研究生论文精粹

遗传异常与早孕期11～13^{+6}周超声表型的相关性及其预测模型研究

张天歌[1]，徐 虹[2]
[1]解放军医学院，北京 100853；[2]解放军总医院第一医学中心超声诊断科，北京 100853

摘要：背景 胎儿出生缺陷严重影响孕妇身心健康，并加重家庭负担。随着超声技术的进步，早孕期11～13^{+6}周超声检查已经成为产前筛查的重要部分，在胎儿发育评估、畸形筛查及对遗传疾病风险的早期预测方面发挥着重要作用。目前超声表型与遗传异常的关系尚未完全明确，难以精准识别胎儿遗传疾病风险。**目的** 探讨早孕期11～13^{+6}周超声表型对胎儿遗传异常风险的预测价值，帮助临床医师在胎儿遗传异常早期识别中做出科学决策，从而及时采取有效干预措施。**方法** 回顾性选取2014年1月—12月在解放军总医院第一医学中心超声诊断科接受11～13^{+6}周超声检查的单胎妊娠孕妇，对超声检查发现异常的病例，随访羊水穿刺遗传检测结果。根据异常类型分为结构异常组、软指标异常组和结构异常合并软指标异常组，比较各组间遗传异常发生率，分析超声表型与遗传异常的相关性。通过LASSO-Logistic回归分析筛选相关变量并构建列线图风险预测模型，评估早孕期11～13^{+6}周不同超声表型对遗传异常的预测价值。通过曲线下面积(area under the curve，AUC)、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，ROC)、校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis，DCA)评估模型性能。**结果** 共纳入360例早孕期11～13^{+6}超声检查异常的单胎妊娠孕妇，平均年龄(32.39±4.31)岁，其中89例(24.7%)存在遗传异常，以染色体数目异常为主(82.0%，73/89)，21-三体综合征占比最高(44.9%，40/89)。不同超声表型组间遗传异常发生率，结构异常组为47.8%(11/23)，软指标异常组为18.9%(56/296)，结构异常合并软指标异常组为53.7%(22/41)，三组差异有统计学意义(P<0.05)。亚组分析显示，与单种软指标异常相比，两种结构异常、两种及以上软指标异常、一种结构异常合并一种软指标异常、多种结构异常合并软指标异常组遗传异常比例显著升高(P<0.05)。单纯软指标异常中，NT≥3.0 mm组遗传异常率为17.4%，高于2.5 mm≤NT<3.0 mm组的13.9%，而鼻骨异常组达25.0%，且随着软指标异常数量增加，风险进一步升高(两种及以上异常组最高，达60.0%)；经LASSO-Logistic回归最终确定9个关键变量(年龄、超声孕周、单纯软指标异常、NT分组、鼻骨异常、单纯结构异常、皮肤水肿、心脏结构异常、颈部淋巴水囊瘤)。基于上述变量构建的风险预测模型AUC为0.782(95% CI：0.723～0.841)，校准曲线表明预测概率与实际概率一致性良好，DCA曲线显示模型在阈值概率0～0.9范围内净收益较高。**结论** 早孕期11～13^{+6}周超声异常表型在胎儿遗传异常筛查中具有重要预测价值，多种结构异常合并软指标异常时提示高风险，建议对此类患者行侵入性产前诊断，结合染色体微阵列分析、全外显子组测序等检测技术提高诊断效能。通过LASSO-Logistic回归分析构建的列线图风险模型能够在早期有效预测胎儿的遗传异常风险，有助于医师通过可视化工具简化临床决策流程。

关键词：超声软标记；早孕期；颈项透明层；静脉导管；染色体异常
中图分类号：R714. 55；R445. 1 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)06-0523-08
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.25021501
引用本文：张天歌，徐虹.遗传异常与早孕期11 ～ 13^{+6}周超声表型的相关性及其预测模型研究［J］.解放军医学院学报，2025，46（6）：523-530.

Association between genetic abnormalities and first-trimester (11 - 13^{+6} weeks) ultrasonographic phenotypes and their predictive value

ZHANG Tiange[1], XU Hong[2]
[1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Department of Ultrasound, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: XU Hong. Email: xuhong830@sina.com

Abstract: Background Fetal birth defects severely affect the physical and mental health of pregnant women and exacerbate family burdens. With the advancement of ultrasound technology, ultrasound examinations during the early pregnancy period (11-13^{+6}

