

❖ 妇产科影像学

Value and limits of ultrasonographic screening for trisomy 21 syndrome during the second and third trimesters of gestation

PAN Yu-ping¹, CAI Ai-lu^{1*}, GUAN Hong-bo², QIAO Chong², WANG Li-zhi², WANG Yue-ping³,
ZHAO Yi-li¹, LIU Yu-han¹, XIE Li-mei¹, WANG Xiao-guang¹, WANG Bing¹

(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 and limits of ultrasonographic screening for trisomy 21 syndrome during the second and third trimesters. **Methods** Amniocentesis and cordocentesis were performed on 3110 and 187 pregnant women respectively with indications for prenatal diagnosis, in order to detect karyotype of the fetus during second trimester and late pregnancy. The detection rate of trisomy 21 syndrome was compared in pregnant women of different indications. Relationship between the ultrasonographic abnormalities and trisomy 21 syndrome was analyzed. **Results** In chromosomal karyotypes analysis of 3110 pregnant women with amniocentesis, 41 (1.32%) trisomy 21 syndrome were detected. There were 98 in 3110 pregnant women with ultrasonographic abnormalities, 6 (6.12%) trisomy 21 syndrome were found within them, with a detection rate higher than that of the Down syndrome high risk group (0.98%) and advanced age group (0.58%, $P < 0.05$). Within 187 pregnant women of chromosomal karyotypes analysis by cordocentesis, 9 (4.81%) trisomy 21 syndrome were detected. Among 128 in 187 pregnant women with ultrasonographic abnormalities, 5 trisomy 21 syndrome were found and the detection rate was 3.91% ($P < 0.05$). **Conclusion** During the second and third trimesters, ultrasonography has great value, but still has limits in screening for trisomy 21 syndrome.

[Key words] Amniocentesis; Cordocentesis; Karyotyping; Ultrasonography, prenatal; Trisomy

中、晚孕期超声筛查 21-三体综合征的价值和局限性

潘玉萍¹, 蔡爱露^{1*}, 关洪波², 乔 宠², 王丽芝², 王岳平³,
赵一理¹, 刘雨涵¹, 解丽梅¹, 王晓光¹, 王 冰¹

(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 21-三体综合征的价值和局限性。 **方法** 在妊娠中期和中晚期分别对有产前诊断指征的 3110 和 187 名孕妇行羊膜腔和脐带穿刺术, 检查染色体核型, 比较不同穿刺指征孕妇的 21-三体检出率, 并分析 21-三体与超声异常的关系。 **结果** 接受羊膜腔穿刺的 3110 名孕妇中, 检出 21-三体 41 名, 检出率 1.32%, 3110 名孕妇中超声异常 98 名, 检出 21-三体 6 名, 检出率 6.12%。超声异常者 21-三体检出率 (6.12%) 明显高于唐氏综合征高危者 (0.98%)、单纯高龄孕妇 (0.58%, $P < 0.05$)。187 名脐血染色体核型分析, 检出 21-三体 9 胎, 检出率 4.81%, 187 名孕妇中超声异常 128 名, 检出 21-三体 5 胎, 检出率 3.91%。 **结论** 中、晚孕期超声筛查 21-三体综合征既有很大的价值, 也存在局限性。

[关键词] 羊膜腔穿刺术; 脐带穿刺术; 核型分析; 超声检查; 产前; 三体性

[中图分类号] R715.5; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)12-2338-04

超声检查能有效检出 21-三体高风险胎儿^[1], 目前超声已

广泛应用于产前筛查^[2]。本文通过分析 3110 名孕妇的羊水细胞和 187 名孕妇的胎儿脐血染色体核型, 探讨中、晚孕期超声筛查 21-三体综合征的价值和局限性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 受检者均为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 5 月 4 日 3139 名孕妇有羊膜腔穿刺指征, 羊水细胞培养成功 3110 名,

[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] 2010-07-08 **[修回日期]** 2010-07-20

