

孕 11 至 13⁺⁶ 週超聲掃描

Kypros H. Nicolaides

翻譯：梁德楊 劉子建

孕 11 至 13⁺⁶ 週超聲掃描

英國倫敦胎兒醫學基金會
Fetal Medicine Foundation, London
2004 年

獻給

Herodotos 與 Despina

目錄

譯者序

簡介

1. 早期妊娠染色體異常的診斷.....1
Rosalinde Snijders, Victoria Heath, Kypros Nicolaides
染色體異常的診斷 1
染色體異常的篩查 4
染色體異常的病者特異風險 6
頸項透明層厚度 13
婦女對早孕期及中孕期篩查的態度 28
2. 染色體異常的超聲特徵.....31
Victoria Heath, Kypros Nicolaides
早孕期超聲檢查 31
中孕期超聲檢查 41
3. 頸項透明層增厚而核型正常的胎兒.....51
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides
頸項透明層增厚胎兒的臨床結局 51
與頸項透明層增厚相關的胎兒畸形 53
胎兒頸項透明層增厚的病理生理學 56
頸項透明層增厚的妊娠處理 65
4. 多胎妊娠.....71
Neil Sebire, Kypros Nicolaides
流行率及流行病學 71
單／多卵性及絨毛膜性的判斷 72
絨毛膜性與妊娠併發症 74
多胎妊娠的染色體異常 78
5. 英漢醫學名詞對照表.....85

譯者序

21 世紀初，胎兒醫學界發展了一套新的唐氏綜合症篩查法，就是結合早孕期胎兒頸項透明層的超聲檢查，及母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 化驗的綜合篩查法。這方法不單把唐氏綜合症的檢出率提升至 90%，更可讓孕婦早於 13 週前知道結果。中文大學於 2003 年 6 月首次在香港引進這方法，並且以一站式方式推行。經過一年的實行，發現這篩查法在華人中同樣準確和有效，亦發現華人孕婦的游離 β -hCG 及 PAPP-A 血清水平與西方有輕微差異，成為日後調整篩查準確度的依據。我們希望能將早孕期綜合篩查法推廣至中國其他地方，使更多人受惠，減少入侵性測試所帶來的風險。

誠蒙英國著名教授及胎兒醫學基金會 (Fetal Medicine Foundation, FMF) 主席 Kypros Nicolaides 的信任，授權我們把他的著作「11-14 週超聲檢查」翻譯為中文，令早孕期綜合篩查法及超聲檢查法得以分享給中國各地的產科及胎兒醫學醫師。我們亦感謝黃凱茵小姐的協助，使翻譯得以在短短兩個月內完成。我們將秉承胎兒醫學基金會一貫的宗旨，以非牟利的方式將這書推廣。

由於我們並非翻譯專家，故譯文有不盡善盡美之處，敬請讀者見諒。我們亦歡迎讀者提供意見，使本書再版時得以改善。

梁德楊醫生 劉子建教授

香港中文大學婦產科學系胎兒醫學組

2004 年 9 月

簡介

1866 年，Langdon Down發現 21 三體症（trisomy 21）病者有一些共同特徵：皮膚缺乏彈性及過厚、面扁而鼻細。到了 1990 年代，研究發現 21 三體症病者皮膚過厚的這種特徵，會在胎兒期第 3 個月表現為頸項透明層（nuchal translucency, N T）增厚，且可藉超聲觀察得到。把孕 11-13⁺⁶週超聲掃描量得的胎兒NT厚度與孕婦年齡合併，便成為了有效的 21 三體症篩查方法。若把篩查的假陽性定於 5%，即為 5%的孕婦進行入侵性測試，便可以檢出 75%的三體妊娠。若再加入 11-13⁺⁶週的母血游離β絨毛膜促性腺激素（β human chorionic gonadotropin, β-hCG）及妊娠性血漿蛋白-A（pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A）測定，染色體異常的檢出率更可達 85-90%。此外，在 2001 年醫學界再發現患有 21 三體症的胎兒中，有 65-70%於 11-13⁺⁶週掃描中未能觀察到鼻骨。初步結果顯示，這項發現能令早孕期超聲及母血生化測定綜合篩查的檢出率增加至超過 95%。

胎兒NT厚度除了可用於評估 21 三體症的風險外，亦可協助識別其他染色體異常，多種結構畸形和遺傳病。11-13⁺⁶週掃描的其他益處，還包括確定胎兒存活、準確計算孕期、及檢出多胎妊娠等。

與引入任何新技術作臨床常規一樣，為婦女進行 11-13⁺⁶週掃描的醫師，都必須接受足夠的訓練，而且掃描結果必須經過嚴格的檢查。胎兒醫學基金會推行了一套證書訓練課程，以建立國際性的高掃描水準。聲像圖師若能做出高水準的掃描，並對超聲病徵及其處理展示良好的認識，便能獲頒發 11-14 週超聲掃描證書。

1

早期妊娠染色體異常的診斷

1866 年，Langdon Down 發現 21 三體症病者的皮膚缺乏彈性及過厚，鼻細而且面部扁平，其後此病症亦以他命名。今天，借助不斷進步的超聲技術，我們已能夠在 3 個月大的胎兒觀察到這些特徵了。

21 三體症胎兒中，約 75% 的胎兒的頸項透明層（nuchal translucency, NT）會出現增厚，而 65-70% 的胎兒的鼻骨則無法觀察得到（圖 1 及圖 2）。

染色體異常的診斷

入侵性診斷

羊膜腔穿刺

目前只有一項隨機對照研究檢查了羊膜腔穿刺的流產風險。在這項研究中，共 4,606 名低風險健康婦女（年齡介乎 25-34 歲）在孕 14-20 週被隨機分配接受羊膜腔穿刺或超聲檢查（Tabor et al 1986）。接受羊膜腔穿刺之孕婦的胎兒流失率較後者高出 1%。研究又指出，羊膜腔穿刺與新生兒呼吸窘迫綜合症及肺炎的風險增加有關。隨機研究亦證明早期羊膜腔穿刺（10-14 週），相比絨毛取樣或中期羊膜腔穿刺，胎兒流失率高出 2%、馬蹄內翻足發病率亦高出 1.6%。

