

[出生缺陷预防]

超声诊断的短股骨胎儿产前诊断结果和随访研究

樊晋余¹, 刘月芳², 潘琼³

(1.扬州大学医学院附属淮安市妇幼保健院产科, 江苏 淮安 223002; 2.医学遗传与生殖免疫研究所, 江苏省消化与生殖系统肿瘤精准防控工程研究中心, 江苏护理职业学院, 江苏 淮安 223005; 3.扬州大学医学院附属淮安市妇幼保健院医学遗传与产前诊断科, 江苏 淮安 223002)

[摘要]目的 对胎儿股骨发育小于两个标准差及以上($\leq -2SD$)孕妇的产前诊断结果、妊娠结局及胎儿出生后生长水平情况进行分析, 从而更好地促进短股骨(SF)胎儿的产前优生咨询。方法 选取2018年12月至2022年12月期间因超声诊断股骨发育 $\leq -2SD$, 就诊于淮安市妇幼保健院产前诊断中心行介入性产前诊断的35例孕妇为研究对象。依据胎儿超声表现分为单纯SF组和SF合并其他超声异常组。对两组产前诊断结果包括染色体微阵列(CMA)和家系全外显子组测序(Trio-WES)、妊娠结局、生长水平进行随访和比较分析。结果 SF胎儿致病性染色体异常诊断率为5.71%(2/35), 其中单纯SF组和SF合并超声异常组分别为4.76%(1/21)和7.14%(1/14)。SF胎儿Trio-WES总体诊断率为26.32%(5/19), 其中单纯SF组和SF合并超声异常组分别为33.33%(4/12)和14.29%(1/7)。孕有SF胎儿的孕妇引产率22.86%(8/35)、妊娠丢失率17.14%(6/35)、活产率54.29%(19/35)。两组之间引产率、妊娠丢失率、活产率均无统计学差异($P > 0.05$)。SF胎儿出生后成功随访19例, 为3~48月龄, 均未见其他异常, 身高水平处于下等和中下等的频率为57.89%(11/19), 其中单纯SF组和SF合并超声异常组分别为63.64%(7/11)和50.00%(4/8), 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 SF胎儿染色体异常诊断率5.71%, Trio-WES诊断率26.32%, 二者联合应用是SF遗传学病因诊断的优化组合。排除遗传学原因后SF胎儿相关孕妇仍有较高的丢失率。SF胎儿出生后、身高水平位于中下等的频率较高。

[关键词]短股骨; 产前诊断; 妊娠结局; 生长水平; 随访

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.12.010

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)12-0066-07

Prenatal diagnosis and follow-up of fetuses with short femur detected by ultrasonography

FAN Jinyu¹, LIU Yuefang², PAN Qiong³

(1. Department of Obstetrics, Huai'an Maternal and Child Health-Care Center Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Jiangsu Huai'an 223002, China; 2. Institute of Medical Genetics and Reproductive Immunity, The Digestive and Reproductive System Cancers Precise Prevention Engineering Research Center of Jiangsu Province, Jiangsu College of Nursing, Jiangsu Huai'an 223005, China; 3. Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Huai'an Maternal and Child Health-Care Center Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Jiangsu Huai'an 223002, China)

[Abstract] **Objective** To promote and benefit prenatal consultation for families with fetuses affected by short femur (SF) ($\leq -2SD$), the prenatal diagnosis results and pregnancy outcomes of pregnant women with fetuses with SF and postnatal growth levels of SF fetus were analyzed. **Methods** A total of 35 pregnant women who were diagnosed with femoral development $\leq -2SD$ through ultrasound and received invasive prenatal diagnosis at the department of prenatal diagnosis of Huai'an Maternal and Child Health-Care Center between December 2018 and December 2022 were selected for the study. According to the fetal ultrasound findings, the fetus was divided into the isolated SF group and the SF with other abnormal ultrasound findings group. The prenatal diagnosis results including chromosomal microarrays (CMA) and trio whole exome sequencing (Trio-WES), pregnancy outcomes, and growth levels between the two groups were followed up and compared. **Results** The pathogenic chromosomal abnormality