年龄 19~48 岁,平均(31.6±5.9)岁,孕周 17~24 周;2009 年 1 月 5 日—2010 年 5 月 10 日 188 名孕妇有胎儿脐带穿刺指征,脐血细胞培养成功 187 名,年龄 18~46 岁,平均(28.9±4.6)岁,孕周 24~37 周。需进行羊水和脐带穿刺的产前诊断指征包括: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)、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、夫妇中有染色体异常史、家族遗传史、孕妇智力低下、服药史、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及染色体核型分析。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与细胞培养 在超声引导下经羊膜腔穿刺术,抽取羊水 20~30 ml 送实验室培养。在超声引导下经脐带穿刺术,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 仪器与方法 采用 GE Voluson E8 超声诊断仪,探头频率 4~6 MHz。经腹进行多切面扫查,依次扫查胎儿头颅、颜面部、颈部、胸腹部、内脏、四肢及脊柱等,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、

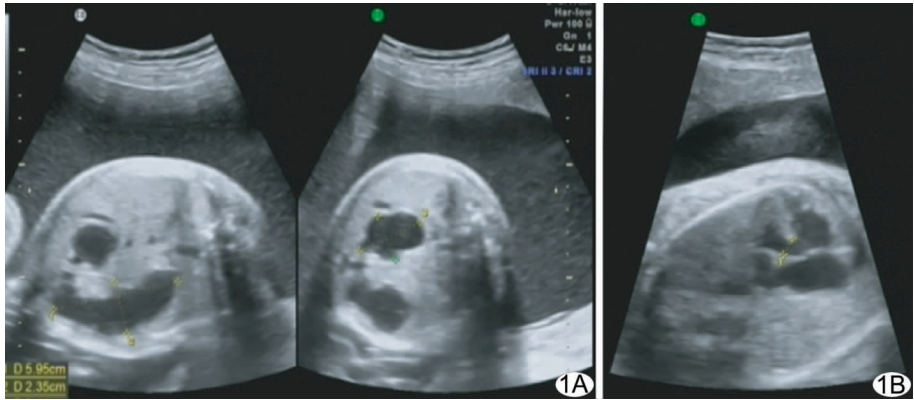


图 1 孕妇,22 岁,孕 33 周,胎儿四肢短小、羊水过多,羊水指数 38 cm,较深处 14 cm,胎儿上腹部可见两相连液性暗区,呈双泡征(A),室间隔膜周部连续性中断约 0.6 cm(B)。超声提示胎儿多发畸形,核型 47,XN,+21(脐血)

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。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 羊膜腔穿刺孕妇的染色体核型分析 分析 3110 名孕妇的羊水细胞染色体核型,41 胎(1.32%)为 21-三体,见表 1。

不同穿刺指征间 21-三体的检出率的差异有统计学意义($\chi^2=26.353, P<0.001$),两两穿刺指征间检出率比较结果显示超声异常者 21-三体检出率(6.12%)明显高于唐氏综合征高危者(0.98%, $\chi^2=17.823, P<0.001$)、单纯高龄孕妇(0.58%, $\chi^2=16.789, P<0.001$);超声异常者 21-三体检出率(6.12%)与染色体异常史 21-三体检出率(4.76%)的差异无统计学意义($P=1.000$)。

2.2 脐带穿刺孕妇的染色体核型分析 187 名接受脐血染色体核型分析的孕妇中,9 胎(4.81%)为 21-三体,见表 2。

超声异常者 21-三体检出率(3.91%)与唐氏综合征高危者 21-三体检出率(12.50%)的差异无统计学意义($\chi^2=0.068, P=0.794$)。

2.3 21-三体与超声异常的关系见表 3。

3 讨论

21-三体综合征又称唐氏综合征(Down syndrome),是最常见的染色体病,发病率为 1/800~1/600^[3],以智力障碍和多发畸形为主要特征,并有特殊的面容^[4-5]。其主要结构畸形和微小病变包括:①颈部透明层(nuchal translucency, NT)或 NF 增厚;②脑异常:轻度脑室扩张、脉络丛囊肿、小脑小;③颜面异常:眼距宽、鼻骨发育不良或缺如、鼻根低平、舌外伸、

