

胎儿颈项透明层厚度在妊娠筛查中的价值

殷红霞 梁洁梅 庞迢 陈海燕 杨宇璐 韦兴来 孔晓玲

广西医科大学第六附属医院(玉林市第一人民医院)超声科, 广西玉林 537000

[摘要] 目的:分析胎儿颈项透明层(Nuchal translucency, NT)厚度在妊娠筛查中的临床应用价值。方法:测量595名孕11~14周胎儿NT厚度,追踪随访至胎儿围生期流产、引产或孕妇分娩,分析不同NT厚度临界值评估胎儿异常的参考价值。结果:随着孕周增加,胎儿CRL增加,NT厚度逐渐上升,NT厚度随CRL的增加而增加,相关方程为:NT厚度 $=-0.308 + 0.113 \times \text{CRL}$ ($P < 0.05$)。随访期间共发现胎儿异常12例,其中染色体异常5例,畸形5例,自发性流产2例。NT厚度 ≥ 2.5 mm的24例胎儿中,11例(45.83%)发现胎儿异常。随着NT厚度界值增加,其预测胎儿异常的灵敏度、阳性临界值逐渐下降,但特异性、阳性预测值有所升高,以NT厚度 ≥ 2.5 mm为诊断临界值,其灵敏度、特异性、阳性预测值及阴性预测值均较为平衡。结论:NT厚度与CRL、孕周有关,孕11~14周时开展NT厚度测量,并以NT厚度 ≥ 2.5 mm为胎儿异常的诊断界值,能够为妊娠结局预测提供可靠参考。

[关键词] 胎儿颈项透明层厚度;妊娠;筛查;胎儿异常

中图分类号:R445 文献标识码:A 文章编号:2095-5200(2018)04-011-03

DOI: 10.11876/mimt201804005

产前诊断是指导宫内治疗、选择性流产的重要参考^[1]。胎儿颈项透明层(Nuchal translucency, NT)是胎儿颈背部出现的一层无回声带,由皮下组织内液体积聚形成,在超声图像上表现为颈后无回声区。大量研究发现,NT厚度增加与胎儿畸形、染色体异常、遗传综合征及胎儿死亡有关^[2]。为进一步了解NT厚度变化与胎儿异常的关系,提高产前诊断的准确性。以我院2014年8月至2017年4月收治的595名孕妇为研究对象,开展前瞻性研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

孕妇均为单胎妊娠,孕周11~14周,对此次研究知情同意且自愿参与;排除合并明显妊娠并发症者,以及预估随访时间不足8个月者。595名孕妇中,首次妊娠432名,二次妊娠163名,年龄23~44岁,平均 (29.18 ± 5.07) 岁,平均孕周 (12.05 ± 0.99) 周。

1.2 检查方法

GE Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪,探头型号C1-5-D,探头频率2~5 MHz,受试孕妇取仰卧位(如仰卧位不适可取左侧卧位),于胎儿自然屈曲度状态下正中矢状切面行超声检查。使胎儿占据75%以上超声显示图,将焦点定位于测量起始部位,50%放大该部位图像,仔细观察鼻尖、鼻骨、间脑、腭部、脊柱形态。首先取胎体躯干最长、最直的正中矢状切面,自胎儿颅顶部测量至臀部最低点,即头臀径(CRL),连续测量3次,取平均值,并根据CRL测量值及末次月经推测超声孕周^[3]。而后将探头声束

调整至胎儿颈枕部位纵切,尽可能使超声声束与胎儿体表垂直,使图像包含胎儿整个头部及上胸部、清晰显示胎儿背部皮肤。颈部皮肤高回声带深部可见无回声或低回声带,即NT,于NT最宽处测量垂直于皮肤光带的距离,测量精度精确至小数点后1位,连续测量 ≥ 3 次并取最厚值为NT厚度测量值^[4]。