[收稿日期]2023-11-28

[基金项目]江苏省妇幼健康项目(F201714、F201707); 江苏省新药研究与临床药学重点实验室(XZSYSKF2020024); 淮安市自然科学研究计划(HAB202217)

[作者简介]樊晋余(1986—), 女, 主治医师, 主要从事生长受限相关研究。

[通讯作者]潘琼, 研究员。

diagnosis rate for SF fetuses was 5.71% (2/35), with 4.76% (1/21) in the isolated SF group and 7.14% (1/14) in the SF with other ultrasound abnormalities group. The overall Trio-WES diagnostic rate for SF fetuses was 26.32% (5/19), with 33.33% (4/12) in the isolated SF group and 14.29% (1/7) in the SF with other ultrasound abnormalities group. The induction rate for pregnant women with SF fetuses was 22.86% (8/35), the pregnancy loss rate was 17.14% (6/35), and the live birth rate was 54.29% (19/35). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of induction rate, pregnancy loss rate, or live birth rate ($P>0.05$). After birth, 19 SF fetuses were successfully followed up, aged 3 to 48 months, and no other abnormalities were observed. The height level was in the lower and lower-middle range in 57.89% (11/19), with 63.64% (7/11) in the isolated SF group and 50.00% (4/8) in the SF with other ultrasound abnormalities group. There was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The chromosomal abnormality diagnosis rate for SF fetuses was 5.71%, and the Trio-WES diagnostic rate was 26.32%. The combination of both methods is an optimized approach for genetic etiology diagnosis of SF. After excluding genetic causes, pregnant women carrying SF fetuses still have a relatively high pregnancy loss rate. After birth, the frequency of SF fetuses with height levels in the lower-middle range was relatively high.

[Key words] short femur; prenatal diagnosis; pregnancy outcome; growth level; follow-up

在妊娠早期,常采用胎儿顶臀长和双顶径来预测胎龄和胎儿体重,而在孕中期和晚期还需结合头围、腹部直径周长及股骨长度来评估胎儿胎龄和胎儿体重^[1]。因此在孕中晚期胎儿股骨长度的测量是非常重要的一个指标。临床上股骨是最易识别的长骨,较其他径线测量值更有意义。目前临床上胎儿股骨长度低于孕周均值两个标准差($\leq -2SD$)或同孕周胎儿股骨长度第 5 百分位数则定义为短股骨(short femur, SF)^[2-3]。短股骨可能与种族和家族遗传有关,也可能提示生长受限、胎盘功能异常、妊娠并发症、染色体疾病、单基因疾病如软骨发育不全和成骨不全等^[4-7]。其中由染色体和基因变异导致的短股骨缺乏有效的治疗手段,对胎儿结局、新生儿生命质量乃至人口素质造成巨大负面影响,给家庭及社会带来极大的经济负担。因此,需通过影像监测胎儿长骨发育情况,对 SF 胎儿及时地进行介入性产前诊断,以确定胎儿是否存在遗传异常。此外,关于孕有 SF 胎儿的孕妇妊娠结局和 SF 胎儿出生后生长水平情况尚无报道。因此,本研究对行产前诊断的短股骨胎儿相关孕妇的产前诊断结果和妊娠结局进行回顾性分析,并对产前诊断后继续妊娠的孕妇进行随访、对顺利出生的 SF 胎儿生长水平情况进行随访,旨在为短股骨胎儿的产前诊断和优生咨询提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 12 月至 2022 年 12 月期间因超声

诊断股骨发育 $\leq -2SD$,就诊于淮安市妇幼保健院产前诊断中心行介入性产前诊断的 35 例孕妇为研究对象。依据胎儿超声表现分为单纯 SF 胎儿组和 SF 合并其他超声异常胎儿组。纳入标准:①单胎妊娠;②母亲无慢性病、精神病史,无烟酒嗜好及放射物毒物接触史;③第一次产检时母亲无妊娠相关高血压疾病、妊娠期糖尿病、肝肾功能不全、自身免疫性疾病、紫绀型心脏病等。排除标准:①双胎、多胎妊娠;②产前诊断前出现严重的可影响胎儿生长发育的妊娠合并症(如子痫前期、肝内胆汁淤积症、血糖控制不佳的妊娠期糖尿病等);③宫内弓形虫病毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒感染。所有研究对象均知情同意自愿参与研究。

