

# 孕 11 至 13<sup>+6</sup> 周超声扫

**Kypros H. Nicolaides**

翻译：梁德杨 刘子建

# 孕 11 至 13<sup>+6</sup>周超声扫描

英国伦敦胎儿医学基金会  
Fetal Medicine Foundation, London  
2004 年

献给

*Herodotos 与 Despina*

# 目录

---

## 译者序

## 简介

1.	早期妊娠染色体异常的诊断.....	1
	<i>Rosalinde Snijders, Victoria Heath, Kypros Nicolaides</i>	
	染色体异常的诊断.....	1
	染色体异常的筛查.....	4
	染色体异常的病者特异风险.....	6
	颈项透明层厚度.....	13
	妇女对早孕期及中孕期筛查的态度.....	28
2.	染色体异常的超声特征.....	31
	<i>Victoria Heath, Kypros Nicolaides</i>	
	早孕期超声检查.....	31
	中孕期超声检查.....	41
3.	颈项透明层增厚而核型正常的胎儿.....	51
	<i>Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides</i>	
	颈项透明层增厚胎儿的临床结局.....	51
	与颈项透明层增厚相关的胎儿畸形.....	53
	胎儿颈项透明层增厚的病理生理学.....	56
	颈项透明层增厚的妊娠处理.....	65
4.	多胎妊娠.....	71
	<i>Neil Sebire, Kypros Nicolaides</i>	
	流行率及流行病学.....	71
	单 / 多卵性及绒毛膜性的判断.....	72
	绒毛膜性与妊娠并发症.....	74
	多胎妊娠的染色体异常.....	78
5.	英汉医学名词对照表.....	85



## 译者序

21 世纪初，胎儿医学界发展了一套新的唐氏综合征筛查法，就是结合早孕期胎儿颈项透明层的超声检查，及母体血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 化验的综合筛查法。这方法不单把唐氏综合征的检出率提升至 90%，更可让孕妇早于 13 周前知道结果。中文大学于 2003 年 6 月首次在香港引进这方法，并且以一站式方式推行。经过一年的实行，发现这筛查法在华人中同样准确和有效，亦发现华人孕妇的游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 血清水平与西方有轻微差异，成为日后调整筛查准确度的依据。我们希望能将早孕期综合筛查法推广至中国其它地方，使更多人受惠，减少入侵性测试所带来的风险。

诚蒙英国著名教授及胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)主席 Kypros Nicolaides 的信任，授权我们把他的著作「11-14 周超声检查」翻译为中文，令早孕期综合筛查法及超声检查法得以分享给中国各地的产科及胎儿医学医师。我们亦感谢黄凯茵小姐的协助，使翻译得以在短短两个月内完成。我们将秉承胎儿医学基金会一贯的宗旨，以非牟利的方式将这书推广。

由于我们并非翻译专家，故译文有不尽善尽美之处，敬请读者见谅。我们亦欢迎读者提供意见，使本书再版时得以改善。

梁德杨医生      刘子建教授

香港中文大学妇产科学系胎儿医学组

2004 年 9 月



## 简介

1866年，Langdon Down发现21三体症（trisomy 21）病者有一些共同特征：皮肤缺乏弹性及过厚、面扁而鼻细。到了1990年代，研究发现21三体症病者皮肤过厚的这种特征，会在胎儿期第3个月表现为颈项透明层（nuchal translucency, NT）增厚，且可藉超声观察得到。把孕11-13<sup>+6</sup>周超声扫描量得的胎儿NT厚度与孕妇年龄合并，便成为了有效的21三体症筛查方法。若把筛查的假阳性定于5%，即为5%的孕妇进行入侵性测试，便可以检出75%的三体妊娠。若再加入11-13<sup>+6</sup>周的母血游离β绒毛膜促性腺激素（β human chorionic gonadotropin, β-hCG）及妊娠性血浆蛋白-A（pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A）测定，染色体异常的检出率更可达85-90%。此外，在2001年医学界再发现患有21三体症的胎儿中，有65-70%于11-13<sup>+6</sup>周扫描中未能观察到鼻骨。初步结果显示，这项发现能令早孕期超声及母血生化测定综合筛查的检出率增加至超过95%。

胎儿NT厚度除了可用于评估21三体症的风险外，亦可协助识别其它染色体异常，多种结构畸形和遗传病。11-13<sup>+6</sup>周扫描的其它益处，还包括确定胎儿存活、准确计算孕期、及检出多胎妊娠等。

与引入任何新技术作临床常规一样，为妇女进行11-13<sup>+6</sup>周扫描的医师，都必须接受足够的训练，而且扫描结果必须经过严格的检查。胎儿医学基金会推行了一套证书训练课程，以建立国际性的高扫描水准。声像图师若能做出高水平的扫描，并对超声病征及其处理展示良好的认识，便能获颁发11-14周超声扫描证书。





# 1

## 早期妊娠染色体异常的诊断

1866 年，Langdon Down 发现 21 三体症病者的皮肤缺乏弹性及过厚，鼻细而且面部扁平，其后此病症亦以他命名。今天，借助不断进步的超声技术，我们已能够在 3 个月大的胎儿观察到这些特征了。

21 三体症胎儿中，约 75% 的胎儿的颈项透明层（nuchal translucency, NT）会出现增厚，而 65-70% 的胎儿的鼻骨则无法观察得到（图 1 及图 2）。

### 染色体异常的诊断

#### 入侵性诊断

##### *羊膜腔穿刺*

目前只有一项随机对照研究检查了羊膜腔穿刺的流产风险。在这项研究中，共 4,606 名低风险健康妇女（年龄介乎 25-34 岁）在孕 14-20 周被随机分配接受羊膜腔穿刺或超声检查（Tabor et al 1986）。接受羊膜腔穿刺之孕妇的胎儿流失率较后者高出 1%。研究又指出，羊膜腔穿刺与新生儿呼吸窘迫综合征及肺炎的风险增加有关。随机研究亦证明早期羊膜腔穿刺（10-14 周），相比绒毛取样或中期羊膜腔穿刺，胎儿流失率高出 2%、马蹄内翻足发病率亦高出 1.6%。

##### *绒毛取样*

随机研究证明，在孕 11-14 周进行经腹绒毛取样，胎儿流失率与在中期妊娠进行羊膜腔穿刺相同。致于经阴道绒毛取样的胎儿流失率

是否较高，目前尚有争议。在一些富有超声引导入侵技术经验的中心，其羊膜腔穿刺与绒毛取样（不论途径）的风险很可能是相同的。



图 1：胎儿颈后出现皮下积水（感谢 University of Amsterdam Dr Eva Pajkrt 提供图片。）



图 2：21 三体胎在 12 周之声像图，显示 NT 增厚及缺乏鼻骨。

可是，在 10 周前进行绒毛取样，与胎儿患有横向截肢缺陷（transverse limb reduction）、下颌过小及舌头过小是相关的。因此，绒毛取样必须在 11 周后方可进行，且须由受过适当训练的人员负责。

### 入侵性诊断

- 胎儿染色体异常的诊断，需要使用入侵性测试进行。
- 在早期妊娠进行绒毛取样的流产风险，与在中期妊娠进行羊膜腔穿刺相同。
- 羊膜腔穿刺不应在 15 周前进行。
- 绒毛取样不应在 11 周前进行。
- 入侵性测试必须由受过适当训练及有经验的人员进行。

## 非入侵性诊断

### 孕妇血液内的胎儿细胞

在过去 30 年间，大量的研究致力于透过分离及检验孕妇血液内的胎儿细胞，发展一种非入侵性产前诊断方法。在孕妇的血液中，每  $10^3$ - $10^7$  个核细胞只有一个是胎儿细胞。透过磁性活化细胞分类法（magnetic activated cell sorting, MACS）及荧光活化细胞分类法（fluorescence activated cell sorting, FACS）等技术，将磁性标记或荧光抗体贴于胎儿细胞表面的特异标记上，胎儿细胞的比率可浓缩至 1/10-100。纵使如此，这比率仍不足以用作传统细胞遗传学分析（cytogenetic analysis）。然而，透过利用染色体特异DNA探针及荧光原位杂交法（fluorescent in situ hybridization, FISH），我们仍可观察母血样本中的胎儿细胞有否出现三讯号核（three-signal nuclei），从而发现可疑的三体症。

鉴于技术的限制，母血胎儿细胞的检验可能适合作产前染色体异常风险评估，还未能作为非入侵性产前诊断。然而，这种技术的敏感度与血清筛查相若，但所费的人力多，技术也繁复，浓缩胎儿细胞的技术仍有待改进，加上如何发展为自动化系统以便同步分析大量样本等问题还待解决。相比起来，血清筛查用于大规模人群筛查则优胜很多了。

## 孕妇血浆中的游离胎儿 DNA

近期的研究重点已转移到孕妇血浆中的游离胎儿 DNA (cell-free fetal DNA)，以及利用实时定量 PCR 在男胎妊娠中量化母血中胎儿 DNA。有关 21 三体妊娠中游离胎儿 DNA 的含量，目前仍有相矛盾的证据：一些研究报导其含量升高，而另一些则指与染色体正常妊娠无异。游离胎儿 DNA 能否成为 21 三体症筛查的另一个母体血清标记，尚有待观察。

### 非入侵性诊断

- 检验孕妇血中的胎儿细胞，可能较适用作产前染色体异常风险评估，还未能作为非入侵性产前诊断。
- 有关 21 三体妊娠中游离胎儿 DNA 的含量，目前仍有相矛盾的证据。

## 染色体异常的筛查

在 21 三体症的产前筛查中，「筛查阳性比率」(screen positive rate) 与「入侵性测试率」(invasive testing rate) 两词在临床应用上是相通的，因为大部分筛查测试呈阳性的妇女都会接受入侵式测试。「筛查阳性比率」亦与「假阳性率」(false positive rate)相通，因为这些妇女中，绝大部分的胎儿都是正常的。

### 以孕妇年龄作筛查

21 三体症的首个筛查在 1970 年代首度推行，开始时是建基于 21 三体症与高龄孕妇的相关性上。由于羊膜腔穿刺有一定的流产风险，再加上财政开支的考虑，并非所有孕妇均获得产前诊断的机会。因此，羊膜腔穿刺最初只为年过 40 岁的妇女提供。当羊膜腔穿刺渐渐变得普遍及较「安全」时，「高危」孕妇便重新介定义年过 35 岁的妇女。在当时，这个「高危」组别占有所有孕妇的 5%。

于是在过去的 30 年，渐渐形成了两项刻板的规条。其一是把「高危」的界线定为「35 岁或以上」或其等同的风险值，这于拥有私

家医疗制度的国家尤甚。但由于孕妇年龄在大多数已发展国家经已上升，这项规条令筛查阳性比率提升至 15%以上。其二是把「筛查阳性比率」或「入侵性测试率」设定为 5%，这于拥有国家医疗制度的地方尤甚。由于那些地方 38 岁或以上的孕妇约占总妊娠的 5%，故入侵性测试的临界年龄便由 35 岁上调至 38 岁。这类别孕妇中的 21 三体妊娠占总 21 三体妊娠的 30%。

### 中孕期血清生化筛查

1980 年代后期推出了一种新的筛查方法，不单考虑了孕妇年龄，还加入了孕妇血液中多种胎儿及胎盘生化物质在计算内。在孕 16 周，21 三体妊娠的母血清甲胎蛋白 ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)、游离雌三醇 (unconjugated estriol, uE3)、总及游离 $\beta$ 绒毛膜促性腺激素 (total and free- human chorionic gonadotropin, hCG) 及抑制素 A (inhibin-A) 的含量，与正常妊娠有足够差异。若将部分或全部数据结合，可以用作筛选「高危」组别。这项筛查方法较只计算孕妇年龄更有效，在筛查阳性比率为 5%时，能够识别出 50-70%的 21 三体症胎。

### 早孕期超声扫描及血清生化综合筛查

到了 1990 年代，医学界首度引进了 11-13<sup>+6</sup>周胎儿 NT 厚度配合孕妇年龄的筛查方法。现已证明，在筛查阳性比率设定为 5%时，这方法能够识别约 75%的 21 三体胎。

随后还加入了母血清游离 $\beta$ -hCG 及妊娠性血浆蛋白-A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 生化测定，合并三方面的数据能识别 85-90%的 21 三体胎。此外，新的生物化学测试方法的发展，使化验结果可在抽取血液样本后 30 分钟内得出，令一站式风险评估诊所 (one-stop clinics for assessment of risk, OSCAR) 变得可行 (图 3)。

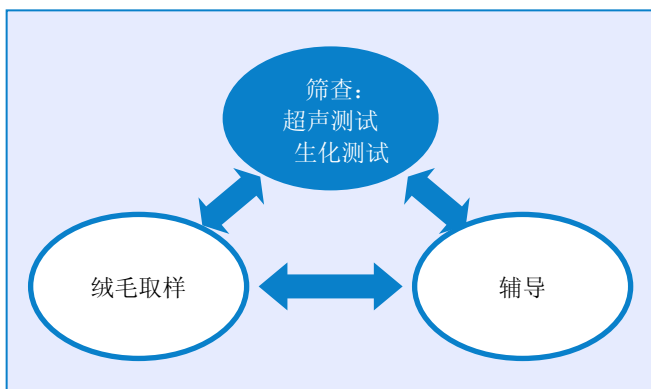


图 3：染色体异常的风险评估，可结合孕妇年龄、11-13<sup>6</sup>周超声之胎儿NT厚度及鼻骨，及孕妇血清中游离 $\beta$ -hCG及PAPP-A水平等数据计算。这项综合筛查可以一站式的形式进行(one-stop clinics for assessment of risk, OSCAR)。经过辅导后，孕妇可决定是否进行绒毛取样来作染色体核型分析。而绒毛取样亦可在与OSCAR同一次的探访中进行。

此外，在 2001 年医学界发现 60-70% 的 21 三体胎的鼻骨（nasal bone, NB）无法在 11-13<sup>+6</sup>周的超声扫描中观察到。初步结果显示，这项发现能够令早孕期超声扫描及血清生化综合筛查的检出率增至超过 95%（表 1）。

## 染色体异常的病者特异风险

每个孕妇都有怀染色体异常胎儿的风险。计算个人风险或病者特异风险（patient-specific risk）的方法，是把其背景或前设风险（a priori risk）乘以一些标记的似然比（likelihood ratio）。前设风险取决于孕妇年龄及孕周，而标记的似然比则取决于测试该标记所得的测量值：若在染色体异常胎儿中有 X%胎儿合乎某测量值，而在正常胎儿中有 Y%合乎该测量值，则似然比是 X 除以 Y。

表 1：在假阳性率为 5% 时，以不同方法筛查 21 三体症的检出率的比较。在产前筛查中，筛查阳性比率与入侵性测试率相通，因为大部分筛查测试呈阳性的妇女都会接受入侵性测试。筛查阳性比率亦与假阳性率相通，因为这些胎儿中绝大部分都是正常的。

筛查方法	检出率 (%)
MA	30
MA 加 15-18 周母亲血清生化测试	50-70
MA 加 11-13 <sup>+6</sup> 周胎儿 NT	70-80
MA 加 11-13 <sup>+6</sup> 周胎儿 NT 及母亲血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A	85-90
MA 加 11-13 <sup>+6</sup> 周胎儿 NT 及胎儿 NB	90
MA 加 11-13 <sup>+6</sup> 周胎儿 NT 及 NB 及母亲血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A	95

(MA: 孕妇年龄; NT: 颈项透明层; NB: 鼻骨; hCG: 绒毛膜促性腺激素; PAPP-A: 妊娠性血浆蛋白-A)

每次进行测试后，都可将前设风险乘以该测试的似然比，而所得的数值则会成为下一项测试的前设风险值，如此类推 (Snijders 与 Nicolaides 1996)。这个序贯 (sequential) 筛查步骤，前设是不同测试间互相独立。否则，便需使用一些牵涉到多变量统计的方法计算合并似然比。透过推行 OSCAR，序贯筛查的所有步骤都能够在约孕 12 周时，在同一次诊所探访中进行，以决定病者特异风险。

### 序贯筛查

- 每个妇女都有怀有染色体异常胎儿的风险。
- 背景或前设风险视乎孕妇年龄及孕周而定。
- 个人的病者特异风险的计算，是将前设风险乘以一些标记的似然比而得出的；似然比取决于怀孕期间进行的筛查测试结果。
- 每次进行测试后，将前设风险乘以该测试的似然比，可计算新的风险值作为下一项测试的前设风险。



## 孕妇年龄及孕周

多种染色体异常的风险都会随孕妇年龄上升（图 4）。此外，由于染色体异常胎儿的宫内死亡率较正常胎儿高，因此风险会随着孕周下降（图 5）。

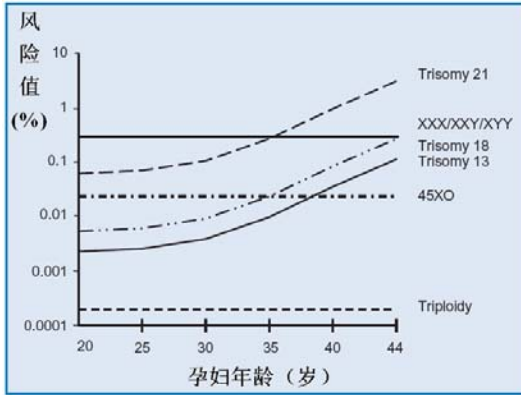


图 4：多种染色体异常的风险与孕妇年龄的关系

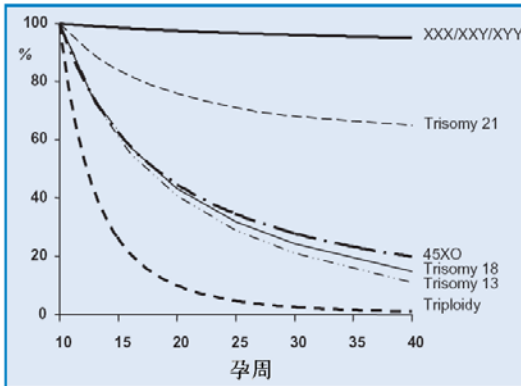


图 5：孕周与多种染色体异常的风险值的关系。每条线均代表相对孕 10 周时的风险值

过往，21 三体症的孕妇年龄特异风险值（maternal age -specific risk）的估计，都是基于一些出生统计调查而得出（Hecht 与 Hook 1994），那时产前诊断还未引进在临床应用。及至近 15 年，由于在不同妊娠阶段引进了不同型式的筛查，在计算预设风险值时，有必要确立对孕妇年龄及孕周的特异风险值（maternal age and gestational age-specific risk）（Snijders 等 1995, 1999）。透过比较 21 三体的出生率、中孕期羊膜腔穿刺及早孕期绒毛取样的检出率，可以推算出不同孕妇年龄及孕周的特异风险值，亦可推算出，在 12 周至 40 周间的 21 三体胎的宫内自然死亡率约为 30%，而在 16 周至 40 周间则约为 20%。

类似的方法，亦可用于估算其它染色体异常的风险上。13 三体症和 18 三体症的风险随孕妇年龄上升、随孕周下降；他们在 12 周至 40 周的宫内自然死亡率均约 80%（表 2）。特纳氏综合征（Turner syndrome）通常是由于父亲 X 染色体的丧失所引致，因此 45,X 胚胎的受孕率亦有别于其它三体症，与孕妇年龄无关。它的发生率于 12 周时为 1/1500、20 周时为 1/3000、40 周时则为 1/4000。孕妇年龄对其它性染色体异常（47,XXX, 47,XXY 及 47,XYY）没有显著影响，宫内死亡率并不较染色体正常的胎儿高，故总发生率（约为 1/500）不会随孕周下降。多倍体（polypoidy）影响约 2%的胚胎，但由于死亡率甚高，在出生婴儿中非常罕见。其发生率在 12 及 20 周分别约为 1/2000 及 1/250 000。