1.3 分析统计

嘱孕妇定期于我院复诊检查,根据需要进行染色体检查,比较不同孕周孕妇NT厚度的差异。追踪随访至胎儿围生期流产、引产或孕妇分娩,记录胎儿妊娠结局、CRL、核型,计算NT厚度与胎儿CRL的关系。数据以SPSS 22.0软件分析,不同孕周间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。观察NT厚度2.0mm、2.5mm、3.0mm、3.5mm、4.0mm不同界值预测胎儿异常的灵敏度、特异性。

2 结果

2.1 NT厚度与孕周和CRL的关系

595名接受早孕期检查的孕妇根据检查孕周分成3组,随着孕周增加,NT厚度逐渐上升,161例孕11~12周NT厚度 (1.20 ± 0.27) mm,224例孕12~13周NT厚度 (1.51 ± 0.38) mm,210例孕13~14周NT厚度 (1.79 ± 0.55) mm,不同孕周间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。胎儿NT厚度随CRL的增加而增加,其相关方程为:NT厚度 $=-0.308 + 0.113 \times \text{CRL}$ ($P < 0.05$)。

2.2 妊娠结局

随访共发现胎儿异常12例,其中染色体异常5例,畸

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题,编号:Z20170324。

第一作者:殷红霞,硕士,副主任医师,研究方向:超声临床,Email:46815427@qq.com。

通讯作者:陈海燕,博士,副主任医师,研究方向:超声医学,Email:lsy20060332@126.com。

形5例, 自发性流产2例。见表1。NT厚度 ≥ 2.5 mm的24例胎儿中, 11例(45.83%)发现胎儿异常。

表1 12例胎儿异常的临床分析

编号	孕妇年龄 (岁)	孕龄 (d)	NT厚度 (mm)	CRL (mm)	染色体核型	畸形	妊娠结局
1	24	81	4.1	45	45,X	--	引产
2	37	95	5.8	64	47,XY,+18	--	引产
3	31	78	2.9	48	45,X	--	引产
4	25	92	3.1	67	47,XY,+18	--	引产
5	29	85	4.5	76	47,XY,+21	--	引产
6	30	95	3.6	72	--	房间隔缺损	分娩
7	28	91	4.0	74	46,XY	室间隔缺损	分娩
8	28	83	3.4	56	--	脊柱裂	引产
9	32	79	4.2	48	--	无脑儿	引产
10	27	85	3.5	62	--	腹裂	引产
11	25	93	2.3	49	--	--	自发性流产
12	33	92	3.5	71	--	--	自发性流产

2.3 不同 NT 厚度诊断胎儿异常的灵敏度、特异性

随着 NT 厚度阈值增加, 其预测胎儿异常的灵敏度及阴性预测值下降, 但特异性、阳性预测值有所升高, 以 NT 厚度 ≥ 2.5 mm 为诊断临界值, 其灵敏度、特异性、阳性预测值及阴性预测值均较为平衡。见表3。

表3 不同 NT 厚度诊断胎儿异常的灵敏度、特异性

NT 厚度	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
≥ 2.0 mm	87.23	78.16	35.25	97.81
≥ 2.5 mm	84.95	98.32	85.06	96.52
≥ 3.0 mm	68.14	100.00	100.00	95.97
≥ 3.5 mm	43.86	100.00	100.00	93.25
≥ 4.0 mm	37.24	100.00	100.00	92.10

3 讨论

胚胎第7~8周时, 全身淋巴毛细血管网基本形成, 在淋巴系统健全之前, 少部分淋巴液积聚于颈淋巴囊、淋巴管内, 形成 NT。正常 NT 胎儿有发育完善的淋巴系统, 14周后可将积聚于颈淋巴管内淋巴液引流至颈内静脉, 此时颈部透明层逐渐消失, 而异常胎儿往往伴有 NT 增厚改变, 多数研究认为, NT 增厚受淋巴系统发育延迟、颈淋巴囊异常、胎儿早期心衰、染色体异常、胎动消失、胸腔内压力升高等因素影响^[5-7]。因此, 早期检测 NT 厚度, 有望为胎儿异常的预测提供参考。