絨毛取樣

隨機研究證明，在孕 11-14 週進行經腹絨毛取樣，胎兒流失率與在中期妊娠進行羊膜腔穿刺相同。致於經陰道絨毛取樣的胎兒流失率

是否較高，目前尚有爭議。在一些富有超聲引導入侵技術經驗的中心，其羊膜腔穿刺與絨毛取樣（不論途徑）的風險很可能是相同的。



圖 1：胎兒頸後出現皮下積水（感謝 University of Amsterdam Dr Eva Pajkrt 提供圖片。）



圖 2：21 三體胎在 12 週之聲像圖，顯示 NT 增厚及缺乏鼻骨。

可是，在 10 週前進行絨毛取樣，與胎兒患有橫向截肢缺陷（transverse limb reduction）、下頷過小及舌頭過小是相關的。因此，絨毛取樣必須在 11 週後方可進行，且須由受過適當訓練的人員負責。

入侵性診斷

- 胎兒染色體異常的診斷，需要使用入侵性測試進行。
- 在早期妊娠進行絨毛取樣的流產風險，與在中期妊娠進行羊膜腔穿刺相同。
- 羊膜腔穿刺不應在 15 週前進行。
- 絨毛取樣不應在 11 週前進行。
- 入侵性測試必須由受過適當訓練及有經驗的人員進行。

非入侵性診斷

孕婦血液內的胎兒細胞

在過去 30 年間，大量的研究致力於透過分離及檢驗孕婦血液內的胎兒細胞，發展一種非入侵性產前診斷方法。在孕婦的血液中，每 10^3 - 10^7 個核細胞只有一個是胎兒細胞。透過磁性活化細胞分類法（magnetic activated cell sorting, MACS）及螢光活化細胞分類法（fluorescence activated cell sorting, FACS）等技術，將磁性標記或螢光抗體貼於胎兒細胞表面的特異標記上，胎兒細胞的比率可濃縮至 1/10-100。縱使如此，這比率仍不足以用作傳統細胞遺傳學分析（cytogenetic analysis）。然而，透過利用染色體特異 DNA 探針及螢光原位雜交法（fluorescent in situ hybridization, FISH），我們仍可觀察母血樣本中的胎兒細胞有否出現三訊號核（three-signal nuclei），從而發現可疑的三體症。

鑒於技術的限制，母血胎兒細胞的檢驗可能適用作產前染色體異常風險評估，還未能作為非入侵性產前診斷。然而，這種技術的敏感度與血清篩查相若，但所費的人力多，技術也繁複，濃縮胎兒細胞的技術仍有待改進，加上如何發展為自動化系統以便同步分析大量

樣本等問題還待解決。相比起來，血清篩查用於大規模人群篩查則優勝很多了。

孕婦血漿中的游離胎兒 DNA

近期的研究重點已轉移到孕婦血漿中的游離胎兒 DNA (cell-free fetal DNA)，以及利用實時定量 PCR 在男胎妊娠中量化母血中胎兒 DNA。有關 21 三體妊娠中游離胎兒 DNA 的含量，目前仍有相矛盾的證據：一些研究報導其含量升高，而另一些則指與染色體正常妊娠無異。游離胎兒 DNA 能否成爲 21 三體症篩查的另一個母體血清標記，尚有待觀察。

非入侵性診斷

- 檢驗孕婦血中的胎兒細胞，可能較適用作產前染色體異常風險評估，還未能作爲非入侵性產前診斷。
- 有關 21 三體妊娠中游離胎兒 DNA 的含量，目前仍有相矛盾的證據。

染色體異常的篩查

在 21 三體症的產前篩查中，「篩查陽性比率」(screen positive rate) 與「入侵性測試率」(invasive testing rate) 兩詞在臨牀應用上是相通的，因爲大部分篩查測試呈陽性的婦女都會接受入侵式測試。「篩查陽性比率」亦與「假陽性率」(false positive rate)相通，因爲這些婦女中，絕大部分的胎兒都是正常的。

以孕婦年齡作篩查

21 三體症的首個篩查在 1970 年代首度推行，開始時是建基於 21 三體症與高齡孕婦的相關性上。由於羊膜腔穿刺有一定的流產風險，再加上財政開支的考慮，並非所有孕婦均獲得產前診斷的機會。因此，羊膜腔穿刺最初只爲年過 40 歲的婦女提供。當羊膜腔穿刺漸漸變得普遍及較「安全」時，「高危」孕婦便重新介定義年過 35 歲的婦女。在當時，這個「高危」組別佔所有孕婦的 5%。

於是在過去的 30 年，漸漸形成了兩項刻板的規條。其一是把「高危」的界線定為「35 歲或以上」或其等同的風險值，這於擁有私家醫療制度的國家尤甚。但由於孕婦年齡在大多數已發展國家經已上升，這項規條令篩查陽性比率提升至 15% 以上。其二是把「篩查陽性比率」或「入侵性測試率」設定為 5%，這於擁有國家醫療制度的地方尤甚。由於那些地方 38 歲或以上的孕婦約佔總妊娠的 5%，故入侵性測試的臨界年齡便由 35 歲上調至 38 歲。這類別孕婦中的 21 三體妊娠佔總 21 三體妊娠的 30%。