收稿日期：2025-02-15
基金项目：国家重点研发计划(2022YFC2703305)
第一作者：张天歌，在读硕士。Email: zhangtiange_me@163.com
通信作者：徐虹，博士，副主任医师。Email: xuhong830@sina.com

weeks) have become a critical component of prenatal screening, playing a pivotal role in fetal development assessment, anomaly screening, and early prediction of genetic disease risks. However, the relationship between ultrasonographic phenotypes and genetic abnormalities remains incompletely understood, making it difficult to accurately identify the risk of fetal genetic diseases. **Objective** To investigate the predictive value of ultrasonographic phenotypes at 11-13^{+6} weeks of gestation for assessing the risk of fetal genetic abnormalities, thereby assisting clinicians in making evidence-based decisions for early identification of fetal genetic anomalies and enabling timely implementation of effective interventions. **Methods** Singleton pregnant women who underwent 11-13^{+6} week ultrasound examinations in the Department of Ultrasound Diagnosis of the First Medical Center of PLA General Hospital from January 2014 to December 2024 were included, cases with abnormal ultrasound findings were followed up for the results of amniocentesis genetic testing. According to the types of abnormalities, they were classified into structural abnormalities group, soft markers abnormalities group, and combined structural and soft markers abnormalities group. The incidence of genetic abnormalities was compared among the groups to analyze the correlation between ultrasound phenotypes and genetic abnormalities. LASSO-Logistic regression analysis was employed to screen relevant variables and construct a nomogram risk prediction model, aiming to evaluate the predictive value of different ultrasound phenotypes at 11-13^{+6} weeks of early pregnancy for genetic abnormalities. Model performance was assessed using AUC, ROC, DCA. **Results** A total of 360 singleton pregnant women with abnormal ultrasound findings at 11-13^{+6} weeks of early pregnancy were included in this study, with a mean age of (32.39±4.31) years. Among them, 89 cases (24.7%) had genetic abnormalities, predominantly chromosomal numerical abnormalities accounting for 82.0% (73/89), with trisomy 21 being the most common for 44.9% (40/89). The incidence of genetic abnormalities was 47.8% (11/23) in the structural abnormalities group, 18.9% (56/296) in the soft marker abnormalities group, and 53.7% (22/41) in the combined structural and soft marker abnormalities group, with significant difference ($P < 0.05$). Subgroup analysis revealed that the proportions of genetic abnormalities were significantly higher in groups with two structural abnormalities, two or more soft marker abnormalities, one structural abnormality combined with one soft marker abnormality, or multiple structural abnormalities combined with soft markers compared to the single soft marker abnormality group ($P < 0.05$). Among isolated soft marker abnormalities, the genetic abnormality rate was 17.4% in the NT≥3.0 mm group, higher than 13.9% in the 2.5 mm≤NT＜3.0 mm group, while the nasal bone abnormality group showed a rate of 25.0%. Notably, the risk further increased with the number of soft marker abnormalities, reaching up to 60.0% in the group with two or more abnormalities. LASSO-Logistic regression analysis identified nine key variables: maternal age, ultrasound gestational week, isolated soft marker abnormalities, NT classification, nasal bone abnormality, isolated structural abnormality, skin edema, cardiac structural abnormality, and cervical lymphatic hydrops. The constructed risk prediction model exhibited an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.782 (95% *CI*: 0.723 - 0.841). The calibration curve indicated good consistency between predicted and actual probabilities, while the decision curve analysis (DCA) showed high net benefit across a threshold probability range of 0-0.9, supporting the model's clinical predictive value. **Conclusion** Ultrasonographic phenotypes with abnormalities at 11-13^{+6} weeks of early pregnancy are of significant predictive value in screening for fetal genetic abnormalities. The combination of multiple structural abnormalities with soft marker abnormalities indicates a high-risk profile, for which invasive prenatal diagnosis is recommended. Incorporating advanced testing techniques such as chromosomal microarray analysis (CMA) and whole exome sequencing (WES) can enhance diagnostic efficiency. The nomogram risk model constructed via LASSO-Logistic regression analysis effectively predicts fetal genetic abnormality risk in the early stage, assisting clinicians in streamlining clinical decision-making processes through a visual tool.

Keywords: ultrasound soft markers; first trimester; nuchal translucency; venous duct; chromosomal abnormalities

Cited as: Zhang TG, Xu H. Association between genetic abnormalities and first-trimester (11 - 13^{+6} weeks) ultrasonographic phenotypes and their predictive value[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(6): 523-530.

出生缺陷不仅直接危及胎儿的生命健康，还会给孕妇及其家庭造成长期的心理创伤和经济负担，因此在早期识别出生缺陷高风险胎儿并进行产前干预至关重要[1]。随着高分辨率成像技术和彩色多普勒血流成像技术的不断进步，早孕期11～13^{+6}周超声检查已成为产前筛查的关键，在胎儿发育评估、畸形筛查及遗传疾病风险预测方面发挥着重要作用[2]。胎儿超声表型指超声观察到的胎儿形态或功能变化，主要分为结构异常和软指标异常。结构异常通常指胎儿形态学上的改变，涉及胎儿的各个器官系统；软指标异常指在超声中观察到的微小变化，这些异常可能预示着胎儿存在染色体或基因上的问题[3]。早期识别出这些异常表型，有助于提高胎儿遗传疾病的检出率，为临床决策提供依据。目前早孕期11～13^{+6}周超声表型与遗传异常的关系尚未完全明确，不同研究结论存在差异[4]。本研究旨在系统分析早孕期11～13^{+6}周超声表型与遗传异常的相关性，深入探讨早孕期11～13^{+6}周超声表型在胎儿遗传异常筛查中的预测价值，基于LASSO-Logistic回归分析筛选出与胎儿遗传异常相关的关键因素，构建预测模型，并通过将风险因素可视化表达，使临床医师能够更加直观地评估胎儿遗传异常风险，为胎儿早期遗传疾病筛查提供支持，及时采取有效干预措施，降低出生缺陷发生率。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性收集2014年1月 — 2024年12月于解放军总医院第一医学中心超声诊断科进行早孕期11～13^{+6}周超声检查发现异常表型的孕妇资料，均为单胎妊娠。纳入标准：(1)年龄≥18周岁；(2)单胎妊娠；(3)有羊水穿刺遗传检测结果(染色体核型分析、染色体微阵列芯片分析)。排除标准：(1)检查时胎停育或胎死宫内；(2)因孕妇体位、腹壁厚等原因导致图像质量不佳，无法获得标准切面准确评估胎儿超声指标。本研究经解放军总医院医学伦理委员会批准(编号：S2022-707-01)。