### 孕妇年龄及孕周与怀有染色体异常胎的风险的关系

- 三体症的风险随孕妇年龄上升。
- 特纳氏综合征与多倍体的风险不受孕妇年龄影响。
- 妊娠期越早，染色体异常的风险越大。
- 21 三体症在 12 周（在进行 NT 厚度筛查时）至 40 周间的胎儿死亡率约为 30%，而在 16 周（在进行中孕期母体血清生化测试时）至 40 周间则约为 20%。
- 18 三体、13 三体及特纳氏综合征在 12 周至 40 周间的胎儿死亡率约为 80%。

表2：在21三体、18三体及13三体症中，与孕妇年龄及孕周相关的估计风险值（1表中数目）。

孕妇年龄 (岁)	21三体 孕周				18三体 孕周				13三体 孕周			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	978	12978	37567
30	626	703	759	895	1465	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	337	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	58	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	11	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

## 以往胎儿染色体异常妊娠史

曾怀 21 三体妊娠的妇女，其后妊娠的 21 三体复发风险，较于测试时同龄及同孕周的妇女的风险高出 0.75%。例如，一名曾怀有 21 三体婴的 35 岁妇女，在怀孕第 12 周时的风险便由 1/249 (0.40%) 增加至 1/87 (1.15%)；而有同样病历的 25 岁妇女，风险便由原来的 1/946 (0.106%) 上升至 1/117 (0.856%)。

导致风险上升的机制，可能是由于曾有三体症妊娠的伴侣中，有一小部分（少于 5%）有亲本嵌合体（parental mosaicism）或某种基因缺损，影响正常的染色体分离过程，而令复发风险大大增加。在大多数的伴侣中（超过 95%），复发的风险实际上没有上升。目前证据显示，复发模式都具染色体特异性，因此，在大部份的复发个案中，亲本嵌合体是可能的机制。

### 染色体异常复发

- 在曾怀有三体症胎儿或子女的妇女中，其后怀孕复发的风险较其前设风险高 0.75%。
- 复发模式具染色体特异性。

## 胎儿颈项透明层

在正常情形下，胎儿 NT 厚度随孕周（头臀长，crown-rump length）增加。在不同长度的头臀长下所量度的每个 NT 厚度值，都代表一个不同的似然比，可将之乘以孕妇年龄及孕周相关的前设风险，以计算一个新的风险值。NT 越厚，似然比越大，新风险值亦因此越高。相反，NT 厚度越小，似然比则越小，而新风险值亦因此而越低（图 6）。

## 鼻骨及其它早孕期超声标记

在 21 三体胎儿中，有 60-70% 在 11-13<sup>+6</sup>周超声中无法观察到鼻骨，在染色体正常胎儿中则有 2%。静脉导管血流速波（flow velocity waveform from ductus venosus）异常，可于 80% 的 21 三体胎及 5% 的染色体正常胎中观察到。

同样地，与染色体正常胎儿比较，其它超声标记例如脐膨出（exomphalos）、巨大膀胱症（megacystis）及单脐动脉的发生率在某些染色体异常胎儿中较高。这些超声标记，各自都有一个相关的似然比，可用作与前设风险相乘，计算新风险值。

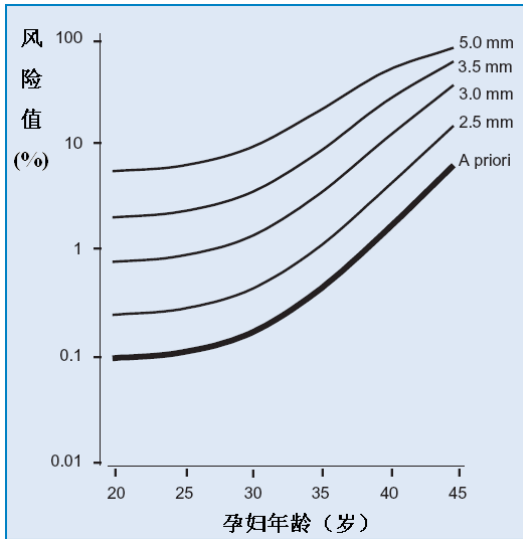


图 6：在孕 12 周时，孕妇年龄和胎儿 NT 厚度与 21 三体症的风险值的关系。

### 早孕期母体血清生化测试

在正常情况下，母体血液中的游离 $\beta$ -hCG 水平会随孕周下降，PAPP-A 水平则上升。在 21 三体妊娠中，游离 $\beta$ -hCG 水平比正常妊娠高，PAPP-A 水平则较低。在某孕周的每个 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 水平，都代表了一个似然比，可将之与前设风险相乘，以计算新风险值。游离 $\beta$ -hCG 水平越高、PAPP-A 越低，则 21 三体的风险越高（图 7）。

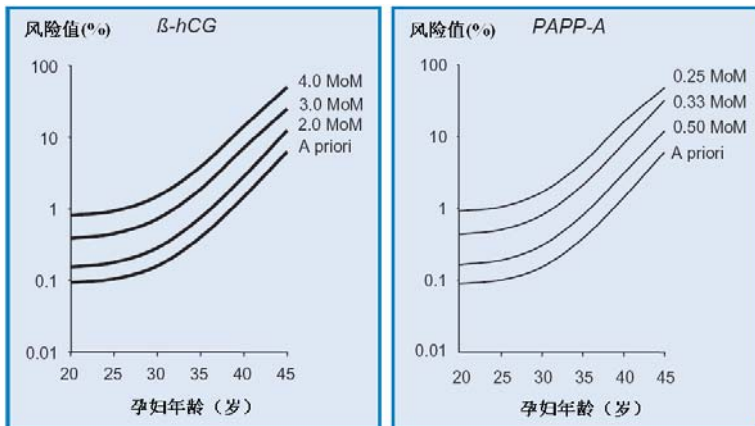


图 7：在孕 12 周时，母体血清游离 $\beta$ -hCG（左）、PAPP-A（右）及孕妇年龄与 21 三体症的风险值的关系。

## 颈项透明层厚度

### 颈部水囊瘤、颈水肿及颈项透明层

在早孕期，不论颈后皮下的积水带有否隔壁、是否局限于颈部，均一律使用「透明层」（translucency）一词。到了中孕期，透明层通常会消退，但在少部分个案中，会变为颈水肿或水囊瘤。颈项透明层（nuchal translucency; NT）增厚与 21 三体、特纳氏综合征及其它染色体异常、以及多种畸胎及遗传综合征有关，但 NT 的形态则不重要。此外，唯有客观的量度结果——而非主观的形态——才可被标准化及审核。

在妊娠中期及晚期，胎儿颈后出现的异常积水可分为两类：水囊瘤（cystic hygromas）和颈水肿（nuchal edema）。在出现水囊瘤的胎儿中，有 75% 属染色体异常；当中约 95% 的异常个案属特纳氏综合征。颈水肿有多种成因，其中约三分之一为胎儿染色体异常，而当中约 75% 的异常个案属 21 三体症或 18 三体症。其它成因包括胎儿心血管及肺畸形、骨骼发育异常、先天性感染、代谢及血液失调等。因此，出现颈水肿而染色体正常的胎儿之预后可能不佳（参第三章）。

### 颈项透明层——定义

- 颈项透明层是指在早孕期利用超声观察到于胎儿颈后的皮下积水。
- 不论颈后皮下的积水有否隔壁、是否局限于颈部，均一律使用「透明层」一词。
- 染色体及其它病变与 NT 的厚度而非形态相关。
- 到了中孕期，透明层通常会消退，但在少部分个案中，会变为颈水肿或水囊瘤。

### 颈项透明层的测量

准确测量 NT 的能力，决定于有否接受适当的训练及谨遵标准技巧，以达致不同声像图师间一致的量度结果。

#### 孕周与头臀长

量度胎儿 NT 厚度的最佳孕期为 11 周至 13 周 6 天间。头臀长应不小于 45 mm，及不大于 84 mm。

选择 11 周作为最早量度 NT 的时间的原因有二。第一、筛查需有诊断测试跟进，但 11 周前进行绒毛取样与横向截肢缺陷有关。第二、很多严重畸形都不易在 11 周前利用扫描诊断或排除。例如颅盖缺失 (acrania) 及无脑儿 (anencephaly)，由于 11 周前超声无法可靠地评估胎儿头颅的骨化，其诊断便有困难。心脏四个室房及主动脉亦只可在 10 周后观察得到。在 8 至 10 周，所有胎儿都会出现中肠疝（可观察到脐带底部出现高回声带 (hyperechogenic mass)），因此在这时期诊断脐膨出并不可靠。此外，在 10 周时，只有在 50% 的胎儿中可观察到膀胱，至 11 周时有 80%，12 周则可达至 100%。

以 13 周 6 天作为上限的原因有三。第一、这可供问题胎儿的母亲在早孕期而非中孕期选择中止妊娠。第二、染色体异常的胎儿出现异常颈积水在 14 至 18 周间的发生率较 14 周前低。第三、在 10 至 13 周量度 NT 的成功率为 98-100%，至 14 周时，由于胎儿会转动姿态，增加量度的难度，成功率下降至 90%。

## 影像及测度

在量度胎儿 NT 时，所使用的超声仪器必须具备高分辨率、影像回转功能、及能提供准确至 0.1 毫米量度的光标尺。经腹超声检查可成功量度 95% 胎儿的 NT；其余的则需进行经阴道超声。经腹与经阴道扫描的结果相近。

在量度 NT 时，应将影像尽可能放至最大，使影像只包括胎儿头部及上胸（图 8a），及令光标尺的轻微移动只会改变量度结果 0.1 mm。在进行影像放大时（不论是定格前或后），必须将补偿功能调低，这能避免误将游标尺放在线条模糊的边界，而低估了 NT 厚度。

与量度胎儿头臀长时一样，量度 NT 应先取得良好的胎儿中矢切面图、并在胎儿在自然姿势下进行。若胎儿颈部过度伸展，可令量度高估 0.6 mm；颈部屈曲则可令量度低估 0.4 mm。

由于在这妊娠期，胎儿的皮肤与羊膜在声像图中均显示为一层薄膜（图 8a），因此必须小心分辨两者。方法是可待胎儿因自然活动而远离羊膜时拍摄声像图，或可请孕妇尝试咳嗽及 / 或轻拍孕妇腹部，令胎儿弹离羊膜。

应在皮肤与颈椎上的软组织之间距离最阔的透明地带量度（图 8e）。游标尺应放在定义 NT 厚度的界在线——横标尺不应放于颈部积水上，而应放置在白线的边界，直至两者融合而横标尺不易被察看到。在扫描时，应量度多于一次，并记录多次量度中所得的最大数值。在 5-10% 的个案中，胎儿颈部会被脐带围绕，令 NT 的量度结果偏高。在这些情况下，脐带上与脐带下的 NT 厚度会不同。在计算风险时，取两个数值的均值会较为恰当（图 8f）。

种族、产次或孕次、吸烟、糖尿控制、透过辅助生育技术而受孕、妊娠初期出血或胎儿性别等，对 NT 的量度并无临床相关的影响。

在 95% 的个案中，胎儿 NT 量度的观察者自身和观察者间误差小于 0.5 mm。



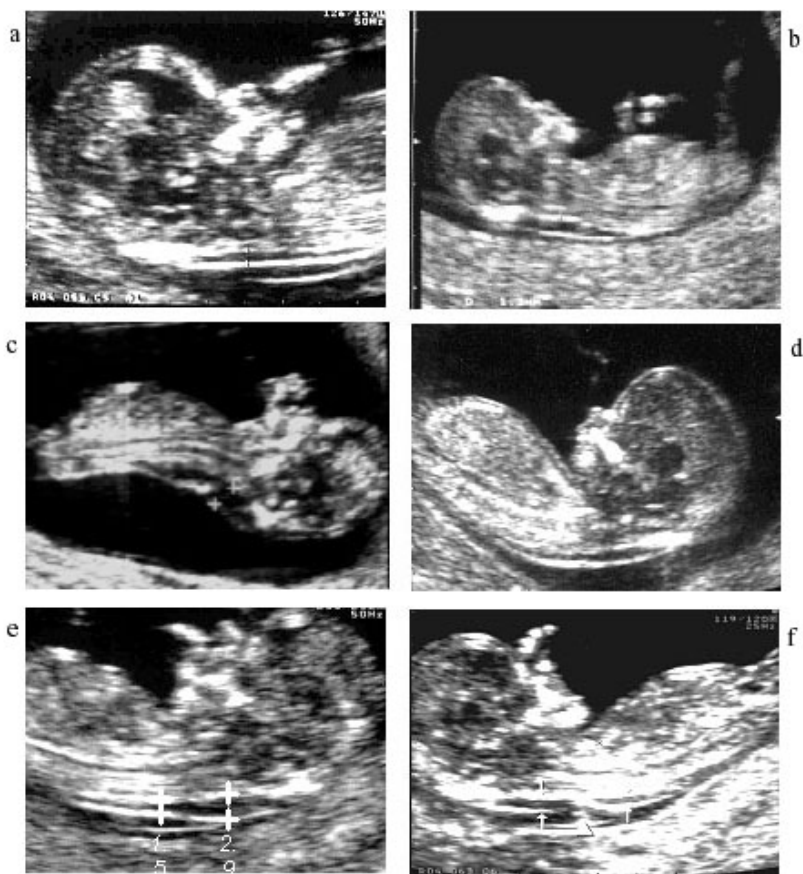


图 8：孕 12 周之胎儿声像图。全部六张图片都取得了良好的胎儿中矢切面图。图 (a) 由于只显示了胎儿头部及上胸，而且可见一层与羊膜分隔开的薄透明层，因此适合用作量度 NT。图 (b) 中，影像放大不足，不能准确量度 NT。图 (c) 中胎儿的颈部过度伸展，在图 (d) 中则过度屈曲。在图 (e) 中，应量度 NT 的最大厚度。而在图 (f) 中，由于颈部被脐带围绕，应量度脐带上及脐带下两段的 NT，然后以两者的平均值用作计算风险。

## 与正常值之偏差程度

胎儿 NT 正常厚度随头臀长（或孕周）增加，因此在决定透明层是否过厚时，必须考虑量度时的孕周。在一项纳入 96,127 名孕妇的研究中，在头臀长为 45 mm 时，中位及 95th 百分位数分别为 1.2 及 2.1 mm；而在头臀长为 84 mm 时，相应的数字为 1.9 及 2.7 mm（Snijders et al 1998）。

在筛查染色体异常时，病者特异风险的计算，是透过将孕妇年龄及孕周相关的前设风险，与似然比相乘而得出的。而似然比的高低，则取决于胎儿 NT 厚度与基于相同头臀长的预期中位数的偏差程度，以 Delta-NT 代表（单位为 mm）。例如，某胎儿的头臀长及 NT 厚度分别为 45mm 及 2mm，由于在头臀长为 45mm 时正常 NT 中位数是 1.2mm，故 Delta-NT 为  $2 - 1.2 = 0.8\text{mm}$ （图 9-11）。

利用 NT 厚度作筛查时，Delta-NT 能提供准确的病者特异风险（Spencer et al 2003a）。相反，经常应用在血清生化筛查的中值倍数方法（multiple of the median, MoM）在此较不适用，因为支持这个方法的三项基本假设都不成立：第一、在正常人群中，NT 的中值倍数及  $\log_{10}$ （NT MoM）并非常态分布；第二、标准误差（standard deviation）会随怀孕期转变；第三、21 三体妊娠的 NT MoM 中位数并非与正常妊娠的中位数成固定比例。在 11 周使用中值倍数，会高估了病者的三体症风险，在 13 周则会低估了风险。

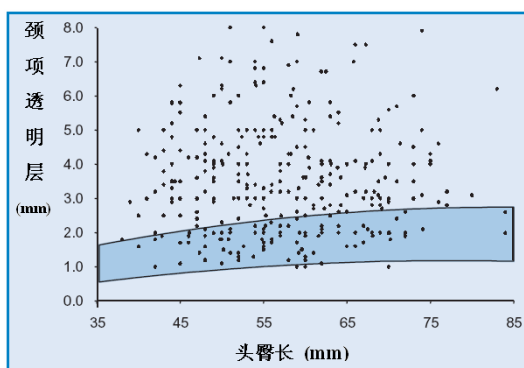


图 9：在 326 个 21 三体胎中量度的 NT 厚度，标绘于头臀长之正常值范围（95th 及 5th 百分位数）表上。

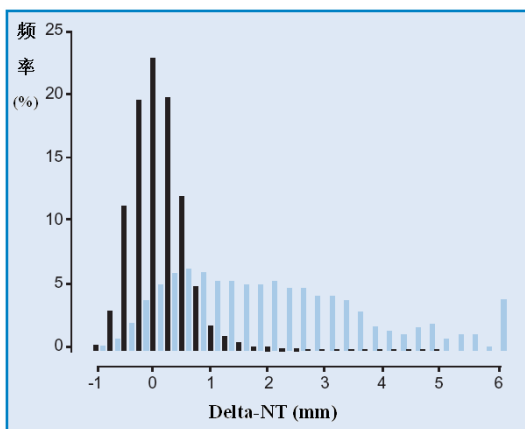


图 10 : Delta-NT 的分布图，显示 326 个 21 三体胎 (蓝线) 的 NT 偏离染色体正常胎儿 (黑线) 的程度。

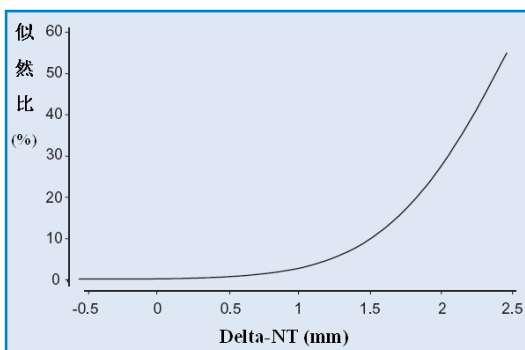


图 11 : Delta-NT 及其相关之 21 三体似然比。

### 颈项透明层——测量

- 应于 11-13<sup>+6</sup>周、胎儿头臀长为 45-84 mm 时进行。
- 应取得胎儿的正中矢切面图，并在胎儿自然姿势时量度 NT。
- 应经常将影像放至最大，使影像只显示胎儿头部及上胸。及令光标尺的轻微移动只会改变量度结果 0.1 mm。
- 应在皮肤与颈椎上的软组织之间距离最阔的透明地带量度
- 小心分辨胎儿皮肤及羊膜。
- 游标尺应放在定义 NT 厚度的界在线——横标尺不应放于颈部积水上，而应放置在白线的边界，直至两者融合而横标尺不易被察看到。
- 在扫描时，应量度多于一次，并记录量度所得的最大数值。

### 测量颈项透明层的培训及品质检定

声像图师的适当训练，及对 NT 量度标准技巧的遵从，是良好临床应用必需的先决条件。此外，筛查计划的成功，有赖一套定期及持续评审 NT 量度水准的机制。

对胎儿扫描有经验的声像图师，都已具备了准确测量头臀长及取得合适胎儿脊椎中矢切面图的能力，对他们而言，应能轻易在数小时内掌握量度 NT 的基本技巧。然而，量度 NT 及取得具可重复性结果的能力，亦随经验累积而增长。通常经过 80 次经腹扫描及 100 次经阴道扫描练习后，可达到良好的成果。经过初部的学习阶段，并检讨有关量度结果的分布及声像图品质过后，测量的误差便会减小。

一些研究显示，持续评审影像及 NT 量度分布，对评估筛查中心 / 单位的素质是不可或缺的，亦有助识别偏离平均表现的个别声像图师。英国注册慈善团体胎儿医学基金会（Fetal Medicine Foundation, FMF）经已成立一套培训及品质检定的程序，以便适当地将 NT 筛查引入临床应用。培训包括（1）理论课、（2）如何取得适当声像图并正确量度 NT 的实习指导、及（3）定期及持续评审，包括审