中孕期血清生化篩查

1980 年代後期推出了一種新的篩查方法，不單考慮了孕婦年齡，還加入了孕婦血液中多種胎兒及胎盤生物質在計算內。在孕 16 週，21 三體妊娠的母血清甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP)、游離雌三醇 (unconjugated estriol, uE3)、總及游離 β 絨毛膜促性腺激素 (total and free- human chorionic gonadotropin, hCG) 及抑制素 A (inhibin-A) 的含量，與正常妊娠有足夠差異。若將部分或全部數據結合，可以用作篩選「高危」組別。這項篩查方法較只計算孕婦年齡更有效，在篩查陽性比率為 5% 時，能夠識別出 50-70% 的 21 三體症胎。

早孕期超聲掃描及血清生化綜合篩查

到了 1990 年代，醫學界首度引進了 11-13⁺6 週胎兒 NT 厚度配合孕婦年齡的篩查方法。現已證明，在篩查陽性比率設定為 5% 時，這方法能夠識別約 75% 的 21 三體胎。

隨後還加入了母血清游離 β -hCG 及妊娠性血漿蛋白-A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 生化測定，合併三方面的數據能識別 85-90% 的 21 三體胎。此外，新的生物化學測試方法的發展，使化驗結果可在抽取血液樣本後 30 分鐘內得出，令一站式風險評估診所 (one-stop clinics for assessment of risk, OSCAR) 變得可行 (圖 3)。

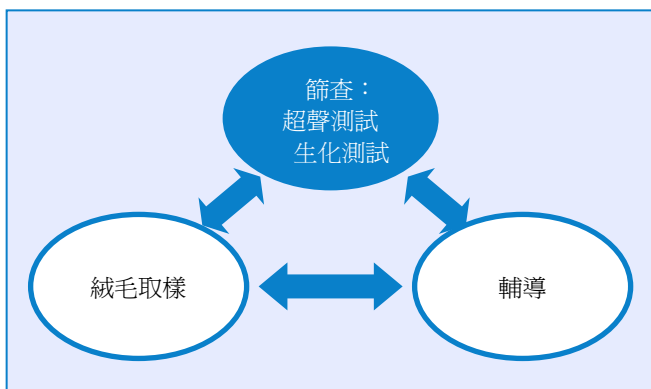


圖 3：染色體異常的風險評估，可結合孕婦年齡、11-13⁶週超聲之胎兒NT厚度及鼻骨，及孕婦血清中游離β-hCG及PAPP-A水平等數據計算。這項綜合篩查可以一站式的形式進行(*one-stop clinics for assessment of risk, OSCAR*)。經過輔導後，孕婦可決定是否進行絨毛取樣來作染色體核型分析。而絨毛取樣亦可在與OSCAR同一次的探訪中進行。

此外，在 2001 年醫學界發現 60-70% 的 21 三體胎的鼻骨 (nasal bone, NB) 無法在 11-13⁶週的超聲掃描中觀察到。初步結果顯示，這項發現能夠令早孕期超聲掃描及血清生化綜合篩查的檢出率增至超過 95% (表 1)。

染色體異常的病者特異風險

每個孕婦都有懷染色體異常胎兒的風險。計算個人風險或病者特異風險 (patient-specific risk) 的方法，是把其背景或前設風險 (a priori risk) 乘以一些標記的似然比 (likelihood ratio)。前設風險取決於孕婦年齡及孕週，而標記的似然比則取決於測試該標記所得的測量值：若在染色體異常胎兒中有 X%胎兒合乎某測量值，而在正常胎兒中有 Y%合乎該測量值，則似然比是 X 除以 Y。

表 1：在假陽性率為 5%時，以不同方法篩查 21 三體症的檢出率的比較。在產前篩查中，篩查陽性比率與入侵性測試率相通，因為大部分篩查測試呈陽性的婦女都會接受入侵性測試。篩查陽性比率亦與假陽性率相通，因為這些胎兒中絕大部分都是正常的。

篩查方法	檢出率 (%)
MA	30
MA 加 15-18 週母親血清生化測試	50-70
MA加 11-13 ⁺⁶ 週胎兒NT	70-80
MA加 11-13 ⁺⁶ 週胎兒NT及母親血清游離β-hCG及PAPP-A	85-90
MA加 11-13 ⁺⁶ 週胎兒NT及胎兒NB	90
MA加 11-13 ⁺⁶ 週胎兒NT及NB及母親血清游離β-hCG及PAPP-A	95

(MA：孕婦年齡；NT：頸項透明層；NB：鼻骨；hCG：絨毛膜促性腺激素；PAPP-A：妊娠性血漿蛋白-A)

每次進行測試後，都可將前設風險乘以該測試的似然比，而所得的數值則會成為下一項測試的前設風險值，如此類推（Snijders 與 Nicolaides 1996）。這個序貫（sequential）篩查步驟，前設是不同測試間互相獨立。否則，便需使用一些牽涉到多變量統計的方法計算合併似然比。透過推行 OSCAR，序貫篩查的所有步驟都能夠在約孕 12 週時，在同一次診所探訪中進行，以決定病者特異風險。

序貫篩查

- 每個婦女都有懷有染色體異常胎兒的風險。
- 背景或前設風險視乎孕婦年齡及孕週而定。
- 個人的病者特異風險的計算，是將前設風險乘以一些標記的似然比而得出的；似然比取決於懷孕期間進行的篩查測試結果。
- 每次進行測試後，將前設風險乘以該測試的似然比，可計算新的風險值作為下一項測試的前設風險。