1.2 数据采集

超声检查：由中级及以上职称、接受过专业培训且具有产前超声筛查资质的医师进行检查，采用GE Voluson E8、飞利浦EPIQ 7、迈瑞Resona 8T、三星麦迪逊HERA W10彩色多普勒超声诊断仪，探头频率2.0～5.0 MHz，检查时孕妇取仰卧位或左侧卧位，对胎儿各系统进行详细扫查。

数据收集：根据不同超声表型类型分为结构异常组、软指标异常组以及结构异常合并软指标异常组进行分析比较，并进一步分为8亚组。从病历系统及电话随访获得的羊水穿刺遗传检测结果作为金标准。

1.3 遗传结局诊断标准

遗传异常定义：染色体数目异常、染色体结构异常、致病性拷贝数变异、基因突变或胎儿嵌合型染色体异常。无此情况判定为正常。

金标准：选择羊水穿刺遗传检测结果(染色体核型分析、染色体微阵列芯片分析)作为金标准。

1.4 超声表型诊断标准

结构异常。(1)颈部淋巴水囊瘤：颈部存在囊性无回声区域且区域内部可见分隔结构；(2)神经系统：前脑无裂畸形、无脑畸形、露脑畸形、脑膨出等；(3)心脏大血管系统：如单心房、单心室等心脏结构异常；(4)前腹壁系统：脐膨出、腹裂等；(5)骨骼系统：致死性骨发育不良、肢体缺失等。

软指标异常。(1)NT增厚：NT≥2.5 mm；(2)鼻骨异常：鼻骨缺失或发育不良；(3)静脉导管异常：静脉导管a波缺失或倒置、静脉导管结构异常；(4)单脐动脉：仅显示一侧脐动脉；(5)侧脑室增宽：侧脑室体部＞10 mm；(6)巨膀胱：膀胱长径≥7 mm；(7)脉络丛囊肿：脉络丛囊肿长径≥3 mm；(8)心室点状强回声：心室内边界清晰、后方无声影的点状强回声光团；(9)肾盂分离：肾盂前后径≥2 mm。

1.5 统计学方法

采用SPSS 29.0和R 4.2.0软件进行统计学分析。计数资料以例数(百分比)表示，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。采用χ^2检验和Fisher精确检验对多组间遗传异常发生率进行比较，采用Benjamini-Hochberg校正法对P值进行校正。通过Logistic回归及LASSO回归进行预测模型因子筛选并构建预测模型，采用列线图直观评估模型中各因子贡献，采用ROC分析模型效能，采用校准曲线、DCA曲线进行模型性能的验证和评估。P＜0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传异常与早孕期11～13^{+6}周超声表型的相关性研究结果

2.1.1 一般情况及遗传结局分布 共纳入360例早孕期11～13^{+6}周超声检查异常的单胎妊娠孕妇，平均年龄(32.39±4.31)岁。271例遗传结局正常，89例遗传结局异常。遗传异常病例中染色体数目异常占82.0%(73/89)，其中21-三体综合征44.9%(40/89)、18-三体综合征15.7%(14/89)、45,X综合征11.2%(10/89)、13-三体综合征9.0%(8/89)、15-三体综合征1.1%(1/89)；染色体结构异常占16.9%(15/89)，其中致病性拷贝数变异15.7%(14/89)、胎儿染色体嵌合1.1%(1/89)；基因突变占1.1%(1/89)。

2.1.2 不同类型超声表型组间对比分析 360例早孕期11～13^{+6}周超声检查异常的单胎妊娠孕妇中，结构异常组23例，软指标异常组296例，结构异常合并软指标异常组41例。结构异常组遗传异常发生率为47.8%(11/23)；软指标异常组遗传异常发生率为18.9%(56/296)；结构异常合并软指标异常组遗传异常发生率为53.7%(22/41)。3组间遗传异常发生率差异有统计学意义(P＜0.05)。见表1。

2.1.3 不同亚组间对比分析 进一步将结构异常组、软指标异常组、结构异常合并软指标异常组根据不同数量组合分为8亚组，对8组间遗传异常发生率进行对比分析，结果发现，与单种软指标异常相比，两种结构异常、两种及以上软指标异常、一种结构异常合并一种软指标异常、多种结构异常合并软指标异常组遗传异常比例显著升高(P＜0.05)。见表2。

