

孕早期 NT 筛查在地贫高发区产前筛查中的应用价值

韦舟玲* 毛锦江 杨燕嫣 梁萍 钟文富

贵港市人民医院产前诊断中心 广西贵港 537100

摘要：目的 探讨在地贫高发地区开展孕早期超声检测胎儿颈部透明厚度 (NT) 在中重型 α 地中海贫血产前筛查中的应用价值。方法 通过回顾性研究，收集了我院自 2019 年 1 月至 2023 年 12 月来我院产前诊断中心就诊的孕妇，其中有生育中间型及重型 α -地中海贫血风险的孕妇 158 例，在妊娠早期 11-13+6 周时测量胎儿 NT，并在 16-24 周通过超声引导下行介入性羊水穿刺产前诊断确诊胎儿地贫基因类型，并行羊水胎儿染色体及染色体拷贝数变异测序。收集同期于我院建档行 NT 筛查且无地贫生育风险的孕妇 220 例作为对照组，比较观察组（有地贫生育风险）与对照组（正常或仅夫妇一方地贫基因携带者）的 NT 值情况。同时，比较观察组中产前诊断结果证实为中重型地贫和非中重型地贫的 NT 值情况。结果 中重型地贫生育风险人群与普通人群相比，NT 增厚检出率差别无统计学意义， $P > 0.05$ 。但是，在 158 例有生育中-重型 α -地中海贫血风险的孕妇中，其中 3 例染色体结果提示染色体异常被排除。32 例被证实为中-重型地贫，其中中间型地贫 26 例，重型地贫 6 例。观察组中 3 例 NT 增厚，均为中间型 α 地贫，NT 增厚时中间型地贫的检出率为 11.5%（3/26）。正常组 123 例，NT 值均正常，两组 NT 增厚情况差异有统计学意义。6 例重型 α 地贫 NT 值均正常。结论 在地贫高发区，有中重型地贫生育风险人群的 NT 增厚检出率与普通人群一致。但 NT 增厚对胎儿中间型 α -地贫的临床筛查有一定的价值，对重型地贫预测值不明显。

关键词：地贫；NT；早期筛查；产前诊断

颈部透明层 (nuchal translucency, NT) 是指胎儿颈后皮下组织内液体积聚的厚度，近年来的研究发现，NT 筛查作为孕早期最有价值的无创性筛查方法，对胎儿染色体、心血管结果异常、地中海贫血等均有重要价值。地中海贫血（简称地贫）是合成珠蛋白肽链的基因缺陷导致的遗传性贫血，也是人类最常见的单基因病，地贫有两种主要类型， α 型和 β 型， α 型和 β 型地中海贫血都源于 α 和 / 或 β -珠蛋白基因的遗传缺陷，由于编码珠蛋白合成的基因缺陷而导致贫血。其中 α 型地中海贫血是世界范围内最常见的类型，尤其是东南亚人群中^[1]。广西为地贫高发区，目前区内最常见的遗传缺陷是 α -珠蛋白基因缺失或非缺失型，涉及一个或两个珠蛋白基因，缺失型基因常见的有 $-\alpha 3.7$ 、 $-\alpha 4.2$ 、 $-\text{SEA}$ 、 $-\text{THAI}$ 等，非缺失型基因常见的有 Hb WS、Hb QS、Hb CS 等。 α -地贫遗传规律为简单的常染色体隐性遗传（位于 16 号染色体上），即父母一方为 α -地贫基因缺失型（ $-\text{SEA}$ 或 $-\text{THAI}$ ），同时另一方携带该基因缺失或突变的夫妇就有 25% 的机会生下一个中间型或重型胎儿的可能，另外，同为非缺失型（Hb QS、Hb CS）的夫妇也有