1.2 研究方法

1.2.1 股骨长度测量与短股骨判读标准

股骨两端骨化的干骺端清晰可见,测量骨化的干骺端之间的最长直线距离即为股骨长度^[8]。标尺均放置于股骨两端骨化的干骺端边缘,不包括远侧的骨骺,避免将三角形凸起毛刺伪影包括在内,使股骨边缘长度延伸并引起测量误差。对获得的胎儿股骨超声测量数值使用香港中文大学路晶教授团队开发的孕生通软件进行 Z 值计算,该计算方式参考的人群数据是基于中国胎儿的生长参数。本研究中孕 14 周~分娩前均对胎儿进行股骨长度测量,胎儿长骨小于相应孕周两个及以上标准差且一周后经过另一超声医生复查仍然小于相应孕周两个及以上标准差则定义为短长骨^[2]。

1.2.2 羊水穿刺

采用羊膜穿刺术抽吸羊水 40mL。将羊水以 1 500rpm 离心 10 分钟。用 PBS 缓冲液洗涤沉淀物,然后用 Thermo Fisher MagMAX™ DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit(A36570,Thermo Fisher)提取基因组 DNA。21 个短串联重复序列(short tandem repeats,STR)标记(用 FAM 标记:D2S441、D5S818、D19S433、FGA、D6S1043;用 NED 标记:TH01、D8S1179、D18S51、Penta D;用 HEX 标记:TPOX、D16S539、D12S391、D10S1248、D2S1338、Penta E;用 ROX 标记:AMEL、vWA、D7S820、D13S317、D1S1656、CSF1PO)用作质量控制,以检测胎儿样本中的母体 DNA 污染。

1.2.3 基因芯片

使用 Affymetrix CytoScan 750K 基因芯片对羊水进行染色体拷贝数分析。通过染色体分析软件 CHAS 2.0 软件对 CEL 文件中的芯片数据进行分析,以生成 CYCHP 文件。使用 CHAS 分析 CYCHP 文件中的拷贝数变异。

1.2.4 全外显子组测序

本研究采用 IDT probe 对人的特定目标区域 DNA 进行高效富集,然后在 Illumina NovaSeq 6000 仪器上进行测序。获得的测序序列经 BWA (Burrows-Wheeler Aligner)软件比对在人类基因组 GRCh37/hg19 参考序列上。通过 Picard 软件获取 BAM(binary sequence alignment map format)文件。分别采用 GATK4 (Genome Analysis Toolkit) Realigner Target Creator 软件和 Haplotype Caller 软件对序列进行校准、变异提取并生成 VCF (Variant Call Format) 文件。在千人基因组数据库 (1 000g)和人类外显子组整合数据库 (ExAC)中查询突变情况,用 MutationTaster(<http://www.mutationtaster.org/>)、SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) 和 Polyphen 进行突变位点有害性的预测。

1.2.5 致病性变异解读

拷贝数变异和单核苷酸变异(single nucleotide variants,SNVs)位点致病性的判读参考美国医学遗传学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)发表的致病性解读指南^[9-10]。

1.2.6 出生后生长水平随访及生长水平评价

由出生缺陷小组的工作人员采用电话进行随访,同时在江苏省妇幼保健信息系统进行新生儿体检信息查询。参考中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《7 岁以下儿童生长标准》(WS/T 423—2022 版)^[11],对随访的儿童参照相应性别和月龄按照儿童生长水平的百分位数评价方法进行评价,见表 1。

表 1 儿童生长水平的百分位数评价方法

Table 1 Methods for assessing percentile of children growth levels

百分位数法	年龄别体重	年龄别身长/身高
$\geq P_{97}$	上	上
$P_{75} \leq \sim < P_{97}$	中上	中上
$P_{25} \leq \sim < P_{75}$	中	中
$P_3 \leq \sim < P_{25}$	中下	中下
$< P_3$	下	下