此次研究将孕11周作为 NT 厚度测量时间的下限, 其原因一方面在于孕11周前绒毛取样与横向截肢缺陷, 无法满足诊断测试跟进需求, 另一方面在于孕11周前超声难以以为头颅固化、心脏房室及主动脉的判断提供参考, 无法发现严重畸形^[8-9]。以14周作为 NT 厚度测量时间上限由于染色体异常胎儿颈积水发生率在孕14周前较高^[10-11]; 孕14周后胎儿姿态变化, 会造成测量难度升高、成功率下降^[12]。

随 NT 厚度增加发生不良妊娠的风险也上升^[13-14]。Shakoor 等^[15]报道当 NT 厚度 ≥ 3 mm、NT 厚度 ≥ 3.5 mm 和 NT 厚度 ≥ 4.5 mm 时, 胎儿发生严重致死性畸形的风险

分别是 NT 厚度正常者的15倍、40倍、80倍。此次研究就不同 NT 厚度诊断胎儿异常的参考价值进行了分析, 结果显示, 随着 NT 厚度的上升, 其预测胎儿异常的特异性、阳性预测值明显升高。但是, NT 厚度的上升亦伴随着灵敏度及阴性预测值的下降, 前者下降可造成临床误诊率升高, 而阴性预测值下降则意味着排除胎儿不良临床结局的可靠程度受限^[16], 为平衡诊断灵敏度与特异性, 本研究将 NT 厚度 ≥ 2.5 mm 作为胎儿异常的预测临界值。

在此次研究检出的12例胎儿异常中, 染色体异常占比达到41.67%, 其中又以21-三体综合征最为常见, 而产前羊水或绒毛染色体核型分析是明确21-三体综合征产前诊断的重要标准, 但其属介入性检查且风险较大^[17], 因此, 通过 NT 厚度早期评估染色体异常高危胎儿并开展进一步检测更为可行。除染色体异常外, 心脏畸形及结构畸形亦较为常见, 但也有学者认为, 由于 NT 厚度增加并非单纯由胎儿心脏病引发^[18], 因此, 对于 NT 厚度增加且怀疑心脏畸形的胎儿, 联合导管静脉血流频谱、心尖四腔观等技术, 有望为胎儿先天性心脏病的筛查提供更为有力的参考。此外, 本研究2例孕妇发生自发性流产, 其胎儿 NT 厚度亦明显增加, 说明 NT 厚度上升与胎儿死亡率、不良妊娠亦具有一定关联, 关于其具体机制仍有待进一步探索。

总体而言, 虽然胎儿11~14周时多数结构尚无法判断, 但 NT 厚度变化已能够为胎儿异常的筛查提供可靠参考, 在 NT 厚度检查的基础上, 联合染色体核型分析、导管静脉血流频谱等手段, 有望提高胎儿异常的产前检出率。

参 考 文 献

- [1] HUANG T, DENNIS A, MESCHINO W S, et al. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- β human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and α -fetoprotein[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(7): 709-716.
- [2] O' BRIEN B M, HALLIDAY J, LAMBERT-MESSERLIAN G, et al. Nuchal translucency measurement in the era of prenatal screening for aneuploidy using cell free (cf) DNA[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(3): 303-305.
- [3] 李秀桥. 早孕期系统超声筛查在胎儿结构畸形中的应用研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [4] KAGAN K O, WRIGHT D, NICOLAIDES K H. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(1): 42-47.
- [5] LICHTENBELT K D, DIEMEL B D M, KOSTER M P H, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing?[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(7): 663-668.
- [6] 李洁. 探讨孕早期 NT、孕中期唐氏筛查血清标志物与病理妊娠的关系[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [7] SYNGELAKI A, GUERRA L, CECCACCI I, et al. Impact

(下转第15页)

