

早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值

郑开贤

作者单位: 364000 福建龙岩, 龙岩人民医院检验科

通信作者: 郑开贤, Email: xsygzs02@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.014

【摘要】 目的 探讨早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值。**方法** 选择 2022 年 5—8 月在龙岩人民医院进行早孕期产前筛查的 300 名孕妇作为研究对象, 进行 NT 超声筛查, 记录超声检查结构畸形胎儿数据, 考察 NT 超声检查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形的诊断效能, 分析染色体异常胎儿超声指标与血清指标以及正常核型胎儿的超声软指标分布。**结果** 300 例超声检查检出结构畸形胎儿 6 例 (2.00%), 其中心血管系统畸形 3 例, 神经系统畸形 1 例, 四肢畸形 1 例, 颜面部畸形 1 例。超声筛查联合血清生化指标检测的敏感度明显高于超声筛查单独应用 (90.00% 比 75.00%, $P < 0.05$), 而特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率差异均无统计学意义。正常核型胎儿颈项透明层厚度 (NT) 明显低于异常核型胎儿 ($\text{mm}: 1.71 \pm 0.37$ 比 4.80 ± 0.83 , $P < 0.05$), 异常核型胎儿的血清妊娠相关蛋白 (APP-A) < 0.42 MoM、 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hGG) > 0.42 MoM。**结论** 早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值较高, 可在产前筛查中推广。

【关键词】 早孕期 NT 超声; 血清生化指标检测; 胎儿结构畸形; 染色体异常

Diagnostic value of NT ultrasound screening combined with maternal serum biochemical indicators detection for fetal structural malformations and chromosomal abnormalities in early pregnancy

Zheng Kaixian. Department of Clinical Laboratory, Longyan People's Hospital, Longyan 364000, Fujian, China

Corresponding author: Zheng Kaixian, Email: xsygzs02@163.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of NT ultrasound screening combined with maternal serum biochemical indicators for fetal structural malformations and chromosomal abnormalities in early pregnancy. **Methods** The 300 pregnant women undergoing prenatal screening during early pregnancy in Longyan People's Hospital from May to August 2022 were selected and screened with NT ultrasound, and the fetal data of structural abnormalities were recorded. The diagnostic efficacy of ultrasound combined with prenatal serum examination for fetal structural malformations was investigated, and the distribution of ultrasound indicators, serological indicators and ultrasound soft indicators of normal karyotypes in fetuses with chromosomal abnormalities were analyzed. **Results** Six in 300 fetuses (2.00%) with structural malformations were detected by ultrasound examination, including 3 cases with cardiovascular system malformations, 1 case with nervous system malformation, 1 case with limbs malformation and 1 case with facial malformation. The sensitivity of ultrasound combined with serum biochemical indicators was higher than that of ultrasound alone (90.00% vs. 75.00%, $P < 0.05$), and there were no significant differences in specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic coincidence rate. Nuchal translucency (NT) of fetus with normal karyotype was lower than that of fetus with abnormal karyotype ($\text{mm}: 1.71 \pm 0.37$ vs. 4.80 ± 0.83 , $P < 0.05$). In fetus with abnormal karyotype, the pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) was < 0.42 MoM, and β -human chorionic gonadotrophic hormone (β -HCG) was > 0.42 MoM. **Conclusion** The NT ultrasound combined with maternal serum biochemical indicators detection in the diagnosis of fetal structural malformations and chromosomal abnormalities has high clinical diagnostic value and is worthy of popularization in prenatal screening.