表 1 3110 名孕妇的羊膜腔穿刺指征与 21-三体检出情况

穿刺指征	孕妇数(名)	21-三体以外的核型(胎)	21-三体(胎)	21-三体检出率(%)
超声异常	98	92	6	6.12
染色体异常史	21	20	1	4.76
唐氏综合征高危	1222	1210	12	0.98
单纯高龄孕妇(不包括含有高龄的合并穿刺指征)	688	684	4	0.58
其他穿刺指征(如不良孕产史、18-三体高风险者、孕妇智力低下、服药史、NTD 高危)	406	406	0	0
合并穿刺指征	675	657	18	2.67
合计	3110	3069	41	1.32

表 2 脐带穿刺指征与 21-三体检出情况

穿刺指征	孕妇数(名)	正常核型(胎)	21-三体(胎)	21-三体检出率(%)
唐氏综合征高危	8	7	1	12.50
超声异常	128	123	5	3.91
其他穿刺指征(如高龄孕妇、不良孕产史、染色体异常史、病毒感染史)	18	18	0	0
合并穿刺指征	33	30	3	9.09
合计	187	178	9	4.81

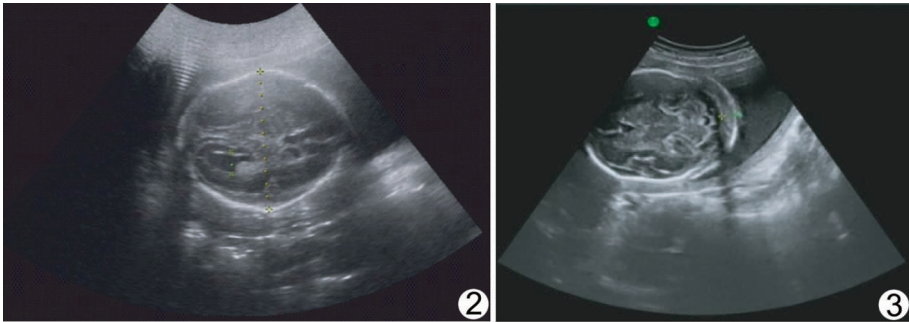


图 2 孕妇 23 岁,孕 26⁺4 周,一侧侧脑室宽 1.1 cm,四肢短小,核型 47,XN,+21(羊水)
图 3 孕妇 28 岁,孕 24⁺2 周,NF 0.75 cm,核型 47,XN,+21(羊水)

耳短小;④心脏异常:室间隔缺损、房室共道、房间隔缺损、法洛三联症、主动脉缩窄、心内强回声灶、心包积液;⑤腹部异常:十二指肠闭锁和气管食管瘘、食管闭锁、小肠闭锁、肠道强回声、脐膨出;⑥肢体及手足异常:轻度股骨或肱骨短小、小指中节指骨发育不良与小指弯曲、通贯掌、踇趾与第二趾间距增

大(凉鞋趾);⑦髌骨角增大;⑧轻度肾盂扩张;⑨胎儿水肿、胸腔积液、羊水多;⑩胎儿宫内生长迟缓(IUGR)。典型的 21-三体多由于精细胞和卵细胞在减数分裂过程中,21 号染色体不分离所致^[6],多来源于母亲。研究^[7]表明,39%的唐氏综合征由大于 35 岁孕妇生产,分为 3 型:典型 21-三体型(多见,核型为 47,XN,+21)、嵌合型(核型为 46,XN/47,XN,+21)和易位型(后两者少见)。

超声既可以观察到胎儿解剖结构畸形,又可观察到胎儿“超声软标志”^[8-10],一些超声软指标与 21-三体关系密切^[11]。超声异常者的孕妇接受羊膜腔穿刺术,21-三体检出率明显高于单纯高龄孕妇、唐氏综合征高危者;虽然脐带穿刺术中超声异常组比唐氏综合征高危者 21-三体的检出率低,但采用 χ^2 检验比较发现差异无统计学意义(P

