

产前诊断中胎儿超声软指标阳性的 临床处理与预后分析

顾蔚蓉[△] 李笑天 严英榴 张月萍 朱铭伟 张珏华 周毓青

(复旦大学附属妇产科医院产前诊断中心 上海 200011)

【摘要】目的 探讨产前诊断中对于胎儿超声软指标阳性的临床处理及其预后。**方法** 研究对象为2005年1月1日至2009年3月31日期间在本院多学科会诊的268例胎儿超声软指标阳性的孕妇,分析胎儿的转归及染色体检查情况。**结果** 268例孕妇中继续妊娠至分娩者205例(76.5%),引产34例(12.7%),失访29例(10.8%)。孤立软指标中,继续妊娠至分娩者中颈项软组织增厚、轻度肾盂扩张、肠管强回声及长骨短小者占前4位。轻度脑室扩张引产率最高(达17.2%)。胎儿染色体检查率22.0%,染色体异常率2.6%,1例为21三体,其余为染色体结构异常。**结论** 超声软指标阳性者除提示胎儿三体型风险外,染色体结构异常风险亦增加。孤立软指标阳性预后不良者少,产前诊断中需加强咨询指导,减少不必要的侵入性检查及引产。

【关键词】 染色体异常; 胎儿; 产前诊断; 超声软指标

【中图分类号】 R 714.53 **【文献标志码】** B

Prenatal diagnostics and outcome of ultrasonographic soft markers

GU Wei-rong[△], LI Xiao-tian, YAN Ying-liu, ZHANG Yue-ping,

ZHU Ming-wei, ZHANG Jue-hua, ZHOU Yu-qing

(Department of Prenatal Diagnosis Center, Obstetrics and Gynecology Hospital,

Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】Objective To review the clinical treatment and outcome of ultrasonographic soft markers in prenatal diagnostics. **Methods** This study recruited 268 pregnant women who underwent prenatal diagnostics in our hospital between Jun 2005 to Mar 2009. Fetuses were followed up postnatally. The outcome and chromosomal abnormalities of ultrasonographic soft markers were assessed. **Results** Of 268 cases consulted, 29 cases were missed (10.8%), 34 cases (12.7%) chose abortion, and 205 cases (76.5%) delivered. The top four most common delivered isolated markers were thickened nuchal fold, mild pyelectasis, echogenic bowel and rhizomelic limb shortening. Mild ventriculomegals had the highest aborted rate (17.2%). Six chromosomal structural abnormalities and one 21-trisome were detected in 59 fetuses who received chromosomal examination. **Conclusions** Ultrasonographic soft markers are risks to both fetal trisome and chromosomal structural abnormalities. Owing to extinction in most cases, consultant should be strengthened to avoid unnecessary invasive examination and abortion.

【Key words】 chromosomal abnormalities; fetus; prenatal diagnostics; ultrasonographic soft markers

染色体异常在新生儿中的发病率约为0.1%~0.2%,其中唐氏综合征发病率最高。超声筛查染色体异常有两种提示,即结构畸形和超声软指标阳性。有依据表明,具有高风险因素的孕妇,经过产前超声筛查未发现软指标异常,其胎儿患染色体异常的风险将大大减少,患21三体的风险下降60%~80%^[1-3]。软指标阳性提示胎儿染色体异常风险增

高,但是,超声软指标异常也经常出现在染色体核型正常的胎儿。因此,是否需要进一步进行侵入性检查、重新调整患病风险以及哪一个超声软指标更加有意义,目前仍然存在争议。本文回顾我院2005年1月~2009年3月多学科会诊中超声软指标阳性者的转归,探讨产前诊断中对于超声软指标阳性的临床分析与处理。

[△]Corresponding author E-mail: guweirong@yahoo.com.cn

资料和方法

临床资料 本文回顾 2005 年 1 月 1 日~2009 年 3 月 31 日间我院产前诊断中心多科会诊中超声软指标阳性者,分析其处理及预后。我院从 2004 年起成立了产前诊断中心,建立了中孕期血清学筛查(14~20 周)结合超声筛查(20~24 周)的产前筛查模式,以及多科会诊的产前诊断模式^[4]。2005 年 1 月 1 日~2009 年 3 月 31 日间我院多科会诊患者共 1 237 例,其中母亲因素 47 例(3.8%)胎儿因素 1 190 例(96.2%)。胎儿因素中无结构异常而仅为超声软指标阳性者 268 例(表 1),占胎儿因素的 22.5%。

表 1 多科会诊中超声软指标阳性者的临床资料

Tab 1 Clinical characters of patients with abnormal ultrasonographic soft markers

Characters	Case	Percentage (%)
Age (y)		
<35	245	91.4
≥35	23	8.6
Gestational week		
<24	133	49.6
≥24	136	50.7
≥28	92	34.3
Antenatal examination in our hospital	136	50.7
Serum screening	99	36.9
Abnormal	9 ⁽¹⁾	3.4
Normal	90	33.6
Antenatal examination in other hospitals	132	49.3
Serum screening	7	2.6
Abnormal	5 ⁽²⁾	1.9
Normal	2	0.7

⁽¹⁾ Five at high risk of trisomy-21, one at high risk of trisomy-18 and three at high risk of NTD; ⁽²⁾ All at high risk of trisomy-21.

