

论著·临床研究

孕中期胎儿性染色体非整倍体的产前超声指标分析

王 耿, 庄倩梅, 傅婉玉, 黄宝加, 刘春强[△]

(泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心, 福建 泉州 362000)

[摘要] 目的 探讨孕中期胎儿性染色体非整倍体(SCA)时产前超声检查出现的指标变化。方法 收集该院产前诊断中心 2018 年 1 月至 2023 年 5 月孕中期经羊水核型分析确诊为胎儿 SCA 的病例 88 例, 所纳入病例均进行Ⅱ级或Ⅲ级产前超声检查, 且所有病例的 SCA 结果均经染色体微阵列技术确认, 不含 100 kb 以上的其他拷贝数变异。分析胎儿出现 SCA 时产前超声检查的指标变化。结果 88 例确诊为胎儿 SCA 的病例中 33 例 47,XXY(32 例标准型+1 例嵌合体)、21 例 47,XYY、18 例 47,XXX(15 例标准型+3 例嵌合体)、13 例 45,X(4 例标准型+9 例嵌合体)、2 例 48,XXYY、1 例 48,XXXY。68 例在孕 18~25 周时Ⅱ级或Ⅲ级产前超声检查中未出现异常指标, 占比 77.3%(68/88); 20 例出现心脏强回声、脉络丛囊肿、单脐动脉、侧脑室增宽、鼻骨缺失、室间隔缺损、腭裂等异常超声指标。在孕中期出现异常超声指标的病例中, 45,X 检出率最高, 为 53.8%(7/13), 47,XXX 为 11.1%(2/18), 47,XXY 为 15.2%(5/33), 但指标缺乏显著的特异性。结论 孕中期胎儿的 SCA 以 47,XXY 最为常见, 其次是 47,XYY 和 47,XXX; 孕中期胎儿 SCA 除了 45,X 外大部分未出现异常超声指标, 而 45,X 胎儿孕早期常见颈部水囊瘤, 中期可伴超声软指标异常, 超声检查对 45,X 的检出有一定意义。

[关键词] 胎儿性染色体非整倍体; 超声指标; 胎儿; 孕中期

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.005

中图法分类号:R71;R44

文章编号:1009-5519(2024)13-2182-03

文献标识码:A

Prenatal ultrasound index analysis of fetal sex chromosome aneuploidy in the second trimester of pregnancyWANG Geng, ZHUANG Qianmei, FU Wanyu, HUANG Baojia, LIU Chunqiang[△]

(Prenatal Diagnosis Center, Children's Hospital, Quanzhou Maternal and Child Health Hospital, Quanzhou, Fujian 362000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes in prenatal ultrasound indexes in fetal sex chromosome aneuploidy(SCA) during the second trimester of pregnancy. **Methods** A total of 88 cases diagnosed with SCA by amniotic fluid puncture karyotype analysis during the second trimester of pregnancy from January 2018 to May 2023 were collected. All the included cases underwent grade II or III prenatal ultrasound examination, and the SCA results of all cases were confirmed by chromosomal microarray technology, excluding other copy number variations above 100 kb. The changes of prenatal ultrasound examination indexes when the fetus has SCA were analyzed. **Results** Among the 88 cases diagnosed with SCA, 33 cases were 47,XXY(32 cases of standard type + one cases of chimera), 21 cases were 47,XYY, 18 cases were 47,XXX(15 cases of standard type + three cases of chimera), 13 cases were 45,X(four cases of standard type + nine cases of chimera), two cases were 48,XXYY, one case were 48,XXXY. In 68 cases, there were no abnormal indexes in grade II or III prenatal ultrasound examination from 18 to 25 weeks of pregnancy, accounting for 77.3%(68/88). In 20 cases, there were cardiac strong echo, choroid plexus cyst, single umbilical artery, lateral ventricle widening, nasal bone loss, ventricular septal defect, and cleft palate. Among the cases with abnormal ultrasound indexes in the second trimester of pregnancy, the detection rate of 45,X was the highest [53.8%(7/13)], 47,XXX was 11.1%(2/18), and 47,XXY was 15.2%(5/33), but the indicators lacked significant specificity. **Conclusion** 47,XXY is the most common SCA in the second trimester of pregnancy, followed by 47,XYY and 47,XXX. Most of the fetal SCA in the second trimester of pregnancy do not show abnormal ultrasound indexes except 45,X, while the neck hygroma is common in the first trimester of the fetus with 45,X,

and the soft ultrasound indexes are abnormal in the second trimester. Ultrasound examination has certain significance for the detection of 45,X.