1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8 对单纯 SF 和 SF 合并超声异常两组胎儿妊娠结局进行比较。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SF 胎儿一般临床资料

本研究共纳入 35 例短股骨且进行产前诊断的胎儿,其中单纯 SF 胎儿 21 例,母体年龄范围为 24~40 岁,平均年龄 31.48 岁,平均诊断孕周 26^{+4} 周;SF 胎儿合并超声异常 14 例,母体年龄范围为 27~37 岁,平均年龄 30.64 岁,平均孕周 25^{+4} 周。单纯 SF 组与 SF 合并其他超声异常组孕妇孕周、年龄差异无统计学意义(t 值分别为 0.84、0.48, $P > 0.05$)。

14 例 SF 合并超声异常胎儿中超声软指标异常 6 例,结构异常 8 例,后者包括心血管结构异常 4 例、足内翻 1 例、单侧骨骺钙化异常 1 例、颜面部异常 1 例、大脑发育异常 1 例。

2.2 SF 胎儿产前诊断结果

35 例 SF 胎儿中致病性染色体异常 2 例,诊断率

为 5.71%(2/35), Trio-WES 发现与表型相关的致病性单基因变异 5 例, 诊断率为 26.32%(5/19)。

21 例单纯 SF 胎儿相关孕妇共检出 1 例与表型相关的致病性 16p11.2 微缺失, 经遗传咨询后选择终止妊娠, 致病性染色体异常诊断率为 4.76%(1/21); 其余 20 例中有 12 例继续选择 Trio-WES 进行诊断, 有 4 例发现与临床表型相关的致病性变异, 包括 *EXT2* c.1945C>T(p.Arg649*) 变异 1 例、*FGFR3* c.1138G>A(p.Gly380Arg) 变异 2 例、*COL2A1* c.2059G>A(p.Gly687Ser) 变异 1 例, 按照 ACMG 指南均判读为致病性变异, Trio-WES 诊断率为 33.33%(4/12), 见表 2。

14 例 SF 合并超声异常胎儿家庭均选择 CMA 进行染色体数目和结构异常检测, 结果检出 18 三体 1 例, 染色体异常诊断率为 7.14%(1/14)。有 7 例选择 Trio-WES 进一步诊断, 1 例检出 *FGFR3* c.1138G>A(p.Gly380Arg) 新发变异, 诊断率为 14.29%(1/7),

见表 3。

表 2 单纯 SF 胎儿相关孕妇产前诊断结果和妊娠结局 (例)

Table 2 Prenatal diagnosis results and pregnancy outcomes of pregnant women with isolated SF fetuses (n)

指标	妊娠结局	例数
染色体异常		1
16p11.2(28,441,548-29,571,495)x1	终止妊娠	1
单基因变异		4
<i>FGFR3</i>	终止妊娠	2
<i>COL2A1</i>	终止妊娠	1
<i>EXT2</i>	终止妊娠	1
不明原因		16
	自愿引产	1
	不明原因妊娠丢失	2
	失访	2
	活产	11
共计		21

表 3 SF 合并其他超声异常胎儿相关孕妇产前诊断结果和妊娠结局

Table 3 Prenatal diagnosis results and pregnancy outcomes of pregnant women with fetuses having SF combined with other ultrasound abnormalities

指标	例数	染色体结果	Trio-WES 结果	妊娠结局
合并其他结构异常	9			
足内翻	1	未见异常	未见异常	活产
骨骺端钙化异常	1	未见异常	未见异常	活产
双侧肾盂分离	1	未见异常	未见异常	活产
面部形态异常	1	未见异常	未见异常	活产
右位主动脉弓, 左锁骨下动脉迷走	1	未见异常	/	活产
大脑皮层发育小于孕周	1	未见异常	<i>FGFR3</i>	终止妊娠
室间隔缺损	3			
	1	18 三体	/	终止妊娠
	1	未见异常	未见异常	子痫前期相关的妊娠丢失
	1	未见异常	/	子痫前期相关的妊娠丢失
合并软指标异常	5			
脉络丛囊肿	1	未见异常	/	活产
胆囊未显示	1	未见异常	/	活产
双侧脉络丛囊肿, 左心室强回声	1	未见异常	/	活产
双侧脑室增宽	1	未见异常	/	不明原因妊娠丢失
羊水少	1	未见异常	未见异常	子痫前期相关妊娠丢失