孕婦年齡及孕週

多種染色體異常的風險都會隨孕婦年齡上升（圖 4）。此外，由於染色體異常胎兒的宮內死亡率較正常胎兒高，因此風險會隨著孕週下降（圖 5）。

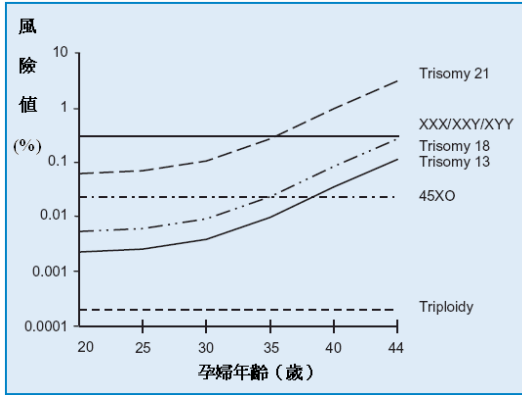


圖 4：多種染色體異常的風險與孕婦年齡的關係

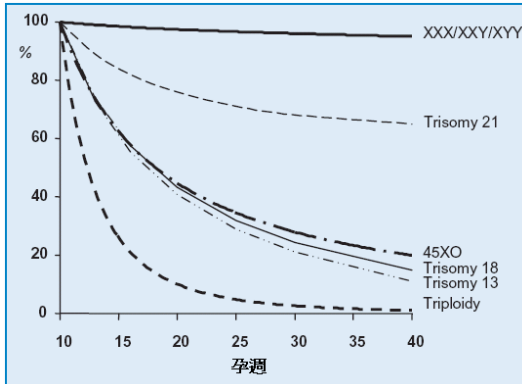


圖 5：孕週與多種染色體異常的風險值的關係。每條線均代表相對孕 10 週時的風險值

過往，21 三體嬰的孕婦年齡特異風險值（maternal age -specific risk）的估計，都是基於一些出生統計調查而得出（Hecht 與 Hook 1994），那時產前診斷還未引進在臨牀應用。及至近 15 年，由於在不同妊娠階段引進了不同型式的篩查，在計算前設風險值時，有必要確立對孕婦年齡及孕週的特異風險值（maternal age and gestational age-specific risk）（Snijders 等 1995, 1999）。透過比較 21 三體的出生率、中孕期羊膜腔穿刺及早孕期絨毛取樣的檢出率，可以推算出不同孕婦年齡及孕週的特異風險值，亦可推算出，在 12 週至 40 週間的 21 三體胎的宮內自然死亡率約為 30%，而在 16 週至 40 週間則約為 20%。

類似的方法，亦可用於估算其他染色體異常的風險上。13 三體症和 18 三體症的風險隨孕婦年齡上升、隨孕週下降；他們在 12 週至 40 週的宮內自然死亡率均約 80%（表 2）。特納氏綜合症（Turner syndrome）通常是由於父親 X 染色體的喪失所引致，因此 45,X 胚胎的受孕率亦有別於其他三體症，與孕婦年齡無關。它的發生率於 12 週時為 1/1500、20 週時為 1/3000、40 週時則為 1/4000。孕婦年齡對其他性染色體異常（47,XXX, 47,XXY 及 47,XYY）沒有顯著影響，宮內死亡率並不較染色體正常的胎兒高，故總發生率（約為 1/500）不會隨孕週下降。多倍體（polypoidy）影響約 2%的胚胎，但由於死亡率甚高，在出生嬰兒中非常罕見。其發生率在 12 及 20 週分別約為 1/2000 及 1/250 000。

孕婦年齡及孕週與懷有染色體異常胎的風險的關係

- 三體症的風險隨孕婦年齡上升。
- 特納氏綜合症與多倍體的風險不受孕婦年齡影響。
- 妊娠期越早，染色體異常的風險越大。
- 21 三體症在 12 週（在進行 NT 厚度篩查時）至 40 週間的胎兒死亡率約為 30%，而在 16 週（在進行中孕期母體血清生化測試時）至 40 週間則約為 20%。
- 18 三體、13 三體及特納氏綜合症在 12 週至 40 週間的胎兒死亡率約為 80%。

表2：在21 三體、18 三體及13 三體症中，與孕婦年齡及孕週相關的估計風險值（1表中數目）。

孕婦年齡 (歲)	21 三體 孕週				18 三體 孕週				13 三體 孕週			
	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

以往胎兒染色體異常妊娠史

曾懷 21 三體妊娠的婦女，其後妊娠的 21 三體復發風險，較於測試時同齡及同孕週的婦女的風險高出 0.75%。例如，一名曾懷有 21 三體嬰的 35 歲婦女，在懷孕第 12 週時的風險便由 1/249 (0.40%) 增加至 1/87 (1.15%)；而有同樣病歷的 25 歲婦女，風險便由原來的 1/946 (0.106%) 上升至 1/117 (0.856%)。

導致風險上升的機制，可能是由於曾有三體症妊娠的伴侶中，有一小部分（少於 5%）有親本嵌合體（parental mosaicism）或某種基因缺損，影響正常的染色體分離過程，而令復發風險大大增加。在大多數的伴侶中（超過 95%），復發的風險實際上沒有上升。目前證據顯示，復發模式都具染色體特異性，因此，在大部份的復發個案中，親本嵌合體是可能的機制。

染色體異常復發

- 在曾懷有三體症胎兒或子女的婦女中，其後懷孕復發的風險較其前設風險高 0.75%。
- 復發模式具染色體特異性。

胎兒頸項透明層

在正常情形下，胎兒 NT 厚度隨孕週（頭臀長, crown-rump length）增加。在不同長度的頭臀長下所量度的每個 NT 厚度值，都代表一個不同的似然比，可將之乘以孕婦年齡及孕週相關的前設風險，以計算一個新的風險值。NT 越厚，似然比越大，新風險值亦因此越高。相反，NT 厚度越小，似然比則越小，而新風險值亦因此而越低（圖 6）。

鼻骨及其他早孕期超聲標記

在 21 三體胎兒中，有 60-70% 在 11-13⁺⁶週超聲中無法觀察到鼻骨，在染色體正常胎兒中則有 2%。靜脈導管血流速波（flow velocity waveform from ductus venosus）異常，可於 80% 的 21 三體胎及 5% 的染色體正常胎中觀察到。

同樣地，與染色體正常胎兒比較，其他超聲標記例如臍膨出（exomphalos）、巨大膀胱症（megacystis）及單臍動脈的發生率在某些染色體異常胎兒中較高。這些超聲標記，各自都有一個相關的似然比，可用作與前設風險相乘，計算新風險值。

