

## Ultrasonography screening for fetal chromosomal abnormalities during the second and third trimesters of gestation

PAN Yu-ping<sup>1</sup>, CAI Ai-lu<sup>1\*</sup>, XIE Li-mei<sup>1</sup>, WANG Bing<sup>1</sup>,

WANG Li-zhi<sup>2</sup>, WANG Yue-ping<sup>3</sup>, ZHAO Yi-li<sup>1</sup>

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Obstetrics & Gynecology, 3. Department of Heredity, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of ultrasonography screening for fetal chromosomal abnormalities during the second and third trimesters. **Methods** Amniocentesis and cordocentesis were performed on 2955 and 173 pregnant women respectively with indications for prenatal diagnosis to detect karyotype of the fetus during second trimester and late pregnancy. The detection rate of the chromosomal abnormality was compared in pregnant women of different indications. The relationship between ultrasonographic abnormalities and abnormal chromosomal karyotypes was analyzed. **Results** In chromosomal karyotypes analysis of 2955 pregnant women with amniocentesis, 150 abnormal chromosomal karyotypes were detected, the abnormal rate was 5.08%. There were 91 in 2955 pregnant women with ultrasonographic abnormalities, 11 abnormal chromosomal karyotypes were found within them and the abnormal rate was 12.09%. The detection rate of fetal chromosomal abnormality detected with ultrasound (12.09%) was higher than that of the Down's syndrome high risk group (4.46%), advanced age group (3.89%), as well as the history of abnormal deliveries group (2.74%) ( $P < 0.05$ ). Within 173 pregnant women of chromosomal karyotypes analysis by cordocentesis, 26 abnormal chromosomal karyotypes were detected and the abnormal rate was 15.03%. There were 118 in 173 pregnant women with ultrasonography abnormalities, 16 abnormal chromosomal karyotypes were found within them and the abnormal rate was 13.56%. **Conclusion** Ultrasonography has great value in screening for fetal chromosomal abnormalities during the second and third trimesters.

**[Key words]** Amniocentesis; Cordocentesis; Karyotyping; Ultrasonography, prenatal; Chromosomal abnormality

## 中、晚孕期超声筛查胎儿染色体异常

潘玉萍<sup>1</sup>, 蔡爱露<sup>1\*</sup>, 解丽梅<sup>1</sup>, 王冰<sup>1</sup>, 王丽芝<sup>2</sup>, 王岳平<sup>3</sup>, 赵一理<sup>1</sup>

(1. 中国医科大学附属盛京医院超声科, 2. 妇产科, 3. 遗传室, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 目的 探讨中、晚孕期超声筛查胎儿染色体异常的价值。方法 在妊娠中期和晚期, 分别对有产前诊断指征的 2955 名和 173 名孕妇行羊水和脐血穿刺术检查染色体核型, 比较不同指征孕妇的异常核型检出率, 并分析染色体异常与超声异常的关系。结果 接受羊水穿刺的 2955 名孕妇中, 异常核型 150 名, 异常率 5.08%; 超声异常 91 名, 异常核型 11 名, 异常率 12.09%; 超声异常组染色体异常检出率 (12.09%) 明显高于唐氏高危组 (4.46%)、高龄孕妇组 (3.89%)、不良孕产史组 (2.74%) ( $P < 0.05$ )。173 名脐血染色体核型分析中, 26 名为异常核型, 异常率 15.03%; 超声异常 118 名, 异常核型 16 名, 异常率 13.56%。结论 中、晚孕期超声筛查胎儿染色体异常有很大价值。

**[关键词]** 羊膜腔穿刺术; 脐带穿刺术; 核型分析; 超声检查, 产前; 染色体异常

**[中图分类号]** R715.5; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)08-1507-04

胎儿超声异常与染色体异常有关<sup>[1]</sup>。本文通过分析

2955 名孕妇的羊水细胞和 173 名孕妇的胎儿脐血染色体核型, 探讨中、晚孕期超声筛查胎儿染色体异常的价值。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 受检者均为到中国医科大学附属盛京医院检查或咨询的孕妇。2008 年 1 月 5 日—2010 年 3 月 30 日 2981 名孕妇有羊水穿刺指征, 年龄 20~49 岁, 平均 (32.4 ± 5.6) 岁, 孕周 17~26 周; 2009 年 1 月 5 日—2010 年 3 月 29