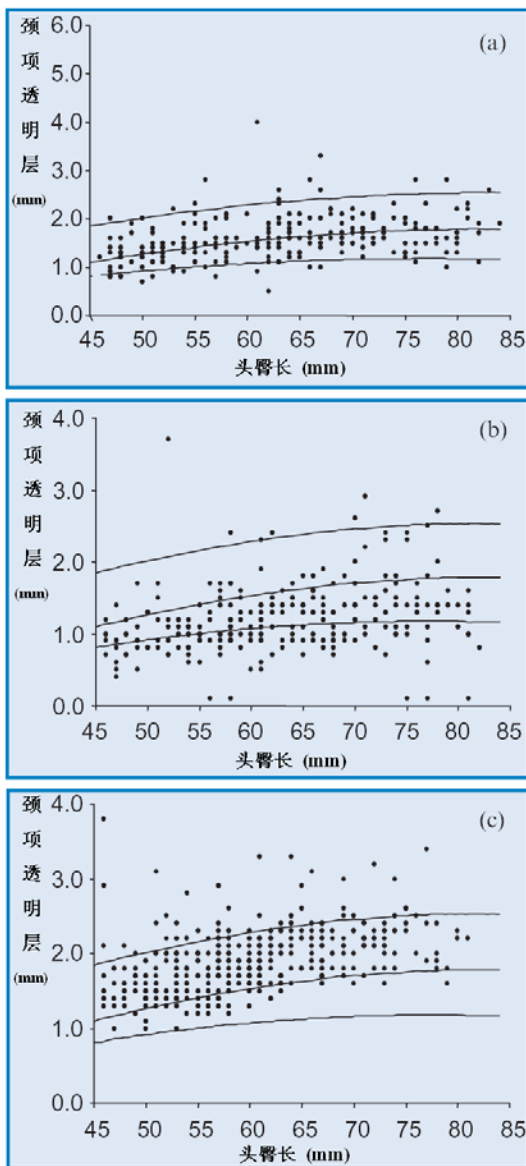


图 12：胎儿 NT 厚度的分布。在图 (a) 中分布良好，图 (b) 的量度偏低，而图 (c) 的量度则偏高。

核胎儿 NT 量度的分布（图 12），及抽声像图师所拍摄的声像图样本。

### 颈项透明层——培训及品质检定

- 声像图师的适当训练，及对 NT 量度标准技巧的遵从，是良好临床常规必需的先决条件。
- 筛查计划的成功，需要一套定期审核结果及持续评定影像品质的系统。
- 培训基于（1）理论课、（2）如何取得合适影像并正确量度 NT 的实习指导、及（3）声像图评审。
- 持续的品质检定基于评估胎儿 NT 量度的分布，及抽查每个参与筛查的声像图师所拍摄的影像样本。

### 颈项透明层厚度及染色体异常风险

在 1992 年的一项研究中，研究员在进行绒毛取样以作胎儿核型分析前，先量度了胎儿 NT 厚度。研究发现，在大部分有染色体异常胎儿中，其 NT 出现增厚现象（Nicolaidis et al 1992）。这个相关性在后来的数项研究中得到了证实。合并了 17 项研究资料，发现共 1,690 名 NT 异常增厚的个案中，其染色体异常的发生率为 29%（Nicolaidis 2004）。但由于不同研究中孕妇年龄分布有差异，及采用 NT 异常的定义不同（由 2mm 至 10mm），因此不同研究间的染色体异常发生率差异甚大（由 11%至 88%不等）。

到了 1990 年代中期，数项研究进一步证明了三点：第一、在正常妊娠中，胎儿 NT 随孕周增厚。第二、在 21 三体及其它严重染色体异常胎儿中，NT 出现增厚。第三、三体症的风险，可以透过将孕妇年龄与孕周相关的前设风险乘以似然比计算得出，而这个似然比取决于胎儿 NT 厚度与相同头臀长的预期正中位数的偏差程度（Delta-NT; Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995）。

据估计，在孕妇年龄平均为 28 岁的怀孕人群中，若以 1/300 的风险值作为 21 三体胎筛查的临界值，则假阳性率为 5%，检出率约 80%。

### 颈项透明层——计算病者特异风险

- 三体症的风险，是透过将孕妇年龄与孕周相关预设风险，乘以 NT 的似然比计算得出的。
- NT 的似然比，取决于胎儿 NT 厚度与相同头臀长的预期正中位数的偏差程度(Delta-NT)。

## 常规颈项透明层筛查之实行

其后，一些前瞻性国际研究调查利用 NT 作常规筛查的实行（Nicolaides 2004），部分研究采用了固定的胎儿 NT 临界值、部分则采用合并孕妇年龄及胎儿 Delta-NT 计算的风险值，作为筛查阳性组的定义。这些研究的重要发现如下：首先，量度胎儿 NT 的成功率超过 99%。其次，由于受试人群的年龄分布不同，及采用了不同的胎儿 NT 或风险值为临界值，研究互相之间无可避免地出现假阳性率及检出率的差异。最后，在纳入超过 200,000 名孕妇、包括超过 900 个 21 三体胎的合并数据中，若假阳性率为 5%，胎儿 NT 可筛查出超过 75% 有 21 三体及其它严重染色体异常的胎儿；而当假阳性率为 1% 时，检出率为 60%（Nicolaides 2004）。

在一项由 FMF 协调、目前最大型的研究中（包括英国 22 个中心和 306 名具合适资格的声像图师），共 100,311 单胎怀孕妇女接受了超声扫描筛查，量度了胎儿 NT 及头臀长（Snijders et al 1998）。基于孕妇年龄、孕周及 Delta-NT 计算了病者特异风险。在 96,127 个个案随访中，共发现 326 个 21 三体胎及 325 个其它染色体异常胎儿（表 3）。筛查时的孕周中位数为 12 周（范围：10-14 周），孕妇中位年龄为 31 岁。若以 1/300 或以上为筛查阳性的临界值，则假阳性率为 8%，21 三体胎检出率为 82%，其它染色体异常的检出率为 78%。

### 宫内自然死亡的问题

在早孕期而非中孕期进行染色体异常筛查的好处，包括可更早地作出产前诊断，而且若选择中止妊娠，可将其创伤减低。但有一个可能的缺点，是较早筛查会选择性地优先识别注定会自然流产的染色体异常胎。约 30% 的 21 三体胎会在 12 周至足月间死亡。当然，这

表 3：由胎儿医学基金会协调的多中心研究。NT 厚度高于 95th 百分位数，及 21 三体风险值于等或高于 1/300 的妊娠数目(风险基于孕妇年龄、胎儿 NT 及头臀长估计) (Snijders et al 1998)。

胎儿核型	例数	NT >95th 百分位数	风险值≥1/300
正常	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
21 三体	326	234 (71.2%)	258 (82.2%)
18 三体	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
13 三体	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
特纳氏综合征	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
三倍体	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
其它*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
合共	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

\*缺失(deletion)、部分三体 (partial trisomies)、不平衡易位 (unbalanced translocations)、性染色体非整倍体 (sex chromosome aneuploidies)

个可能缺点同样会存在于所有产前筛查中，包括中孕期母体血清生化筛查，原因是在 16 周至足月间的宫内死亡率约为 20%。

我们无法从产前筛查研究中得知被正确诊断 21 三体及中止妊娠的个案中，有多少是实际可出生之活婴。然而，我们可以估计产前筛查对 21 三体婴出生率的影响。这可透过比较实际出生的问题婴儿数目，与基于筛查人群的年龄分布及其年龄所估计的 21 三体出生率得出。根据一项 FMF 研究的资料估计 (Snijders et al 1998)，若产前筛查伴随入侵性诊断测试及选择性中止问题妊娠，21 三体出生率可能减少 78-82%。(该项研究乃合并孕妇年龄及胎儿 NT 的筛查研究，临界风险设定为 1/300 时，假阳性率为 8%、检出率为 82%)。

### 颈项透明层——21 三体症筛查的效益

- 一项纳入超过 200,000 名孕妇、包括超过 900 个 21 三体胎的前瞻性研究中，胎儿 NT 可筛查出超过 75%有 21 三体症及其它严重染色体异常的胎儿，假阳性率为 5%。
- NT 增厚所识别的三体胎，并不一定会在子宫内死亡。
- 从早孕期 NT 筛查中确诊的 21 三体胎，只有小部份会注定自然流产。



## 测量 NT 的成功率

准确地量度 NT 的能力，有赖适当的训练、标准技巧的遵守及声像图师的积极性。这三方面，都可从量度 NT 的动机是否作介入性研究或纯观察性质之间的差异得知；后者只要求声像图师记录胎儿 NT 厚度，而无须就结果采取任何行动（Nicolaides 2004）。在介入性研究中，成功量度 NT 的个案都超过 99%，而在观察性研究中仅为 75%。此外，在介入性研究中，76.8% 的 21 三体胎及 4.2% 的染色体正常胎儿录得 NT 增厚，而在观察性研究中，这些数值则分别为 38.4% 及 5.0%。

在那些观察性研究中，扫描很多时被安排在不适当的孕周进行、及由没有足够训练或欠缺量度 NT 积极性的声像图师负责。例如在其中一项研究中，声像图师受指示，不要花超过量度头臀长所需的时间进行扫描，故这项研究只有 66% 的个案成功量得胎儿 NT（Roberts et al 1995）。在另一项研究中，54% 的胎儿头臀长小于 33 mm；研究要求声像图师于三分钟内量度胎儿 NT，结果有 42% 的个案不成功（Kornman et al 1996）。另一项研究进一步彰显了这些执行上的问题：研究为 47,053 个单胎孕妇在孕 6-16 周间进行扫描（Wald et al 2003a），结果发现，由于孕周不适合、声像图师不能成功量度、或所取得影像无一合乎品质要求，导致有 23% 的个案没有可靠的 NT 厚度数据。

Crossley et al（2002）提供了观察性研究与介入性研究间差异的进一步证据。在这项研究的首阶段，在 17,229 名孕妇中，有 73% 的个案成功录得胎儿 NT。在次阶段，孕妇会获发扫描照片，在 2,000 名孕妇中，成功录得胎儿 NT 的个案达 99.8%。

## 颈项透明层及母体血清生化测验

三体症妊娠与母体血清多种胎儿胎盘生化物质含量改变相关，包括甲胎蛋白、游离 $\beta$ -hCG、游离雌三醇（unconjugated estriol, uE3）抑制素 A 及 PAPP-A。在中孕期利用孕妇年龄以及游离 $\beta$ -hCG、甲胎蛋白、uE3 及抑制素 A 等不同组合进行筛查，可在假阳性率为 5% 时，识别 50-75% 的 21 三体症妊娠。早孕期以孕妇年龄结合血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A，可在假阳性率为 5% 时识别 60% 的三体症妊

娠。然而，生化筛查中一个必备的条件，是以超声准确计算孕期，否则检出率会减低约 10%。

在使用母体血清生化筛查时，衡量某生化标记的水平是否偏高或偏低，会采用中值倍数方法（multiple of the median, MoM），就是把该生化标记的血清含量转换成正常妊娠的相同孕周的中值倍数，再以 $\log_{10}$ （MoM）表达。21 三体及正常妊娠的 $\log_{10}$ （MoM）均是高斯（Gaussian）常态分布，故可用似然比调整孕妇年龄相关预设风险，以得出病者特异风险。

### **早孕期胎儿 NT 及母体血清测试综合筛查**

在孕 12 周时，21 三体胎母亲血清中的游离 $\beta$ -hCG 含量较怀染色体正常胎儿的母亲为高（约 2 MoM），而 PAPP-A 则较低（约 0.5 MoM）。正常胎儿与 21 三体胎之间的母体血清游离 $\beta$ -hCG 的差异，会随孕周拉远，而 PAPP-A 的差异则会收窄。在制作风险演算表时，应考虑到标记水平随孕周的变化，以及它们与母亲体重的关系，以算出准确的病者特异风险。

由于不论在 21 三体或染色体正常的妊娠中，胎儿 NT 与母体血清游离 $\beta$ -hCG 或 PAPP-A 均无显著相关性，因此可以合并 NT 与这两个生化标记，以提供比单独使用其一更有效的筛查（Spencer et al 1999）。已有六项筛查研究证实了综合筛查的可行性及效果。共纳入 38,804 名孕妇、包括 182 个 21 三体胎的合并数据显示，在假阳性率为 5%时，21 三体症的检出率为 86.3%（Nicolaidis 2004）。

母体血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 在 18 及 13 三体妊娠中较低。在性染色体变异的个案中，母体血清游离 $\beta$ -hCG 水平正常，而 PAPP-A 则偏低。在双雄受精而成的三倍体症中，母体血清游离 $\beta$ -hCG 大大上升，而 PAPP-A 则轻微下降。双雌受精的三倍体症则与母体血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 显着上升相关。利用胎儿 NT 合并母体血清 PAPP-A 及游离 $\beta$ -hCG 作筛查，可在筛查阳性率为 1%时，检出上述染色体异常的 90%个案。

生化分析的一项重要发展，是一种采用「时间分辨扩增穴状化合物释放」（time-resolved-amplified-cryptate-emission）之「随机存取免疫分析测定仪」（random access immunoassay analyzer）的推出。

这种新技术能在血样收集后 30 分钟内提供准确且具可重复性的量度结果。这种技术的出现，实现了将生化测试、超声测试以及辅导以站式推行（OSCAR）的理想（Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b）。

### **早孕期胎儿 NT 及中孕期母体血清合并测试**

妇女在早孕期 NT 筛查后再接受中孕期生化测试时，其前设风险须就早孕期筛查的结果作出调整。结合早孕期胎儿 NT 及中孕期母体血清生化测试的前瞻性筛查研究报导指，在假阳性率为 5% 时，21 三体的检出率（85-90%）与在早孕期综合筛查相若（Nicolaidis 2004）。

### **早孕期与中孕期复合筛查**

据一个结合早孕期胎儿 NT 及母体血清 PAPP-A、与中孕期游离 $\beta$ -hCG、uE3 及抑制素 A 的统计模型估计，在假阳性率为 5% 时，21 三体的检出率可达 94%（Wald et al 1999）。这项测试假设了孕妇的完全依从性：第一、她们会参与相距一个月的双阶段测试；第二、她们会同意接受超声扫描，但不获通知有关胎儿是否正常的资料；第三、她们会同意在中孕期而非早孕期接受诊断及中止妊娠。因此，即使这个假设测试的结果可以在前瞻性研究中实现，亦难以得到广泛的临床应用。

一项对早孕期及中孕期 21 三体复合筛查进行的多中心观察性研究（SURUSS, Wald et al 2003a），突显了复合筛查在执行上的困难。研究的目的是，在早孕期取得胎儿 NT 厚度，并在早孕期及中孕期收集母体血清及尿液样本。介入治疗是基于中孕期血清结果及所有其它数据的回顾性分析。然而，在全部纳入的 47,053 名妇女中，只有 60% 完成研究的所有部分。在这项研究中，共有 101 个 21 三体胎，但当中只有 75 个个案取得符合要求的 NT 影像。利用这些数据得出的统计模型估计，当假阳性率为 5% 时，93% 的 21 三体胎可能被复合筛查检出。然而，这个模型很可能并不准确。例如，当假阳性率为 5% 时，使用其中两个生化标记作筛查的预计检出率为 71%、三个为 77%、四个为 83%；这些检出率大大高于同一作者在其前瞻性研究所报导的 61%、66% 及 75%（Wald et al 2003b）。

美国有一项同类型研究（FASTER 研究），共纳入 33,557 名具早孕期及中孕期完整数据的孕妇、包括 84 个 21 三体个案（Malone et al 2004）。据估计，当假阳性率为 5.4% 时，90% 的 21 三体胎可被检出。前瞻性研究显示，同样的结果可透过在早孕期筛查胎儿 NT 及母体血清游离  $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 成功取得（Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b）。

因此，在实行筛查时，首要是确保筛查工具——超声扫描及生化测量合乎高水平，而非过度追求一个不设实际的统计模型，以致延迟了产前诊断至中孕期。

#### 颈项透明层及血清生化筛查

- 在孕 11-13<sup>+6</sup> 周时，21 三体胎母亲血清中的游离  $\beta$ -hCG 水平较怀正常胎儿的母亲为高（约 2 MoM），而 PAPP-A 则较低（约 0.5 MoM）。
- 由于不论在 21 三体或染色体正常的妊娠中，胎儿 NT 与母体血清游离  $\beta$ -hCG 或 PAPP-A 均无显著相关性，因此超声与生化检验可以合并，以提供比单独使用一项更有效的筛查。
- 在超过 50,000 名孕妇，包括超过 250 个 21 三体胎中进行的前瞻性研究显示，合并胎儿 NT 及早孕期或中孕期母体血清生化测试作筛查，可在假阳性率为 5% 时，识别 85-90% 的 21 三体胎。
- 母体血清游离  $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 水平在 18 及 13 三体妊娠中较低。在性染色体变异的个案中，母体血清游离  $\beta$ -hCG 水平正常，而 PAPP-A 则偏低。在双雄受精而成的三倍体症中，母体血清游离  $\beta$ -hCG 大大上升，而 PAPP-A 则轻微下降。双雌受精的三倍体症则与母体血清游离  $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 显著上升相关。利用胎儿 NT 合并母体血清 PAPP-A 及游离  $\beta$ -hCG 作筛查，可在筛查阳性率为 1% 时，检出上述染色体异常的 90% 个案。

## 妇女对早孕期及中孕期筛查的态度

调查孕妇对筛查方法之态度的研究报导指出，绝大多数孕妇都较希望在早孕期而非中孕期进行筛查。一些学者对 NT 筛查的批评是，这项筛查令一些怀 NT 增厚但最终会自然流产的胎儿之孕妇，不必要地面对了是否进行入侵性测试及最终是否中止妊娠的抉择。在一项妇女态度的调查中，约 70% 的受访者表示，即使筛查检出的所有唐氏综合征胎儿都会在中孕期前流产，她们都会选择进行 NT 筛查（Mulvey 与 Wallace 2000）。不论妊娠结果如何，妇女都希望知道自己的胎儿是否曾患有唐氏综合征；再者，若出现流产，她们亦希望得悉造成流产的原因。

### 尊重自主权的临床重要性

对自主权的尊重，是医疗道德及法律的中心原则。这项道德原则，令医师有义务去探究并实行病人的选择。对自主权的尊重，与在早孕期进行筛查的关系有两方面。第一、及早诊断胎儿异常，以及可及早中止妊娠的选择，对很多妇女而言十分重要。第二，若风险不高，很多妇女都希望不必接受入侵性测试，而大部份的早孕期筛查，都能为这些妇女提供安心保证。因此，在早孕期提供高质素的筛查服务，便大大增加了孕妇的自主权（Chasen et al 2001）。

#### 妇女的选择

- 绝大多数孕妇都较希望在早孕期而非中孕期进行筛查。

## 参考文献

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med.* 2001;20:1147-52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667-76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729-38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797-805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1.*

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302-5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-89.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trizomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782-6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957-62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381-5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trizomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trizomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trizomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142-8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281-6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1-77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835-6.