超声软指标阳性的诊断标准^[5]

轻度脑室扩张 10 cm<中孕期胎儿脑室直径<15 mm。

轻度肾盂扩张 孕 20~30 周,肾盂前后径>5 mm;孕 30~40 周,7 mm<肾盂前后径<10 mm,不伴有肾盏扩张。

肠管强回声 肠管(尤其是小肠)回声增强,强度与临近的骨回声相似。

长骨短小 股骨或肱骨长度小于-2 SD^[6]。

心室强光点 心室内孤立的、强度类似于骨回声的点状回声,不伴声影。

脉络膜囊肿 一侧脉络膜内圆形或椭圆形的囊性结构呈无回声区,可以单发或多发。

颈项软组织增厚 胎儿颈后部皮肤厚度>6 mm。

产前诊断中对超声软指标阳性者的处理方法

以“多科会诊”的产前诊断模式,由产科、新生儿科、小儿外科、超声科、遗传科、病理科以及生化实验室等专家共同会讨论,具体处理方法包括:(1)调整染色体异常风险值后决定是否需行羊水穿刺染色体检查;(2)根据各个软指标阳性决定其他进一步检查;(3)染色体检查正常者给予制定孕期随访计划,并告知产后新生儿随访流程。

随访 由产前诊断中心专人负责,对所有超声软指标阳性者随访其妊娠结局,新生儿至少随访至出生后 6 个月。

统计学方法 通过 SPSS 13.0 软件来进行数据分析。应用 χ^2 检验比较不同组别之间的差异。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

268 例患者中,共有 332 个超声软指标阳性。孤立软指标阳性(单个软指标阳性)者 217 例,多个软指标阳性(2 个及以上软指标阳性)者 51 例。胎儿轻度脑室扩张、轻度肾盂扩张是其中最为常见的软指标阳性。

超声软指标阳性者的转归和随访 268 例超声软指标阳性者中,继续妊娠至分娩者 205 例(76.5%),引产 34 例(12.7%),失访 29 例(10.8%),孤立软指标组与多个软指标组转归差异无统计学意义($\chi^2=2.726 2, P>0.05$,表 2)。新生儿随访有异常者 17 例,均经儿科超声检查证实。其中轻度肾盂扩张持续存在 8 例,进一步进展需继续随访 3 例,因尿道狭窄行手术 1 例;新生儿肠梗阻行肠管扩张手术 1 例;新生儿脑室扩张、坏死性小肠结肠炎死亡 1 例,持续轻度脑室扩张继续随访 2 例;脉络膜囊肿持续存在 1 例,继续随访中。有明确引产指征者 9 例,其余 25 例均为患者及家属自行要求引产(表 3)。

表 2 超声软指标阳性者的转归

Tab 2 The outcome of patients with abnormal ultrasonographic soft markers [n(%)]

Soft marker	Case	Missed	Aborted	Delivered
Isolated marker	217	24(11.1)	24(11.1)	169(77.8)
Mild ventriculomegal	99	16(16.2)	17(17.2)	66(66.6)
Mild pyelectasis	62	3(4.8)	0(0)	59(95.2)
Echogenic intracardiac focus	15	2(13.3)	2(13.3)	11(73.4)
Echogenic bowel	12	1(8.3)	1(8.3)	10(83.4)
Choroid plexus cyst	12	1(8.3)	2(16.7)	9(75.0)
Rhizomelic limb shortening	12	1(8.3)	1(8.3)	10(83.4)
Thickened nuchal fold	5	0(0)	0(0)	5(100.0)
Multiple marker	51	5(9.8)	10(19.6)	36(70.6)
Total count	268	29(10.8)	34(12.7)	205(76.5)