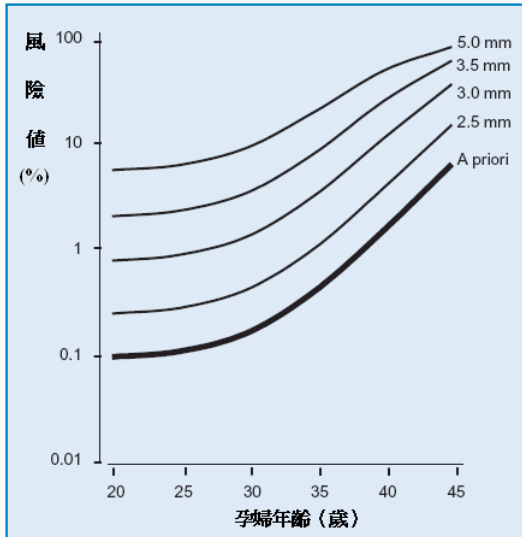


圖 6：在孕 12 週時，孕婦年齡和胎兒 NT 厚度與 21 三體症的風險值的關係。

早孕期母體血清生化測試

在正常情況下，母體血液中的游離 β -hCG 水平會隨孕週下降，PAPP-A 水平則上升。在 21 三體妊娠中，游離 β -hCG 水平比正常妊娠高，PAPP-A 水平則較低。在某孕週的每個 β -hCG 及 PAPP-A 水平，都代表了一個似然比，可將之與前設風險相乘，以計算新風險值。游離 β -hCG 水平越高、PAPP-A 越低，則 21 三體的風險越高（圖 7）。

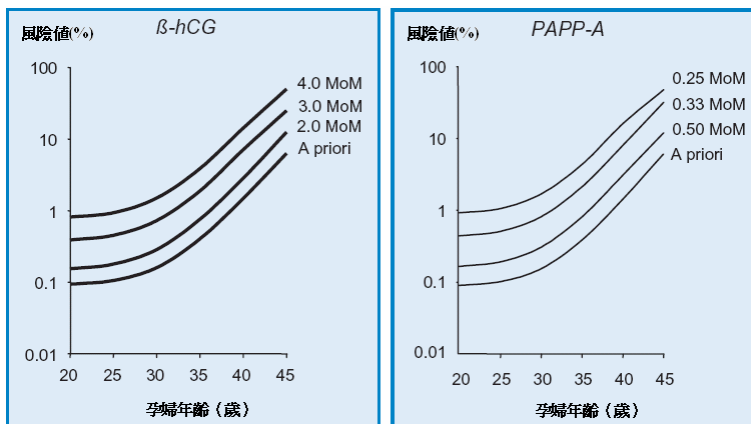


圖 7：在孕 12 週時，母體血清游離β-hCG（左）、PAPP-A（右）及孕婦年齡與 21 三體症的風險值的關係。

頸項透明層厚度

頸部水囊瘤、頸水腫及頸項透明層

在早孕期，不論頸後皮下的積水帶有否隔壁、是否局限於頸部，均一律使用「透明層」（translucency）一詞。到了中孕期，透明層通常會消退，但在少部分個案中，會變為頸水腫或水囊瘤。頸項透明層（nuchal translucency；NT）增厚與 21 三體、特納氏綜合症及其他染色體異常、以及多種畸胎及遺傳綜合症有關，但 NT 的形態則不重要。此外，唯有客觀的量度結果——而非主觀的形態——才可被標準化及審核。

在妊娠中期及晚期，胎兒頸後出現的異常積水可分為兩類：水囊瘤（cystic hygromas）和頸水腫（nuchal edema）。在出現水囊瘤的胎兒中，有 75% 屬染色體異常；當中約 95% 的異常個案屬特納氏綜合症。頸水腫有多種成因，其中約三分之一為胎兒染色體異常，而當中約 75% 的異常個案屬 21 三體症或 18 三體症。其他成因包括胎兒心血管及肺畸形、骨骼發育異常、先天性感染、代謝及血液失調等。因此，出現頸水腫而染色體正常的胎兒之預後可能不佳（參第三章）。

頸項透明層—定義

- 頸項透明層是指在早孕期利用超聲觀察到於胎兒頸後的皮下積水。
- 不論頸後皮下的積水有否隔壁、是否局限於頸部，均一律使用「透明層」一詞。
- 染色體及其他病變與 NT 的厚度而非形態相關。
- 到了中孕期，透明層通常會消退，但在少部分個案中，會變為頸水腫或水囊瘤。

頸項透明層的測量

準確測量 NT 的能力，決定於有否接受適當的訓練及謹遵標準技巧，以達致不同聲像圖師間一致的量度結果。

孕週與頭臀長

量度胎兒 NT 厚度的最佳孕期為 11 週至 13 週 6 天間。頭臀長應不小於 45 mm，及不大於 84 mm。

選擇 11 週作為最早量度 NT 的時間的原因有二。第一、篩查需有診斷測試跟進，但 11 週前進行絨毛取樣與橫向截肢缺陷有關。第二、很多嚴重畸形都不易在 11 週前利用掃描診斷或排除。例如顱蓋缺失 (acrania) 及無腦兒 (anencephaly)，由於 11 週前超聲無法可靠地評估胎兒頭顱的骨化，其診斷便有困難。心臟四個心房及主動脈亦只可在 10 週後觀察得到。在 8 至 10 週，所有胎兒都會出現中腸疝 (可觀察到臍帶底部出現高回聲帶 (hyperechogenic mass))，因此在這時期診斷臍膨出並不可靠。此外，在 10 週時，只有在 50% 的胎兒中可觀察到膀胱，至 11 週時有 80%，12 週則可達至 100%。