# 2

## 染色体异常的超声特征

每种染色体异常都有一定的症状模式可透过超声检出。在本章中，我们将讨论 21 三体及其它主要染色体异常在早孕期及中孕期的超声特征。

### 早孕期超声检查

在孕 11-13<sup>+6</sup>周，所有主要染色体异常都与NT增厚相关（Snijders et al 1998）。在 21、18 及 13 三体中，NT增厚的模式相似，且比相同头臀长的正常平均厚度多出 2.5 mm。特纳氏综合征胎儿的NT中位数较正常胎儿的中位数高出约 8 mm。

除 NT 增厚外，约 60-70%的 21 三体胎儿缺乏鼻骨、25%上颌较短、80%多普勒（Doppler）静脉导管血流速波异常。在 18 三体中，30%的个案有早发型胎儿生长迟缓、心搏过缓倾向及脐膨出、55%缺乏鼻骨、及 75%有单脐动脉。在 13 三体中，约 70%有心搏过速、约 40%有早发型胎儿生长迟缓、巨大膀胱症、全前脑或脐膨出。在特纳氏综合征中，约有 50%的个案有心搏过速及早发型胎儿生长迟缓。在三倍体症中，30%个案有早发型不均称型胎儿生长迟缓、心搏过缓、40%有全前脑、脐膨出或后窝脑囊肿、及 30%为葡萄胎病变。

### 胎儿缺乏鼻骨（Absence of fetal nasal bone）

1866 年，Langdon Down 留意到 21 三体患者的一个共同特征是鼻小。后来的人体分析学研究亦发现，有 50%的唐氏综合征患者的鼻根异常短（Farkas et al 2001）。同样地，在流产的 21 三体胎中进行的 X 光验尸报告亦发现，约 50%的个案的鼻骨缺乏骨化或发育



不全。在孕 15-24 周的超声研究报导，约 65%的 21 三体胎缺乏鼻骨或鼻骨短小。

胎儿的鼻骨可在孕 11-13<sup>+6</sup>周以超声观察得到（Cicero et al 2001）（图 1 及图 2）。数项研究显示，在 11-13<sup>+6</sup>周缺乏鼻骨与 21 三体以及其它染色体异常有很高的相关性（Nicolaides 2004）。这些研究的合并数据纳入了超过 15,822 名胎儿，成功量得胎儿鼻骨达 97.4%；当中染色体正常的胎儿中有 1.4%缺乏鼻骨，而 21 三体胎中则有 69%。

这些研究还有一项重要发现，就是缺乏鼻骨的发生率随头臀长增长而下降、随 NT 厚度增加，而且与白种人比较，在非裔加勒比海人中显着较多。因此，在计算 21 三体筛查的似然比时，必须就这些混杂因素作出调整（Cicero et al 2004）。

### 鼻骨检查

- 应在孕 11-13<sup>+6</sup>周时及胎儿头臀长在 45-84 mm 时进行。
- 影像应放大至只显示头部及上胸。
- 应取胎儿的正中矢切面图；超声探头应与鼻的方向成水平。
- 在鼻的影像中应可见三条清晰的线。上端的线为皮肤，下方较厚及回声较上面皮肤多的为鼻骨。第三条线与皮肤几乎相连但略高一点，则为鼻尖。
- 在 11-13<sup>+6</sup>周时，胎儿鼻骨检查的成功率超过 95%。
- 在白种人中，染色体正常的胎儿缺乏鼻骨的发生率少于 1%，在非裔加勒比海人中则有约 10%。
- 在 21 三体胎中，60-70%缺乏鼻骨，在 18 三体胎中则有约 50%，13 三体中有 30%。
- 合并使用超声胎儿 NT 及鼻骨、及母体游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 进行筛查，在假阳性率为 5%时，有可能检出超过 95%的 21 三体妊娠。
- 透过取得胎儿图像进行风险评估的声像图师，必须获得适当培训及进行是项扫描能力的认证证书。

## 早孕期超声与生化测试的综合筛查

在一项纳入了 100 个 21 三体及 400 个染色体正常的单胎妊娠的病例对照研究中，Cicero et al (2003) 发现若合并 11-13<sup>+6</sup>周超声胎儿 NT、鼻骨、及母体血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A 作为 21 三体筛查的方法，可在假阳性率为 5% 时，检出 97% 的 21 三体。

### 头臀长 (Crown-rump length)

18 三体及三倍体与中度及严重生长迟缓相关；13 三体及特纳氏综合征与轻微生长迟缓相关；而在 21 三体中，胎儿的发育基本上是正常的 (图 1; Nicolaidis et al 1996)。

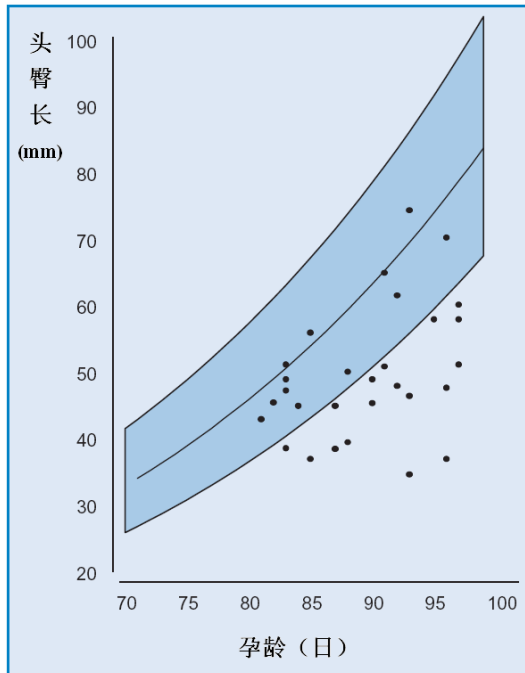


图 1: 18 三体及三倍体的胎儿头臀长，标绘于染色体正常胎儿的正常范围 (均值、95th 及 5th 百分位数)。

### 头臀长与染色体异常

- 18 三体与三倍体与中度及严重生长迟缓相关。
- 13 三体及特纳氏综合征与轻微生长迟缓相关。
- 在 21 三体中，胎儿发育基本上正常。

### 上颌长度 (Maxillary length)

Langdon Down 观察到 21 三体患者的面部扁平。这可能是上颌发育不全的后果。后来的人体分析学及放射学研究证明，超过 50% 的唐氏综合征患者有上颌发育不全 (Farkas et al 2001)。

在孕 11-13<sup>+6</sup> 周利用超声，可以轻易观察及量度胎儿上颌长度 (Cicero et al 2004)。量度时，声像图师应先取得胎儿的正中矢切面图，然后将超声探头轻微横倾，令上颌骨及下颌骨 (包括下颌支及下颌喙突) 均清楚可见 (图 2)。在染色体正常的胎儿中，上颌长度与孕周呈线性上升，头臀长每增加 1 mm，上颌长度便增加 0.1 mm。

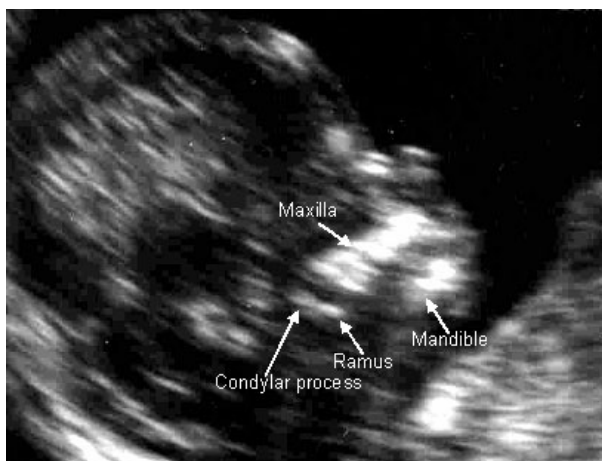


图 2：12 周胎儿的超声图，显示上颌(maxilla)长度的量度。  
Mandible: 下颌骨； Ramus: 下颌支； Condylar process: 喙突。

在 21 三体胎中，上颌中位长度显著低于头臀长特异的正常均值 0.7 mm。然而，上颌骨长度与 NT 厚度有显著相关性，与有鼻骨的胎儿比较，缺乏鼻骨的胎儿的上颌长度亦较短。因此，上颌长度对 21 三体筛查的独立作用有待证明。在其它染色体异常的胎儿中，上颌长度与正常无显著差异。

### 耳朵长度 (Ear length)

在出生后，耳朵短小是唐氏综合征患者最为一致的临床特征。胎儿耳朵可轻易在 11-13<sup>+6</sup>周利用超声观察及量度 (Sacchini et al 2003)。虽然在 21 三体胎儿中，耳朵长度中位数显著低于头臀长特异的正常均值，但差距仍不足以应用于 21 三体的筛查中。

### 股骨及肱骨长度 (Femur and humerus length)

21 三体的特征之一，是患者的身型矮小。在中孕期时，21 三体胎的股骨相对较短，而肱骨的短小更为显著。在 11-13<sup>+6</sup>周时，21 三体胎儿的股骨及肱骨中位长度显著较头臀长特异的正常均值低，但差距仍不足以应用于筛查中 (Longo et al 2004)。

### 单脐动脉 (Single umbilical artery)

约 1% 的活婴有单脐动脉。单脐动脉与所有主要器官系统畸形及染色体异常相关。在早孕期利用彩色多普勒可助观察脐动脉：在胎儿下腹斜横切面图下，可看见两条脐动脉分别在膀胱两侧走向胎下腹与脐带连接的地方。在 11-13<sup>+6</sup>周时，在染色体正常胎儿中，有 3% 会观察到单脐动脉，而在 18 三体胎中则有 80% (Rembouskos et al 2003)。单脐动脉胎儿中 21 三体胎的数目，与基于孕妇年龄及胎儿 NT 估计的数字没有显著差异。相反，在单脐动脉的胎儿中，18 三体的风险增加七倍。然而，大部分 18 三体胎会出现其它严重畸形，可在 11-13<sup>+6</sup> 周或 16-20 周的扫描中轻易发现 (参下节：「中孕期超声检查」)。因此，单凭单脐动脉的发现，不能作为胎儿核型分析的适应症。

## 巨大膀胱症 (Megacystis)

在 11 周时，利用超声可在 80% 的胎儿中观察到膀胱；到了 13 周，则可在所有胎儿中观察到。在早孕期，胎儿膀胱长度正常应小于 6 mm，而每 1,500 个胎儿中便会有 1 个有巨大膀胱症（定义为膀胱纵向直径为 7 mm 或以上）在（图 3）。若膀胱轻微过大（纵向直径为 7-15 mm），染色体异常的发生率为 20%（主要为 13 三体及 18 三体），而 90% 染色体正常的胎儿，其微大膀胱会自然消退（Liao et al 2003）。相反，若膀胱严重过大（纵向直径超过 15mm），染色体异常的发生率为 10%，而染色体正常胎则必定与阻塞性尿道病变（obstructive uropathy）有关。膀胱巨大症亦与 NT 增厚相关，可在 75% 的染色体异常胎儿及 30% 的正常胎儿中观察到。若把孕妇年龄及胎儿 NT 的影响计算在内，巨大膀胱症令 13 或 18 三体的风险似然比增加 6.7 倍。



图 3：巨大膀胱症胎儿在 12 周的声像图。

## 脐膨出 (Exomphalos)

在孕 11-13<sup>+6</sup> 周，脐膨出（图 4）的流行率为 1/1000，比活产流行率高出 4 倍。在这时期染色体异常的发生率约为 60%（主要为 18 三体），在中孕期则降至 30%、至出生时为 15%。由于 18 三体症的宫内死亡率随孕周上升，而有脐膨出但染色体正常的胎儿却不是，

故脐膨出的流行率及其染色体异常的相关风险会随孕周而下降（Snijders et al 1995）。



图4：脐膨出及NT增厚的18三体胎在12周的声像图。

### 脉络膜囊肿（Choroid plexus cyst）、肾盂扩张（Pyelectasis）及心室内强回声点（Cardiac echogenic focus）

在 11-14 周，脉络膜囊肿、肾盂扩张及心室内强回声点的流行率分别为 2.2、0.9 及 0.6%（Whitlow et al 1998）。初步结果显示，在中孕期染色体异常胎儿中，这些标记的流行率可能较在正常胎儿高。然而，要计算似然比，需要对更多染色体异常胎儿进行研究，以确定这些标记的真实流行率。

### 胎盘体积（Placental volume）

在孕 11-13<sup>+6</sup>周可用三维超声量度胎盘体积，此体积随胎儿头臀长增加而上升。在 21 三体胎中，胎盘体积与正常没有显著差异，但在 18 三体中则显着缩小。

### 胎儿心率（Fetal heart rate）

在正常妊娠中，胎儿心率在 5 周时由 100 bpm 上升至 10 周时达 170 bpm，然后到 14 周下降至 155 bpm。在 10-13<sup>+6</sup>周，13 三体及特纳

氏综合征与心搏过速相关，而 18 三体及三倍体则与心搏过缓相关（图 5; Liao et al 2001）。在 21 三体中，胎儿心率只轻微上升。因此，量度胎儿心率对早孕期 21 三体筛查难有帮助，但对识别 13 三体胎儿则有帮助。

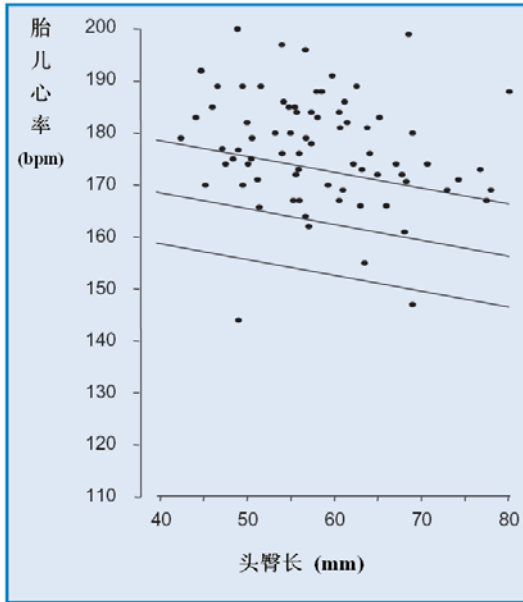


图 5: 13 三体的胎儿心率，标绘于染色体正常胎儿的正常范围上（均值、95th 及 5th 百分位数）。

### 静脉导管多普勒超声（Doppler in the ductus venosus）

静脉导管是一个独特的分流器，能将充满氧气的血液，从脐带静脉优先地经卵圆孔直接进入左心房，再输送到其它器官如脑部。导管的血流速波特征是在心室收缩（S-wave）及舒张（D-wave）时高速，及在心房收缩时（a-wave）以前进式流动。在中孕期及晚孕期时，在即将或已出现的心脏衰竭中，可观察到无a-wave 或逆流a-wave 等血流异常。

在 11-13<sup>+6</sup>周，导管血流异常（图 6）与染色体异常、心脏畸形及不良妊娠结局相关（Matias et al 1998, Borrell et al 2003）。一些纳入了超过 5,000 名孕妇、包括 280 个 21 三体胎的专科中心研究证明，在 11-13<sup>+6</sup>周时，导管血流异常可在 5%的染色体正常胎儿及约 80% 的 21 三体胎儿中观察到（Nicolaidis 2004）。胎儿NT与导管血流异彼此没有或只有轻微的相关性。这些结果显示，静脉导管的检查可与胎儿NT量度结合，以改善 21 三体早期超声筛查的效果。

静脉导管的检查需时，而且需要由高技术操作员进行，因此目前尚未知道这项检查是否可包括在早孕期的常规扫描中。然而，若胎儿 NT 及母体血清生化筛查出现无棱两可的结果，静脉导管检查可作为在专科中心进行风险重估之用。

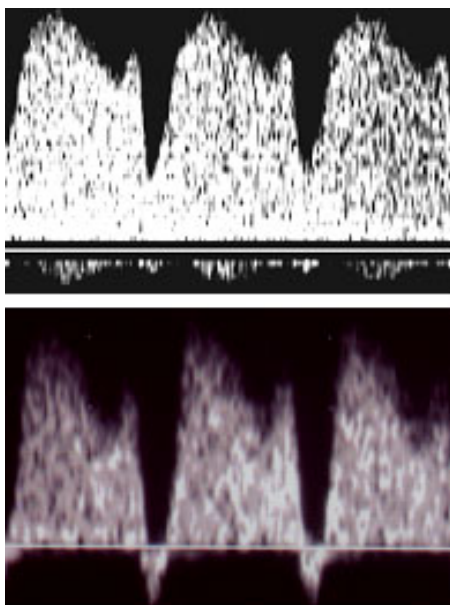


图 6：在孕 12 周的胎儿静脉导管血流速波，显示正常血流模式（上图）及异常 a-wave（下图）。



### 静脉导管血流异常与染色体异常

- 在 11-13<sup>+6</sup>周，导管血流异常可在 5%的染色体正常胎儿及约 80%的 21 三体胎儿中观察到。
- 静脉导管检查可与胎儿 NT 量度结合，以改善 21 三体的早孕期超声筛查的效果。
- 静脉导管的检查需时，而且需要由高技术操作员进行，因此未必可以包括在常规扫描中。然而，若胎儿 NT 及母体血清生化筛查出现无棱两可的结果，静脉导管检查可作为在专科中心进行风险重估之用。

## 在其它血管中进行多普勒超声

### 子宫动脉

在孕 11-13<sup>+6</sup>周进行多普勒超声研究发现，染色体异常妊娠中，子宫动脉的搏动指数（pulsatility index）与正常妊娠无异。因此，严重染色体异常的胎儿的宫内死亡及生长迟缓等问题不可能归因早孕期胎盘发育不良。子宫动脉多普勒超超声亦不能作筛查染色体异常之用。

### 脐动脉

脐动脉多普勒超超声作为 21 三体的筛查作用不大。然而，在 18 三体中，血流阻力会出现上升，而在约 20%的个案中会有持续舒张末期血流逆向（reversal of end-diastolic flow, REDF）。

### 脐静脉

在怀孕中期及晚期，脐静脉呈脉动性血流是胎儿受损晚期的不祥征兆。在 11-13<sup>+6</sup>周时，约 25%的染色体正常胎儿的脐静脉有脉动性血流，在 18 三体或 13 三体中则有 90%。然而，在 21 三体胎中，脉动性血流的流行率与正常胎儿无显著差异。

### 颈静脉及颈动脉

胎儿颈静脉及颈动脉的搏动指数与胎儿 NT 没有显著相关性，而且染色体正常与异常胎儿间亦无显著差异。

## 中孕期超声检查

与早孕期相同，在中孕期扫描时，不同的超声异常组合会与不同的染色体异常有关（表 1；Snijders 与 Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992）。因此若在常规超声检查中发现某异常 / 标记，便应详细检查有否出现与它相关的染色体异常的其它特征。若然有，风险则大大升高。若该异常 / 标记似乎是独立出现的，则应视乎它的种类，作出是否进行入侵性检查的决定。

### 中孕期扫描：不同染色体异常的超声异常组合

- 与 21 三体相关的症状有：鼻发育不全、颈水肿、心脏畸形、心室内强回声点、十二指肠闭锁及肠管强回声、轻微肾盂扩张、股骨短小而肱骨短小情况更甚、趾间间隔明显（sandal gap）及小指内弯或其中指骨发育不全。
- 与 18 三体相关的症状有：草莓头、脉络膜囊肿、胼胝体缺失、小脑延髓池增大、颜面裂、下颌过小、颈水肿、心脏畸形、膈疝、食道闭锁、脐膨出（通常囊内只有肠道）、单脐动脉、肾脏畸形、肠管强回声、脊髓脊膜膨出、生长迟缓及肢体短小、桡骨发育不全、手指交迭及内翻足或船底状脚。
- 与 13 三体相关的症状有：全前脑、小头症、脸部异常、心脏畸形、肾脏肿大或强回声、脐膨出及轴后多指症。
- 三倍体中，若多出的一套染色体来自父亲，则这种病症与胎盘胎块相关，而且妊娠较少能持续到 20 周以上。若多出的一套是来自母亲，妊娠或可持续至晚孕期，但胎儿有严重的不对称型生长迟缓，其它常见的异常包括脑室轻微扩大、下颌过小、心脏畸形、脊髓脊膜膨出、并指及 hitch-hiker 脚趾变形。
- 特纳氏综合征的相关症状有：体积大的颈部水囊瘤、全身性水肿、轻微肺积水及水腹、心脏病变及马蹄肾（在超声中显示为双侧轻微肾盂扩张）。