2.3 SF 胎儿结局

35 例 SF 胎儿相关孕妇失访 2 例,8 例选择引产(22.86%,8/35,包括遗传学原因 7 例和自愿 1 例)、妊娠丢失 6 例(17.14%,6/35)、活产 19 例(54.29%,19/35,包括早产 1 例、足月适于胎龄儿 18 例),见表 4。

21 例单纯 SF 相关孕妇中选择引产 6 例,包括 1 例致病性 16p11.2 微缺失、1 例自动放弃和 4 例致病性单基因变异。继续妊娠 15 例,其中 2 例失访、

2 例妊娠丢失(9.52%,2/21)、11 例活产(52.38%,11/21)包括 1 例早产和 10 例足月分娩,见表 4。

14 例 SF 胎儿合并超声异常相关孕妇中 2 例选择引产,包括 1 例 18 三体 and 1 例致病性单基因变异。继续妊娠 12 例,其中 4 例妊娠丢失(28.57%,4/14,3 例与迟发型子痫前期有关),其余 8 例为活产且均为足月分娩(57.14%,8/14),见表 4。

两组之间引产率、妊娠丢失率、活产率均未发现有统计学差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 SF 胎儿相关孕妇妊娠结局 [n(%)]

Table 4 Pregnancy outcomes of pregnant women with SF fetus [n(%)]

结局	合计	SF 组	SF 合并超声异常组	P
引产	22.86%(8/35)	28.57%(6/21)	14.29%(2/14)	0.431
妊娠丢失	17.14%(6/35)	9.52%(2/21)	28.57%(4/14)	0.191
活产	54.29%(19/35)	52.38%(11/21)	57.14%(8/14)	0.999

注:统计检验采用 Fisher 确切概率法。

2.4 SF 胎儿出生后身高水平随访

本研究 SF 成功分娩和顺利随访者共 19 例,均未见明显出生缺陷及神经系统发育性异常,身高水平处于中下等和下等水平的发生率为 57.89%(11/19)。单纯 SF 组中成功分娩和随访者共 11 例,年龄范围为 3~48 月龄,身高水平处于中下等和下等水平的发生率为 63.64%(7/11),其中身高处于下等水平的有 2 例(18.18%,2/11)。SF 合并超声异常组中成功分娩和随访者共 8 例,年龄范围为 6~12 月龄,身高处于中下等的有 4 例(50.00%,4/8)。两组之间身高处于中下等的发生率无统计学差异($P=0.657$)。

3 讨论

3.1 短股骨与染色体异常

短股骨的发生率为 0.5%~5%,其与遗传因素、种族、营养状况及超声医生的测量误差等密切相关^[12]。然而部分短股骨可能提示染色体异常和单基因疾病,因此给孕妇及其家属带来了巨大的心理压力,也给产前诊断带来了挑战。之前的研究报道在短股骨胎儿中使用染色体核型分析技术发现 13%~16% 的染色体异常,而对染色体未见异常的胎儿继续行基因芯片检测结果发现 6%~27% 的短股骨胎儿携带致病性拷贝数变异^[13-14]。本研究

35 例 SF 胎儿致病性染色体异常总诊断率为 5.71%(2/35),单纯 SF 组和 SF 合并超声异常组分别为 4.76%(1/21)和 7.14%(1/14)。其中 1 例 SF 合并超声异常为 18 三体,超声提示室间隔缺损等结构异常。另 1 例单纯 SF 胎儿在 16p11.2 区段存在 1.1Mb 片段的缺失。16p11.2 复发性微缺失区域(BP2-BP3)(chr16:28822635-29046499)为单倍剂量不足敏感区域(得分为 3),2013 年 Shaffer 团队报道该区域存在外显不全,外显率为 62.4%,该区域缺失与不同程度的发育迟、肥胖等非特异性临床表型相关^[15-17]。因此对于单纯短股骨胎儿要警惕是否与外显不全致病性拷贝数变异有关。