[Key words] Fetal sex chromosome aneuploidy; Ultrasound index; Second trimester

染色体病是人类遗传病的一大类,目前已发现人类染色体数目和结构畸变有 2 万多种,染色体异常占流产胚胎的 50%~70%^[1]。性染色体非整倍体(SCA)常见的有 45,X、47,XXY、47,XXX、47,XYY 及性染色体嵌合体。SCA 总体发病率约为 1/400,是最常见染色体病——唐氏综合征的 2 倍^[2],产前对 SCA 的检查有重要意义。随着超声技术水平逐年提升,结构畸形的检出增多,同时软性指标对染色体异常的检出也起了重要的指示作用^[3]。非整倍体的胚胎常于孕早期自然流产,对于存活至孕中期的 SCA 胎儿是否出现明显的超声指标异常,本研究为此收集了 88 例 SCA 病例进行研究,以期发现规律,为临床孕中期检出 SCA 胎儿提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院产前诊断中心 2018 年 1 月至 2023 年 5 月孕中期经羊水核型分析确诊为胎儿 SCA 的病例 88 例,所纳入病例均进行 II 级或 III 级产前超声检查,且所有病例的 SCA 结果均经染色体微阵列技术确认,排除 100 kb 以上的其他拷贝数变异。孕妇年龄 19~41 岁,孕周 18~25 周,孕期未合并重大疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准(2019 年伦审第 10 号),且所有孕妇均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析方法 对孕 18~25 周的高危孕妇,采用羊膜腔穿刺术取羊水 30 mL,其中 20 mL 用于细胞培养,10 mL 用于染色体微阵列分析。20 mL 羊水经离心后分种至 2 瓶细胞培养瓶中,置于 37 °C、5% 二氧化碳(CO₂)培养箱中双线培养 10 d 左右。胰酶消化法制片,经 G 显带染色进行分析,按照《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》进行核型结果描述。

1.2.2 产前超声检查 所有对象均进行 II 级或 III 级产前超声检查,仪器采用美国 GE 公司 Voluson E10 彩色多普勒超声诊断仪,检查内容按 2022 年中华医学会超声医学分会妇产超声学组及国家卫生健康委员会妇幼司全国产前诊断专家组医学影像组发布的《超声产前筛查指南》^[4]进行。

1.3 统计学处理 对数据进行频数统计和描述性分析。

2 结果

2.1 纳入病例的核型结果和超声结果

2.1.1 核型结果 纳入的 88 例病例核型结果为 33 例 47,XXY(32 例标准型+1 例嵌合体)、21 例 47,XYY、18 例 47,XXX(15 例标准型+3 例嵌合体)、13 例 45,X(4 例标准型+9 例嵌合体)、2 例 48,XXYY、1 例 48,XXXY。以 47,XXY 占比最多,为 37.5%(33/88),其次是 47,XYY[23.9%(21/88)]、47,XXX[20.5%(18/88)]。

2.1.2 超声结果 纳入的 88 例病例中 68 例在孕 18~25 周 II 级或 III 级产前超声检查中未出现异常指标,占 77.3%(68/88);20 例出现心脏强回声、脉络丛囊肿、单脐动脉、侧脑室增宽、鼻骨缺失、室间隔缺损、腭裂等异常超声指标。

2.2 异常超声指标检出情况

2.2.1 45,X 病例 13 例 45,X 病例中 7 例出现异常超声指标,异常检出率为 53.8%。45,X 病例的超声指标出现双侧脑室增宽、肠道强回声、单脐动脉、心脏强回声;45,X[9]/46,XY[21]病例的超声指标出现羊水过多;45,X[30]/46,XX[20]病例的超声指标出现脉络丛囊肿;45,X[38]/46,XX[22]病例的超声指标出现脉络丛囊肿。

2.2.2 其他病例 见表 1。

表 1 其他病例的异常超声指标检出情况^a(45,X 病例除外)

核型类别	n	检出数(n)	检出率	超声指标情况
47,XXY	33	5	15.2%	1 例鼻骨缺失;1 例室间隔缺损+腭裂;1 例心脏强回声+侧脑室增宽;1 例室间隔缺损;1 例心脏强回声
47,XYY	21	4	19.0%	1 例单脐动脉;1 例脉络丛囊肿;1 例心脏强回声;1 例心脏强回声+肾盂扩张
47,XXX	18	2	11.1%	1 例肠道强回声+肾盂扩张;1 例心脏强回声
48,XXYY、48,XXXY	3	2	2/3 ^b	1 例羊水过多+侧脑室增宽;1 例羊水过多+侧脑室增宽+肠道回声增强