表1：常见染色体异常的相关超声病征。

	21 三体	18 三体	13 三体	三 倍体	特纳氏 综合征
脑室扩大	+	+	+	+	
全前脑			+		
脉络膜囊肿					
Dandy-Walker 氏复合体		+	+		
颜面裂		+	+		
下颌过小		+		+	
鼻发育不会	+				
颈水肿	+	+	+		
水囊瘤					+
膈疝		+	+		
心脏畸形	+	+	+	+	+
脐膨出		+	+		
十二指肠闭锁	+				
食道闭锁	+	+			
肾脏畸形	+	+	+	+	+
肢体短小	+	+		+	+
手指头内弯	+				
手指交迭		+			
多指			+		
并指				+	
马蹄内翻足		+	+	+	
胎儿生长迟缓		+		+	+

## 脑室扩大 (Ventriculomegaly)

在活产儿中，脑室扩大的流行率约为 1/1,000。成因包括染色体及基因缺损、脑出血或感染等，但很多个案的病因仍是不明。脑室扩大的胎儿中，染色体异常的总流行率约为 10%，最常见的为 21 三体、18 三体、13 三体和三倍体。相比严重的脑室扩大，轻微或中度的脑室扩大更有可能与染色体异常相关。

## 全前脑（Holoprosencephaly）

在活产儿中，全前脑的流行率约为 1/10,000，它又经常与多种中面部病变相关。虽然很多个案都是染色体异常或基因病变所导致，但在大部分个案的成因尚未清楚。在全前脑的胎儿中，染色体异常的总流行率约为 30%，而最常见的异常为 13 三体及 18 三体。数据显示，若只有全前脑，或附有面部畸形，染色体异常的发生率没有增加。但若面部以外还有其它畸形，则染色体异常的发生率上升。

## 脉络膜囊肿（Choroid plexus cyst）

在孕 16-24 周，约 2%的胎儿会出现脉络膜囊肿（choroid plexus cyst）。然而，超过 95%的个案会在 28 周前自动消失，并无病理学上的重要性。脉络膜囊肿与一些染色体异常有相关，特别是 18 三体。然而，绝大部分的 18 三体胎都有多种其它畸形，因此若检出脉络膜囊肿，声像图师便应寻找 18 三体的其它特征。若囊肿显然是独立的症状，则 18 三体的风险只有极轻微的上升。

## Dandy-Walker 氏复合体（Complex）

Dandy-Walker 氏复合体指一系列小脑蚓部的病变、第四脑室囊状扩张及小脑延髓池扩大。Dandy-Walker 氏复合体可分为：（1）Dandy-Walker 畸形（小脑蚓部完全或部分发育不全及后窝脑增大）、（2）Dandy-Walker 变异（小脑蚓部部分发育不全但无后窝脑增大）及（3）小脑延髓池增大（蚓部及第四脑室正常）。Dandy-Walker 畸形在新生儿中的流行率约为 1/30,000，成因包括染色体异常、超过 50 种遗传综合征、先天性感感染、致畸胎原例如华法林（warfarin）等，但它亦可以是独立的疾病。染色体异常的总流行率约为 40%，通常为 18 三体或 13 三体及三倍体。

## 颜面裂（Facial cleft）

每 800 个活婴中，约有 1 个有唇裂及 / 或顎裂，成因包括基因与环境因素，但染色体异常只占少于 1%。有些报告显示在产前颜面裂的个案中，染色体异常的流行率高达 20%（通常是 13 三体及 18 三体），但这些个案都会有颜面裂以外的多种病变。

## 下颌过小 (micrognathia)

下颌过小在新生儿中的流行率约为 1/1,000。这个症状无特异性，在很多种遗传综合征及染色体异常（主要为 18 三体及三倍体）中均可能出现。有两项研究报导约 60% 下颌过小的胎儿有染色体异常，但他们全都同时有其它病变及 / 或生长迟缓。

## 鼻发育不全 (Nasal hypoplasia)

在孕 15-24 周进行的超声研究报导，约 65% 的 21 三体鼻骨发育不全（定义为无法观察到鼻骨或长度少于 2.5 mm（Sonek 与 Nicolaidis 2002, Cicero et al 2003））。在染色体正常的胎儿中，鼻骨发育不全的流行率与母亲所属人种相关：在白种人中流行率低于 1%，在非裔加勒比海人则达 10%。目前尚未能准确推测得到，在中孕期借着合并孕妇年龄、血清生化检查及超声胎儿鼻骨及其它标记，作为 21 三体的筛查方法所能达到的检出率。但基于目前的资料，鼻发育不全很可能是一个在中孕期对筛查 21 三体敏感度及特异性最高的标记。

## 膈疝 (Diaphragmatic hernia)

膈疝的活产流行率约为 1/4,000，通常为散发性，染色体异常亦占 20%，主要是 18 三体。

## 心脏畸形 (Cardiac abnormalities)

每 1,000 个活婴中，便有 4-7 个有心脏及大血管病变；而在每 1,000 个死胎中则约有 30 个。心脏病变有多种病因，而且很可能受多个基因及环境因素的相互作用所影响。心脏病变出现在超过 90% 的 18 三体或 13 三体胎、以及 40% 的 21 三体或特纳氏综合征胎儿中。在产前超声检出的胎儿心脏畸形中，约 25% 有染色体异常。

## 脐膨出 (exomphalos)

脐膨出在新生儿中的流行率约为 1/4,000。这个疾病多为散发性，但在某些个案中可能与遗传综合征相关。在中孕期，染色体异常约占 30% 的个案，在新生儿中约占 15%，主要为 18 三体及 13 三体。

若脐膨出囊内只含肠道，其染色体异常流行率较含有肝脏的个案高四倍。

### 食道闭锁 (esophageal atresia)

食道闭锁在新生儿中的流行率约为 1/3,000，超过 90% 个案同时有气管食道瘘。食道闭锁多属散发性疾病，产前个案中染色体异常占 20%，主要为 18 三体，产后则只有 3-4% 的个案有染色体异常。

### 十二指肠闭锁 (duodenal atresia)

十二指肠闭锁或狭窄在新生儿中的流行率约为 1/5,000。大部分个案属散发性，约 40% 为 21 三体，某些个案则可能与常染色体隐性遗传有关。

### 尿道畸形 (Urinary tract abnormalities)

产前研究证实，尿道畸形常见于多种染色体异常。不论是何种类的肾脏畸形、在单侧或双侧、尿道或输尿管闭塞、羊水过少或正常，其染色体异常的风险都相似。然而，女性胎儿的染色体异常流行率是男性胎儿的两倍。此外，染色体异常的模式及其所造成的畸形，与不同种类的肾脏病变相关。例如在轻微肾盂扩张中，最常见的染色体异常为 21 三体，而在中度 / 严重的肾盂扩张、多囊性肾病或肾发育不全中，则 18 三体及 13 三体最常见。

### 肢体畸形 (Limb abnormalities)

21 三体、18 三体、三倍体及特纳氏综合征与长骨骼短小相关。并指与三倍体相关；手指头内弯 (clinodactyly) 及趾间间隔明显 (sandal gap) 与 21 三体相关；多指与 13 三体相关；而手指交迭、船底状及内翻足则与 18 三体有关。

### 胎儿生长迟缓 (Fetal growth restriction)

低出生体重是很多染色体异常的常见特征，但染色体异常在小于胎龄儿中的流行率都只有约 1%。然而，这些产后所得的数据往往低估了染色体异常与生长迟缓之间的关联，因为很多染色体异常胎儿

都会自然流产或宫内死亡。与生长迟缓相关最常见的染色体异常为三倍体及 18 三体。染色体异常导致生长迟缓的胎儿通常还出现结构异常，羊水量则正常或上升，子宫动脉及脐动脉多普勒血流速度亦会正常，相比因胎盘功能不佳所引致的生长迟缓不同，后者的特征为羊水量减少、子宫动脉及 / 或脐动脉血流受阻、及血流再分布。

## 严重畸形

若在中孕期扫描发现严重畸形，即使该畸形似乎是独立出现，亦应建议孕妇进行胎儿核型分析。这些病变的流行率低，因此在成本上的影响不大。若该病变为致命性或会造成严重残障（例如全前脑），更应进行一系列研究以决定可能成因及复发风险。若畸形有可能可以透过宫内或产后手术纠正（例如膈疝），则更应先排除染色体异常的可能性——尤其很多此类病变通常都与 18 三体或 13 三体相关。

## 轻微畸形或软性标记

轻微胎儿畸形或软性标记很常见，而且通常不会引致任何残障，除非这些标记是与潜藏的染色体异常有关。若在所有出现这些标记的妊娠中进行常规核型分析，对流产或经济成本上都构成重大影响。故此应先进行染色体异常的个人风险评估和辅导，而不应由于风险「高」而武断地建议进行入侵性测试。

风险的估计，可透过将前设风险（基于孕妇年龄、孕周、问题妊娠史及是次妊娠中基于 NT 及 / 或生化的筛查结果）乘以该病变或标记的似然比。表 2 列出了 21 三体常见标记的最佳阳性及阴性似然比估计（Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002, Nicolaidis 2003）。

严重或轻微畸形，约在 75% 的 21 三体胎及 10-15% 的染色体正常胎儿中可见。基于这些数据，若没有发现任何畸形或标记，21 三体的似然比为 0.30。在每个个案中，似然比是透过将该标记在 21 三体妊娠的流行率除以它在染色体正常妊娠的流行率而得出的。例如，心室内强回声点在三体胎的流行率为 28.2%、在染色体正常胎儿中为 4.4%，得出阳性似然比为 6.41 (28.2/4.4) 及阴性似然比为

0.75 (71.8/95.6)。因此，发现心室内强回声点令背景风险增加 6.41 倍，但同时未发现这个标记则减低风险 25%。

表 2 的六个标记都采用相同的逻辑而推算出来。例如，一名 25 岁的妇女在孕 20 周进行超声扫描，其前设风险为 1/1,000。若扫描发现心室内强回声点但没有颈水肿、肱骨及股骨没有短小情况、亦没有肾盂扩张、肠管强回声或严重畸形，其合并似然比应为 1.1 (6.41x0.67x0.68x0.62x0.85x0.87x0.79)，风险亦因此维持于 1/1,000。若所发现的病变只有轻微肾盂扩张亦然（似然比：1）。相反，若胎儿同时有心室内强回声点及轻微肾盂扩张但无其它病变，其合并似然比则应为 8.42 (6.41x6.77x0.67x0.68x0.62x0.87x0.79)，而其风险亦因此从原来的 1/1,000 增加至 1/119。

表 2：根据两项大型中孕期扫描研究的合并数据，得出的严重及轻微病变或标记在 21 三体及染色体正常胎儿中的流行率 (Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002)。从这些数据中，可计算每个标记的阳性及阴性似然比 (95%可信区间)。最后一栏为每个标记独立出现的似然比。

超声标记	21 三体	正常	阳性似然比	阴性似然比	独立标记似然比
颈水肿	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37-71.26)	0.67 (0.61-0.72)	9.8
肱骨短小	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04-28.56)	0.68 (0.62-0.73)	4.1
股骨短小	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77-9.25)	0.62 (0.56-0.67)	1.6
肾盂扩张	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (5.16-8.80)	1.0
心室内强回声点	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
肠管强回声	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
严重畸形	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2



目前尚未有有关中孕期超声标记与 11-13+6 周胎儿NT或母体血清游离 $\beta$ -hCG或PAPP-A之间相互关系的数据。然而，除了NT与中孕期颈水肿或心脏畸形在生理病理学上推断为可能相关外，其它则没有明显原因支持它们之间存在相互关系，故有理由假设它们是互相独立的。因此，在估计一名发现有标记的孕妇的风险时，将先前筛查的结果一并考虑亦属合理。例如，一名怀孕 20 周的 32 岁妇女（背景风险：1/559），其 11-13+6 周的NT量度检查发现风险下降七倍（至 1/3,913），若在第 20 周扫描时诊断出独立的肠管强回声，则其估计风险应上升三倍，至 1/1,304。若同样的超声结果出现在先前没有进行NT筛查的孕妇中，则其风险会由原来的 1/559 增加至 1/186。

## 参考文献

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12: 373-9.

Liao A W, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in Trizomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11-14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31-3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567-70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460-3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trizomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343-6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109-13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139-41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385-90.

# 3

## 颈项透明层增厚而核型正常的胎儿

胎儿 NT 增厚不单是 21 三体及其它染色体异常的常见声超特征，也与多种胎儿畸形、变形、发育不全、遗传综合征及胎儿死亡相关。在本章中，我们将讨论染色体正常但 NT 增厚的胎儿的临床结局。基于这些资料，我们可估计不同 NT 厚度之胎儿的宫内死亡率及患有严重病变的机会。这些数据对辅导这些胎儿的父母及计划适当的跟进检查很有帮助。

在正常胎儿中，NT 厚度随胎儿头臀长上升。在头臀长为 45 mm 时，NT 的中位数及 95<sup>th</sup> 百分位数分别为 1.2 及 2.1 mm；在头臀长为 84 mm 时，则分别为 1.9 及 2.7 mm（Snijders et al 1998）。然而 99<sup>th</sup> 百分位数并不随头臀长有显著变化，约为 3.5 mm。

NT 增厚定义为厚度超过 95<sup>th</sup> 百分位数，不论积水是否有隔间，是局部或广范性。14 周后，NT 增厚通常会消退，但在部分个案中会演变成颈水肿或水囊瘤。

### 颈项透明层增厚胎儿的临床结局

NT 厚度与染色体异常、流产或胎儿死亡及严重胎儿病变流行率的关系概要见表 1（Souka et al 2004）。

#### 染色体异常

染色体异常的流行率随 NT 厚度的增加呈指数上升（表 1；Snijders et al 1998）。在染色体异常胎儿中，约 50% 是 21 三体、25% 是 18 或 13 三体、10% 是特纳氏综合征、5% 是三倍体及 10% 是其它染色体异常。

## 胎儿死亡

在染色体正常的胎儿中，胎儿死亡率随NT厚度的增加呈指数上升，由95<sup>th</sup>与99<sup>th</sup>百分位数间的1.3%，上升至NT为6.5 mm或以上时的20%左右（表1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。大部分死亡在20周前发生，而且NT通常由增厚恶化为严重水肿。

表 1: NT 厚度与染色体异常、流产或胎儿死亡及严重胎儿病变流行率的关系。最后一栏为产下无严重病变的健康婴儿的估计机会率。

NT	染色体异常	正常核型		健康存活
		胎儿死亡	严重胎儿畸形	
<95 <sup>th</sup> 百分位数	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95 <sup>th</sup> -99 <sup>th</sup> 百分位数	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

## 胎儿畸形

在这里，严重胎儿畸形是指需要药物及 / 或手术治疗的病变，或一些造成智障的疾病。一些研究曾报导，胎儿NT增厚与严重胎儿畸形流行率上升相关。纳入了28项研究合共6,153个NT增厚而染色体正常的胎儿的数据显示，严重畸形流行率为7.3%，但研究间的差异甚大，从3%至50%不等，这是因为这些研究对NT异常增厚的定义各有不同，从2 mm至5 mm不等（Souka et al 2004）。若以NT增厚的程度作分析，则可见到严重胎儿畸形的流行率随NT厚度增加而上升，由NT少于95<sup>th</sup>百分位数时的1.6%，升致NT介于95<sup>th</sup>与99<sup>th</sup>百分位数间的2.5%，及在NT为6.5 mm或以上时的45%（表1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。

## 发育迟缓 (developmental delay)

对 NT 增厚但染色体及生理结构均正常的胎儿进行的长期跟进研究报导，指发育迟缓的流行率为 2-4% (Souka et al 2004)。然而，由于当中只有一项研究纳入了对照组作比较，故较难判断这些结果的真实显着性。Brady 等 (1998) 对 89 名在胎儿期 NT 为 3.5 mm 或以上、及 302 名在胎儿期 NT 少于 3.5 mm 的儿童进行了临床跟进研究，发现在每组中各只有一名儿童较迟达致发育标志 (developmental milestones)。

## 与颈项透明层增厚相关的胎儿畸形

表 2 概括了曾与 NT 增厚有关的多种胎儿畸形之报导。

在 NT 增厚而染色体正常的胎儿中，某些病变如无脑儿、全前脑、腹裂、肾脏病变及脊柱裂等的流行率，极可能与在一般人口中无异。然而，严重心脏病变、膈疝、脐膨出、体蒂异常、骨骼病变及一些遗传综合征，例如先天性肾上腺增殖 (congenital adrenal hyperplasia)、胎儿运动机能丧失变型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、努喃综合征 (Noonan syndrome)、史-李-欧 (Smith-Lemli-Opitz) 综合征及脊髓性肌肉萎缩症 (spinal muscular atrophy) 等的流行率，似乎较一般人口显着高，因此这些病变可能与 NT 增厚存在真实的相关性。

### 心脏畸形

不论胎儿的染色体正常与否，NT 增厚与心脏畸形都有密切关系 (Hyett et al 1997, 1999)。共八项研究曾报导 NT 厚度对检出心脏畸形的筛查表现 (Souka et al 2004)。对 67,256 个妊娠进行了检验，严重心脏畸形的流行率为 2.4/1,000。在假阳性率为 4.9% 时，心脏畸形的检出率为 37.5%。

一项筛查研究的荟萃分析 (meta-analysis) 报导，在 NT 临界值于 95<sup>th</sup> 及 99<sup>th</sup> 百分位数时，检出率分别约为 37% 及 31% (Makrydimas et al 2003)。在染色体正常的胎儿中，严重心脏畸形的流行率随 NT 厚度增加而呈指数上升，从 NT 于 95<sup>th</sup> 百分位数以下的

1.6/1,000，增加至NT为 2.5-3.4 mm时的 1%、NT 3.5-4.4 mm时的 3%、NT 4.5-5.4 mm时的 7%、NT 5.5-6.4 mm时的 20%及NT 6.5 mm或以上时的 30%（Souka et al 2004）。

这些研究结果的临床意义，是 NT 增厚可作为胎儿心脏专科超声检查的适应症。因在这类别妊娠中，严重心脏畸形的总流行率为 1-2%，与其它已获广泛认同是胎儿心脏超声适应症的高危组别（例如妊娠合并糖尿病、有心脏畸形胎儿妊娠史）相若。

若以 95<sup>th</sup>百分位数的NT厚度作为转介的临界值，所增加的转介量将令目前的胎儿心脏超声设施不胜应付。相反，若以 99<sup>th</sup>百分位数作为临界值，则只会轻微增加工作量，而在这类别妊娠中，严重心脏畸形的流行率甚高。

由 NT 扫描发现的严重心脏畸形高危妊娠，不必待到 20 周才进行心脏专科超声。超声仪器分辨率的改进，令早孕期间进行详细心脏扫描变得可行。在 13 周进行的专科扫描，可及早作出准确诊断，或至少只提供可能诊断，以便进行跟进扫描。若 13 周扫描没有发现严重畸形，可令大部分父母安心。

严重心脏畸形的最佳筛查方法，是对 11-13<sup>+6</sup>周NT增厚及中孕期常规扫描中发现四腔观异常的病者进行胎儿心脏专科超声。这两个适应症是互补的。严重畸形——例如法洛氏四联症（tetralogy of Fallot）、大动脉移位（translocation of great arteries）及主动脉缩窄（coarctation of aorta）等——较少在常规四腔观检查中发现。然而，这些畸形大部分出现NT增厚。

### 体蒂异常 (Body stalk anomaly)

在 10-13<sup>+6</sup>周时，约每 10,000 个胎儿中，便有一个出现这种致死的散发性病变。其超声特征为严重腹壁缺损、严重脊柱前侧弯、脐带短并单脐动脉（Daskalakis et al 1997）。胎儿的上半身位于羊膜腔内，而下半身则在体腔内，显示羊膜在体腔封闭前过早穿破可能是其成因。虽然 85%个案有胎儿NT增厚，但核型通常属正常。