**[基金项目]** 国家科技支撑计划 (2006BAI05A04)。

**[作者简介]** 潘玉萍 (1966—), 女, 辽宁丹东人, 硕士, 副教授。研究方向: 妇产科超声。E-mail: panxy900@sina.com

**[通讯作者]** 蔡爱露, 中国医科大学附属盛京医院超声科, 110004。

E-mail: caial1224@sina.com

**[收稿日期]** 2010-04-07 **[修回日期]** 2010-04-30

日 174 名孕妇有胎儿脐血穿刺指征, 年龄 19~44 岁, 平均 (29.8±4.9) 岁, 孕周 24~37 周。羊水和脐血穿刺指征都属于产前诊断指征, 包括: 高龄孕妇 (35 岁以上)、唐氏综合征高危 (唐氏综合征筛查风险率 ≥ 1/270)、某些超声异常、神经管缺陷 (neural tube defect, NTD) 高危、18-三体高风险、不良孕产史、父母中有染色体异常史、家族遗传史、孕妇智力低下、服药史、孕妇可能为某种 X 连锁遗传病基因携带者、母婴血型不合者、病毒感染或有明显致畸因素接触史等。所有孕妇均于签署知情同意后接受穿刺术。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与细胞培养 在超声引导下进行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水 20~30 ml 送实验室培养。在超声引导下进行脐血穿刺术, 取脐血 2 ml 置于肝素钠抗凝的一次性取血管中送实验室培养。

1.2.2 染色体核型分析 G 显带后观察计数培养细胞的 15~30 个中期分裂象, 分析 3~5 个核型, 异常核型加倍观察分析。

1.3 仪器与超声检查方法 采用 GE Voluson E8 超声诊断仪, 探头频率 4~6 MHz。经腹依次扫查胎儿头颅、颜面部、颈部、胸腹部、内脏、四肢及脊椎等, 对怀疑异常部位仔细扫查, 并随访观察, 常规测量有关数据并记录胎儿双顶径、肢体长度、羊水量、胎盘厚度等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计学分析软件。计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞培养结果 2981 名孕妇接受羊膜腔穿刺术, 2955 名羊水细胞培养成功, 成功率为 99.13%; 174 名孕妇接受脐血穿刺术, 173 名脐血细胞培养成功, 成功率 99.43%。

2.2 羊水穿刺孕妇的染色体核型分析 分析 2955 名孕妇的羊水细胞染色体核型, 150 名为异常核型, 异常检出率 5.08%, 异常核型中 49 胎胎儿以三体型为主, 占异常核型的 32.67%。在染色体异常的各种产前诊断指征中, 父母中有染色体异常史的孕妇检出率最高 (35.00%), 孕妇智力低下者次之 (16.67%), 其余依次为某些超声异常 (12.09%)、NTD 高危 (11.11%)、唐氏综合征高危 (4.46%)、高龄孕妇 (3.89%)、不良孕产史 (2.74%)、18-三体高风险 (2.68%)、服药史 (2.22%) (表 1)。

表 1 2955 名孕妇的羊水穿刺指征与异常核型检出率

穿刺指征	孕妇数 (名)	正常核型 (名)	异常核型 (名)	检出率 (%)
父母有染色体异常史	20	13	7	35.00
孕妇智力低下	6	5	1	16.67
NTD 高危	9	8	1	11.11
某些超声异常	91	80	11	12.09
唐氏综合征高危	1167	1115	52	4.46
高龄孕妇	642	617	25	3.89
不良孕产史	219	213	6	2.74
18-三体高风险	112	109	3	2.68
服药史	45	44	1	2.22
合并穿刺指征	644	601	43	6.68
合计	2955	2805	150	5.08

通过  $\chi^2$  检验分析, 各组间的染色体异常检出率的差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 60.259, P < 0.001$ ); 超声异常组染色体异常检出率 (12.09%) 明显高于唐氏综合征高危组 (4.46%,  $\chi^2 = 10.336, P = 0.001$ )、高龄孕妇组 (3.89%,  $\chi^2 = 11.458, P = 0.001$ )、不良孕产史组 (2.74%,  $\chi^2 = 10.839, P = 0.001$ )。

超声无异常组 2220 名, 异常核型 96 名, 异常检出率 4.32%。超声异常组染色体异常检出率 (12.09%) 明显高于超声无异常组 ( $\chi^2 = 11.932, P = 0.001$ )。

2.3 脐血穿刺孕妇的染色体核型分析 173 名接受脐血染色体核型分析的孕妇中, 26 名孕妇发现异常, 异常检出率为 15.03%。异常核型中 14 胎胎儿以三体型为主, 占异常核型的 53.85% (表 2)。