25% 的机会生下一个中间型地贫儿的可能。 α 重型地贫出生缺陷排列广西壮族自治区重大出生缺陷第二位，仅次于复杂性先天性心脏病^[2]。上述两种情况均需尽早产前诊断并及时给予产前诊断终止妊娠的意见。孕中期超声筛查可通过胎儿水肿、心胸比例增大、胎盘增厚等诊断重型 α 地贫^[3]，但孕早期超声筛查中间型和重型地贫的报道较少。孕早期超声检查胎儿颈部透明层厚度 (Nuchal translucency, NT) 作为检查胎儿染色体和结果异常的常规筛查，本研究目的主要是评估 NT 筛查在地贫高发区与普通人群的区别，以及对中间型和重型 α 地贫中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 回顾性研究回顾性分析

2019 年 1 月 ~ 2023 年 12 月在本院产前诊断中心就诊的孕妇临床资料，有生育中重型地贫风险孕妇 158 例，孕妇年龄 18 ~ 45 岁，平均年龄 30.75 岁，无地贫生育风险孕妇 220 例，年龄 17 ~ 49 岁，平均年龄 30.7 岁。本研究方案经贵港市人民医院产前诊断伦理委员会批准，并获得所有入组的孕妇的知情同意书。观察组纳入标准：①有生育中间型及

重型 α -地中海贫血风险的孕妇；②单胎妊娠；③孕早期（11 ~ 13+6 周）行 NT 筛查；④在 16 ~ 24 中抽羊水行胎儿地贫基因、染色体及染色体拷贝数变异测序（copy number variation sequencing, CNV-seq）。排除标准：①双胎妊娠②胎儿染色体异常。根据地贫基因结果进行分组：中重型地贫组（中间型、重型地贫）和正常组（正常或轻型地贫基因携带），分析两组产前筛查的 NT 值。

1.2 仪器

1.2.1 NT 测量

仪器选用美国 GE E10、E6 和 Philips 彩色多普勒超声诊断仪，腹部探头频率 3.5MHz。被检查者取仰卧位，经腹部系统超声在妊娠 11-13+6 周对胎儿进行检查，检查医师已取得产前诊断资格证书。参照英国胎儿医学基金会 (FMF) 和胎儿医学基金会测量方法的 NT 质控标准要求对胎儿进行系统超声检查 NT，胎儿头臀径在 45 ~ 84 mm，测量 NT 时胎儿头部及上胸部尽可能放大图像占整个屏幕 2/3，获取胎儿头部正中矢状面，切面中可见胎儿鼻骨、长方形的上唇及颈项透明层，胎儿处于自然微曲体位，需清晰分辨胎儿皮肤及羊膜，测定胎儿的头臀径，并在颈部透明层最宽处测量，每个检查孕妇需要重复测量 3 次，取平均值，NT 正常值为 $< 2.5\text{mm}^{[4]}$ ， $\text{NT} \geq 2.5\text{mm}$ 为 NT 增厚。

1.2.2 介入性产前诊断

所有孕妇均行遗传咨询并签署知情同意书，160 例孕妇接受介入性产前诊断，使用 22G 穿刺针，孕 17 ~ 24 周行羊膜腔穿刺术，抽取羊水 21ml，抽取羊水后送遗传实验室进行细胞离心、接种、培养，常规方法制备染色体，并结合计算机分析储存系统留图作进一步分析判读。基因组扩增、芯片杂交后进行染色体拷贝数变异测序。

1.3 方法

采用 SPSS 27.0 版统计软件对数据进行分析，计量资料呈正态分布用 $\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

研究期间，158 名观察者胎儿入组，其中有 3 例因染色体三体（1 例 47，XYY，1 例 47，XXY，1 例 47，XN，+13）被排除。220 例对照组胎儿入组，2 例 NT 增厚。两组年龄差别无统计学意义，两组中 NT 增厚差别无统计学意义，见表 1、表 2。其中，155 例观察组，中间型和重型 α -地

贫 32 例，其中 6 例为重型地贫巴氏水胚胎，NT 值均 $< 2.5\text{mm}$ 。NT 增厚者 3 例（ $\text{NT} \geq 2.5\text{mm}$ ），均为中间型地贫；123 例为正常或轻型 α 地贫基因携带，NT 测量均 $< 2.5\text{mm}$ 。两组 NT 值比较见表 3， $P < 0.05$ ，NT 增厚情况两组差异有统计学意义。3 例 NT 增厚胎儿均为中间型 α -地贫，NT 值及基因表型见表 4。6 例重型地贫及 NT 值，见表 5。26 例中间型地贫 NT 值及地贫基因结果，见表 6。