以 13 週 6 天作為上限的原因有三。第一、這可供問題胎兒的母親在早孕期而非中孕期選擇中止妊娠。第二、染色體異常的胎兒出現異常頸積水在 14 至 18 週間的發生率較 14 週前低。第三、在 10 至 13 週量度 NT 的成功率為 98-100%，至 14 週時，由於胎兒會轉動姿態，增加量度的難度，成功率下降至 90%。

影像及測度

在量度胎兒 NT 時，所使用的超聲儀器必須具備高解析度、影像迴轉功能、及能提供準確至 0.1 毫米量度的游標尺。經腹超聲檢查可成功量度 95% 胎兒的 NT；其餘的則需進行經陰道超聲。經腹與經陰道掃描的結果相近。

在量度 NT 時，應將影像盡可能放至最大，使影像只包括胎兒頭部及上胸（圖 8a），及令游標尺的輕微移動只會改變量度結果 0.1 mm。在進行影像放大時（不論是定格前或後），必須將補償功能調低，這能避免誤將游標尺放在線條模糊的邊界，而低估了 NT 厚度。

與量度胎兒頭臀長時一樣，量度 NT 應先取得良好的胎兒中矢切面圖，並在胎兒在自然姿勢下進行。若胎兒頸部過度伸展，可令量度高估 0.6 mm；頸部屈曲則可令量度低估 0.4 mm。

由於在這妊娠期，胎兒的皮膚與羊膜在聲像圖中均顯示為一層薄膜（圖 8a），因此必須小心分辨兩者。方法是可待胎兒因自然活動而遠離羊膜時拍攝聲像圖，或可請孕婦嘗試咳嗽及／或輕拍孕婦腹部，令胎兒彈離羊膜。

應在皮膚與頸椎上的軟組織之間距離最闊的透明地帶量度（圖 8e）。游標尺應放在定義 NT 厚度的界線上——橫標尺不應放於頸部積水上，而應放置在白線的邊界，直至兩者融合而橫標尺不易被察看到。在掃描時，應量度多於一次，並記錄多次量度中所得的最大數值。在 5-10% 的個案中，胎兒頸部會被臍帶圍繞，令 NT 的量度結果偏高。在這些情況下，臍帶上與臍帶下的 NT 厚度會不同。在計算風險時，取兩個數值的均值會較為恰當（圖 8f）。

種族、產次或孕次、吸煙、糖尿控制、透過輔助生育技術而受孕、妊娠初期出血或胎兒性別等，對 NT 的量度並無臨床相關的影響。

在 95% 的個案中，胎兒 NT 量度的觀察者自身和觀察者間誤差小於 0.5 mm。

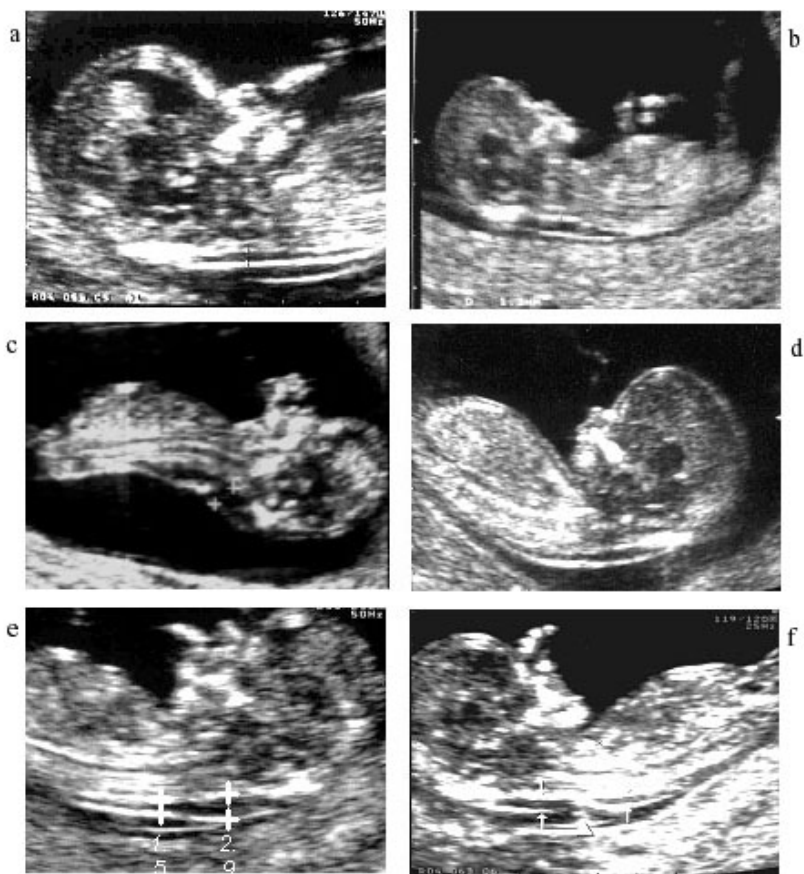


圖 8：孕 12 週之胎兒聲像圖。全部六張圖片都取得了良好的胎兒中矢切面圖。圖 (a) 由於只顯示了胎兒頭部及上胸，而且可見一層與羊膜分隔開的薄透明層，因此適合用作量度 NT。圖 (b) 中，影像放大不足，不能準確量度 NT。圖 (c) 中胎兒的頸部過度伸展，在圖 (d) 中則過度屈曲。在圖 (e) 中，應量度 NT 的最大厚度。而在圖 (f) 中，由於頸部被臍帶圍繞，應量度臍帶上及臍帶下兩段的 NT，然後以兩者的平均值用作計算風險。

與正常值之偏差程度

胎兒 NT 正常厚度隨頭臀長（或孕週）增加，因此在決定透明層是否過厚時，必須考慮量度時的孕週。在一項納入 96,127 名孕婦的研究中，在頭臀長為 45 mm 時，中位及 95th 百分位數分別為 1.2 及 2.1 mm；而在頭臀長為 84 mm 時，相應的數字為 1.9 及 2.7 mm（Snijders et al 1998）。