表 2 脐血穿刺指征与异常核型检出率

穿刺指征	孕妇数 (名)	正常核型 (名)	异常核型 (名)	检出率 (%)
父母有染色体异常史	1	0	1	100
唐氏综合征高危	8	6	2	25.00
超声异常	118	102	16	13.56
高龄孕妇	5	5	0	0
不良孕产史	3	3	0	0
病毒感染史	8	8	0	0
合并穿刺指征	30	23	7	23.33
合计	173	147	26	15.03

注:  $\chi^2$  检验显示, 某些超声异常的孕妇与唐氏综合征高危孕妇的染色体异常检出率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.139, P = 0.709$ )。

2.4 染色体异常与超声异常的关系 本组 21-三体中, 超声发现颈后部皮肤皱褶 (nuchal fold, NF) 增厚 6 胎; 羊水过多孕妇 5 名; 四肢长骨短小、股骨 (FL) 短小胎儿各 4 胎; 脑室扩张 3 胎; 胸腹腔积液 2 胎; 肱骨 (HL) 短小、皮肤水肿、脉络丛囊肿、十二指肠狭窄或闭锁、室间隔缺损 (室缺)、双侧肠管扩张各 1 胎。18-三体中, 室间隔缺损 3 胎; 羊水过多孕妇 2 名; 单脐动脉、四肢长骨短小、脉络丛囊肿各 2 胎; FL 短小、HL 短小、胎儿宫内发育迟缓 (IUGR) 各 1 胎; 13-三体 1 胎, 超声表现如图 1; 47, XXY 1 胎, 冠状静脉窦略宽。另可见 FL 短小 7 胎; 脑室扩张 5 胎; 四肢长骨短小 4 胎; 脉络丛囊肿 3 胎; 十二指肠狭窄或闭锁 2 胎; 羊水过多孕妇 1 名; 单脐动脉、轻度肾孟扩张、胎儿颈部水囊状淋巴管瘤、胎儿腹裂各 1 胎, 这些超声异常分别对应三体型以外的染色体异常; 1 胎为 45, X, NF 增厚。

3 讨论

产前诊断染色体异常的常用方法有血清筛查、超声检查、核型分析, 前两种是非侵入性检查<sup>[2]</sup>, 进行核型分析的羊膜腔和胎儿脐血穿刺术是侵入性检查, 是产前诊断的金标准。侵入性产前诊断技术有一定的并发症发生率, 只能面向高危孕妇, 而 80% 的染色体异常儿是由 35 岁以下孕妇生育的, 因此, 非侵入性的筛查方法日益普及。孕妇血清筛查有一定的局限性, 而胎儿染色体异常和结构畸形密切相关, 目前通过超声筛查出来的染色体异常胎儿越来越多。

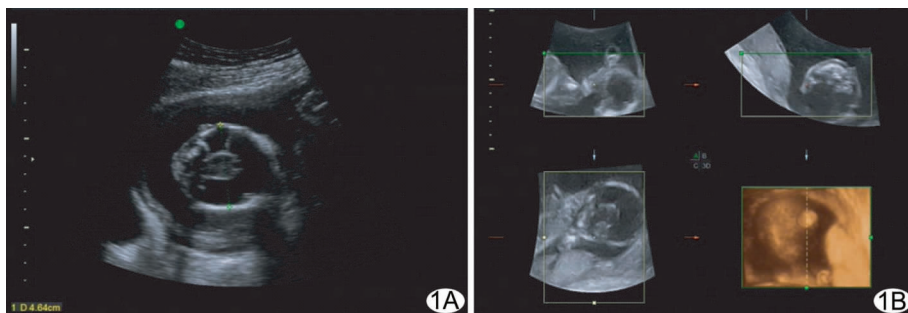


图 1 孕妇, 36 岁, 孕 21 周, 未见明显脑中线 and 透明隔腔, 双侧丘脑融合, 见单一脑室, 前额见 1.5 cm×1.2 cm 包块, 其内充满无回声区, 四肢长骨短小, 超声提示: 全前脑, 胎儿多发畸形, 核型是 47, XN, +13 (羊水) A. 全前脑; B. 前额包块的三维图像

