组妊娠结局为正常的胎儿有21例, 占NT增厚总例数的42.86%, 正常龄组有27例, 占NT增厚总例数的55.10%。高龄组中小胎龄儿6例, 大胎龄儿4例; 正常龄组中小胎龄儿4例, 大胎龄儿5例。高龄组中有5例死胎, 正常龄组7例。高龄组中7例选择终止妊娠, 正常龄组中3例选择终止妊娠(表2)。

2.3 NT厚度与胎儿结构畸形情况

在NT正常孕妇中, 高龄组97例中有1例唇腭裂患者, 1例心脏疾病患者, 正常龄组中未出现胎儿结构畸形的情况。在NT增厚的孕妇中, 高龄组有2例(4.08%)婴儿发现唇腭裂, 6例(12.24%)发现心脏疾病, 1例(2.04%)发现肾盂输尿管狭窄, 2例(4.08%)合并多种畸形; 正常龄组有4例(8.16%)发现心脏疾病, 1例(2.04%)合并多种畸形(表3)。

表1 患者的基本信息

Table 1 Basic information of patients

指标	总计/[例(%)]	高龄组/[例(%)]	正常龄组/[例(%)]
<i>n</i>	279	146 (52.33)	133 (47.67)
年龄/岁	—	41.5 ± 6.05	27.5 ± 3.05
胎次	—	1.87 ± 2.45	1.27 ± 1.53
NT厚度/mm			
<2.5	181 (64.87)	97 (66.44)	84 (63.16)
2.5~2.9	32 (11.48)	12 (8.22)	20 (15.04)
3.0~3.9	43 (15.41)	24 (16.44)	19 (14.29)
4.0~5.9	18 (6.45)	10 (6.85)	8 (6.02)
>6.0	5 (1.79)	3 (2.05)	2 (1.50)

表2 高龄与正常龄孕妇中NT厚度和妊娠结局情况

Table 2 NT thickness and pregnancy outcome in elderly and normal pregnant women

妊娠结局	高龄组/[例(%)]	正常龄组/[例(%)]
NT<2.5 mm		
妊娠结局顺利		
正常	53 (54.64)	56 (66.67)
小胎龄儿	14 (14.43)	7 (8.33)
大胎龄儿	13 (13.40)	8 (9.52)
死胎	4 (4.12)	1 (1.19)
流产/引产	4 (4.12)	4 (4.76)
选择终止妊娠	7 (7.22)	2 (2.38)
堕胎	2 (2.06)	6 (7.14)
总计	97	84
NT≥2.5 mm		
妊娠结局顺利		
正常	21 (42.86)	27 (55.10)
小胎龄儿	6 (12.24)	4 (8.16)
大胎龄儿	4 (8.16)	5 (10.20)
死胎	5 (10.20)	7 (14.29)
流产/引产	5 (10.20)	2 (4.08)
选择终止妊娠	7 (14.29)	3 (6.12)
堕胎	1 (2.04)	1 (2.04)
总计	49	49

2.4 NT厚度与胎儿染色体畸形情况

在NT<2.5 mm的高龄产妇中, 3例(3.09%)出现胎儿染色体异常, 其中2例(2.06%)出现15号染色体异常, 1例(1.03%)出现9号染色体异常; 而正常龄组并未出现染色体异常的情况。在NT≥2.5 mm的高龄产妇中, 共筛查出11例(22.45%)染色体异常的胎儿, 其中1例(2.04%)出现13号染色体异常, 2例(4.08%)出现15号染色体异常, 3例(6.12%)出现9号染色体异常, 4例(8.16%)出现1号染色体异常, 1例(2.04%)出现X染色体异常; 正常龄组共筛查出5例(10.20%)染色体异常, 其中1例(2.04%)出现13号染色体异常, 1例(2.04%)出现15号染色体异常, 1例(2.04%)出现1号染色体异常, 2例(4.08%)出现X染色体异常(表4)。