表 1　早孕期超声表型与遗传结果分布（例,%）

Tab. 1　First-trimester ultrasonographic phenotypes and genetic outcome distribution (n, %)

类型分组	合计(n=360)	遗传正常(n=271)	遗传异常(n=89)	χ^2值	*P*值
结构异常	23	12(52.2)	11(47.8)	30.400	＜0.001
软指标异常	296	240(81.1)	56(18.9)		
结构异常合并软指标异常	41	19(46.3)	22(53.7)		

表 2　两两组间遗传异常发生率差异分析（例,%）

Tab. 2　Pairwise comparative analysis of genetic abnormality incidence between groups (n, %)

亚组序号	亚组分组	合计(n=360)	遗传正常(n=271)	遗传异常(n=89)	两两比较标记
1	单种结构异常	16	11(68.8)	5(31.3)	
2	两种结构异常	7	1(14.3)	6(85.7)	
3	单种软指标异常	273	228(83.5)	45(16.5)	①
4	两种及以上软指标异常	23	12(52.2)	11(47.8)	②
5	一种结构异常合并一种软指标异常	22	11(50.0)	11(50.0)	②
6	一种结构异常合并两种软指标异常	7	3(42.9)	4(57.1)	
7	两种结构异常合并一种软指标异常	3	2(66.7)	1(33.3)	
8	多种结构异常合并软指标异常	9	3(33.3)	6(66.7)	②

①与亚组2比较，差异有统计学意义(*P*<0.05)；②与亚组3比较，差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.1.4　早孕期11～13^{+6}周单纯超声软指标与遗传结果分布　进一步对比分析296例不同单纯软指标异常表型的遗传异常发生率，发现不同单纯软指标异常表型间遗传异常发生率有统计学差异(*P*＜0.05)。NT≥3.0 mm组的遗传异常发生率为17.4%(24/138)，高于2.5 mm≤NT＜3.0 mm组的13.9%(15/108)；除NT增厚外，其他单种软指标异常中，鼻骨异常最多见，遗传异常发生率为25.0%(3/12)，其次为静脉导管异常组的11.1%(1/9)，单脐动脉、侧脑室增宽、巨膀胱、脉络丛囊肿较少见；两种软指标异常组的遗传异常发生率为44.4%(8/18)，多种软指标异常组进一步升高至60.0%(3/5)，均高于单种异常组(0～25.0%)。见表3。

2.1.5　不同类型遗传疾病超声表型分布　进一步对不同类型遗传疾病的超声表型分布进行分析，染色体数目异常中，21-三体综合征以软指标异常多见(34例)，18-三体综合征以软指标异常多见(6例)，45,X综合征以结构异常多见(6例)，13-三体综合征与15-三体综合征均以结构异常合并软指标异常(6例、1例)多见，且未观察到单纯结构异常；染色体结构异常中，致病性拷贝数变异和胎儿染色体嵌合以软指标异常多见(9例、1例)；基因突变以软指标异常多见(1例)，无结构异常。见表4。

表 3　早孕期单纯超声软指标与遗传结果分布（例,%）

Tab. 3　Isolated first-trimester ultrasonographic soft markers and genetic outcome distribution (n, %)

指标	合计(n=296)	遗传正常(n=240)	遗传异常(n=56)	χ^2值	*P*值
2.5 mm≤NT＜3.0 mm	108	93(86.1)	15(13.9)	25.290	0.005
NT≥3.0 mm	138	114(82.6)	24(17.4)		
鼻骨异常	12	9(75.0)	3(25.0)		
静脉导管异常	9	8(88.9)	1(11.1)		
单脐动脉	2	2(100)	0(0)		
侧脑室增宽	1	1(100)	0(0)		
巨膀胱	1	0(0)	1(100)		
脉络丛囊肿	1	0(0)	1(100)		
心室点状强回声	1	1(100)	0(0)		
两种软指标异常	18	10(55.6)	8(44.4)		
多种软指标异常	5	2(40.0)	3(60.0)		

表 4　不同遗传疾病超声表型分布

Tab. 4　Ultrasonographic phenotype distribution in different genetic disorders

指标	合计	软指标异常	结构异常	结构异常合并软指标异常
染色体数目异常	73	45	10	18
21-三体综合征	40	34	1	5
18-三体综合征	14	6	3	5
45,X综合征	10	3	6	1
13-三体综合征	8	2	0	6
15-三体综合征	1	0	0	1
染色体结构异常	15	10	1	4
致病性拷贝数变异	14	9	1	4
胎儿染色体嵌合	1	1	0	0
基因突变	1	1	0	0

2.2　遗传异常的影响因素及其预测模型研究

2.2.1　遗传正常组与遗传异常组组间特征比较　360例样本中，遗传正常组(n=271)与遗传异常组(n=89)部分变量差异有统计学意义(*P*＜0.05)，分别为年龄、超声孕周、结构异常合并软指标异常、单纯软指标异常、NT分组、鼻骨异常、单纯结构异常、皮肤水肿、心脏结构异常、颈部淋巴水囊瘤。见表5。