表 2：在 NT 增厚胎儿中出现的胎儿畸形

中枢神经系统畸形	胃肠道畸形	胎儿贫血
颅盖缺失、无脑儿	克罗恩氏病	Blackfan-Diamond 贫血
胼胝体缺失	十二指肠闭锁	先天性红细胞缺紫质症
颅缝早闭	食道闭锁	红细胞生成障碍性贫血
Dandy-Walker 氏畸形	小肠阻塞	Fanconi 氏贫血
脊髓裂		微小病毒 B19 感染
脑膨出	<b>生殖泌尿系统畸形</b>	甲型地中海贫血症
Fowler 综合征	外阴性别不明	
全前脑	先天性肾上腺增殖	<b>神经肌肉畸形</b>
Hydrolethalus 综合征	先天性肾病综合征	胎儿运动机能丧失变型序列
露脑畸形	肾盂积水	强直型肌肉萎缩症
Joubert 氏综合征	尿道下裂	脊髓性肌肉萎缩症
巨头症	婴儿型多囊肾	
小头症	Meckel-Gruber 氏综合征	<b>代谢缺损</b>
脊柱裂	巨大膀胱症	Beckwith-Wiedemann 综合征
三角头畸形 C	多囊性发育不良肾	GM1 神经节糖储积症
脑室扩大	肾缺如	长链 3 羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症
		黏多糖症 VII 型
<b>面部畸形</b>	<b>骨骼畸形</b>	史-李-欧综合征
无颌畸形/下颌过小	软骨发育不全	抗维他命 D 佝偻病
颜面裂	软骨发育不全	Zellweger 氏综合征
小眼畸形	室息性胸腔失养	
Treacher-Collins 综合征	Blomstrand 骨软及成骨发育不良	<b>其它畸形</b>
	Campomelic 侏儒症	体蒂异常
<b>颈部畸形</b>	锁骨颅骨发育不良	Brachmann-de Lange 综合征
水囊瘤	软骨发育不足	CHARGE 联症
颈脂肪瘤	低磷酸酯酶症	免疫力缺乏症
	Jarcho-Levin 综合征	先天性淋巴水肿
<b>心脏畸形</b>	脊柱前侧弯	EEC 综合征
Di George 综合征	截肢缺陷	初生儿抽搐性脑症
	Nance-Sweeney 综合征	努喃综合征
<b>肺部畸形</b>	成骨不全症	Perlman 综合征
囊性腺瘤样畸形	Roberts 综合征	Stickler 综合征
膈疝	Robinow 综合征	未明综合征
Fryn 综合征	短肋骨多指综合征	严重发育迟缓
	并肢畸形	
<b>腹壁畸形</b>	马蹄内翻足	
泄殖腔外翻	致死侏儒症	
脐膨出	VACTER 联症	
腹裂		



## 膈疝 (Diaphragmatic hernia)

有膈疝的胎儿中约 40%会出现 NT 增厚。因膈疝引致肺发育不良而死亡的新生儿中，超过 80%有 NT 增厚，而存活者中有 NT 增厚的只有 20% (Sebire et al 1997)。这些数据可能反影有膈疝及 NT 增厚的胎儿，其腹腔内脏胸内疝气早已在早孕期出现，令肺部长期受压导致肺发育不良。而预后良好的膈疝个案中，其内脏胸内疝气可能在中孕期或晚期才出现。

## 脐膨出 (Exomphalos)

在 11-13<sup>+6</sup>周，脐膨出的发生率约为 1/1,000，而染色体异常（主要为 18 三体）占所有个案的 60% (Snijders et al 1995)。出现脐膨出而染色体异常的胎儿中，约 85%出现NT增厚，染色体正常胎儿中则有 40%。

## 巨大膀胱症 (Megacystis)

约每 1,500 个妊娠中，便有一个在孕 11-13<sup>+6</sup>周出现胎儿巨大膀胱症（定义为膀胱纵向直径在 7 mm或以上）。巨大膀胱症与NT增厚相关，后者可在约 75%的染色体病变（主要为 13 三体）及约 30%的正常核型胎儿中观察到 (Liao et al 2003)。

## 遗传综合征 (Genetic syndromes)

与 NT 增厚相关的遗传综合征见表 3。

## 胎儿颈项透明层增厚的病理生理学

从前面的讨论可见，与 NT 增厚相关的疾病是多样性的，显示造成胎儿颈部皮下积水的根本机制可能不只一个。可能的机制包括心脏功能失调、头部或颈静脉充血、细胞外间质成分转变、淋巴管排泄失能、胎儿贫血、低蛋白血症及先天性感染。

表 3：曾在 NT 增厚胎儿中报导过的遗传综合征。

遗传综合征	遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
软骨发育不全	AR	1/40,000	致死性骨骼发育不良。肢体严重短小、胸窄、椎体矿化过低。头颅矿化在 I 型过低，在 II 型中正常。
软骨发育不良*	AD	1/26,000	智力与寿命均属正常。通常在 22 周后出现大头症、鼻梁扁平、脊柱前弯及肢体短小。
肾上腺增殖*	AR	1/5,000	缺乏一种皮质醇生物合成酶，令皮质醇先驱物及雄激素过量制造。NT 增厚、女性出现外阴性别不明。
窒息性胸腔失养	AR	1/70,000	预后多变，从新生儿死亡至正常存活不等。胸窄及肢根型 (rhizomelic) 长骨短小，且可能在 22 周后才能观察到。
Beckwith-Wiedemann 综合征	散发性	1/14,000	某些个案会出现血糖过低治疗不足继发性智障。约 5% 会在孩童时期出现肿瘤，通常为肾胚胎瘤及肝胚胎瘤。产前超声特征包括巨大儿及脐膨出。
Blackfan-Diamond 贫血症	AD、AR	1/200,000	先天性发育不全贫血症，需要类固醇及重复输血治疗。血瘤的风险增加，主要为急性白血病。姆指变形、眼距过宽、心脏及泌尿生殖系统畸形。
Blomstrand 骨软骨发育不良	AR	罕见	致死的骨骼发育不良。肢体严重短小、胸窄、骨质密度增加。
Brachmann-Cornelia de Lange 综合征	AD	1/160,000	智障。胎儿生长迟缓、肢体短小、心脏畸形、膈疝。
Campomelic 侏儒症	AR	1/200,000	致死的骨骼发育不良。下肢短小而弯曲、胸窄。

表 3：延续

遗传综合征		遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
CHARGE 联症	散发性	罕见	CHARGE 为眼缺损 (Coloboma)、心脏畸形 (Heart anomaly)、后鼻孔闭锁 (choanal Atresia)、发育迟缓及弱智 (growth and mental Retardation)、生殖腺发育不全 (Gonadal hypoplasia) 及耳 (Ear) 畸形及 / 或失聪的缩写。产前超声可能无任何发现。	
锁骨颅骨发育不良	AD	罕见	寿命正常。锁骨及鼻骨发育不全。	
Di George 综合征	散发性	1/4,000	90%个案由 22q11 新缺失引起。特征为因副甲状腺发育不全而引致的新生儿低血钙症，及由胸腺发育不良或发育不全而引致易受感染。多种心脏畸形，包括法洛氏三联症、大动脉弓阻断、总动脉干、右大动脉及右锁骨下动脉畸形。通常身材矮小及有轻度至中度学习困难。	
红细胞生成障碍性贫血	AD、	罕见	先天性，通常为轻度贫血。某些个案会出现严重贫血及胎儿水肿。	
缺指 (趾) - 外胚层发育不良 - 颞裂综合征	AD	罕见	表型表达种类极多。手脚指分指畸形、唇裂及 / 或颞裂。	
红血球缺乏质症 (Gunther 氏症)	AR	罕见	通常在孩童时期表现为严重皮肤过敏反应及进展性大疱病变，引致感染、骨耗损、皮肤变形及慢性溶血性贫血。严重个案中出现胎儿水肿。	
Fanconi 氏贫血	AR	1/22,000	先天性再生不良性贫血，特征为全血球减少及自发性染色体不稳。有多种表型及起病年龄。可能无超声可检测之产前病变。	

表 3：延续

遗传综合征	遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
胎儿运动机能丧失变型序列	AR、散发性	罕见	造成多个关节挛缩的一系列不同病况。通常与胎儿肌肉疾病、神经病或潜在结缔组织病变相关。严重个案会出现关节弯曲及早孕期 NT 增厚。
Fowler 综合征	AR	罕见	中枢神经系统的增生性血管病变，能引致脑部发育紊乱、失调及出血性坏死。产前特征包括水脑及关节僵硬症。
Fryn 综合征	AR	1/15,000	通常致死。膈疝、指 / 趾缺损、短蹠颈。
GMI 神经节糖累积症*	AR	罕见	进展性神经退化，造成运动及智能严重发育迟滞。在 10 岁前因肺部感染而致死。产前超声特征包括内脏肥大及全身性水肿。
Hydrolethalus 综合征	AR	1/20,000	致死疾病，特征包括水脑、胼胝体缺失、颜面裂、下颌过小、多指 / 趾畸形、马蹄内翻足及心漏症。
软骨发育不足	AD	1/26,000	与软骨发育不良相似，特征为孩童时期出现的短肢侏儒症。产前可能观察到肢短及大头症。
低磷酸酯酶症	AR	1/100,000	可根据起病年龄分为围产、婴儿、孩童及成人类型。在围产型中，头颅及脊骨出现矿化过低、肢体短小及胸窄。
婴儿型多囊肾	AR	1/10,000	可根据疾病严重程度及发病年龄分为围产、新生儿、婴儿及少年型。产前超声特征包括肾脏肿大及强回声、羊水过少。
Jarcho-Levin 综合征	AR	1/500,000	多种不同的疾病，特征为脊椎侧弯及脊椎畸形。可分为两类：在胸椎发育不良形中，婴孩期会出现胸窄及致命的呼吸功能不全；肋椎发育不良病者可活至成人期，但会出现一定程度的身体残障。

表 3：延续

遗传综合征	遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
Joubert 综合征	AR	罕见	严重弱智及发育迟缓。通常于出生内 5 年死亡。小脑蚓部部分或完全缺失。
长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶	AR	罕见	致死疾病。低肌张、心肌病、水肿。
淋巴水肿	AD	罕见	淋巴管发育不全 / 再生障碍，通常影响下肢。三种临床类型：先天性（单源性遗传性，于出生时出现）、早发型（青春起病）及迟发型（中年期起病），而以先天性淋巴水肿为当中最罕见及最严重的一种。产前超声可能并无发现。
Meckel-Gruber 综合征	AR	1/10,000	可致死。常见特征为脑膨出、双侧多囊肾及多指。
黏多糖症 VII 型*	AR	罕见	弱智、身材矮小、大头症、失聪、角膜混浊及复发性下呼吸道感染。
强直型肌肉萎缩症*	AD	1/25,000	基因缺陷是由于染色体 19 的一个蛋白激酶基因的三个核苷酸重复的扩增而成。起病年龄及疾病严重程度视乎重复数目而定。突变可能会逐代恶化，而严重的先天性型几乎只会出现于病患妇女的子女身上。产前超声特征可能为胎儿活动减少及晚孕期羊水过多。
Nance-Sweeney 综合征	AR	罕见	智力及寿命正常。肢短、脊柱病变。
肾炎综合征*	AR	1/8,000 芬兰	肾衰竭，在出生首 4 年需要移植。产前可能出现短暂时性水肿。
努纳综合征	AD	1/2,000	在无严重心脏病变的个案中，寿命可能正常。约三分之一个案有轻度弱智。个案严重程度须于产后诊断。产前超声特征包括皮肤水肿、胸腔积水、羊水过多及心脏畸形，例如肺动脉瓣狭窄及肥厚型心肌症，但这些可能只在晚孕期观察到。

表 3：延续

遗传综合征		遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
成骨发育不全 II 型*	AR	AR	1/60,000	致死性骨骼发育不良。肢体及肋骨短小，多处骨折、头颅矿化过低。
Pertliman 综合征	AR	AR	罕见	与 Beckwith-Wiedemann 综合征相似。胎儿及新生儿死亡率超过 60%；在存活者中，神经发展迟缓发生率甚高。超声特征包括进展性巨大儿及肾脏与着丝点（centromere）过早分离及疏松相关。特征为不同程度的四肢畸形（海豹肢症 phocomelia）、颜面裂、小头症及生长迟缓。
Roberts 综合征	AR	AR	罕见	骨骼畸形，包括前臂短小、前额突出、眼眶过宽及脊柱畸形。
Robinow 综合征	AR	AR	罕见	致死性骨骼发育不良。可分为四类。第 I 类（Saldino-Noonan）出现骨骺端狭窄；第 II 类（Majewski）出现颜面裂及骱骨不比例地短小；第 III 类（Naumoff）骨骺端出现骨刺；第 IV（Beemer-Langer）的特征为正中心裂、肋骨极短及腹部隆起而有脐疝气。产前超声发现包括肢体短小、胸窄及多指。
史-李-欧 综合征*	AR	AR	1/20,000	围产及婴儿死亡率率高，并有严重弱智。产前超声特征包括多指、心脏畸形、外阴性别不明或男性出现女性外阴。
脊髓性肌肉萎缩症 I 型*	AR	AR	1/7,000	进展性肌肉衰弱，引致两岁以前因呼吸衰竭而死亡。常见胎儿活动减少，症状通常在出生时至六个月大内出现。
Stickler 综合征	AD	AD	1/10,000	在出生首十年内出现进展形近视，引致视网膜脱落及失明、感官神经性失聪、马方体型及正常身高、多个关节过早出现退化性转变。产前超声可能无发现，但某些个案会出现颜面裂或下颌过小。

表 3：延续

遗传综合征	遗传性	活产流行率	预后及可检测的超声特征
甲型地中海贫血症*	AR	常见于地中海及亚洲人	$\alpha$ 基因位点定义一个多肽链—— $\alpha$ 血红蛋白链——在成人血红蛋白( $\alpha 2/\beta 2$ )、胎儿血红蛋白( $\alpha 2/\gamma 2$ )及胚胎血红蛋白( $\alpha 2/\epsilon 2$ )中出现。正常情况下有四个 $\alpha$ 基因。全部四个 $\alpha$ 基因的缺失造成纯合子甲型地中海贫血症,通常伴随胎儿水肿症在中孕期出现。
致死性侏儒*	散发性	1/10,000	致死性骨骼发育不良。肢体严重短小、胸窄、头大且前额突出。
Treacher-Collins 综合征	AD	1/50,000	正常寿命。下颌过小、耳朵变形。
三角头畸形 C 综合征	AR	1/15,000	约一半病患者在婴幼儿期死亡,存活者有严重智障及进展性小头症、三角头畸形、鼻短、下颌突出。
VACTER 联症	散发性、AR	1/6,000	脊柱畸形、肛门闭锁、心脏畸形、呈食道闭锁的食管食管瘘、桡骨及肾脏畸形的缩写。预后视乎疾病的组合及病变的严重程度。智能通常为正常。
抗维他命 D 佝偻病	AR	罕见	无。
Zellweger 综合征	AR	1/25,000	在出生两年内死亡,通常由于肺部感染及肝脏衰竭。产前特征包括眼距过宽、脑部及心脏畸形、肝肿大及生长迟缓。

\*透过产前 DNA 分析可诊断的遗传综合征; AD: autosomal dominant 显性; AR: autosomal recessive 隐性; 胎儿颈项透明层增厚的病理生理学

### 胎儿 NT 增厚之病理生理学

- 心脏功能失调
- 头部及颈部静脉充血
- 细胞外间质成分转变
- 淋巴管排泄失能
- 贫血
- 低蛋白血症
- 先天性感染

### 心脏功能失调

支持心脏衰竭引致 NT 增厚的中心理据，是由于在染色体异常与正常胎儿中，均观察到 NT 增厚与心脏及大动脉畸形存在极高的相关性。此外，多普勒研究亦证明了染色体及 / 或严重心脏畸形及 NT 增厚的胎儿出现静脉导管血流异常的现象（Matias et al 1999）。

### 头部及颈静脉充血

羊膜破裂序列（Amnion rupture sequence）的胎儿身体收缩，膈疝令上纵膈受压，骨骼发育不良使胸腔收窄等，都可能令头部及颈静脉充血，引致颈部积水。然而，在某些骨骼发育不良个案，例如成骨不全症（osteogenesis imperfecta）中，细胞外间质成分转变亦可能是导致 NT 增厚的额外机制或另一机制。

### 细胞外间质（extracellular matrix）成分转变

细胞外间质的很多组成蛋白均由染色体 21、18 或 13 编码。对染色体异常胎儿的皮肤做的免疫组织化学研究显示，细胞外间质的成分出现特异性转变，而这些转变可能是由于基因数量效应而引致的（von Kaisenberg et al 1998）。这种转变亦可能是在很多遗传综合征中造成胎儿 NT 增厚的根本机制。这些遗传综合征或改变胶原代谢（例如软骨发育不全（Achondrogenesis）II 型、Nance–Sweeney 综合征、成骨发育不全（Osteogenesis imperfecta）II 型）、或使纤维母细胞生长因子受体异常（例如软骨发育不良



(Achondroplasia) 及致死性侏儒 (Thanatophoric dwarfism)、或过氧化物酶体生物合成因素 (peroxisome biogenesis factor) 代谢失调 (例如 Zellweger 综合征)。

## 淋巴管排泄失能

NT 增厚的另一个可能机制, 是颈内淋巴囊扩张, 其成因可能是静脉系统的连接发育迟缓, 或原发性淋巴管异常扩张或增生, 影响淋巴与静脉系统之间的正常流通。对患有特纳氏综合征胎儿的颈部皮肤组织进行的免疫组织化学研究显示, 上皮层的淋巴管发育不全 (von Kaisenberg et al 1999)。在 NT 增厚而染色体正常的胎儿中, 由于淋巴管发育不全或再生障碍而导致的淋巴排泄不足, 与努喃综合征 (Noonan syndrome) 及先天性淋巴水肿相关。在先天性神经肌肉失调, 例如胎儿运动机能丧失变型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、强直型肌肉萎缩症 (myotonic dystrophy) 及脊髓性肌肉萎缩症 (spinal muscular atrophy) 中, 胎儿活动减少可能引致淋巴排泄受损而致 NT 增厚。

## 胎儿贫血

胎儿贫血与高动力血流相关, 而当血红蛋白水平下降超过 7 g/dL 时, 便会出现胎儿水肿 (Nicolaidis et al 1988), 不论是免疫性或非免疫性胎儿水肿。然而, 在红血球同族免疫病中, 严重的胎儿贫血不会在孕 16 周前出现; 这相信是由于胎儿网状内皮系统发育未全, 未能造成已包覆抗体的红细胞死亡。因此, 红血球同族免疫病不会造成 NT 增厚。相反, 遗传病 ( $\alpha$  型地中海贫血、Blackfan-Diamond 贫血、先天性红血球缺紫质症 (Congenital erythropoietic porphyria)、红细胞生成异常性贫血、Fanconi 氏贫血) 及先天性感染引致的胎儿贫血, 则可能使胎儿 NT 增厚。

## 胎儿低蛋白血症

免疫性或非免疫性胎儿水肿症的病理生理学, 均可能涉及低蛋白血症 (Nicolaidis et al 1995)。在早孕期患先天性肾病综合征 (congenital nephritic syndrome) 的胎儿 NT 增厚, 其根本机制可能是由于蛋白尿而出现的低蛋白血症。

## 胎儿感染

在「原因不明」的中晚期胎儿水肿个案中，约 10%有资料显示母亲曾在近期受感染；而在这些个案中，胎儿亦同时受感染。相反，在胎儿 NT 增厚但核型正常的妊娠中，只有 1.5%的母亲曾在近期受感染，而胎儿亦甚少受感染（Sebire et al 1997）。

这些发现表示，在胎儿 NT 增厚的妊娠中，母亲受 TORCH 属微生物感染的流行率并不比一般人口高。此外，在母亲受感染的个案中，胎儿 NT 增厚并不表示胎儿受这些微生物感染。因此，若染色体正常胎儿出现 NT 增厚，除非 NT 进展为中晚期颈水肿或全身性水肿，否则没必要测试母亲是否受感染。