表3 34例超声软指标阳性胎儿引产原因
Tab 3 The causes of abortion in 34 patients

Cause	Case
Definite indication	9
Mild ventriculomegal (one fetal chromosome karyotype was balance shift, the other fetus died in uterus)	2
Mild ventriculomegal, thickened nuchal fold (chromosome karyotype 46XX, del (18)(p11))	1
Mild ventriculomegal, rhizomelic limb shortening, abdominal circumference < -2 SD, absent end diastolic flow in the umbilical artery	1
Echogenic intracardiac focus (chromosome karyotype 47XY, +21)	1
Echogenic intracardiac focus (dead fetus in uterus)	1
Echogenic bowel, all diameter < -2 SD, absent end diastolic flow in the umbilical artery	1
Echogenic bowel, oligohydramnios	1
Echogenic bowel, rhizomelic limb shortening, thickened nuchal fold, increased resistance of umbilical artery, polyhydramnio, cardiac enlargement	1
Indefinite indication	25
Mild ventriculomegal	15
Mild ventriculomegal, rhizomelic limb shortening	2
Mild ventriculomegal, echogenic intracardiac focus	1
Mild ventriculomegal, choroid plexus cyst	1
Mild ventriculomegal, fetal diameter < -2 SD	1
Rhizomelic limb shortening	1
Choroid plexus cyst	2
Choroid plexus cyst, rhizomelic limb shortening	1
Rhizomelic limb shortening, echogenic bowel	1
Total count	34

超声软指标阳性者的染色体检查情况 268例患者中行羊水穿刺染色体检查共59例(22.0%),染色体异常者7例(2.6%),其染色体核型及其软指标等情况见表4。

表4 7例染色体异常者的核型、超声软指标以及转归等情况

Tab 4 Soft markers and outcomes of six abnormal chromosome karyotypes

Chromosome karyotypes	Soft marker	Others	Outcome
1 47XY, +21	Echogenic intracardiac focus	High risk at trisomy-21 in serum screening	Aborted
2 Balance shift	Mild ventriculomegal		Aborted
3 46XX, del (18)(p11)	Thickened nuchal fold, mild ventriculomegal		Aborted
4 46XX, t (5;14)(q11;q23)	Rhizomelic limb shortening	All diameters < -2 SD	Delivered
5 46, N, 1qh+	Rhizomelic limb shortening	All diameters < -2 SD	Delivered
6 46XX, 9ph	Echogenic bowel, echogenic intracardiac focus, choroid plexus cyst		Delivered
7 46XY, 9qh+	Choroid plexus cyst, echogenic bowel		Delivered

讨 论

随着产前筛查以及产前诊断工作的开展及不断完善,产前多学科会诊以其固定形式、定期举行,各科专家综合评议,给予合理医学建议,完成产前咨询与指导,制订治疗及随访方案,联合随访胎儿或新生儿疾病转归的这一模式,简化了胎儿可能存在先天异常时孕妇及家属需要多科多次分别就诊、咨询的过程,缩短了产前诊断所需时间,同时也有利于提高专业人员团队的整体知识水平^[4]。

超声软指标阳性与胎儿染色体异常有关,可用于非整倍体筛查。其不同于结构异常,也可出现于相当比例的正常胎儿中。由于大部分18三体、13三体超声检查发现有结构异常,故超声软指标的临

床价值更在于筛查21三体。但是,目前应用超声软指标筛查21三体存在某些问题。首先,超声软指标筛查最初是用于高危人群(>35岁)的中孕期筛查,以期得到更准确的信息是否需行侵入性的检查。目前沿用的21三体似然比(likelihood ratio, LR)或评分系统是针对中孕期(孕14~20周)高危人群的。其次,超声软指标筛查尚缺乏标准化的方法。关于哪一个超声软指标更有意义以及如何重新调整患病风险,目前仍然存在争议。如Nyberg^[7]报道孤立指标的21三体LR:颈项软组织增厚为11,肠管回声增强为6.7,肱骨短小为5.1,心室强光点为1.8,股骨短小为1.5,肾盂扩张为1.5,如多个指标则LR为16^[3]。Bromley^[8]研究与之相似,并认为NT及肱骨短小是侵入性诊断的最充分依据^[4]。但是Benacerraf等^[2]采用的评分系统中颈项软组织增厚

评2分,肠管强回声、肾盂扩张、长骨短小以及心室强光点仅评1分, ≥ 2 分视为阳性。

根据我们多科会诊的随访结果,孤立的软指标中颈项软组织增厚、轻度肾盂扩张、肠管强回声及长骨短小者转归较好,继续妊娠至分娩者其比例占前4位。孤立的颈项软组织增厚病例数最少,其原因在于产科临床医生对于中孕期颈项软组织增厚是Down综合征最有预测价值的孤立标记已有共识,多直接建议患者行羊水穿刺染色体检查而未参加多科会诊。