2.2.2　单因素与多因素分析　单因素筛选：因变

表5　遗传正常组与遗传异常组组间特征分析比较（例，%）

Tab. 5　Comparative analysis of characteristics between genetically normal and abnormal groups (n, %)

指标	遗传正常(n=271)	遗传异常(n=89)	χ^2值	*P*值	指标	遗传正常(n=271)	遗传异常(n=89)	χ^2值	*P*值
年龄			13.168	<0.001	单脐动脉			0.000	1.000
＜35岁	199(73.43)	47(52.81)			否	265(97.79)	87(97.75)		
≥35岁	72(26.57)	42(47.19)			是	6(2.21)	2(2.25)		
超声孕周			-[a]	0.002	巨膀胱			-[a]	0.575
11～11^{+6}周	7(2.58)	7(7.87)			否	269(99.26)	88(98.88)		
12～12^{+6}周	88(32.47)	41(46.07)			是	2(0.74)	1(1.12)		
13～13^{+6}周	176(64.94)	41(46.07)			侧脑室增宽			-[a]	1.000
结构异常合并软指标异常			20.817	＜0.001	否	269(99.26)	89(100)		
否	252(92.99)	67(75.28)			是	2(0.74)	0(0)		
是	19(7.01)	22(24.72)			单纯结构异常			7.047	0.008
单纯软指标异常			30.131	＜0.001	否	259(95.57)	78(87.64)		
否	31(11.44)	33(37.08)			是	12(4.43)	11(12.36)		
是	240(88.56)	56(62.92)			前腹壁系统畸形			0.838	0.360
NT分组			14.296	0.001	否	261(96.31)	83(93.26)		
＜2.5 mm	33(12.18)	6(6.74)			是	10(3.69)	6(6.74)		
2.5～＜3.0 mm	99(36.53)	17(19.10)			皮肤水肿			30.355	＜0.001
≥3.0 mm	139(51.29)	66(74.16)			否	262(96.68)	70(78.65)		
静脉导管异常			0.273	0.601	是	9(3.32)	19(21.35)		
否	254(93.73)	82(92.13)			神经系统异常			2.241	0.134
是	17(6.27)	7(7.87)			否	264(97.42)	83(93.26)		
脉络丛囊肿			-2.000	0.575	是	7(2.58)	6(6.74)		
否	269(99.26)	88(98.88)			心脏结构异常			5.585	0.018
是	2(0.74)	1(1.12)			否	270(99.63)	85(95.51)		
鼻骨异常			21.897	＜0.001	是	1(0.37)	4(4.49)		
否	256(94.46)	69(77.53)			颈部淋巴水囊瘤			16.567	＜0.001
是	15(5.54)	20(22.47)			否	263(97.05)	76(85.39)		
肾盂分离			-2.000	0.247	是	8(2.95)	13(14.61)		
否	271(100)	88(98.88)			前腹壁系统畸形			0.838	0.360
是	0(0)	1(1.12)			否	261(96.31)	83(93.26)		
心室点状强回声			-2.000	0.576	是	10(3.69)	6(6.74)		
否	267(98.52)	89(100)							
是	4(1.48)	0(0)							

[a] Fisher精确概率法。

量为遗传异常情况(赋值1=异常，0=否)，自变量参考表5。经单因素Logistic回归筛选后，年龄、超声孕周、结构异常合并软指标异常、单纯软指标异常、NT分组、鼻骨异常、单纯结构异常、皮肤水肿、心脏结构异常、颈部淋巴水囊瘤10个变量与胎儿遗传异常显著相关($P<0.05$)。见表6。

多因素回归：采用LASSO回归，结合10折交叉验证，以最终筛选关键变量。筛选出年龄、超声孕周、单纯软指标异常、NT分组、鼻骨异常、单纯结构异常、皮肤水肿、心脏结构异常、颈部淋巴水囊瘤9个变量，基于上述变量构建胎儿遗传异常风险预测模型。见图1。

2.2.3　遗传异常风险预测模型的构建与验证　预测模型列线图构建：以上述回归筛选出的9个关键变量，构建了遗传异常列线图风险预测模型。其中每个变量被赋予不同的分值，总分对应预测风险概率。由其直观可见鼻骨异常的分值最大，NT厚度和心脏结构异常分值较大，即它们是预测模型的主要贡献因子。见图2。

模型效能分析：采用ROC曲线分析，结果显示，模型的AUC为0.782(95% *CI*：0.723～0.841)，表明模型具有良好的区分度和稳定性。见图3。

表 6　单因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 6　Univariate Logistic regression results