表 3 50 胎 21-三体与超声异常及其他穿刺指征的关系

孕妇序号	孕妇年龄和孕周	异常核型	超声异常及其他穿刺指征
1	29 岁,24 周	47,XN,+21(羊水)	NF=0.62 cm
2	37 岁,22 周+2	同上	NF=0.62 cm,肱骨短小,高龄
3	28 岁,24 周+2	同上	NF=0.75 cm
4	31 岁,22 周+1	同上	NF=0.81 cm,股骨短小,羊水多
5	36 岁,23 周+5	同上	NF=0.61 cm,心包积液,肺动脉狭窄,高龄
6	23 岁,26 周+4	同上	一侧侧脑室宽 1.1 cm,四肢短小
7	25 岁,22 周+1	同上	左侧脉络丛囊肿,股骨短小
8	26 岁,20 周+3	同上	唐氏综合征高危 1/10,IUGR
9	24 岁,24 周+4	同上	胎儿侧脑室宽 1.4 cm,四肢短小
10	38 岁,18 周	同上	股骨短小,高龄
11~21	<35 岁,20~22 周	同上	唐氏综合征高危
22~28	≥35 岁,20~23 周	同上	唐氏综合征高危,高龄
29~32	>35 岁,20~22 周	同上	高龄
33	42 岁,18 周+1	同上	唐氏综合征高危 1/158,股骨短小,高龄
34	37 岁,21 周	同上	唐氏综合征高危 1/38,左心室强光点,高龄
35	45 岁,19 周	同上	第一胎智力低下,高龄
36	28 岁,22 周	同上	唐氏综合征高危 1/75,股骨短小
37	46 岁,22 周	同上	一侧侧脑室宽 1.2 cm,高龄
38	29 岁,26 周	47,XN,+21(脐血)	羊水多,四肢短小
39	40 岁,23 周+3	同上	NF=0.77 cm,四肢短小,高龄
40	30 岁,28 周	同上	双侧侧脑室宽 1.1 cm
41	33 岁,25 周	同上	水肿儿,胎儿胸腹腔积液,股骨短小
42	40 岁,28 周	同上	双侧肠管扩张,羊水多,高龄
43	26 岁,33 周	同上	胎儿十二指肠闭锁,四肢短小,羊水多,室间隔缺损
44	31 岁,35 周	同上	胎儿胸腹腔积液,羊水多,四肢短小
45	31 岁,22 周	同上	唐氏综合征高危 1/18
46	42 岁,26 周	同上	唐氏综合征高危 1/158,股骨短小,高龄
47	31 岁,22 周	47,XN,+21(11)/46,XN(45)(羊水)	唐氏综合征高危 1/134
48	37 岁,21 周	47,XN,+21(87)/46,XN(13)(羊水)	唐氏综合征高危 1/137,先天胆道闭锁,高龄
49	40 岁,19 周	47,XN,+21(92)/46,XN(8)(羊水)	第 1 胎肛门闭锁,高龄
50	35 岁,18 周	46XN,t(12,21)(易位型)	孕妇本人染色体异位;第 1 胎 10 岁是 21-三体;第 2 胎做羊水细胞培养诊断为 21-三体,引产

注:IUGR:胎儿宫内生长迟缓;NF:颈项部软组织厚度

>0.05),说明唐氏综合征高危者 21-三体的检出率与超声异常者 21-三体的检出率间差异无统计学意义。

本组 21-三体综合征超声异常表现与文献^[12-14]报道的常见超声标志大致符合。十二指肠狭窄或闭锁(图 1)、肱骨短小、脉络丛囊肿、IUGR、皮肤水肿、双侧肠管扩张各 1 胎;胎儿胸腹腔积液 2 胎;心脏畸形 3 胎,其中室间隔缺损 1 胎(图 1)且合并胎儿多发畸形,有报道仅有心脏结构异常的胎儿 16% 为染色体异常,合并其他结构异常的胎儿 66% 为染色体异常;本组侧脑室轻度扩张 4 胎(图 2);5 名孕妇羊水过多;四肢短小、NF 增厚(图 3)各 6 胎,NF 厚度 ≥ 6 mm 时,胎儿 21-三体的危险性增加 17 倍^[8],本组 NF 增厚所占比例为 12.00%(6/50),与文献^[15]报道相似;股骨短小 7 胎;21-三体中多数有 2 种以上超声异常,当发现 2 种及以上的超声标志即提示可能为非整倍体^[15-17]。本研究羊水和脐血细胞培养的 21-三体中 12 胎有胎儿多发畸形;单纯超声筛查出 21-三体的胎儿 11 胎,超声合并其他穿刺指征筛查出 DS 胎儿 11 胎,两者共占检出 21-三体胎儿的 44.00%(22/50),可见中晚孕超声筛查对产前诊断 21-三体具有重要临床价值。