唯一曾有报导指与 NT 增厚相关的感染是 Parvovirus B19。在这种情况下，NT 增厚相信与心肌功能异常或因造血功能抑制而出现的胎儿贫血相关。

## 颈项透明层增厚的妊娠处理

NT 增厚与染色体异常、流产或胎儿死亡及严重胎儿畸形的流行率的关系概括于表 1。基于这些数据，我们可以估算出每个 NT 组别的宫内存活及诞下无严重畸形婴儿的机会率。这些资料对辅导怀有 NT 增厚胎儿的父母，及计划适当的跟进调查很有帮助（图 1）。

### 99<sup>th</sup>百分位数以下的胎儿NT

在胎儿NT低于 99<sup>th</sup>百分位数（3.5 mm）的妊娠中，其父母决定是否接受胎儿核型分析，应基于染色体异常的病者特异风险，而这个风险可由孕妇年龄、11-13<sup>+6</sup>周超声NT结果及血清游离β-hCG及PAPP-A等合并数据计算得出。

若NT低于 95<sup>th</sup>百分位数，可让胎儿父母安心的是，诞下一无严重病变婴儿的机会约 97%；若NT 介乎第 95<sup>th</sup>及 99<sup>th</sup>百分位数间，则约有 93%的机会。此外，很多严重胎儿病变都能在 11-13<sup>+6</sup> 周的高解析扫描中诊断或发现。

在其后的妊娠处理中，最好能在 20 周进行一次详细的胎儿扫描，以断定胎儿的生长及排除那些在 11-13<sup>+6</sup>周扫描中无法识别的严重畸形。对NT介于 95<sup>th</sup>及 99<sup>th</sup>百分位数的妊娠更为重要，因其严重畸形的流行率约为 2.5%而非NT低于 95<sup>th</sup>百分位数时的 1.6%。此外，要确定颈项皱褶厚度没有增加；最后，应检查胎儿的心脏结构，最好能进行胎儿心脏专科超声，但其可行性视乎中心是否能提供这项服务。

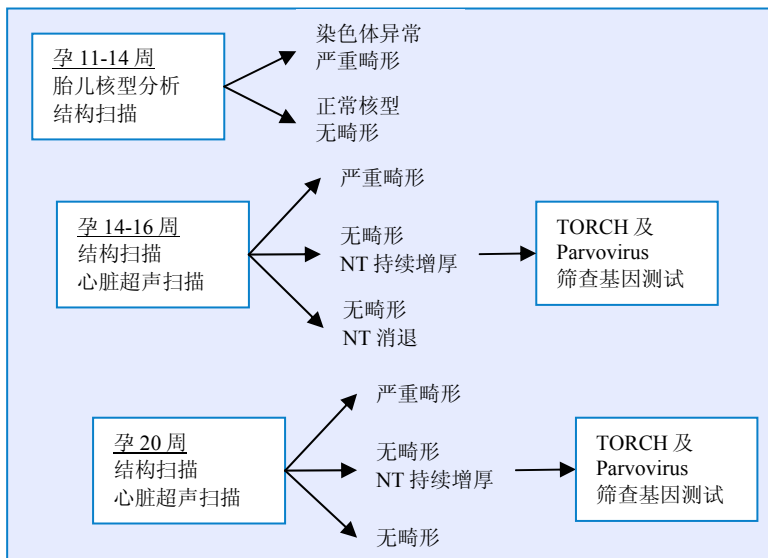


图 1: NT 增厚的妊娠之处理

### 99<sup>th</sup>百分位数以上的胎儿NT

在约 1%的妊娠中，胎儿 NT 会超过 3.5 mm，这些胎儿有严重染色体异常的风险甚高；NT 是 4.0 mm 时，风险约 20%，NT 5.0 mm 时增加至 33%、NT 6.0 mm 时 50%及 NT 6.5 mm 或以上时 65%。因此，这些妊娠的一线处理是进行绒毛取样和胎儿核型分析。

若病者的家族史有与NT增厚相关的遗传综合征（见表 3），而该遗传综合征又可藉DNA分析确诊，进行绒毛取样亦可助诊断或排除这

些综合征。此外，在 11-13<sup>+6</sup> 周应进行详细扫描，寻找曾有报导与 NT增厚相关的多种严重畸形（见表 3）。

### **NT 增厚消退**

在染色体正常的胎儿中，应在 14-16 周进行详细的扫描，包括胎儿心脏超声，以判断 NT 的变化及排除多种胎儿畸形。若扫描显示 NT 出现消退且无任何严重病变，可让孕妇安心，预后很可能是良好的，而诞下一无严重病变婴儿的机会超过 95%。

另需在 20-22 周进行的一次详细扫描，以排除严重病变及一些与遗传综合征（见表 3）有关而较难发现的畸形。若再无发现，可辅导父母诞下一患严重病变或神经发展迟缓婴儿的机会与一般人口并无分别。

### **NT 增厚演变为颈水肿**

在 14-16 周的扫描中出现原因不明的 NT 增厚，或在 20-22 周出现颈水肿或胎儿水肿症，显示有先天性感染或遗传综合征的可能。应抽取孕妇血液以测试有否弓虫、巨细胞病毒及 parvovirus B19。每四周进行一次跟进扫描，以判断水肿的进展。此外，可考虑提供 DNA 测试以检查某些基因疾病，例如脊髓性肌肉萎缩症，即使家族史中无这些疾病。

对于在 20-22 周中出现原因不明的颈水肿的妊娠，应辅导父母其胎儿有 10%机会进展为水肿及临产死亡，或有遗传综合征的活产（例如努喃综合征），另 3-5%机会会有神经发展迟缓。

- 在11-13<sup>+6</sup>周的胎儿 NT增厚，是染色体异常、多种胎儿畸形及遗传综合征的常见表征。
- 胎儿病变及不良妊娠结局的流行率随NT厚度增加而呈指数上升。然而，若胎儿 NT介乎95<sup>th</sup>及99<sup>th</sup>百分位数间，诞下无严重病变的婴儿的机会超过90%；若NT介乎3.5-4.4 mm间则约为70%、NT 4.5-5.4 mm间约50%、NT 5.5-6.4 mm间为30%、而 NT 6.5 mm或以上则为15%。
- 绝大部分与NT增厚相关的胎儿病变，均能在孕14周前进行的一连串检查中诊断出。

## 參考文獻

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222-4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341-4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073-5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212-5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.



# 4

## 多胎妊娠

多胎妊娠的成因有二：一是由于超过一个卵子排出并受精而成（多卵性，polyzygotic）。这类多胞胎的基因各异（non-identical），并且都具有独立的羊膜（多羊膜型）、绒毛膜及胎盘（多绒毛膜型）。第二类多胎妊娠是由单一受精卵（单卵性，monozygotic）形成的胚胎质（embryonic mass）分裂为两个或以上基因相同的胎儿。这类多胞胎儿则可能共享同一个胎盘（单绒毛膜，monochorionic；MC）、同一羊膜囊（单羊膜，monoamniotic；MA）甚至胎儿器官（联体（conjoined）或暹罗（Siamese）），视乎分裂在何时出现。

以单卵双胞胎而言，有三分一胚胎质在受精三天内分裂，每个胎儿各有独立的胎盘及羊膜囊（双绒毛膜双羊膜型 dichorionic diamniotic；DCDA）（图 1）。若胚胎在受精第四天或以后才分裂，胎儿各自有其羊膜囊但共享一个胎盘（单绒毛膜双羊膜型 monochorionic diamniotic；MCDA），单绒毛膜型胎盘可能带有互通双胎的血管。若在第九天或以后分裂，则会造成单绒毛膜单羊膜（monochorionic monoamniotic；MCMA）胎盘；而在第十二日或以后分裂，则可能会造成连体双胞胎。

### 流行率及流行病学

双胞胎约占所有妊娠的 1%，而当中有三分二属二卵双生、三分之一为单卵双生。

二卵双胞胎的流行率视乎种族（在非洲某些地区高出五倍，亚洲某些地区高出一半）、孕妇年龄（35 岁时为 2%）、产次（怀孕四次后为 2%）及受孕方法（诱导排卵为 20%）而定。



单卵双胞胎的流行率在所有种族中相仿，亦不会随孕妇年龄或产次而改变，但经体外受精后则高出两至三倍。这可能是由于这种技术改变了卵子透明层（zona pellucida）的结构，然而其机制尚未明确。

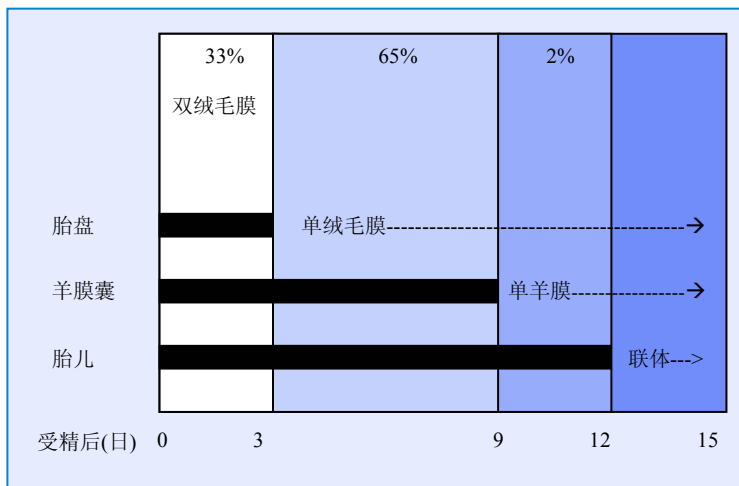


图1：在单卵双胞胎中，胚胎在受精后三天内分裂，造成双羊膜及双绒毛膜妊娠；若分裂在第四至第八天出现，则会造造成双羊膜单绒毛膜妊娠；在第九至第十一天分裂，会造成单羊膜单绒毛膜妊娠；而在第十二天后分裂则会造造成连体双胞胎。

在过去 20 年间，双胞胎的出生率不断上升。这个趋势在二卵双胞胎中最为明显。据估计，三分一的升幅是由于怀孕年龄渐晚，但大部分是由于使用人工辅助生殖技术而成的。

## 单 / 多卵性及绒毛膜性的判断

要验证是单卵或双卵双胎，唯一方法是 DNA 纹印鉴定，而这要借助羊膜腔穿刺、绒毛取样或脐带穿刺等入侵性检查。而判断绒毛膜性，则可透过超声检查胎儿性别、胎盘数目及双胎间之隔膜而得知 (Monteagudo et al 1994)。

异性别双胞胎必然是二卵双生，因此亦必是双绒毛膜双胞胎；然而，约三分二的双胞胎的性别相同，这情况下，单卵或二卵双生均有可能。同样地，若双胞胎各有独立分开的胎盘，则胎盘必为双绒毛膜性。然而，在大部分双胞胎中的两个胎盘融合，故不能单靠此分辨胎盘的绒毛膜性。

在双绒毛膜双胞胎中，双胎间之隔膜包含一层绒毛组织，夹在两层羊膜之间；而在单绒毛膜双胞胎中，隔膜间并没有这层绒毛层。判断绒毛膜性的最佳方法和时间，是在孕 6-9 周进行超声检查。若在双胎之间观察有一层厚膜分隔，该厚膜便为绒毛层，可确定是双绒毛膜，否则便是单绒毛膜。这层厚膜会渐渐变薄，形成双胞膜的绒毛成分，但在膜底部则仍然保持厚度，成三角形或「人」字状（lambda sign），这超声特征又叫「双胎峰」（twin peak）（Bessis et al 1981; Sepulveda et al 1996; 1997; Montegudo et al 2000）。

在 10-13<sup>+6</sup>周以超声检查双胞胎间隔膜底部有否出现「人」字状（图 2），亦能可靠地分辨绒毛膜性。但随孕周增长，平滑绒毛膜（chorion laeve）会消退，「人」字状便渐渐变得难以辨认，至 20 周时，只有 85%的双绒毛膜妊娠会出现「人」字状。

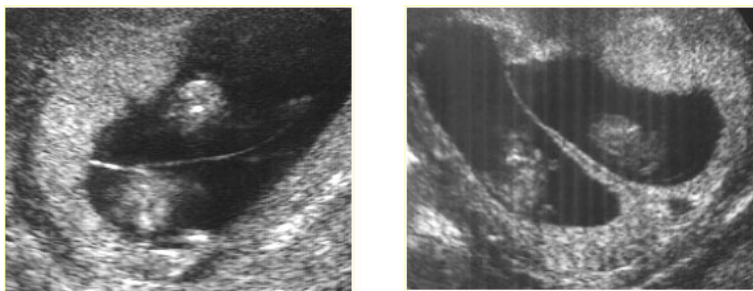


图 2：孕 12 周的单绒毛膜（左）及双绒毛膜（右）双胞胎声像图。留意在两种妊娠中，均出现单一胎盘，但在双绒毛膜妊娠中，胎盘组织伸延至双胞胎间隔膜底部，形成「人」字状。

故此，在 20 周及其后没有发现「人」字状并不构成单绒毛膜的证据，亦不能排除双绒毛膜或二卵双生的可能性。相反，由于没有单绒毛膜妊娠会在 10-13<sup>+6</sup>周扫描后出现「人」字状，因此在任何时候发现这特征，均可作为双绒毛膜的证据。

## 绒毛膜性与妊娠并发症

### 流产

单胎妊娠中，若孕 11-13<sup>+6</sup> 周扫描时确定为活胎，其后在孕 24 周前流产或胎儿死亡的机会率约只有 1%。在双绒毛膜双胎中，这机会率约为 2%，而在单绒毛膜双胎中则约为 10%（Sebire et al 1997a）。单绒毛膜妊娠有较高的死亡率，可归因于早发性严重双胎输血综合征（twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS）所致。

要减低双胞胎儿的流失率，必须及早识别其绒毛膜性（透过进行 11-13+6 周超声检查）、对单绒毛膜双胎进行紧密监察及适当的治疗，包括在出现严重 TTTS 时使用内窥镜雷射结凝相通的胎盘血管（Ville et al 1995; Senat et al 2004）。

### 围产死亡率

双胎的临产死亡率亦较单胎妊娠高出约五倍，单绒毛膜（5%）较双绒毛膜（2%）双胎尤甚。其主要原因是与早产相关的并发症（Sebire et al 1997a），及在单绒毛膜双胎中可能发生的 TTTS。

### 早期早产

任何妊娠中最重要的并发症是早产，尤其是在 32 周前的早产。差不多所有在 24 周前出生的婴儿都会死亡，而在 32 周后出生的婴儿差不多全部都能存活。在 24 周至 32 周间出生的，有很大机会出现新生儿死亡或残障。在 24 至 32 周间自然生产的机会率，在单胎妊娠为 1%、在双绒毛膜双胎约 5%，在单绒毛膜双胎则为 10%（Sebire et al 1997a）。

## 生长迟缓（Growth restriction）

婴儿出生体重低于 5<sup>th</sup>百分位数的流行率在单胎妊娠中为 5%，在双绒毛膜双胎中约为 20%，而在单绒毛膜双胎中则为 30%（Sebire et al 1997a; 1998a）。此外，在双绒毛膜双胎中，两个胎儿双双出现生长迟缓的发生率约为 2%，而在单绒毛膜双胎中则为 8%。

在单胎妊娠中，决定胎儿生长的两个主要因素为基因潜能及胎盘功能。在单绒毛膜双胎儿中，这两个因素应为一致的。因此，若这类双胎出现生长差异，很可能反映了胚胎质分裂不均，或出现双胎输血综合征。相反，由于约 90%的双绒毛膜妊娠为二卵双胞胎，双胎间的体型差异可能只是由于胎儿基因及胎盘的不同所致。

## 先兆子痫（Pre-eclampsia）

在双胎妊娠中，先兆子痫的流行率约较单胎妊娠高出四倍，但双单绒毛膜性彼此无显着分别（Savvidou et al 2001）。

## 双胎之一死亡

在单胎妊娠中，胎儿宫内死亡可能与孕妇弥散性血管内凝血病（disseminated intravascular coagulopathy）相关；然而，若双胎的其中一个在宫内死亡，这个并发症较为罕见。可是，这情况与余下胎儿的不良临床结局相关，风险类型及程度则视乎其绒毛膜性而定。

若是双绒毛膜妊娠，余下胎儿带有风险，主要是早产。而早产的原因可能是由于胎儿吸收了已死胎盘所释放的细胞激素及前列腺素所致。这些个案的死亡或残障风险约为 5-10%。在单绒毛膜双胎中，余下胎儿除了有早产的风险外，更会因曾出现低血压而导致神经障碍及至少 30%的额外死亡。急性低血压的出现，是由于活胎透过相通血管，出血至已死胎儿和胎盘中而造成的（Fusi et al 1991）。若在胎儿死亡后 24 小时内进行宫内输血，或可预防余下胎儿死亡。

## 畸形

双胎除了可能合并单胎所有之畸形外，单卵双胞胎还可发生特有之畸形。致于畸形的种类及其严重程度方面，双胎或有一致性（concordance）或非一致性（discordance）表现。在二卵双胞胎中，每胎的畸形流行率与单胎相同，但在单卵双胞胎中则高出二至三倍（Burn et al 1991; Baldwin et al 1994）。双胎有一致的畸形较不常见，约出现在 10% 的双绒毛膜及 20% 的单绒毛膜妊娠中。

若双胎中一个正常一个畸形，可考虑期待疗法或对问题胎儿进行选择减胎（selective fetocide）（Sebire et al 1997b）。

## 双胎输血综合征（Twin-twin transfusion syndrome; TTTS）

在单绒毛膜双胎妊娠中，胎盘出现血管吻合（vascular anastomosis），令两个胎儿血流互通。血管吻合可能出现在动脉与动脉间、静脉与静脉间，或动脉与静脉间。解剖学研究证实，虽然动静脉吻合位于胎盘深处，但血管本身全都位于表面（Benirschke et al 1973）。在约 30% 的单绒毛膜双胎中，胎盘血管动静脉净血流不平衡，使一个胎儿（供血者；donor）的血流往另一胎（受血者；recipient），造成双胎输血综合征；当中约有一半情况严重。

严重的 TTTS 会在孕 16-24 周显露。其声像图特征，包括受血胎出现多尿致膀胱增大及羊水过多（中及右图），而供血胎则无尿及无羊水，被羊膜囊膜「困」在胎盘边缘或子宫壁（左图）。

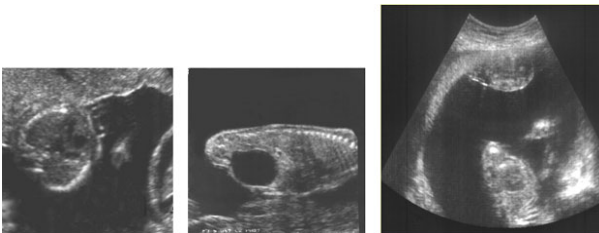


图 3：在孕 20 周的严重 TTTS。受血胎出现多尿致膀胱增大及羊水过多（中及右图），而供血胎则无尿及无羊水，被羊膜囊膜「困」在胎盘边缘或子宫壁（左图）。

## 双胎输血综合征的早期预测

严重TTTS的根本血流动力转变，可能早至孕 11-13<sup>+6</sup>周已出现超声特征，表达为其中一个或两个胎儿NT增厚。在其后出现TTTS之单绒毛膜双胎妊娠中，11-13<sup>+6</sup>周时至少一个胎儿NT增厚的流行率约 30%；与之相比，在其后无出现TTTS的妊娠中则只有 10%（Sebire et al 2000）。

严重 TTTS 的另一个早期超声标记，可能是受血胎中的静脉导管出现异常多普勒血流波速（Matias et al 2000）。双胎间的头臀长差异并不能预测其后是否出现 TTTS。