指标	β值	$S\bar{x}$	*OR* (95% *CI*)	*Z*值	*P*值
年龄					
＜35岁	Ref				
≥35岁	0.904	0.253	2.470(1.504～4.061)	3.574	＜0.001
超声孕周					
11～11^{+6}周	Ref				
12～12^{+6}周	-0.764	0.567	0.466(0.150～1.444)	-1.347	0.178
13～13^{+6}周	-1.457	0.562	0.233(0.076～0.715)	-2.593	0.009
结构异常合并软指标异常					
否	Ref				
是	1.471	0.342	4.355(2.231～8.589)	4.302	＜0.001
单纯软指标异常					
否	Ref				
是	-1.518	0.291	0.219(0.123～0.387)	-5.219	＜0.001
NT分组					
＜2.5 mm	Ref				
2.5～＜3.0 mm	-0.057	0.516	0.944(0.359～2.796)	-0.111	0.912
≥3.0 mm	0.960	0.468	2.611(1.112～7.192)	2.050	0.040
鼻骨异常					
否	Ref				
是	1.599	0.367	4.947(2.420～10.324)	4.350	＜0.001
单纯结构异常					
否	Ref				
是	1.113	0.437	3.044(1.274～7.211)	2.547	0.011
皮肤水肿					
否	Ref				
是	2.067	0.426	7.902(3.514～19.058)	4.847	＜0.001
心脏结构异常					
否	Ref				
是	2.542	1.125	12.706(1.849～250.369)	2.260	0.024
颈部淋巴水囊瘤					
否	Ref				
是	1.727	0.468	5.623(2.285～14.680)	3.691	＜0.001

Ref为参照。

模型校准：校准曲线显示模型预测概率与实际发生概率基本一致，在低预测概率和高预测概率区域均较接近理想模型，表明模型在这两个区域预测较为准确；在中等预测概率区域(0.3～0.5)，模型表现曲线均稍低于理想模型。见图4。

决策评估：DCA决策曲线显示，模型在阈值概率区域(0～0.9)时，模型净收益均较高，随着阈值概率的增加，净收益逐渐下降，在高阈值概率区域(0.9～1.0)，模型的净收益较低。见图5。

3　讨论

超声目前已成为产前筛查的重要手段，但对

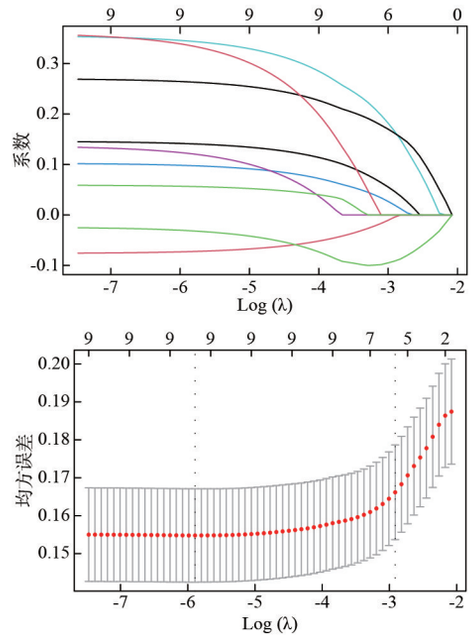

图 1　LASSO 回归处理

Fig. 1　LASSO regression analysis

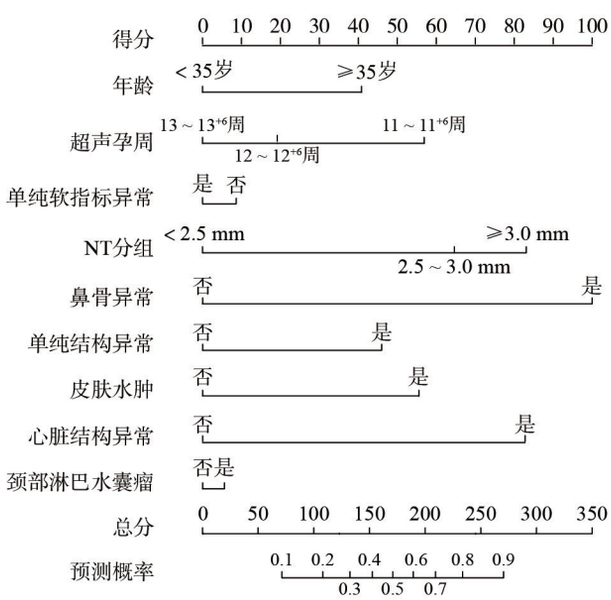

图 2　预测模型列线图

Fig. 2　Prediction model nomogram

于早孕期11～13^{+6}周超声表型与胎儿遗传异常相关性的研究还有待完善[5]，现有研究多聚焦于单一或少数几个指标，如NT增厚在染色体非整倍体疾病筛查中的价值[6]，未能全面涵盖早孕期11～13^{+6}周超声可发现的丰富异常表型。此外，对于这些异常表型在遗传疾病中的预测效能缺乏整合分析，导致临床面对复杂多样的早孕期11～13^{+6}周超声异常表型时，难以精准预判胎儿遗传风险。本研究通过系统分析早孕期11～13^{+6}周不同超声表型类型、数量及合并模式，明确了不同情况下超声表