【Key words】 NT ultrasound in early pregnancy; Serum biochemical index detection; Fetal structural malformation; Chromosomal abnormality

随着我国三孩政策的逐渐深入实施, 妊娠女性特别是高龄妊娠产妇数量有所增加, 积极加强产前检查的普及对减少胎儿畸形, 提升新生儿出生质量有重要价值^[1-2]。染色体异常可能导致胎儿在子宫

内的发育过程中出现异常而无法正常发育, 造成胎儿结构畸形, 进而影响出生质量, 导致部分胎儿出生后存在进行性智力低下及生长发育迟缓, 严重者还会出现特殊面容^[3-4], 因此需要进一步强化产前筛

查。NT 超声是早孕期超声筛查的重要指标,通过测量胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)预测发育畸形。同时联合孕母血清生化指标能了解血清妊娠相关蛋白指标,观察胎儿染色体^[5]。为保证产前筛查诊断结果的准确性,筛查通常需要在孕周超过 20 周后进行^[6]。本研究纳入 2022 年 5—8 月在龙岩人民医院进行早孕期产前筛查的 300 名孕妇作为研究对象,分析早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2022 年 5—8 月在龙岩人民医院进行早孕期产前筛查的 300 名孕妇作为研究对象,年龄 23~37 岁,平均(29.45±2.41)岁;初次妊娠 243 名,再次妊娠 57 名;有人流史 50 名。在检查前详细记录所有孕妇的疾病史、妊娠史、受孕情况、生活习惯、分娩方式以及月经周期和月经量等个人资料,保证本研究产前筛查的全面性。

1.1.1 纳入标准 ① 单胎妊娠;② 年龄≥18 岁;③ 孕周 11~13⁺周;④ 具备正常交流沟通能力。

1.1.2 排除标准 ① 严重精神障碍疾病患者;② 有明显妊娠并发症。

1.1.3 伦理学 受检孕妇及家属均知情并自愿参与本研究,已经伦理委员会审批(审批号:2022026)。

1.2 研究方法

1.2.1 NT 超声检查 使用 Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)对患者进行腹部超声及阴道超声检查。检查前设置超声设备探头频率为 4~6 MHz 和 5~9 MHz,指导患者保持正确体位,以仰卧位为主。如果患者在保持仰卧位姿势时出现不适,可以保持左侧卧位姿势。① 测量胎儿 NT 需在孕早期进行,在测量过程中保持胎儿头部与臀部的测量线与超声束角度接近 90°,正常情况下测量过程中胎儿为正常姿势,保持适当屈曲和仰伸,应严格遵照筛查相关标准及要求操作。扫描过程中针对胎儿正中矢状切面进行重点检查,将获得的图像放大,放大程度为确保能通过屏幕观察到胎儿上胸部及头部,测量位置以胎儿透明带为主,测量次数应超过两次,所有数据取平均值。如果测量结果计算胎儿 NT 超过 2.5 mm,表明颈项透明层过厚。② 测量胎儿鼻骨时需重点观察正中矢状面切图,并将图像放大,确保能在屏幕上明确观察到胎儿头部及上胸部,观察鼻部影像中的 3 条线,测量鼻骨,如果鼻骨厚度不超

过 2.5 mm,表明胎儿鼻骨发育异常,明显小于正常胎儿。③ 测量静脉导管血流频谱需在胎儿平静状态下进行,将所得图像放大,确保通过屏幕能观察胎儿头部及腹部,重点观察腹部脐静脉及分支,且观察时需保证胎儿主动脉、心脏静脉、脐静脉、静脉导管在屏幕上完全显示,利用标尺测量图像上存在亮色的区域,以获得胎儿的多普勒流速曲线图。胎儿静脉导管血流频谱主要呈现三项波形,分别为 a 波、s 波和 d 波,静脉导管血流频谱中 a 波反向或消失表明胎儿静脉导管血流频谱异常。④ 测量三尖瓣血流反流同样需要胎儿处于平静状态,分别利用彩色及脉冲多普勒仪跨瓣膜取样,观察胎儿是否存在三尖瓣反流。

1.2.2 孕母血清生化指标检测 采集所有孕妇 5 mL 外周静脉血,以 3 500 r/min(离心半径为 10 cm)离心 10 min 获取血清,采用时间分辨免疫荧光分析法检测血清内部妊娠相关蛋白(pregnancy associated plasma protein, PAPP-A)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophic hormone, β -HCG)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)。PAPP-A>0.42 MoM(中数倍值)为正常,PAPP-A<0.42 MoM 为异常。继续产前筛查,在孕 14~20⁺周检测 AFP、 β -HCG,如果结果异常,需进行羊水穿刺;如果结果正常,但患者存在低风险,应继续随访,且在孕 18~20 周进行胎儿超声系统检查。