表3 NT厚度与胎儿结构畸形情况

Table 3 NT thickness and fetal structural malformation

类型	高龄组/[例(%)]	正常龄组/[例(%)]
NT<2.5 mm		
多种畸形合并	0 (0.00)	0 (0.00)
唇腭裂	1 (1.03)	0 (0.00)
心脏疾病	1 (1.03)	0 (0.00)
肾盂输尿管狭窄	0 (0.00)	0 (0.00)
正常	95 (97.94)	84 (100.00)
总计	97	84
NT≥2.5 mm		
多种畸形合并	2 (4.08)	1 (2.04)
唇腭裂	2 (4.08)	0 (0.00)
心脏疾病	6 (12.24)	4 (8.16)
肾盂输尿管狭窄	1 (2.04)	0 (0.00)
正常	38 (77.55)	44 (89.80)
总计	49	49

表4 NT厚度与胎儿染色体畸形情况

Table 4 NT thickness and fetal chromosome abnormality

出现畸形的染色体号	高龄组/[例(%)]	正常龄组/[例(%)]
NT<2.5 mm		
13	0 (0.00)	0 (0.00)
15	2 (2.06)	0 (0.00)
9	1 (1.03)	0 (0.00)
1	0 (0.00)	0 (0.00)
X	0 (0.00)	0 (0.00)
总计	3 (3.09)	0 (0.00)
NT≥2.5 mm		
13	1 (2.04)	1 (2.04)
15	2 (4.08)	1 (2.04)
9	3 (6.12)	0 (0.00)
1	4 (8.16)	1 (2.04)
X	1 (2.04)	2 (4.08)
总计	11 (22.45)	5 (10.20)

3 讨论

妊娠11~13⁺6周时测定胎儿NT厚度是一种灵敏、准确、有效的无创筛查方法。《早期妊娠胎儿畸形超声诊断》^[5]中描述了NT增厚与心脏缺陷、其他发育缺陷及罕见病之间的关联性。胎儿NT增厚、水囊瘤和脐膨出的出现,也被证明与染色体异常有关^[5]。但在以往研究中,将孕妇年龄也考虑在研究范围内的文章并不多见。

本研究结果显示:NT正常的高龄与正常龄孕妇中,妊娠结局顺利的人数占比为82.47%、84.52%,NT增厚的高龄与正常龄孕妇中妊娠结局顺利的人数占比为63.27%、73.47%,说明无论对于高龄孕妇还是正常龄孕妇,NT正常孕妇的妊娠结局均优于NT增厚。胎儿结构畸形与染色体核型异常的统计结果与妊娠结局顺利的统计结果相似,提示NT增厚与高龄和正常龄孕妇妊娠结局、胎儿结构畸形和染色体核型异常均呈负相关,且对高龄妊娠孕妇影响更明显。

van Vugt等^[6]对102例NT \geq 3 mm的妊娠早期胎儿进行了研究,经多因素logistic回归分析得出:胎儿染色体异常的风险与NT相关,当NT>3.0 mm时,55例(54%)胎儿核型正常,47例(46%)胎儿异常核型;与未分隔的胎儿水囊瘤相比,有隔膜的水囊瘤胎儿的染色体异常风险明显增加。而在本研究中,染色体异常的概率较van Vugt等^[6]的研究结果低。染色体筛查的结果显示:NT增厚的高龄孕妇中出现染色体异常的概率高达22.45%,其次,NT增厚对正常龄孕妇出现染色体异常也有影响,在NT<2.5 mm的正常龄孕妇中,未见染色体异常,而在NT增厚的正常龄孕妇中,染色体异常的概率也达到了10.20%。研究结果说明孕妇的年龄过高是染色体出现异常的危险因素之一,NT增厚是染色体异常较为敏感的检测指标,尤其是高龄孕妇,NT增厚者其染色体异常的概率达到了近1/5。

既往研究^[7-8]表明:染色体9q34.3的区域、2q与2q(2q31.1-q32.1)的区域(编码HOXD13、ZNF385B和ZNF804A三种重要蛋白质)、22q11的区域、1号染色体长臂均在NT增厚的孕妇中被检测到。而本研究中,异常的染色体在13号、15号、9号、1号、X号染色体中,推测其原因可能为这些染色体区域的变异均与NT增厚的现象存在一定的分子生物学关联。由此看来,NT增厚孕妇胎儿的染色体异常可能是分布在不同的染色体上,不一

定存在规律,但与引起NT增厚的相关疾病的染色体异常有关。在《早期妊娠胎儿畸形超声诊断》中^[5],NT增厚与心脏病^[9-10]、神经性疾病^[11-12]等疾病具有一定的相关性。而在本研究中,除心脏缺陷外,笔者还发现了唇腭裂与肾盂输尿管狭窄的案例,但并未发现神经性疾病,可能是由人种的差异性造成的,也有可能是巧合性的结果。