注:^a表示检出异常的核型均为标准型,未见嵌合体;^b表示例数少未算比例。

3 讨 论

性染色体异常在成人的发病率约为 1/400,以非整倍为主。成人 SCA 在不同个体间的表现症状差异很大,有些患者甚至终身无症状^[5],部分患者出现生殖器官发育异常,影响生育;也有部分患者出现其他脏器结构畸形,伴精神发育异常、智力低下等。胎儿 SCA 发病率高于成人,原因在于孕期部分症状严重的病例发生自然流产。对于胎儿 SCA,能有效地早筛查、早诊断,对临床工作有重要意义。

本研究的 88 例病例中,以 47,XXY 最多见,其次是 47,XYY、47,XXX,而 45,X 嵌合体的比例最高(9/13),结果与张亚南等^[6]报道的结果一致。88 例病例中 20 例出现异常超声指标,而 77.3%(68/88)的病例未出现异常超声指标。

核型为 45,X 胎儿出生后临床表现较明确,主要有身材矮小、生殖腺发育不良、胸平而宽、颜面部畸形及一部分心血管和肾脏畸形^[7],而对于 45,X 的产前表现,目前报道较少。VLATKOVICI 等^[8]研究发现 45,X 胎儿常于孕早期出现颈部水囊瘤;林琪等^[9]报道的 54 例 45,X 胎儿中 32 例出现超声异常,其中 28 例出现颈部水囊瘤,发现时孕周平均为 13 周,同时 7 例有心脏畸形。罗小金等^[10]报道的 25 例 45,X 胎儿中有 10 例出现水肿水囊瘤、8 例生长发育迟缓、1 例心脏畸形。依此推测颈部水囊瘤可能为 45,X 的常见异常超声指标,同时可合并有生长发育迟缓、心脏畸形等超声表现。

本研究中 13 例 45,X 胎儿中 7 例出现异常超声指标,但呈散在分布,且均为软性指标,未出现上述报道常见的颈部水囊瘤。分析原因,可能因颈部水囊瘤为明显的结构异常,常于孕早期检出而引产或自然流产。代小英等^[11]对 7 036 例自然流产的绒毛分析表明,45,X 为孕早期流产染色体异常的第 2 位因素。此因素可能造成本研究的孕中期超声下未发现颈部水囊瘤或其他结构异常指标。当然,本研究病例较少也是一个局限因素。据此,作者认为,SCA 胎儿常出现异常超声指标,孕早期多见颈部水囊瘤,而中期常伴超声软指标异常,因此,超声检查对 45,X 的检出是有意义的。

47,XXY 胎儿出生后的典型临床表现为男性不育,身材高大,青春期后发育偏女性化,在新生儿中发病率为 1.0/1 000~1.5/1 000^[12];47,XYY 胎儿出生后的临床表现以高身材和情绪问题为主;而 47,XXX 胎儿出生后常无典型的临床表现^[10]。罗小金等^[10]对 225 例 SCA 胎儿临床特征进行研究,其中 180 例上述 3 种 SCA 中仅 9 例出现异常超声指标,包括肠管回声

增强、室间隔缺损、发育迟缓、颈项透明层增厚等,其研究结果表明此 3 种 SCA 无显著相关性的异常超声指标。在本研究中,上述 3 种 SCA 总例数为 72 例(47,XXY 33 例、47,XYY 21 例、47,XXX 18 例),异常超声指标检出 11 例,而未见异常的占 84.7%(61/72)。检出的超声指标以心脏强回声、脉络丛囊肿、肠道强回声、侧脑室增宽、肾盂扩张等软性指标为主,出现 1 例腭裂和 2 例室间隔缺损的结构异常。对异常超声指标进行分析,未发现与上述 3 种 SCA 存在显著相关性。可见孕中期胎儿此 3 种 SCA 的超声检出效能不佳,大部分未能检出异常指标变化,而出现的异常指标也无显著特异性。