1.3 观察指标 ① 记录超声检查结构畸形胎儿的畸形种类分布;② 比较超声检查与孕妇血清 PAPP-A、 β -HCG 检测结果与诊断效能;③ 比较染色体异常胎儿的超声指标与血清学指标水平;④ 分析正常核型胎儿的超声软指标分布,如果染色体报告结果属于 46,XX 或 46,XY 两种核型之一,与性别及染色体核型一致,表明染色体核型为正常;如果染色体数量变化为染色体组的倍数,表明染色体畸变(如三倍体和四倍体)为染色体核型异常。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。差异有统计学意义以 $P<0.05$ 表示。

2 结果

2.1 NT 超声胎儿畸形结构与随访结果 300 名超声检查孕妇中检出结构畸形胎儿 6 例,检出率为 2.00%,其中心血管系统畸形 3 例(占 50.00%),神经系统畸形 1 例(占 16.67%),四肢畸形 1 例(占 16.67%),颜面

部畸形 1 例(占 16.67%)。孕早期胎儿畸形诊断 1 例,确诊 1 例,随访 0 例,误诊 1 例;孕中期诊断胎儿畸形 4 例,确诊 3 例,随访 4 例,误诊 1 例;孕晚期胎儿畸形诊断 1 例,确诊 1 例,随访 1 例。见表 1。

表 1 300 名孕妇产前超声胎儿畸形结构种类分布

孕期	检出胎儿畸形(例)				合计 [例(%)]
	心血管系统	神经系统	颜面部	四肢	
孕早期(≤13 ⁺³ 周)	0	1	0	0	1(16.67)
孕中期(14~27 ⁺⁶ 周)	2	0	1	1	4(66.66)
孕晚期(≥28周)	1	0	0	0	1(16.67)
合计	3	1	1	1	6(100.00)

2.2 NT 超声检查联合孕期血清检查结果 初次血清筛查的 300 名孕妇中有 5 例异常,其中 2 例孕妇胚胎停止发育,进行手术治疗,剩余 3 例继续筛查。第二次筛查孕妇血清样本 298 份,高危孕妇 7 例,均进行羊水穿刺,其中 4 例存在染色体异常,包括 2 例初筛高危孕妇,对低风险孕妇继续检查。对 8~12 周胎儿超声检查中,检出 4 例胎儿体表结构异常,随访结果显示 2 例胎儿体表结构异常。见表 2。

表 2 NT 超声检查联合孕期血清生化指标检测结果

筛查项目	阳性例数(例)	异常例数(例)	检出率(%)
PAPP-A	5	3	60.00
AFP+β-HCG	7	4	57.14
超声筛查	4	2	50.00
合计	16	9	56.25

注:PAPP-A 为血清内部妊娠相关蛋白,AFP 为甲胎蛋白,β-HCG 为 β-人绒毛膜促性腺激素

2.3 NT 超声检查联合孕期血清生化指标检测的诊断效能 NT 超声检查联合血清生化指标检测的敏感度明显高于 NT 超声检查单独应用,差异有统计学意义($P<0.05$),但特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3~4。

表 3 NT 超声检查联合血清生化指标检测的诊断结果

诊断方式	例数(例)	后期随访(例)	
		阳性	阴性
超声筛查	阳性	6	2
	阴性	294	293
联合应用	阳性	9	4
	阴性	291	291
合计	300	5	295

2.4 染色体异常胎儿 NT 超声指标与血清生化指标水平比较 正常核型胎儿的 NT 值明显低于异常核型胎儿($P<0.05$),异常核型胎儿的血清 PAPP-A<

0.42 MoM, β-HCG>0.42 MoM。见表 5。

2.5 染色体核型异常胎儿 NT 超声软指标 NT 超声检查联合血清生化指标检测检出染色体异常核型胎儿 5 例,其中 21 三体 3 例,18 三体 1 例,13 三体 1 例。见表 6。