本研究着重比较了NT增厚在高龄与正常龄孕妇异常妊娠结局、胎儿结构畸形及染色体核型异常的不同差异,着重分析了NT增厚与高龄孕妇妊娠异常的相关性,研究结果提示NT增厚的高龄孕妇妊娠更易发生胎儿结构畸形、染色体异常,可作为高龄孕妇妊娠是否存在胎儿结构畸形、染色体异常筛查的重要预警指标。但本研究也存在一定的缺陷,首先本研究纳入样本数较少,其次,本研究未进行深入的分子生物学机制探讨。为解释更多NT增厚的遗传学规律,未来还有待进一步更深入的分子生物学机制研究。

参考文献

1. 徐英,林小影,孟卓.孕11-13+6周超声筛查胎儿结构畸形的临床价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(11):889-893.
XU Ying, LIN Xiaoying, MENG Zhuo, et al. The clinical value of ultrasound screening for fetal structural malformations in 11~13+6 weeks of pregnancy[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound. Electronic Edition, 2015, 12(11): 889-893.
2. Zhang N, Dong H, Wang P, et al. The value of obstetric ultrasound in screening fetal nervous system malformation[J]. World Neurosurg, 2020, 138: 645-653.
3. 郭习娟,孙聪欣.胎儿鼻骨超声检测在产前筛查中的应用[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(5):361-363.
GUO Xijuan, SUN Congxin. Application of fetal nasal ultrasound in prenatal screening[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound. Electronic Edition, 2015, 12(5): 361-363.
4. 英国伦敦胎儿医学基金会.孕11-13+6周超声扫描[M].梁德杨,刘子健译.香港:香港中文大学妇产科学系胎儿医学组,2004.
Fetal Medicine Foundation, London, UK. Ultrasound scan from 11 to 13+6 weeks of gestation[M]. Translated by LIANG Deyang, LIU Zijian. Hong Kong: Fetal Medicine Section, Department of Obstetrics and Gynecology, the Chinese University of Hong Kong, 2004.
5. Abuhamad A, Chaoui R. First trimester ultrasound diagnosis of fetal abnormalities[M]. Beijing: Beijing Science and Technology Publishing House, 2020.
6. van Vugt JM, Van Zalen-Sprock RM, Kosthse PJ. First-trimester nuchal

- translucency: a risk analysis on fetal chromosome abnormality[J]. *Radiology*, 1996, 200(2): 537-540.
7. Huang LY, Yang Y, He P, et al. Increased first-trimester nuchal translucency associated with a dicentric chromosome and 9q34.3 microdeletion syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(3): 327-329.
 8. Chen CP, Lin CJ, Chen YN, et al. Molecular genetic characterization of a prenatally detected de novo interstitial deletion of chromosome 2q (2q31.1-q32.1) encompassing HOXD13, ZNF385B and ZNF804A associated with syndactyly and increased first-trimester nuchal translucency[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(3): 398-401.
 9. Burger NB, Bekker MN, Kok E, et al. Increased nuchal translucency origins from abnormal lymphatic development and is independent of the presence of a cardiac defect[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(13): 1278-1286.
 10. Shamshirsaz AA, Salmanian B, Ravangard SF, et al. Nuchal translucency and cardiac abnormalities in euploid singleton pregnancies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(5): 495-499.
 11. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, et al. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(5): 345-349.
 12. Baumann C, Delagarde R, Vuillard E, et al. Long-term follow-up of children with increased nuchal translucency and normal karyotype[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, 34(1 Suppl): S97-S102.

本文引用: 叶璐璐, 郭珊, 沈艳, 叶新华. 胎儿颈项透明层增厚与高龄孕妇妊娠结局、胎儿结构畸形、染色体核型异常的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(10): 2317-2322. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.014

Cite this article as: YE Lulu, GUO Shan, SHEN Yan, YE Xinhua. Relationship between fetal nuchal translucency thickening and pregnancy outcomes, fetal structural malformations and chromosomal karyotype abnormalities occurred in elderly pregnant women[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(10): 2317-2322. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.014