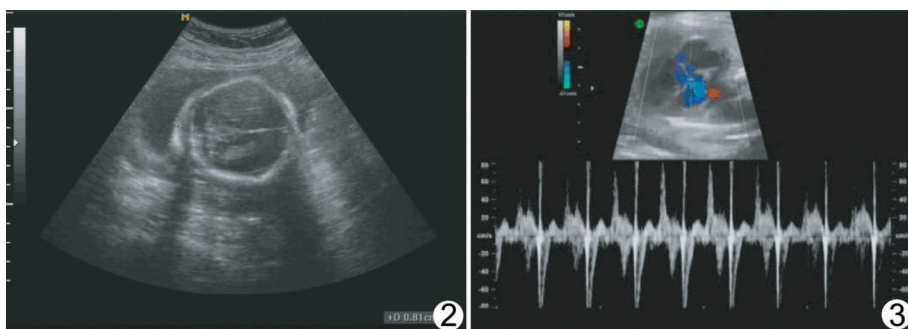


图 2 孕妇, 31 岁, 孕 23 周, NF 增厚, 0.81 cm, 羊水深 7.3 cm, 胎儿股骨短小, 超声提示: 胎儿多发畸形, 核型是 47, XN, +21 (羊水) 图 3 室间隔中断处频谱, 34 岁, 孕 35 周, 室缺, 核型是 47, XN, +18 (脐血)

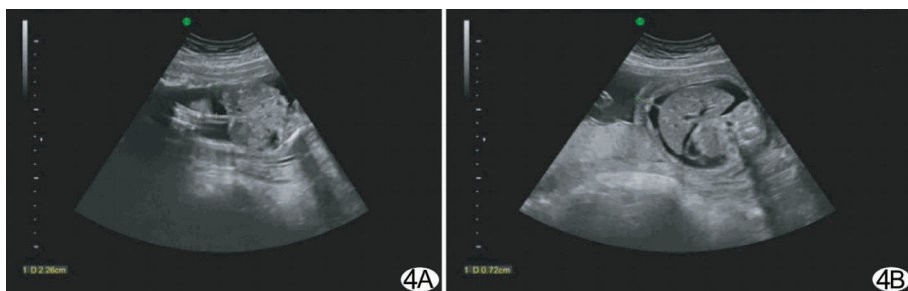


图 4 孕妇, 33 岁, 孕 25 周, 有胸腔积液 2.3 cm (A), 腹水 3.4 cm, 皮肤水肿 0.72 cm (B), 胎儿股骨短小, 超声提示: 胎儿多发畸形, 核型是 47, XN, +21 (脐血)

同时根据超声异常检出的异常核型占总异常核型比例远远高于脐血穿刺术其他指征所占的比例; 虽然脐血穿刺术中超声异常的孕妇比唐氏综合征高危孕妇的异常检出率低, 但采用  $\chi^2$  检验行组间比较, 唐氏高危组与超声异常组的异常检出率无显著差别 ( $P > 0.05$ ), 可见超声异常对检出染色体异常非常重要。

本研究显示, 超声发现胎儿 NF 增厚、羊水过多、室间隔缺损、四肢长骨短小、FL 短小、HL 短小、脉络丛囊肿、脑室扩张、十二指肠狭窄或闭塞、肠管扩张、胸腔积液、腹水、IUGR、单脐动脉、全前脑等表现时, 异常核型检出率较高, 与文献<sup>[9-10]</sup>报道的常见超声标志大致符合。NF 厚度  $\geq 6$  mm 时, 胎儿 21-三体的危险性增加 17 倍<sup>[3]</sup>, 本组 6 胎 21-三体 NF 增厚 (图 2)。羊水过多胎儿染色体异常的风险增加, 本组中 7 名羊水过多的孕妇, 5 胎为 21-三体, 2 胎为 18-三体胎儿, 与 Brady 等<sup>[11]</sup>报道相近, 据报道 21-三体和 18-三体中有单独的心脏异常<sup>[12]</sup> (图 3), 另有报道 16% 仅有心脏结构异常的胎儿为染色体异常, 66% 合并其他结构异常的胎儿为染色体异常<sup>[13]</sup>, 本组的三体型胎儿中, 4 胎有室间隔缺损 (2 胎为单纯室间隔缺损、2 胎为室间隔缺损合并多发畸形)。

本研究中, 羊水细胞培养异常核型以三体型为主, 共 49 胎 (21-三体 37 胎, 18-三体 7 胎, 性染色体三体 4 胎, 13-三体 1 胎), 脐血细胞培养的异常核型中, 14 胎以三体型为主 (8 胎 21-三体, 5 胎 18-三体, 1 胎性染色体三体), 与文献<sup>[14]</sup>报道基本一致。三