表 4 NT 超声检查与血清生化指标检测联合应用的诊断效能

组别	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	诊断符合率(%)
超声筛查	75.00	98.21	75.00	98.21	96.67
联合应用	90.00	95.36	58.06	99.26	95.00
χ^2 值	7.792	3.674	1.527	1.184	1.043
P 值	0.005	0.055	0.217	0.277	0.307

表 5 染色体正常与异常核型胎儿的 NT 超声指标与血清生化指标水平比较

组别	例数(例)	NT(mm, $\bar{x}\pm s$)	PAPP-A(MoM)	β-HCG(MoM)
正常核型	295	1.71±0.37	1.00	1.00
异常核型	5	4.80±0.83	0.27	1.79

注:NT 为胎儿颈项透明层厚度,PAPP-A 为血清内部妊娠相关蛋白,β-HCG 为 β-人绒毛膜促性腺激素

表 6 NT 超声检查染色体核型异常种类分布

超声软指标	NT(例)	NB(例)	静脉导管 a 波反向(例)	TR(例)
21 三体(3)	3	1	2	3
18 三体(1)	1	0	1	1
13 三体(1)	2	0	1	2

注:NT 为颈项透明层厚度,NB 为胎儿鼻骨,TR 为三尖瓣反流

3 讨论

现阶段应高度重视新生儿出生质量,但由于产妇在妊娠过程中受到多种因素的影响,易导致胎儿在母体内的生长发育过程中形成缺陷,主要体现在胎儿结构缺陷和功能异常等,也是导致目前孕妇流产、死亡以及新生儿死亡的重要因素,更是造成新生儿残疾的主要原因^[7-8]。部分胎儿缺陷发生在出生后 1 个月内,然而也有部分新生儿需经过几年才表现出自身缺陷,无疑给家庭增加了负担,同时对人口质量造成影响。因此需要积极加强关于出生缺陷的干预措施,制定有效的预防手段以及治疗方案,尽可能降低出生缺陷^[9]。

产前筛查作为现阶段我国女性妊娠过程中的重要检查内容,可针对产妇体内胎儿生长发育情况进行综合判断。产前筛查的技术种类较多,如超声技术、血清学、检验技术、遗传技术等^[10-11]。超声技术由于操作简单,而且价格适中,能够满足部分妊娠女性的检查需求,借助超声检查能对胎儿结构进行筛查,在此过程中能及时发现问题结构的胎儿。另外,

血清生化指标检测以及遗传学检验均是现阶段针对染色体异常筛查的重要手段,通过产前超声检查,能判断胎儿各器官的发育情况,对胎儿机体各系统进行解剖结构的观察^[12]。同时联合血清生化指标检测能针对胎儿发育过程中染色体异常进行判断,从而对染色体异常以及结构畸形高危胎儿采取进一步介入性产前操作,提高胎儿异常检出率^[13-14]。本研究结果显示,孕早期(<13⁺³周)、孕中期(14~27⁺⁶周)和孕晚期(≥28周)检出胎儿结构畸形分别为1例、4例、1例,其中在心血管系统发生畸形的概率较高,可能是由于在妊娠过程中母体受到外界环境刺激,进而造成胎儿发育不同部位出现结构畸形。NT超声检查并结合随访显示部分检查结果存在误诊或漏诊,因此不能单纯依靠超声检查诊断。

在染色体异常诊断中,NT超声检查和血清生化指标检测联合应用的敏感度明显高于超声筛查单独使用,但特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率比较差异均无统计学意义。孕母血清生化指标检测利用母体血清检查体内胎儿发育过程中的染色体异常,同时联合NT超声检查可有效避免假阴性及假阳性结果。两种方式联合应用是临床中较理想的筛查模式,且该方法不会造成孕妇流产风险增大,也不会导致孕妇感染。目前染色体异常在产前筛查中重点针对21三体综合征进行研究,结果表明,存在21三体综合征风险的孕妇在血清学检验中血清AFP水平有下降趋势,而HCG水平逐渐增高,PAPP-A作为妊娠母体血浆中的重要物质,能够在一定程度上减少胎儿对外界环境的排斥,进而提高胎儿发育过程中的凝血功能,对胎儿生长有重要作用,因此通过血清生化指标检测能进一步判断胎儿发育过程中是否存在染色体异常^[15-16]。本研究中初次筛查检出染色体异常4例,二次筛查检出染色体异常2例,孕18~20周超声检出胎儿体表异常4例,总检出率为56.25%。PAPP-A检出率为60.00%,AFP+β-HCG检出率为57.14%,表明在孕母血清生化指标检测中需要重点关注PAPP-A水平。针对存在高危风险的产妇可能存在各器官衰竭,在救治过程中利用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗,能够有效改善孕妇心功能,提升凝血功能,减少血栓发生^[17]。