3.2 短股骨与单基因变异

除了染色体异常,基因变异也是导致短股骨的重要遗传因素,广东省妇幼最新发表的文献对 94 例短股骨胎儿进行 Trio-WES 测序,结果检测与表型相关致病性变异 38 例,诊断率达到 40.4%。单纯短股骨全外诊断率为 27.3%(6/22),短股骨合并超声异常诊断率为 44.4%(32/72),其中合并超声软指标异常诊断率为 32.5%,而合并其他骨骼异常的 Trio-WES 诊断率为 59.4%,该研究提示当产前超声扫描显示胎儿股骨低于 2 个或多个 SD,应检测其他长骨及形态以确定是否存在其他骨骼形态异常,若存在其他骨骼异常则提示存在骨骼系统疾病的可能性增

高^[12]。本研究中,短股骨 Trio-WES 总体诊断率为 26.32%(5/19),值得注意的是虽然两组差异无统计学意义,但是单纯 SF 组 Trio-WES 诊断率高于 SF 合并超声异常组。目前已经明确的与骨骼发育相关疾病的基因约 400 多个,其中 *FGFR3*、*COL1A1*、*COL1A2* 和 *COL2A1* 的致病变异是孤立性身材矮小常见原因^[18]。本研究中 *FGFR3* 和 *COL2A1* 基因变异导致的短股骨占比 67%(4/6),其中只有 1 例 *FGFR3* 基因变异胎儿表现为短股骨合并大脑皮质发育落后,其余 3 例均表现为单纯 SF,这个结果提示 *FGFR3* 和 *COL2A1* 基因胎儿超声表现多为单纯的短股骨,少数合并其他结构异常。这也解释了单纯 SF 组 Trio-WES 诊断率高于 SF 合并超声异常组的现象。

本研究中 *FGFR3* 变异均为 c.1138G>A 位点变异,该位点变异导致软骨发育不全。文献报道 *FGFR3* 基因变异导致的软骨发育不全产前临床表型多出现在孕中晚期,本研究超声发现 *FGFR3* 基因变异相关的软骨发育不全胎儿超声诊断时间在 28 周左右,这与文献一致^[19]。值得注意的是除了软骨发育不全,*FGFR3* c.742C>T(p.Arg248Cys) 变异还可导致致死性骨发育不全,临床表现包括胸廓狭小继发呼吸功能不全和肺发育不全最终致死。Zhou 等^[20]报告了 4 例 *FGFR3* c.742C>T(p.Arg248Cys) 变异导致的产前致死性骨发育不全胎儿,超声发现时间为 23~26 周,股骨长度小于相应孕周的第五个百分位数,这些结果提示致死性骨发育不全和软骨发育不全股骨都发生严重短小,但是致死性骨发育不全诊断孕周早于软骨发育不全。有研究对 9 例软骨发育不全和 10 例独立短长骨胎儿的长骨 Z 值进行比较发现软骨发育不良组股骨长度 SD 均值为 -5.04,高于独立性短长骨胎儿^[19],这些研究结果提示对孕中期和孕晚期发现的严重短股骨胎儿进行介入性产前诊断是非常必要的。

3.3 短股骨胎儿妊娠结局与出生后生长发育情况

本研究中我们还对短股骨胎儿进行了随访,对不良妊娠结局进行分析。其中妊娠丢失 6 例(17.14%,6/35),这个结果提示排除遗传学原因后 SF 胎儿仍有较高的妊娠丢失率。本研究 SF 合并超声异常组妊娠丢失率高于单纯 SF 组,SF 合并超声

异常组中有 3 例与迟发型子痫前期有关。王影等^[21]报道妊娠期高血压与胎儿生长受限密切相关,因此,这个结果提示产前出现胎儿短股骨或生长受限时需要密切关注孕妇产前相关临床表现,例如进行血压、尿蛋白等指标的密切监视。