本组超声无异常胎儿通过其他穿刺指征检出 21-三体胎儿 28 胎,占检出 DS 胎儿的 56.00%(28/50),与文献^[18]报道一致;均为超声筛查期间出现的假阴性,如不结合超声以外的其他穿刺指征,对阳性者行核型分析,将导致漏诊。28 胎中,13 胎是通过唐氏综合征高风险检出;7 胎是通过唐氏综合征高风险合并高龄孕妇检出;4 胎是通过高龄孕妇检出;2 胎是通过不良孕产史合并高龄孕妇检出;1 胎是通过孕妇染色体异常史及其引起的不良孕产史检出;1 胎是通过唐氏综合征高风险合并高龄与先天胆道闭锁检出。结合超声筛查和血清筛查、孕妇高龄、不良孕产史、染色体异常史等穿刺指征,可减少超声筛查期间出现的假阴性,明显降低 21-三体胎儿的漏诊率。超声无异常而有 21-三体检出的原因:①一些 21-三体胎儿超声检查确实无异常表现;②受孕龄、胎位、羊水量、胎儿大小、双胎或多胎、胎儿骨骼声影、孕妇肥胖或腹壁瘢痕等多种因素影响,许多结构未能显示或显示不清;③畸形的形成是动态的发展过程,一次超声检查无异常发现,并不代表胎儿发育一定正常;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目前有些超声医生对一些临床应用的超声软标志不熟悉;一些超声软标志可能尚未被发现和认识;⑥超声对心血管系统畸形的检出率偏低,轻微畸形不易发现,对存在先天性心脏畸形的胎儿,未做胎儿心动超声检查;⑦操作技术及经验不足。

综上所述,中、晚孕期超声筛查 21-三体综合征既有很大的价值又存在局限性,采用联合筛查的方法可最大程度地检出 21-三体儿。

[参考文献]

- [1] Weisz B, Pandya PP, David AL, et al. Ultrasound findings after screening for down syndrome using the integrated test. *Obstet Gynecol*, 2007,109(5):1046-1052.
- [2] Karen F, Brian JK. Ultrasound and fetal diagnosis. *Curr Opin Obs & Gyn*, 2005,17(2):1855.
- [3] 赵灵琴,郁凯明.母体叶酸缺乏与胎儿 21-三体综合征关系的研究. *中国妇幼保健*, 2006,17(4):305-307.
- [4] 薛辛东. *儿科学*. 北京:人民卫生出版社, 2005:157-159.
- [5] 张俊玲,王建秀. 933 例 21-三体综合征筛查. *中国生育健康杂志*, 2007,18(3):171-172.
- [6] 黄燕,税青林,赵小平,等. 21-三体综合征患儿发病与母亲年龄和环境因素的关系. *中国妇幼保健*, 2006,21(2):246.
- [7] 王逢会,霍满鹏,蒲力群,等. 21-三体综合征的细胞遗传学分析. *延安大学学报:医学科学版*, 2007,5(4):1-2.
- [8] Van den H of 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.
- [9] Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas Radiol*, 2007,51(3):218-225.
- [10] 邓远琼,斯铁凡,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.
- [11] Benacerruf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*, 2005,29(6):386-394.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*, 2005,29(6):386-394.
- [15] 任芸芸,李笑天,严英榴,等. 中孕期超声筛查胎儿染色体异常软指标的临床价值. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008,24(1):41-43.
- [16] Raniga S, Desai Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester are we lost. *Medscape genetel Medicine*, 2006,8(1):9.
- [17] 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.
- [18] Taslimi M, Acosta R, Chueh J, et al. Detection of sonographic markers of fetal aneuploidy depends on maternal and fetal characteristics. *J Ultrasound Med*, 2005,24(6):811.