综上所述,胎儿结构畸形筛查需要结合孕妇孕周科学地使用超声检查手段,并联合孕母血清生化指标检测,能有效避免假阴性和假阳性结果,而且可

进一步提高胎儿结构畸形以及染色体异常诊断的准确性,值得在产前筛查中推广。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 李春梅,卢利玲. 早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17 (1): 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2020.01.054.
- 赵丽,阮洋. 联合超声筛查在早孕期胎儿严重心脏畸形的应用及染色体异常相关性[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27 (13): 68-69. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2021.13.030.
- 王薇,周芳,李文娟,等. 联合超声筛查在早孕期胎儿严重心脏畸形的应用及染色体异常相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27 (11): 1360-1363. DOI: CNKI:SUN:ZYAA.0.2019-11-028.
- 黄洁,王翠兰. 染色体微阵列分析技术在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用价值[J]. 福建医药杂志, 2022, 44 (4): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2022.04.003.
- 高春利. 染色体微阵列分析技术在侧脑室增宽胎儿中的应用研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2022.
- 董晓花,任永梅,曹丹. NT 超声检查联合孕中期四维超声系统检查对胎儿结构畸形的诊断价值分析[J]. 贵州医药, 2022, 46 (4): 632-633. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2022.04.071.
- 栾树彬. NT 超声检查技术联合孕中期四维彩超对胎儿结构畸形的诊断价值[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38 (1): 95.
- 郑文婷,尹志军,黄雪珍. 156 例自然流产绒毛细胞培养及染色体核型分析[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.017.
- 梁荣丽. 超声检查联合孕中期血清学筛查对胎儿染色体异常诊断价值及其临床意义分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (4): 692-694. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.04.035.
- 赵旭亮,田瑞霞,王伦善,等. 早孕期胎儿颈项透明层超声检测联合胎儿 DNA 无创产前检测对高龄孕妇胎儿性别发育异常的诊断价值[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2020, 16 (4): 478-482. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2020.04.016.
- 谭小兰. NT 超声检查在胎儿早孕期结构畸形筛查中的临床价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5 (11): 62-63. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2021.11.030.
- 周娃娃,符爱贞,高梅,等. 产前母体血清学联合超声软指标检测筛查胎儿染色体异常的应用价值探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29 (1): 21-24.
- 邓凤莲,卢岷,刘可,等. 早孕期规范化超声检查在胎儿前脑无裂畸形中的应用价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32 (4): 285-287, 290. DOI: 10.12117/j.ccmi.2021.04.014.
- 崔兰菊,姬红丽,李娟. 胎儿颈部半透明组织厚度超声联合血清学检测在孕早期产前筛查中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24 (15): 112-114. DOI: 10.7619/jcmp.202015032.
- 李书平,胥红斌,韩慧,等. 孕中期血清学筛查、超声、NIPT 联合在胎儿染色体异常筛查中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36 (2): 166-169. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2020.02.021.
- 汤睿,高智,杜敏,等. 凝血功能动态变化对急性颅脑损伤患者孤立性下肢远端深静脉血栓发生和进展的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (6): 721-726. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210323-00427.
- 钱雅君,郝迎迎,刘洋,等. 体外膜肺氧合在危重症孕产妇抢救中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (5): 605-608. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210231-00784.

(收稿日期: 2022-09-26)

(本文编辑: 邵文)