对于 48,XXXXY 和 48,XXYY 胎儿,其症状可能因额外的 X 染色体引起,出生后表现睾丸发育不良和性腺功能亢进等,因其与 47,XXY 症状相似而被认为是 47,XXY 的变异型,但此类病例可能有更高的先天畸形风险和更复杂的心理问题^[12]。本研究发现 3 例病例(2 例 48,XXYY,1 例 48,XXXXY)中 2 例均出现 2 种以上的异常超声指标,但纳入的病例数较少,需更大样本量的研究来得出结论。

超声检查广泛运用于整个孕期,具有无创、成本低、重复性强的优点,可发现妊娠期间 80% 的胎儿畸形^[13],对结构异常的检出有良好的效能。然而对于孕中期胎儿 SCA,综合上述发现除了 45,X 外大部分未出现异常超声指标,而 45,X 胎儿孕早期常见颈部水囊瘤,中期可伴超声软指标异常,超声检查对 45,X 的检出有一定意义。

参考文献

- [1] 邬玲仟,张学. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:97.
- [2] BOYD P A, LOANE M, GARNE E, et al. Sex chromosome trisomies in Europe: Prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy [J]. *Eur J Human Genet*, 2011, 19(2): 231-234.
- [3] 南钰,刘宗谕,张剑,等. 妊娠 16~18 周超声软指标与胎儿染色体异常的关系[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(41): 3320-3323.
- [4] 中华医学会超声医学分会妇产超声学组,国家卫生健康委妇幼司全国产前诊断专家组医学影像组. 超声产前筛查指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2022, 31(1): 1-12.
- [5] 郭丽丽,丁建林,贾静. 47,XXX 综合征的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020, 39(1): 49-53.

- [9] SHAO M J, LI X M, LIU F, et al. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105107.
- [10] GAO Y, LI T T, HAN M F, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(7): 791-796.
- [11] HUANG Y H, GUO L, CHEN J W, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor for COVID-19: A retrospective study based on a large sample size[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 671667.
- [12] GU S, YANG C. Serum lactate dehydrogenase level predicts the prognosis in bladder cancer patients[J]. *BMC Urol*, 2023, 23(1): 65.
- [13] WU X B, HOU S L, LIU H. Systemic immune inflammation index, ratio of lymphocytes to monocytes, lactate dehydrogenase and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(32): 9825-9834.
- [14] SU K, HUANG W H, LI X T, et al. Evaluation of lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase as predictive biomarkers in the prognosis of hepatocellular carcinoma and development of a new nomogram[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 69-79.
- [15] GUAN X, ZHANG B, FU M, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: Results from a retrospective cohort study[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 257-266.
- [16] WARDI G, BRICE J, CORREIA M, et al. Demystifying lactate in the emergency department[J]. *Ann Emerg Med*, 2020, 75(2): 287-298.
- [17] CARPENÈ G, ONORATO D, NOCINI R, et al. Blood lactate concentration in COVID-19: A systematic literature review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(3): 332-337.
- [18] HU J, HAN Z Y, HEIDARI A A, et al. Detection of COVID-19 severity using blood gas analysis parameters and Harris hawks optimized extreme learning machine[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 142: 105166.
- [19] LI C, YE J F, CHEN Q J, et al. Elevated lactate dehydrogenase(LDH) level as an Independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(15): 15670-15681.

(收稿日期: 2023-11-17 修回日期: 2024-05-08)

(上接第 2184 页)

- [6] 张亚南, 胡蓉, 方芳, 等. 羊水细胞胎儿性染色体异常 387 例分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(7): 545-549.
- [7] HUTAFF-LEE C, BENNETT E, HOWELL S, et al. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(1): 126-134.
- [8] VLATKOVICI B, HAFNER T, MISKOVIC B, et al. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies and disorders of sex development—a retrospective analysis of 11-year data[J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(4): 529-534.
- [9] 林琪, 林琳华, 郭辉, 等. 产前超声及无创基因筛查诊断胎儿性染色体异常[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(10): 1536-1540.
- [10] 罗小金, 郭岩芸, 魏凤香, 等. 孕早中期性染色体非整倍体胎儿的临床特征和产前诊断分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(4): 321-324.
- [11] 代小英, 周璐, 谢建生. 7 036 例自然流产患者绒毛染色体异常的 MLPA 分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8): 598-601.
- [12] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 559-567.
- [13] SYNGELAKI A, HAMMAMI A, BOWER S, et al. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11—13 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(4): 468-476.

(收稿日期: 2023-11-15 修回日期: 2024-04-16)