表 1 两组年龄

组别	年龄（岁）
观察组	32.09 ± 5.1
正常组	30.74 ± 5.3

$t=2.44$ ， $p > 0.05$ ，差异无统计学意义。

表 2 两组 NT 增厚情况比较

组别	NT 增厚（例）	NT 正常（例）
观察组	3	152
对照组	2	218

$\chi^2=0.728$ ， $P > 0.05$ ，差异无统计学意义。

表 3 观察组中 NT 增厚情况比较

组别	NT 增厚（例）	NT 正常（例）
中重型地贫组	3	29
正常组	0	123

$\chi^2=11.75$ ， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

表 4 NT 增厚的胎儿地贫基因结果

NT 值（mm）	地贫基因类型
2.9	aWSa/-SEA
2.9	- α 4.2/-SEA
2.7	aWS/-SEA

表 5 重型地贫儿的 NT 值

地贫基因	NT 值（mm）
-/-	1.1（2 例）
	1.5（1 例）
	1.6（1 例）
	1.7（2 例）

表 6 26 例中间型地贫 NT 值及地贫基因结果

NT 值	羊水地贫基因
1.4	-a3.7/-
1.4	aCSa/-
2.9	aWSa/-
1.7	-a4.2/-
2.9	-a4.2/-
1.6	-a3.7/-
2.7	aWSa/-
1.4	-a4.2/-
1.4	-a3.7/-
1.2	-a4.2/-
1.3	-a3.7/-
1.7	-a3.7/-
1.1	-a4.2/-THAI
2.0	-a3.7/-
1.1	-a3.7/-

1.4	-a4.2/---
1.2	α CS α /---
2.4	-a3.7/---
1.3	awsa/---
1.7	-a3.7/--- 合并 β 41-42M 位点突变
1.1	-a3.7/--- 合并 β 654M 位点突变
1.1	aCS/---
1.4	aCS/---
1.9	acsa/aQSa 合并 β 17M 位点突变
1.1	aWSa /---
1.4	aCSa /---

3 讨论

NT 是指妊娠 11-13 +6 周时超声对胎儿颈后部皮下积液的评估。随着超声仪器的清晰度不断提高和操作人员的专业程度的不断提升,孕早期 NT 筛查已作为早期唐氏筛查的常规检查项目,是一种有效的产前诊断和筛查手段。根据最近的研究表明,NT 正常值为 $< 2.5\text{mm}$ ^[4],为防止筛查漏诊,将 $\text{NT} \geq 2.5\text{mm}$ 时称为 NT 增厚。NT 增厚已被证明是各种胎儿异常的标志,包括胎儿非整倍体、结构缺陷(心脏缺陷、唇腭裂)、微缺失/微重复综合征、单基因疾病(N Noonan 综合征、Smith-Lemli-Opitz 综合征、Escobar 综合征、Pena-Shokeir)等异常的风险与 NT 增加有关^[5,6]。较早的研究表明^[7],染色体异常的胎儿中,60-80% 胎儿会出现 NT 增厚,增厚的确切原因不明。近年来,NT 检查在染色体非整倍体筛查中的作用也得到了肯定。较多证据表明,NT 增厚可作为胎儿染色体异常介入性产前诊断的重要超声筛查指标^[8]。对于 NT 增厚胎儿的产前诊断,有创性产前诊断具有重要意义。因此,可能在地贫高发区,NT 筛查可能具有较其他地区更多的作用和筛查的意义。广西是地贫的高发区, α 地贫人群携带率约为 12.5-15.3%^[9],其中 57.1%-84.4% 的 α 地中海贫血基因型为 -SEA/ $\alpha\alpha$ ^[10,11],与同型地贫结合,每次妊娠均有 25% 生育中重型地贫儿的可能。中间型 α -地贫出生后临床表现差异大,不同类型之间及相同类型在不同发育时期的患儿临床表现具有异质性^[12],产前咨询困难,生后有中-重度贫血可能,需不定期输血、去铁治疗,目前尚无有效的治疗方法^[13],重型地贫儿通常宫内死亡或出生后不久死亡,严重威胁母婴健康。通过有创性产前诊断排除中重型地贫并及时终止妊娠仍是目前最有效的预防措施。虽然孕早期的绒毛穿刺取材行地贫基因产前诊断可排除中重型地贫,NT 超声测量为无创性检查,具有时间短、风险低及可重复性,可在这些侵入性检查之前完成,在临床工作中得到了较多的关注。孕早期 NT 筛查已作为较多地区的孕早期常规检查项目,