在篩查染色體異常時，病者特異風險的計算，是透過將孕婦年齡及孕週相關的前設風險，與似然比相乘而得出的。而似然比的高低，則取決於胎兒 NT 厚度與基於相同頭臀長的預期中位數的偏差程度，以 Delta-NT 代表（單位為 mm）。例如，某胎兒的頭臀長及 NT 厚度分別為 45mm 及 2mm，由於在頭臀長為 45mm 時正常 NT 中位數是 1.2mm，故 Delta-NT 為 $2 - 1.2 = 0.8\text{mm}$ （圖 9-11）。

利用 NT 厚度作篩查時，Delta-NT 能提供準確的病者特異風險（Spencer et al 2003a）。相反，經常應用在血清生化篩查的中值倍數方法（multiple of the median, MoM）在此較不適用，因為支持這個方法的三項基本假設都不成立：第一、在正常人群中，NT 的中值倍數及 \log_{10} （NT MoM）並非常態分佈；第二、標準誤差（standard deviation）會隨懷孕期轉變；第三、21 三體妊娠的 NT MoM 中位數並非與正常妊娠的中位數成固定比例。在 11 週使用中值倍數，會高估了病者的三體症風險，在 13 週則會低估了風險。

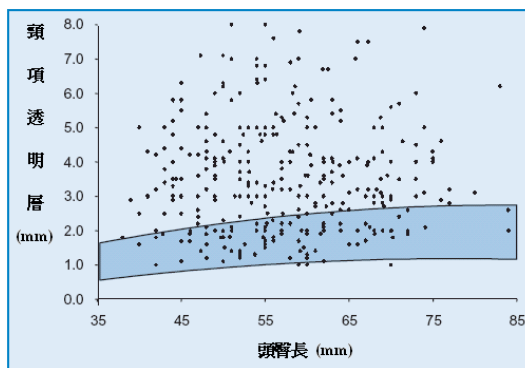


圖 9：在 326 個 21 三體胎中量度的 NT 厚度，標繪於頭臀長之正常值範圍（95th 及 5th 百分位數）表上。

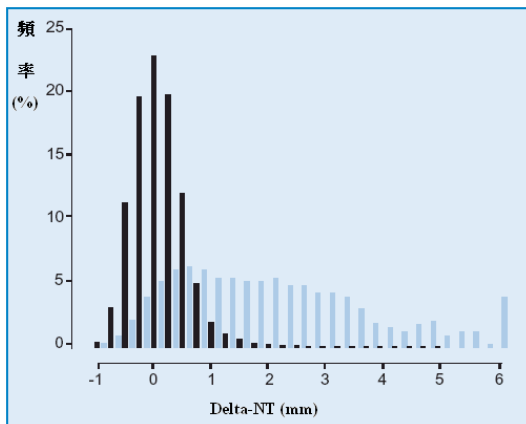


圖 10：Delta-NT 的分佈圖，顯示 326 個 21 三體胎（白線）的 NT 偏離染色體正常胎兒（黑線）的程度。

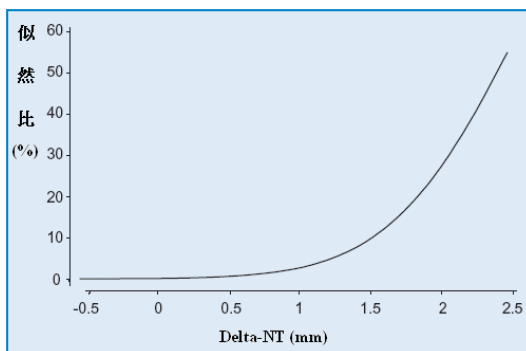


圖 11：Delta-NT 及其相關之 21 三體似然比。

頸項透明層——測量

- 應於 11-13⁺6 週、胎兒頭臀長為 45-84 mm 時進行。
- 應取得胎兒的正中矢切面圖，並在胎兒自然姿勢時量度 NT。
- 應經常將影像放至最大，使影像只顯示胎兒頭部及上胸，及令游標尺的輕微移動只會改變量度結果 0.1 mm。
- 應在皮膚與頸椎上的軟組織之間距離最闊的透明地帶量度
- 小心分辨胎兒皮膚及羊膜。
- 游標尺應放在定義 NT 厚度的界線上——橫標尺不應放於頸部積水上，而應放置在白線的邊界，直至兩者融合而橫標尺不易被察看到。
- 在掃描時，應量度多於一次，並記錄量度所得的最大數值。

測量頸項透明層的培訓及品質檢定

聲像圖師的適當訓練，及對 NT 量度標準技巧的遵從，是良好臨床應用必需的先決條件。此外，篩查計劃的成功，有賴一套定期及持續評審 NT 量度水準的機制。

對胎兒掃描有經驗的聲像圖師，都已具備了準確測量頭臀長及取得合適胎兒脊椎中矢切面圖的能力，對他們而言，應能輕易在數小時內掌握量度 NT 的基本技巧。然而，量度 NT 及取得具可重複性結果的能力，亦隨經驗累積而增長。通常經過 80 次經腹掃描及 100 次經陰道掃描練習後，可達到良好的成果。經過初部的學習階段，並檢討有關量度結果的分佈及聲像圖品質過後，測量的誤差便會減小。

一些研究顯示，持續評審影像及 NT 量度分佈，對評估篩查中心 / 單位的質素是不可或缺的，亦有助識別偏離平均表現的個別聲像圖師。英國註冊慈善團體胎兒醫學基金會 (Fetal Medicine Foundation, FMF) 經已成立一套培訓及品質檢定的程序，以便適當地將 NT 篩查引入臨床應用。培訓包括 (1) 理論課、(2) 如何取得適當聲像圖並正確量度 NT 的實習指導、及 (3) 定期及持續評審，包括審