- Randomized controlled trial[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(11): 1553-1557.
- [9] MAGED A M, AL-INANY H, SALAMA K M, et al. Endometrial scratch injury induces higher pregnancy rate for women with unexplained infertility undergoing IUI with ovarian stimulation: a randomized controlled trial[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(2): 239-243.
- [10] BAKSHI R, JHA B, PRAKASH R. The impact of endometrial scratching on the outcome of in vitro fertilization cycles: A prospective study[J]. *Fertil Sci Res*, 2016, 3(2): 80.
- [11] CHENG F, LI T, WANG Q L, et al. Effects of hydrosalpinx on ultrasonographic parameters for endometrial receptivity during the window of implantation measured by power color Doppler ultrasound[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6103.
- [12] 胡敏, 侯丽辉, 吴效科. 芳香化酶抑制剂促排卵治疗不孕症的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(11):658-661.
- [13] LABARTA E, MARIANI G, HOLTMANN N, et al. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(12): 2437-2442.
- [14] NARULA S, HARRIS A, TSALTAS J. A review of the molecular basis for reduced endometrial receptivity in uterine fibroids and polyps[J]. *J Endometr Pelvic Pain Disord*, 2017, 9(4): 239-244.
- [15] 袁华, 李慕军, 江莉, 等. 阴道超声评估不孕妇女子宫内膜容受性的价值研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18(2):125-128.
- [16] LIU H, CHEN Y, YAN F, et al. Ultrasound molecular imaging of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression for endometrial receptivity evaluation[J]. *Theranostics*, 2015, 5(2): 206.
- [17] CAMARGO-DÍAZ F, GARCÍA V, OCAMPO-BÁRCENAS A, et al. Colony stimulating factor-1 and leukemia inhibitor factor expression from current-cycle cannula isolated endometrial cells are associated with increased endometrial receptivity and pregnancy[J]. *BMC Womens Health*, 2017, 17(1): 63.
- [18] ABDEL RAZIK M, EL-BERRY S, EL-NEZAMY A, et al. Nitric oxide donors increase the pregnancy rate in patients with unexplained infertility undergoing clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination: a randomized controlled pilot study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(3): 199-202.

(上接第12页)

- of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first - trimester screening for chromosomal abnormalities[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(1): 45-48.
- [8] LITHNER C U, KUBLICKAS M, EK S. Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotype[J]. *J Med Screen*, 2016, 23(1): 1-6.
- [9] ABELE H, WAGNER P, SONEK J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(12): 1182-1186.
- [10] GRANDE M, JANSEN F A R, BLUMENFELD Y J, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta - analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46(6): 650-658.
- [11] 李学广. 孕早期超声测量胎儿颈项透明层厚度在产前诊断中的应用价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(5): 351-353.
- [12] 马涛, 苏丹, 熊雯, 等. 胎儿颈项透明层厚度在产前诊断中的价值 [J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(6): 718-720.
- [13] LUND I C B, CHRISTENSEN R, PETERSEN O B, et al. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1): 95-100.
- [14] PIAZZE J, ANCESCHI M M, CEREKJA A, et al. Nuchal translucency as a predictor of adverse pregnancy outcome.[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 98(1):5-9.
- [15] SHAKOOR S, DILEEP D, TIRMIZI S, et al. Increased nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(14): 1760-1763.
- [16] 福林, 白彦, 阿拉木苏, 等. 胎儿颈项透明层厚度超声检测联合孕中期四维彩超诊断胎儿畸形的应用价值 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2016, 38(2): 109-112.
- [17] PITKANEN S, LAITINEN P, YLA-OUTINEN A, et al. Extremely large nuchal translucency measurement predicts adverse pregnancy outcome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(1): 22-24.
- [18] ÄYRÄS O, ERONEN M, TIKKANEN M, et al. Long - term outcome in apparently healthy children with increased nuchal translucency in the first trimester screening[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(5): 541-546.