出生后生长水平随访月龄 3~48 月龄,均未见明显出生缺陷及神经系统发育异常。身高水平处于下等和中下等(<P₂₅)的频率为 57.89%(11/19)。单纯 SF 组中身高小于 P₂₅的频率为 63.64%(7/11),合并超声异常组中身高小于 P₂₅的频率为 50%(4/8),差异无统计学意义,这些结果提示 SF 胎儿出生后身高水平位于中下等的频率较高。

综上所述,对于产前发现的短股骨胎儿需要首先排除遗传学因素,这将极大避免出生缺陷、促进健康中国的建设。通过对排除常见遗传学原因后出生的 SF 胎儿进行生长发育情况随访,本研究发现 SF 胎儿出生后身高水平位于中下等的频率较高,这些结果为短股骨胎儿的产前优生咨询提供了非常有价值的参考依据。

【参考文献】

- [1]中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组.胎儿生长受限专家共识(2019 版)[J].中华围产医学杂志,2019,22(6):361-380.
- [2]张倩雯,龚云辉,周容,等.胎儿短股骨诊治的临床进展[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(1):27-29,40.
- [3]Mohr-Sasson A,Toussia-Cohen S,Shapira M,et al.Long-term follow-up on fetuses with isolated sonographic finding of short long bones:a cohort study[J].Arch Gynecol Obstet,2020,301(2):459-463.
- [4]Saccone G,Berghella V,Maruotti G M,et al.Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study[J].Am J Obstet Gynecol,2017,216(5):525.e1-525.e12.
- [5]Borrell A,Grande M,Meler E,et al.Genomic microarray in fetuses with early growth restriction: a multicenter study[J].Fetal Diagn Ther,2017,42(3):174-180.
- [6]Zhu H,Lin S,Huang L,et al.Application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of fetal growth restriction[J].Prenat Diagn,2016,36(7):686-692.

- [7] Mustafa H J, Tessier K M, Reagan L A, et al. Fetal growth standards for Somali population [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(15): 2440-2453.
- [8] 陈佩文, 陈欣林. 国际妇产科超声协会 2022 年更新版《中孕期常规胎儿超声检查》临床指南解读 [J]. *中国产前诊断杂志: 电子版*, 2023, 15(2): 34-46.
- [9] Riggs E R, Andersen E F, Cherry A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. *Genet Med*, 2020, 22(2): 245-257.
- [10] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47(6): 668-688.
- [11] 国家卫生健康委. 关于发布推荐性卫生行业标准《7 岁以下儿童生长标准》的通告 [DB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7848/202211/8b94606198e8457dafb3f8355135f1a3.shtml>, 2022-09-19/2023-04-20.
- [12] Huang Y, Liu C, Ding H, et al. Exome sequencing in fetuses with short long bones detected by ultrasonography: a retrospective cohort study [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1032346.
- [13] Liu J, Huang L, He Z, et al. Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(11): e978.
- [14] Hu T, Tian T, Zhang Z, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in 2466 fetuses with ultrasonographic soft markers: a prospective cohort study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(5): 516.e1-516.e16.
- [15] Woodbury-Smith M, D'Abate L, Stavropoulos D J, et al. The phenotypic variability of 16p11.2 distal BP2-BP3 deletion in a transgenerational family and in neurodevelopmentally ascertained samples [J]. *J Med Genet*, 2023, 60(12): 1153-1160.
- [16] Yue F, Hao M, Jiang D, et al. Prenatal phenotypes and pregnancy outcomes of fetuses with 16p11.2 microdeletion/microduplication [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1): 494.
- [17] Li M, Liu L, Wu Y, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of an inherited microdeletion of chromosome 16p11.2 [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(7): 3000605221109400.
- [18] Mortier G R, Cohn D H, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(12): 2393-2419.
- [19] 任远, 游艳琴, 周红辉, 等. 妊娠晚期股骨短小胎儿 21 例临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(2): 86-92.
- [20] Zhou X, Chandler N, Deng L, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias using a targeted skeletal gene panel [J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(9): 692-699.
- [21] 王影, 樊阳阳, 胡盈, 等. 妊娠期高血压疾病伴发胎儿生长受限的研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(1): 104-108.

[专业责任编辑: 陈 倩]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 方 柳]