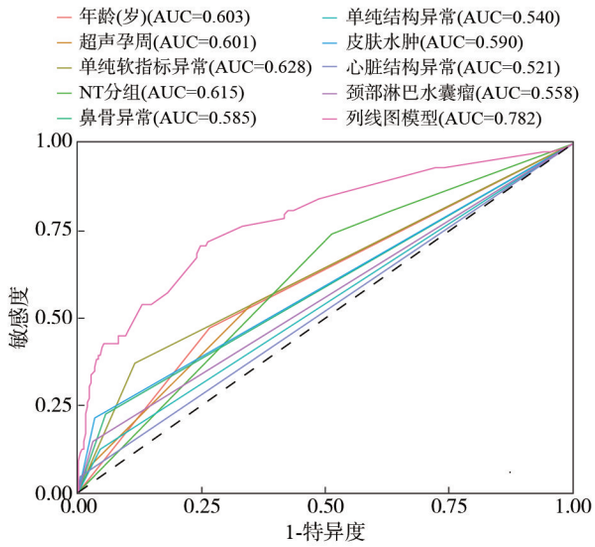

图 3 预测模型ROC曲线

Fig. 3 Prediction model ROC curve

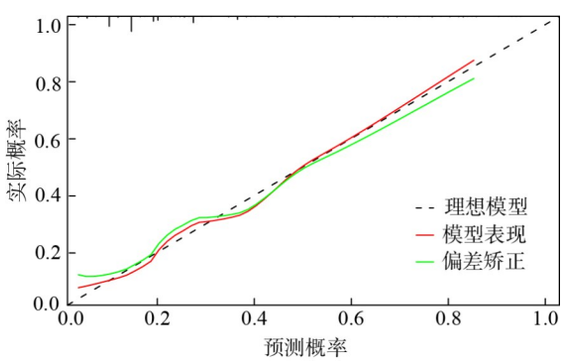

图 4 预测模型校准曲线

Fig. 4 Prediction model calibration curve

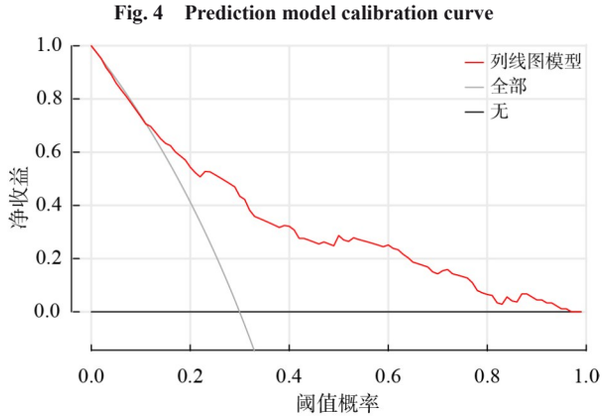

图 5 预测模型DCA曲线

Fig. 5 Prediction model DCA curve

型与遗传疾病风险的相关性。进一步通过LASSO-Logistic回归分析筛选出与胎儿遗传异常相关的关键因素，并构建列线图模型，将风险因素进行可视化表达，为临床实践提供了更为实用的可视化工具，使临床医师更加直观地评估胎儿遗传异常的风险，帮助医师在胎儿遗传异常早期识别中做出科学决策，从而及时采取有效干预措施，降低出生缺陷发生率，保障母婴健康。

本研究中，早孕期11～13^{+6}周结构异常总体遗传异常发生率为47.8%，远高于软指标异常组的18.9%，这与郭晨燕等[7]的报道一致，即结构畸形的染色体异常发生率(28.6%)显著高于软指标(6.7%)。其提示结构畸形更易伴有遗传疾病风险，这是因为实质性结构改变多数情况下是染色体异常导致基因表达和调控出现问题，进而影响了胎儿器官的正常发育和形成，所以结构改变更容易伴有遗传异常，而软指标是指在超声检查时发现的胎儿非特异性微小变化，不同于明确的结构畸形，多数为胎儿发育过程中短暂的生理功能或发育状态变化，通常为一过性表现，因此其遗传疾病风险概率显著低于结构性异常。

此外，本研究发现两种结构异常共存时遗传异常发生率高达85.7%，显著高于Jiang等[8]报道的47.3%。这可能是由于本单位为产前诊断中心，使得研究纳入了更多复杂多发畸形病例(如神经系统合并心脏畸形)；其次高分辨率超声技术的发展亦提高了早孕期11～13^{+6}周细微结构异常(如室间隔缺损)的检出率，最终共同导致了本研究中遗传疾病的高发[9]。亚组分析中，两种结构异常组与单种软指标异常组的组间遗传异常发生率有统计学差异(P<0.05)，进一步证实了结构异常与遗传疾病高度相关，提示对于多发结构异常胎儿，应优先行早期侵入性诊断(如羊水穿刺或绒毛取样)以明确遗传病因[10]。

本研究中单种软指标异常组遗传异常发生率为16.5%，而两种及以上升至47.8%，软指标异常的遗传风险呈现明显数量叠加效应，这与Cai等[11]的结论一致。软指标数量增加与染色体异常风险升高相关，这是因为表观遗传调控机制如DNA甲基化等在胎儿发育中起关键作用，可能导致胎儿发育过程中的基因表达紊乱，从而增加产前超声软指标异常的发生风险，而且当多种软指标异常时，可能会产生协同效应，从而导致遗传风险升高[12]。因此临床需动态监测软指标，若发现新增异常，需及时升级风险评估。