3.1 超声筛查对胎儿染色体异常检出的价值 超声筛查染色体病包括两方面, 一是胎儿解剖结构畸形, 畸形部位越多, 其患染色体异常的风险越大; 二是染色体异常标记, 使胎儿患染色体病风险增高, 被称为胎儿“超声软标志”<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[5-7]</sup>表明, 孕期产前超声筛查阴性的孕妇, 胎儿染色体异常的风险降低 50%, 故产前超声筛查是必要的。本研究中, 羊水和胎儿脐血穿刺的染色体异常检出率均高于 Raniga 报道<sup>[8]</sup>的活体儿染色体异常发生率 (0.1%~0.2%), 这可能是由于本组接受穿刺检查的孕妇都具备产前诊断指征。

本组结果显示, 对超声异常的孕妇行羊膜腔穿刺术, 异常检出率明显高于高龄孕妇、唐氏综合征高危孕妇、不良孕产史及超声无异常的孕妇; 超声异常占脐血穿刺孕妇的绝大部分,

三体中多数有 2 种以上超声异常, 发现 2 种及以上的超声标志即提示可能为非整倍体<sup>[15-16]</sup>。本研究羊水细胞培养的三体中, 7 胎有多发畸形 (图 1、2), 脐血培养的三体中, 9 胎有多发畸形 (图 4)。

总之, 超声异常是核型分析的重要依据, 中、晚孕期超声筛查胎儿染色体异常有很大价值, 应在全面超声筛查的基础上重点检测 NT 或 NF 厚度、羊水、四肢长骨、胸腔积液、腹水、脑和心脏结构、消化道、脐带, 并注意评估有无 IUGR。

3.2 超声筛查胎儿染色体异常的局限性 由表 1 和表 2 可见超声无异常也可有异常核型检出, 原因为: ①某些染色体异常的胎儿无明显解剖结构畸形, 超声无异常表现; ②受孕龄、胎位、羊水、胎儿骨骼声影、孕妇肥胖等多因素影响, 许多结构

可能未显示或显示不清;③有些畸形是在胎儿发育过程中逐渐表现出来的;④现有超声仪器的分辨力不能发现细微的解剖结构畸形;⑤目前对一些超声软标志尚未认识;⑥对存在先天性心脏畸形胎儿未行胎儿心动超声检查;⑦操作者手法不娴熟、临床经验不丰富。

综上所述,超声筛查胎儿染色体异常既有一定的价值,又存在局限性,同时其他产前诊断指征也能检出异常核型,所以应运用联合筛查的方法,取长补短。

#### [参考文献]

- [1] Nicolaides KH, Wegrzyn P. Sonographic features of chromosomal defects in the second trimester of pregnancy. *Ginekol Pol*, 2005, 76(7):528-535.
- [2] 李玮璟. 胎儿染色体异常血清学及超声形态学产前筛查的临床意义. *实用妇产科杂志*, 2006, 22(3):134-136.
- [3] Van den Hof MC, Wilson RD, Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, et al. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27(6):592-636.
- [4] 邓远琼, 斯轶凡, 张志娟, 等. 超声产前诊断胎儿畸形. *中国介入影像与治疗学*, 2008, 5(6):460-462.
- [5] Anderson NG, Luehr B, Ng R. Normal obstetric ultrasound reduces the risk of Down syndrome in fetuses of older mothers. *Australas Radiol*, 2006, 50(5):429-434.
- [6] Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG*, 2006, 113(6):664-674.
- [7] Game E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25(1):6-11.
- [8] Raniga S. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med Gen Med*, 2006, 8(1):9.
- [9] Falcon O, Auer M. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(2):151-155.
- [10] Cicero S. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn*, 2005, 25(11):977-983.
- [11] Brady K, Polin WH, Kopdman JN, et al. Risk of chromosomal abnormalities in patients with idiopathic Polyhydramnios. *Obstet Gynecol*, 1992, 79(2):234.
- [12] Hajdú J, Beke A, Pete B, et al. Prenatal diagnosis of the atrioventricular septal defect and its effect on the outcome of the pregnancies. *Orv Hetil*, 2005, 146(34):1775-1780.
- [13] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学. 北京:人民军医出版社, 2004:560-566.
- [14] 吕巍, 王晰, 王威, 等. 183 例胎儿脐血及新生儿外周血染色体核型分析. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(4):46-47.
- [15] Raniga S, Desai Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester are we lost? *MedGenMed*, 2006, 8(1):9.
- [16] 孟华, 姜玉新. 21-三体胎儿的孕中期超声检出. *中国医学影像技术*, 2002, 18(10):1051-1052.