在地贫高发区,NT 增厚的检出率是否增加鲜有报道。有学者认为^[14],中-重型地中海贫血胎儿 NT 值中位数大于非中-重型地中海贫血胎儿。在本次研究中,中重型地贫儿 NT 增厚检出率较普通人群差异无统计学意义,可能与样本量少、NT 增厚与单基因病的关联较小有关。

中重型 α -地贫大多表现为较早孕周因胎儿贫血严重,心脏代偿失调,需通过心脏扩大和增加心输出量给组织供氧^[15],胎儿在妊娠前三个月已有贫血,在妊娠 12-13 周时血红蛋白浓度在 40-80g/L 之间^[16],NT 增厚与先天性心脏病、心脏结构异常有关,中重型地贫的胎儿因贫血导致心脏顺应性扩大,可能存在 NT 增厚的可能。本次研究亦发现了这个结果,32 例中重型地贫儿中有 3 例 NT 增厚,在排除了染色体及结构异常,考虑与地贫的可能性较大。但此次研究中,6 例重型地贫儿,NT 值均正常,其染色体及 CNV-seq 结果未见异常,与其他研究不符^[17],与国内丁丽娜等人^[18]的研究:26.3% 的重型胎儿出现 NT 增厚也不相同,考虑原因为此次纳入的数据较少,出现数据偏倚,或者是 NT 增厚对重型地贫的预测值仅为 19% 有关^[19],受重型 α -地中海贫血影响的胎儿 NT 增加的临床意义不显著^[19]。重型地贫合并 NT 增厚的预测价值不显著。此前尚无中间型地贫与 NT 相关的报道,但此次研究也有相似结论:排除染色体异常,受中间型 α 地贫的影响,胎儿 NT 增厚的可能性增加,此次研究中中间型地贫中 NT 增厚的检出率为 11.5% (3/26),与正常组比较,两组 NT 增厚比例差异有统计学意义,表明 NT 增厚可能与中间型地贫相关,NT 筛查对中间型地贫有一定的筛查价值。但 NT 值增厚仅为 0.2-0.4mm,临床意义较小,仍需大样本的研究进一步验证其相关性。

此次研究中,26 例中间型地贫儿,3 例 NT 增厚,123 例正常或轻型地贫基因携带者中,未发现 NT 增厚,两组比较有统计学意义,提示在染色体基因正常的胎儿中,NT 增厚可能与胎儿地贫相关。之前的研究亦有报道^[20],超声 NT 值异常与胎儿染色体异常、重型地中海贫血、心脏畸形等相关,与本次研究相符。另外,夫妇只有一方为地贫携带者,另一方排除地贫基因携带时,仍有可能会漏诊重型地贫。已有报道,夫妇一方为地贫基因携带,因 NT 增厚,及时行羊水穿刺,可早期及时发现因胎儿 16 号染色体单亲二倍体而导致重型地贫的发生^[21]。此次纳入的研究者中,其考虑中孕期需做羊膜腔穿刺产前诊断排除胎儿染色体异常,有 19

例因拒绝 NT 的筛查而被排除在外。此次研究后发现,在地贫高发区进行 NT 筛查很有必要,可以排除一部分因染色体单亲二倍体异常导致的中重型地贫,且 NT 筛查对中重型地贫有一定的价值,建议低风险人群,即夫妇仅有一方为地贫阳性者,仍需常规进行 NT 筛查。