一种结构异常合并一种软指标异常的遗传异常发生率为50.0%，高于单种结构异常组的31.3%，这可能提示软指标异常可能放大结构异常的遗传效应，与陈梅等[13]的研究结果相似。此外，本研究中，两种结构异常合并一种软指标异常的遗传异常发生率为33.3%，低于一种结构异常合并一种

软指标异常的50%，这可能是因为样本量较小(n=3)，其统计学意义有限，未来需扩大样本量进一步验证此类复合表型与遗传风险的关系。对于软指标合并结构异常组此类高风险病例建议行早期侵入性产前诊断，如孕11～13^{+6}周行绒毛取样进行染色体微阵列分析(chromosomal microarray，CMA)和全外显子组测序(whole exome sequencing，WES)，全面覆盖染色体非整倍体、CNV及单基因病，并及时提供遗传咨询及相关医疗干预；对于中风险组别，如两种及以上软指标异常，可结合无创产前检测筛查结果选择是否进一步行侵入性诊断，并定时复查超声监测表型进展；低风险组如单纯NT增厚则需避免过度干预，定期超声随访即可。

对于不同类型单纯软指标，本研究中NT增厚的遗传异常发生率随厚度增加，NT≥3.0 mm组为17.4%，与Huang等[14]的报道一致，而临界NT增厚组(2.5～3.0 mm)的异常率(13.9%)稍高于此研究报道的6.7%。提示即使轻度NT增厚仍需警惕潜在遗传疾病风险，应定期进行超声监测。单纯鼻骨缺失遗传异常发生率为25.0%，高于既往研究的5.3%[15]，这可能是因为本研究中21-三体综合征病例较多，而21-三体综合征胎儿鼻骨异常发生率较高，且操作超声医师对鼻骨异常的识别技术更成熟及设备分辨率较高，导致检出率提升，遗传异常发生率也随之提高。相比之下，静脉导管异常的遗传异常发生率为11.1%，低于Mash等[16]报道的27%，这可能是因为本研究纳入的静脉导管异常包括频谱异常及结构异常两类，稀释了高风险病例比例。此外本研究中侧脑室增宽、巨膀胱、脉络丛囊肿、心室点状强回声发生率较低，未来需积累更多样本量进行研究。

在不同种类遗传疾病中，21-三体综合征以软指标异常为主，其结构异常的低发生率与Yan等[17]的报道一致。这可能是因为21-三体综合征早期表型主要为代偿表现，如淋巴系统发育异常等因素导致NT增厚，而非器官结构的直接破坏；而45,X综合征的结构异常比例较高，这种差异可能与X单体导致的淋巴管发育缺陷更早表现为颈部水囊瘤等结构畸形有关。CNV病例中高发的软指标异常可能与相关改变基因的剂量效应相关，如22q11.2缺失综合征常伴NT增厚、鼻骨缺失等软指标异常[18]。这是因为22q11.2缺失区域的CRKL基因参与胎盘血管生成调控，其单倍剂量不足可能导致NT增厚和心脏流出道异常[19]。因此CMA联合WES可提高早孕期11～13^{+6}周超声异常表型遗传诊断率[20]。

胎儿遗传异常的筛查和诊断在母胎医学中具有重要意义，预测模型的构建可提高筛查准确性和效率，为临床医师提供更有力的决策工具。本研究采用LASSO-Logistic回归法筛选变量，最终纳入9个关键变量构建胎儿遗传异常风险预测模型，LASSO回归的应用有效避免了传统统计方法可能存在的多重共线性问题，同时通过压缩系数提高了模型的泛化能力。结果显示，模型的AUC为0.782(95% *CI*：0.723～0.841)，表明模型具有良好的区分度与稳定性。校准曲线进一步验证了模型预测概率与实际概率的一致性，DCA曲线显示，模型在0～0.9的临床阈值范围内具有显著净获益。列线图的可视化呈现方式使临床医师能够快速量化各指标的贡献度并识别风险因素。此外，模型整合的超声表型均可在早孕期11～13^{+6}周常规筛查中获取，与现有产前筛查流程高度契合。

本研究存在一定局限性：(1)样本量有限，360例病例对于探究基因-表型相关性略显不足，这可能导致结果在更广泛人群中的适用性受限；(2)仅纳入染色体核型及微阵列分析遗传检测结果，无法全面检测单基因突变等疾病。未来需通过前瞻性多中心研究扩大样本量，并联合多组学遗传检测技术全面检测各类遗传异常，更深入准确地揭示早孕期11～13^{+6}周超声表型与遗传异常的关系。

综上所述，早孕期11～13^{+6}周超声表型对胎儿遗传异常风险具有重要预测价值，多种结构异常合并软指标异常时，胎儿患遗传疾病风险显著升高，对于此类异常病例后续需结合CMA、WES等检测技术以提高诊断效能。本研究构建的预测模型通过量化整合超声表型，为早期预测胎儿遗传异常风险提供有效工具，该模型的可视化特点可辅助临床医师快速评估，优化产前筛查决策流程。

作者贡献　张天歌：论文撰写；徐虹：审读和修订。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明　本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：zhangtiange_me@163.com。

（下转第553页）