值得注意的是,大多数轻度肾盂扩张在孕期随访或出生后可消退,但有将近 $1/4 \sim 1/3$ 的轻度肾盂扩张随妊娠进展而增宽^[9]。我们的资料中随访有12例异常(19.4%,12/62例),包括11例持续的轻度肾盂扩张或进一步增宽,1例因尿道狭窄行手术。因此在妊娠晚期超声随访十分必要,如轻度肾盂扩张持续存在或增宽,则需出生后进一步详细检查和治疗。此外,孤立的肠管强回声中有1例合并胎儿宫内生长受限(FGR)、严重的宫内缺氧(脐动脉舒张末期血流缺如),另1例新生儿出生后因肠梗阻行手术。因此,孕期发现胎儿肠管强回声除考虑染色体异常可能外,尚需排除其他异常,如宫内感染(如巨细胞病毒感染)、出血、纤维囊泡症、小肠闭锁、胎粪性的肠梗阻及地中海贫血等^[10-11]。对于这部分患者需进行TORCH检查,同时需要定期行胎儿生长测量以排除FGR。通常认为肱骨短小比股骨短小更具预测性,单纯肱骨短小意义大于肱骨、股骨均短小,后者可能本身为FGR^[8,12]。我们的资料中并无单纯肱骨短小的病例,推测是其预后好的原因。

轻度脑室扩张及心室强光点、脉络膜囊肿引产率高于孤立软指标的平均水平。随访发现,轻度脑室扩张继续妊娠至分娩者中仅2例出生后随访有持续的脑室扩张,1例因合并坏死性小肠结肠炎死亡,消退率达97.0%(96/99)。一般孤立的脑室轻度扩张预后较脑室扩张 >15 mm者好,其本身并不影响出生后的生活,如何决定继续妊娠或引产取决于其它器官有无异常^[13]。但是我们发现,34例引产者中有21例为孤立的轻度脑室扩张或合并存在其他软指标阳性,这些患者并无明确的引产终止妊娠指征。分析其原因,主要是由于患者及家属对轻度脑室扩张有恐惧心理,认为轻度脑室扩张等同于脑积水,担心将来会影响孩子的智力发育;另一方面,轻度脑室扩张除由染色体异常引起外,胎儿神经系统畸形是其最常见的原因,如脑发育不良或退化、血管异常或脑室系统梗阻,而这些神经系统畸形目前在宫内很难得以诊断^[1]。同样,经多科会诊后仍有2

例孤立的脉络膜囊肿病例引产,而孤立的脉络膜囊肿一般并不增加21三体风险,如合并存在其他软指标阳性,则染色体异常尤其18三体风险增加^[14]。因此,今后我们在多科会诊过程中对于胎儿轻度脑室扩张或脉络膜囊肿者需加大宣教力度,详细解释并分析预后,以减少不必要的引产。

胎儿心室强光点者中2例引产,其中1例因孕中期随访发生胎死宫内,另1例行羊水穿刺染色体检查为21三体,该例患者孕中期血清学筛查为21三体高危。一般认为妊娠中晚期检出的胎儿心室内强光点多数为一过性的超声图像表现,或可认为是正常变异,大部分随着孕周的增加而缩小,回声强度也逐渐减弱^[7]。在亚洲人群中的发生率显著高于其他人种,其提示胎儿染色体异常的风险值低^[15]。因此对于胎儿心室强光点如无其他超声异常发现,我们不建议行胎儿染色体检查。但如合并有多个软指标阳性,或血清学筛查阳性,则建议行羊水穿刺染色体检查。

我们的资料中羊水穿刺染色体检查阳性率为2.6%,但7例染色体异常者中仅1例为21三体,其余为染色体结构异常,如缺失、易位等。因此,我们认为,超声软指标阳性在提示胎儿染色体数目异常如三体型的同时,可能更多地提示胎儿存在染色体结构异常的风险,羊水穿刺染色体检查是明确诊断的必要手段。

超声软指标阳性是产前诊断中不可忽视的一部分,但不应过分夸大其临床价值。软指标阳性预后不良者仅占少数,但是由于患者及家属对其预后认识不足、过于恐惧,造成一些不必要的引产。针对未经选择的人群进行大规模的前瞻性研究证实超声软指标的临床价值,并结合其他筛查项目综合判断,从而规范对于超声软指标阳性者的产前诊断处理、减少不必要的侵入性检查、必要时行染色体检查以排除染色体数目或结构异常,这是我们产前诊断工作的努力方向。

参 考 文 献

- [1] Vintrileos AM, Uzman ER, Smulian JC, et al. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(5): 1 226 - 1 229.
- [2] Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome[J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(6): 386 - 394.
- [3] Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(6): 535 - 544.