综上所述,在地贫高发地区,NT 增厚检出率与普通人群无差异,但孕早期常规 NT 筛查很有必要,NT 增厚与中间型 α -地贫可能有一定的相关性,但 NT 值增厚为 0.2-0.4mm,NT 值增厚不显著,对产前筛查的价值需进一步的大样本验证。对重型地贫儿,NT 增厚预测值不明显。

参考文献:

- [1]Rosnah, B., et al., Detection of common deletional alpha-thalassemia spectrum by molecular technique in kelantan, northeastern malaysia. ISRN Hematol, 2012. 2012: p. 462969.
- [2]董柏青等,广西壮族自治区 169 万例胎儿总出生缺陷与重大出生缺陷分布特征研究. 中华流行病学杂志, 2019. 40(12): 第 1554-1559 页.
- [3]Li, X., et al., Sonographic markers of fetal alpha-thalassemia major. J Ultrasound Med, 2015. 34(2): p. 197-206.
- [4]Yang, X., et al., Diagnostic yield of copy number variation sequencing in fetuses with increased nuchal translucency: a retrospective study. Arch Gynecol Obstet, 2024. 309(1): p. 139-144.
- [5]Lan, L., et al., Analysis of copy number variation by sequencing in fetuses with nuchal translucency thickening. J Clin Lab Anal, 2020. 34(8): p. e23347.
- [6]Baer, R.J., et al., Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. Am J Obstet Gynecol, 2014. 211(6): p. 675.e1-19.
- [7]Taipale, P., et al., Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. N Engl J Med, 1997. 337(23): p. 1654-8.
- [8]黄婷婷等,颈项透明层增厚在产前诊断中的应用. 实用医学杂志, 2020. 36(15): 第 2152-2156 页.
- [9]He, S., et al., Prevalence and genetic analysis of alpha- and beta-thalassemia in Baise region, a multi-ethnic region in southern China. Gene, 2017. 619: p. 71-75.
- [10]Yang, Z., et al., Gene spectrum analysis of thalassemia for people residing in northern China. BMC Med Genet, 2019. 20(1): p. 86.
- [11]韩媛媛等, 13738 例孕妇的地中海贫血筛查及基因检测结果分析. 中华医学遗传学杂志, 2017. 34(4): 588-591.
- [12]林丽等, 血红蛋白 H 病胎儿及患者的血液学表型分析. 中华地方病学杂志, 2023. 42(6): 第 459-466 页.
- [13]Zhuang, J., et al., Molecular analysis of alpha-thalassemia and beta-thalassemia in Quanzhou region Southeast China. J Clin Pathol, 2020. 73(5): p. 278-282.
- [14]黄冬冰等, 胎儿颈项透明层增厚的临床遗传学分析. 发育医学电子杂志, 2020. 8(4): 第 323-328 页.
- [15]Luewan, S., et al., Inferior vena cava Doppler indices in fetuses with hemoglobin Bart's hydrops fetalis. Prenat Diagn, 2014. 34(6): p. 577-80.
- [16]Lam, Y.H., et al., Cardiac blood flow studies in fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. 13(1): p. 48-51.
- [17]Zhen, L., et al., Prediction of homozygous α -thalassemia-1 by nuchal translucency measurement at first trimester: is it possible? Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2017. 44(4): p. 545-547.
- [18]丁丽娜等, 产前超声检查在 Hb Bart's 胎儿水肿综合征中的预测价值. 实用妇产科杂志, 2019. 35(12): 928-932.
- [19]Lam, Y.H., et al., Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. 13(4): p. 238-40.
- [20]任静等, NT 值异常与 TORCH 宫内感染、胎儿染色体异常、结构异常的相关性分析. 中国妇幼保健, 2017. 32(06): 第 1238-1241 页.
- [21]Tan, Y.R. and H.K. Tan, A Rare Case of Hemoglobin Bart's Hydrops Fetalis due to Uniparental Disomy of Chromosome 16. J Med Cases, 2021. 12(7): p. 275-279.

作者简介:

韦舟玲(1986—),女,民族:壮族,籍贯:广西贵港市,学历:研究生,单位:贵港市人民医院产科,职称:主治医师,研究方向:产前诊断

基金项目:

广西医科大学青年科学基金项目。