图4：在 16 周时，患早期 TTTS 的单绒毛膜双胎，显示双胎间隔膜出现皱褶指向受血胎的羊膜囊（右），及供血胎的羊膜囊羊水回音强度增高（左）。

由 TTTS 引致的羊水量不平衡的一个早期临床表现，是双胎间隔膜出现皱褶（图 4）。在孕 15-17 周，约 30%的单绒毛膜双胎出现隔膜皱褶，而当中约一半（即总数的 15%）进展为严重 TTTS 引致的羊水过多 / 无羊水；其余 15%则出现中度 TTTS，在整个妊娠期持续存在甚大的羊水量及胎儿体型差异（Sebire et al 1998b）。致于没有出现隔膜皱褶的单绒毛膜双胎，因 TTTS 而流产或临产死亡的风险没有上升。

## 双胎反向动脉灌注序列 ( twin reversed arterial perfusion sequence, TRAP)

TTTS 最极端的临床表现是心缺双胎 (acardiac twinning)，出现在 1% 的单卵双胞胎中。其根本机制相信是双胎间出现动脉与动脉吻合，紊乱了受血胎的正常血管发育和灌注，故此这种双胞胎疾病称为双胎反向动脉灌注序列 (Van Allen et al 1983)。至少 50% 的供血胎会由于充血性心脏衰竭或严重早产 (后者因羊水过多引致) 而死亡。致于受灌注胎都会必因相关的多种畸形而死亡。产前治疗须透过利用超声引导透热法阻断心缺胎的脐带血流，或在心缺胎的腹部进行脐带血管雷射结凝；治疗约在怀孕 16 周进行。

### 产前判断绒毛膜性的重要性

- 妊娠临床结局的主要决定因素是绒毛膜性，而非同卵 / 异卵性。
- 在单绒毛膜双胎中，流产、临产死亡、早产、胎儿生长迟缓及胎儿畸形的发生率远高于双绒毛膜双胎。
- 若单绒毛膜双胎的其中一个胎儿死亡，另一胎儿有很大机会突然死亡或出现严重神经受损。

## 多胎妊娠的染色体异常

与单胎妊娠相比，多胎妊娠染色体异常的产前诊断较为复杂。这是由于：第一、各胎儿的染色体可能并不一致，而在这些情况下，要考虑选择性减胎的好处和风险；第二、入侵性测试技术可能会出现不肯定的结果，及造成较高的流产风险。

在双胞胎妊娠中，为两个胎儿分别进行羊膜腔穿刺，能可靠地提供每个胎儿的核型分析，而相关的胎儿流失率约为 2%。与绒毛采样相关的胎儿流失率约为 1%，但在约 1% 的个案中，可能由于重复在同一胎盘采样或交叉污染，而造成错误诊断。绒毛采样的主要优点，是它可以及早得出结果，以便较安全地进行选择性减胎。

## 染色体异常的筛查

### 孕妇年龄筛查

评估染色体异常的风险，在单胎妊娠所采用的孕妇年龄相关之风险值，同样适用于双胎妊娠中。由于二卵双胞胎的基因互不相同，各有其风险值，故双胎中至少一个胎儿出现染色体异常的机会为单胎的双倍。此外，由于二卵双胞胎的发生率随孕妇年龄上升，双胞胎整体的染色体异常比率较单胎妊娠为高。在单卵双胞胎中，双胎或同是正常，否则便同是异常，其风险值与单胎妊娠相同。

在白种人中，自然二卵双胞胎 / 单卵双胞胎的比率约为二比一，因此可预计，双胞胎中至少一个胎儿出现染色体异常的总流行率，较单胎妊娠高约 1.6 倍。

在辅导病人时，可以按其绒毛膜性，提供其中一个及 / 或全部胎儿受影响的具体估计数字。对单绒毛膜双胞胎的父母，可表示两个胎儿均可能同受影响，而这个风险值与单胎妊娠无异。若属双绒毛膜妊娠，则可以二卵双生为例，告诉父母其中一个胎儿有染色体异常的风险值是单胎妊娠的两倍（例：按孕妇年龄为 40 岁，单胎妊娠的 21 三体风险值为 1/100，在二卵双胞胎妊娠中，其中一个胎儿受影响的风险则为  $1/100 + 1/100 = 1/50$ ），而两个胎儿同时受影响的风险，则等于单胎妊娠的风险值的二次方（ $1/100 \times 1/100 = 1/10,000$ ）。在现实中，这是个过度简化的例子，因为只有约 90% 的双绒毛膜妊娠属二卵双生。

### 中孕期母体血清生化筛查

在单胎妊娠中，合并孕妇年龄及中孕期母体血清生化测试进行 21 三体筛查，在假阳性率为 5% 时能检出 50-70% 的 21 三体个案（Cuckle 1998）。

在双胎妊娠中，母体血清标记的中位数值，例如 AFP、hCG、游离  $\beta$ -hCG 及抑制素 A，约为单胎妊娠的两倍。将这加入计算风险的数学模型中，估计在双胎妊娠中进行血清筛查，能在假阳性率为 5% 时，识别约 45% 的受影响胎儿（Cuckle 1998）。



然而，即使前瞻性研究证明血清测试在双胞胎妊娠中有效，下列问题仍有待解决：一、在可接受的低假阳率下，其检出率必须提高，尤其是在多胎妊娠中，入侵性测试在技术上较为困难；二、出现「筛查阳性」结果时，血清测试不能显示哪一个胎儿受影响；及三、若染色体异常在胎儿间不一致，在中孕期进行选择性减胎的风险较在早孕期高。

### **早孕期胎儿 NT 厚度筛查**

在双绒毛膜双胞胎妊娠中，21 三体胎儿 NT 筛查的检出率（75-80%）及假阳性率（每个胎儿 5%或每一妊娠 10%）与单胎妊娠相若（Sebire et al 1996a; 1996b）。每个胎儿的 21 三体病者特异风险，可按孕妇年龄及其 NT 计算得出。在早孕期进行 NT 筛查及诊断，可让受影响之孕妇及早得到确诊和决定是否进行选择性减胎，减低选择性减胎手术的危险性。并且在进行该手术时，可以 NT 正确识别问题的胎儿。

在单绒毛膜妊娠中，NT 筛查的假阳性率（每个胎儿 8%或每一妊娠 14%）较双绒毛膜双胞胎高，因为 NT 增厚亦是 TTTS 的早期临床表现之一。每个胎儿的 21 三体风险，可按孕妇年龄及胎儿 NT 计算，而两个胎儿风险的平均值则成为该次妊娠的整体风险值。

### **早孕期胎儿 NT 厚度及母体血清生化综合筛查**

与单胎妊娠相比，正常双胎妊娠的母体血清游离 $\beta$ -hCG 及 PAPP-A（按孕妇体重调整）中位数约为 2.0 MoM。在患有 21 三体的双胞胎中，游离 $\beta$ -hCG 的中位数显着较正常双胞胎为高，而 PAPP-A 则显着较低。在假阳性率为 10%时（对比单胎妊娠中的 5%），合并胎儿 NT 及母体血清生化筛查能识别 85-90%的 21 三体妊娠（Spencer and Nicolaides 2003）。绒毛膜性与早孕期的母体血清游离 $\beta$ -hCG 或 PAPP-A 并无显着关系。

### **有染色体异常的双胎妊娠的处理**

若两个胎儿均为染色体异常，父母通常都会选择终止妊娠。若只有其中一个有染色体异常，则可考虑进行选择性减胎或期待疗法。

### 在单绒毛膜双胞胎中筛查 21 三体

- 在单卵双胞胎中，染色体异常的风险与单胎妊娠相同。
- 在单绒毛膜妊娠中，NT 筛查的假阳性率（每个胎儿 8%或每一妊娠 14%）较双绒毛膜双胎高，因为 NT 增厚是 TTTS 的一个早期临床表现。
- 每个胎儿的 21 三体风险，是基于孕妇年龄、胎儿 NT 及母体血清生化测试计算得出的，可取两个胎儿风险值的平均值，为该次妊娠的整体风险值。

### 在双绒毛膜双胞胎中筛查 21 三体

- 合并胎儿 NT 及母体血清生化测试，能在假阳性率为 10%时（对比单胎妊娠的 5%），识别约 85-90%的 21 三体胎。
- 在不一致的染色体异常妊娠中，主要的处理方案是选择性减胎或期待疗法。
- 在 16 周后进行选择性减胎，自然流产的风险是 16 周前的三倍。

## 选择性减胎（Selective fetocide）

若双胎中一个患有染色体异常或畸形，主要的处理方案是对问题胎儿进行选择性减胎或期待疗法（expectant management）。在这情况下，基本上须基于选择性减胎导致正常胎儿流产及死亡的风险，对比起须照顾残障子女的可能负担，而作出决定的（Sebire et al 1997c）。

在双绒毛膜妊娠中，选择性减胎可以透过心内注射氯化钾进行；在单绒毛膜妊娠中，则须阻断脐带血管血流。这类手术对正常胎儿可造成自然流产或严重早产的风险。而这些风险也与何时进行手术时相关，在 16 周后进行减胎手术的风险，较 16 周前高出三倍，而减胎手术时的孕周越迟，分娩时的孕周越早（Evans et al 1994）。这可能是由于死胎胎盘组织的吸收，诱发子宫内发炎，而炎症与已死

组织数量成比例，因此亦与减胎时的孕周成比例。这个炎症过程释放出细胞激素及前列腺素，诱发子宫活动，造成流产 / 早产。

因此，若该染色体异常或畸形是致死的，最好还是避免进行选择性减胎，除非该异常本身危及正常胎儿的生命。若该异常不会致死，但可能造成严重残障，父母须衡量残障子女可能带来的负担，是否足以令他们愿冒失去正常胎儿的风险。

例如，若双胎中一个是 21 三体，通常的处理方案是选择性减胎，因为若采取期待疗法，大部分患病的婴儿都会存活。在较致命的异常例如 18 三体中，约 85% 的受影响胎儿会在子宫内死亡，而出生的婴儿通常在首年内死亡。在这情况下，期待疗法较为可取，因为这可避免与堕胎相关的并发症。另一些意见则认为，若在第 12 周前堕胎，死胎胎盘组织数量（及因此引致其后流产或早产的风险）会较 18 三体胎在怀孕较后期自然死亡少。

## 参考文献

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169-97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973;288:1276-84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183-7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991;162:282-96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5:3-4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994;171:90-4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991;78:517-22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? Twin Res 2000;3:65-70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1994;170:824-9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476-80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228-31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. BJOG 1996a;103:999-1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b;103:887-90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b;104:216-9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224-7.

## 英汉医学名词对照表

acardiac twinning	心缺双胞胎
achondrogenesis	软骨发育不全
achondroplasia	软骨发育不良
acrania	颅盖缺失
Afro-caribbeans	非裔加勒比海人
agenesis of corpus callosum	胼胝体缺失
agnathia	无颌畸形
alpha-fetoprotein	甲胎蛋白
ambiguous genitalia	外阴性别不明
amniocentesis	羊膜腔穿刺
amnion rupture sequence	羊膜破裂序列
anencephaly	无脑儿
aneuploidy	非整倍体
anthropometric study	人体分析学
arthrogryposis	关节僵硬症
asphyxiating thoracic dystrophy	窒息性胸腔失养
asymmetric IUGR	不均称型胎儿发育阻滞
autosomal recessive	常染色体隐性遗传
body stalk anomaly	体茎异常
bradycardia	心搏过缓、心搏徐缓
cardiac echogenic foci	心室内强回声点
case-control study	病例对照研究
cell-free fetal DNA	游离胎儿 DNA
celomic cavity	体腔
centromere	着丝点
cerebellar vermis	小脑蚓部
choanal atresia	后鼻孔闭锁
chorion laeve	平滑绒毛膜
chorionic villus sampling	绒毛取样
choroid plexus cyst	脉络膜囊肿
cine	影像回转功能
cisterna magna	小脑延髓池
cleft lip	唇裂
cleft palate	腭裂

cleidocranial dysplasia	锁骨颅骨发育不良
clinodactyly	小指内弯
cloacal exstrophy	泄殖腔外翻
coarctation of aorta	主动脉缩窄
collagen	胶原
color flow mapping	彩色血流图
combined	合并
combined screening	综合筛查
confounding factor	干扰因素
congenital adrenal hyperplasia	先天性肾上腺增殖
congenital erythropoietic porphyria	先天性红血球缺紫质症
congenital lymphedema	先天性淋巴水肿
congenital nephrotic syndrome	先天性肾病综合征
congestive heart failure	血性心脏衰竭
conjoined	联体
consistency	稠度
control group	对照组
counsel	辅导、咨询
craniosynostosis	颅缝早闭
Crohn's disease	克罗恩氏病
crown lump length	头臀长
cut-off	临界值
cystic adenomatoid malformation	囊性腺瘤样畸形
cystic hygromas	水囊瘤
cytogenetic analysis	胞遗传学分析
cytokines	细胞激素
cytomegalovirus	巨细胞病毒
deformity	变形
detection rate	检出率、发现率
developmental milestones	发育标志
diaphragmatic hernia	膈疝
diastematomyelia	脊髓裂
diathermy	透热法
disseminated intravascular coagulopathy	弥散性血管内凝血病
DNA fingerprinting	DNA 纹印鉴证
doppler	多普勒
ductus venosus	静脉导管

duodenal atresia	十二指肠闭锁
dyserythropoietic anaemia	红细胞生成障碍性贫血
dysfunction	失调
dysgenesis	发育不全
echogenic bowel	肠管强回声
ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrome	缺指(趾)-外胚层发育不良-顎裂综合征
embryonic mass	胚胎质
encephalocele	脑膨出
esophageal atresia	食道闭锁
exomphalos	脐膨出
expectant management	期待疗法
exponential increase	指数上升
extracellular matrix	细胞外间质
facial cleft	颜面裂
failure	失能
feeding vessel	饲养血管
femur	股骨
fetal akinesia deformation sequence	胎儿运动机能丧失变形序列
Fetal Medicine Foundation	胎儿医学基金会
fibroblast growth factor receptor	纤维母细胞生长因子受体
first trimester	早期妊娠、早孕期
fluorescence activated cell sorting	荧光活化细胞分类法
fluorescent in situ hybridization	荧光原位杂交法
foramen ovale	卵圆孔
four chamber view	四腔观
gain	补偿功能
gastroschisis	腹裂
Gaussian distribution	高斯常态分布
gene dosage effect	基因数量效应
GM1 gangliosidosis	GM1 神经节糖储积症
growth restriction	生长迟缓
holoprosencephaly	全前脑
horseshoe kidneys	马蹄肾
human chorionic gonadotropin, total, free-beta	绒毛膜促性腺激素, 总、游离 beta
humerus	肱骨
hydranencephaly	水脑



hydronephrosis	肾盂积水
hypertelorism	眼距过宽
hypertrophic cardiomyopathy	肥厚型心肌症
hypochondroplasia	软骨发育不足
hypophosphatasia	低磷酸酯酶症
hypospadias	尿道下裂
immunohistochemical	免疫组织化学
incidence	发生率
indication	适应症
infantile polycystic kidneys	婴儿型多囊肾
inhibin-A	抑制素 A
iniencephaly	露脑畸形
integrated screening	复合筛查
interrupted aortic arch	大动脉弓阻断
intrauterine death	宫内死亡
invasive procedure	入侵性检查
isoimmunization	同族免疫
karyotyping	核型分析
kyphoscoliosis	脊柱前侧弯
kyphosis	脊柱后凸
lethal	致死
likelihood ratio	似然比
limb reduction defect	截肢缺陷
long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A deficiency	长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症
macrocephaly	巨头症
magnetic activated cell sorting	磁性活化细胞分类法
malformation	畸形
mandible	下颌骨
mandibular process	下颌喙突
mandibular ramus	下颌支
marfanoid	马方体型
marker	标记
maxilla	上颌骨
mechanism	机制
mediastinum	纵膈
megacystitis	巨大膀胱症
meta-analysis	荟萃分析

metaphysis	骨骺端
microcephaly	小头症
micrognathia	下颌过小
microphthalmia	小眼畸形
molar changes	葡萄胎病变
mucopolysaccharidosis	黏多糖症
multicystic dysplastic kidneys	多囊性发育不良肾
myelomeningocele	脊髓脊膜膨出
myotonic dystrophy	强直型肌肉萎缩症
nasal bone	鼻骨
neonatal myoclonic encephalopathy	初生儿抽搐性脑症
nephrotic syndrome	肾病综合征
Noonan syndrome	努喃综合征
nuchal edema	颈水肿
nuchal translucency	颈项透明层
obstructive uropathy	阻塞性尿道病变
one-stop clinic for assessment of risk	一站式风险评估诊所
osteogenesis Imperfecta	成骨发育不全
outcome	结局
parental mosaicism	亲本嵌合体
parvovirus B19	微小病毒 B19
patient-specific risk	病者特异风险
perinatal mortality	围产死亡率
peroxisome biogenesis	过氧化物生物合成因素
peroxisome biogenesis factor	过氧化物酶体生物合成因素
phenotype	表型
polyploidy	多倍体
post axial polydactyly	轴后多指症
posterior fossa cyst	后窝脑囊肿
pre-eclampsia	先兆子痫
pregnancy associated plasma protein A	妊娠血浆蛋白-A
prevalence	流行率
priori risk	预设风险
probe	探针、探头
prostaglandins	前列腺素
pulmonary stenosis	肺动脉瓣狭窄
pulsatile blood flow	脉动性血流

pulsatility index	搏动指数
pyelectasis	肾盂扩张
radial aplasia	桡骨发育不全
random access immunoassay analyzer	随机存取免疫分析测定仪
randomised control trial	随机对照研究
renal agenesis	肾缺如
reticuloendothelial system	网状内皮系统
reversal of end-diastolic flow	舒张末期血流逆向
rhizomelic	肢根型
rocker bottom feet	船底状脚
sagittal	中矢切面
sandal gap	趾间间隔明显
selective fetocide	选择性减胎
sensitivity	敏感度
sequential screening	序贯筛查
short-rib polydactyly syndrome	短肋骨多指综合征
Siamese	暹罗
single umbilical artery	单脐动脉
sirenomelia	并肢畸形
skeletal dysplasia	骨骼发育不良
small bowel obstruction	小肠阻塞
small for gestational age	小于胎龄儿
Smith-Lemli-Opitz syndrome	史-李-欧综合征
soft marker	软指标
spina bifida	脊柱裂
spinal muscular atrophy	脊髓性肌肉萎缩症
sporadic	散发性的
standard deviation	标准误差
strawberry head	草莓头
syndactyly	并指
tachycardia	心搏过速、心跳过速
talipes	内翻足
talipes equinovarus	马蹄内翻足
termination of pregnancy	终止妊娠
tetralogy of Fallot	法洛氏四联症
tetraphocomelia	海豹肢症
thalassemia	地中海贫血

thanatophoric dwarfism	致死性侏儒
three-signal nuclei	三讯号核
tibia	髌骨
time-resolved-amplified-cryptate-emission	时间分辨扩增穴状化合物释放
toxoplasmosis	弓虫
tracheoesophageal atresia	气管食道瘘
tracheoesophageal fistula	气管食管瘘
translocation of great arteries	大动脉移位
transverse limb reduction	横向截肢缺陷
trigonocephaly C	三角头畸形 C
triploidy	三倍体
truncus arteriosus	总动脉干
Turner syndrome	特纳氏综合征
twin peak	双胎峰
twin reversed arterial perfusion sequence	双胎反向动脉灌注序列
twin-to-twin transfusion syndrome	双胎输血综合征
ultrasonographer	声像图师
ultrasound guided	超声引导
unconjugated estriol	游离雌三醇
vascular anastomosis	血管吻合
ventriculomegaly	脑室扩大
vitamin D resistant rickets	抗维他命 D 佝偻病
warfarin	华法林
zona pellucida	透明层
zygosity	单 / 多卵性