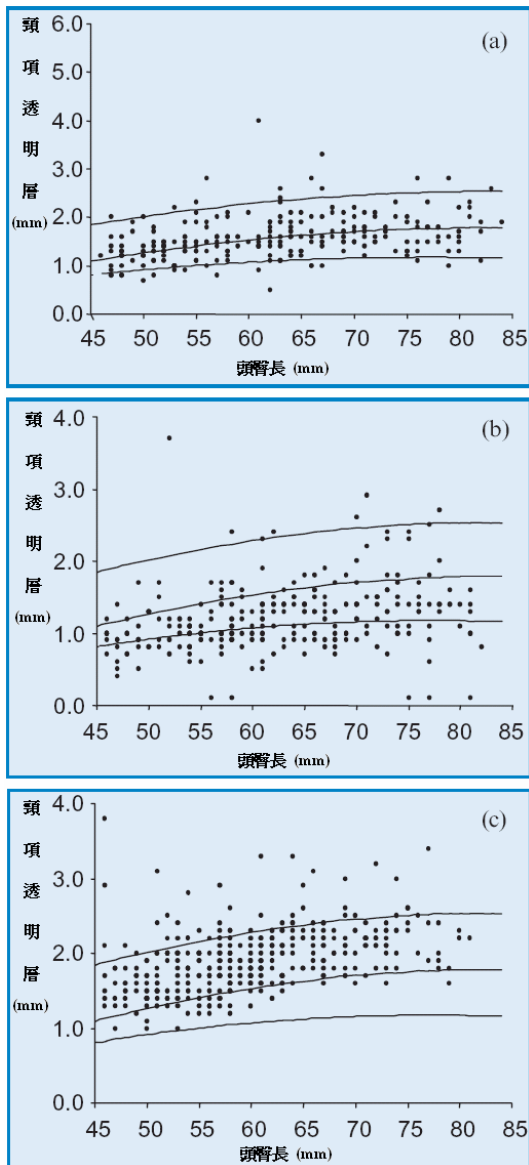


圖 12：胎兒 NT 厚度的分佈。在圖 (a) 中分佈良好，圖 (b) 的量度偏低，而圖 (c) 的量度則偏高。

核胎兒 NT 量度的分佈（圖 12），及抽聲像圖師所拍攝的聲像圖樣本。

頸項透明層—培訓及品質檢定

- 聲像圖師的適當訓練，及對 NT 量度標準技巧的遵從，是良好臨床常規必需的先決條件。
- 篩查計劃的成功，需要一套定期審核結果及持續評定影像品質的系統。
- 培訓基於（1）理論課、（2）如何取得合適影像並正確量度 NT 的實習指導、及（3）聲像圖評審。
- 持續的品質檢定基於評估胎兒 NT 量度的分佈，及抽查每個參與篩查的聲像圖師所拍攝的影像樣本。

頸項透明層厚度及染色體異常風險

在 1992 年的一項研究中，研究員在進行絨毛取樣以作胎兒核型分析前，先量度了胎兒 NT 厚度。研究發現，在大部分有染色體異常胎兒中，其 NT 出現增厚現象（Nicolaidis et al 1992）。這個相關性在後來的數項研究中得到了證實。合併了 17 項研究資料，發現共 1,690 名 NT 異常增厚的個案中，其染色體異常的發生率為 29%（Nicolaidis 2004）。但由於不同研究中孕婦年齡分佈有差異，及採用 NT 異常的定義不同（由 2mm 至 10mm），因此不同研究間的染色體異常發生率差異甚大（由 11%至 88%不等）。

到了 1990 年代中期，數項研究進一步證明了三點：第一、在正常妊娠中，胎兒 NT 隨孕週增厚。第二、在 21 三體及其他嚴重染色體異常胎兒中，NT 出現增厚。第三、三體症的風險，可以透過將孕婦年齡與孕週相關的前設風險乘以似然比計算得出，而這個似然比取決於胎兒 NT 厚度與相同頭臀長的預期正中位數的偏差程度（Delta-NT；Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995）。

據估計，在孕婦年齡平均為 28 歲的懷孕人群中，若以 1/300 的風險值作為 21 三體胎篩查的臨界值，則假陽性率為 5%，檢出率約 80%。

頸項透明層——計算病者特異風險

- 三體症的風險，是透過將孕婦年齡與孕週相關前設風險，乘以 NT 的似然比計算得出的。
- NT 的似然比，取決於胎兒 NT 厚度與相同頭臀長的預期正中位數的偏差程度(Delta-NT)。

常規頸項透明層篩查之實行

其後，一些前瞻性國際研究調查利用 NT 作常規篩查的實行 (Nicolaides 2004)，部分研究採用了固定的胎兒 NT 臨界值、部分則採用合併孕婦年齡及胎兒 Delta-NT 計算的風險值，作為篩查陽性組的定義。這些研究的重要發現如下：首先，量度胎兒 NT 的成功率超過 99%。其次，由於受試人群的年齡分佈不同，及採用了不同的胎兒 NT 或風險值為臨界值，研究互相之間無可避免地出現假陽性率及檢出率的差異。最後，在納入超過 200,000 名孕婦、包括超過 900 個 21 三體胎的合併數據中，若假陽性率為 5%，胎兒 NT 可篩查出超過 75% 有 21 三體及其他嚴重染色體異常的胎兒；而當假陽性率為 1% 時，檢出率為 60% (Nicolaides 2004)。

在一項由 FMF 協調、目前最大型的研究中 (包括英國 22 個中心和 306 名具合適資格的聲像圖師)，共 100,311 單胎懷孕婦女接受了超聲掃描篩查，量度了胎兒 NT 及頭臀長 (Snijders et al 1998)。基於孕婦年齡、孕週及 Delta-NT 計算了病者特異風險。在 96,127 個個案隨訪中，共發現 326 個 21 三體胎及 325 個其他染色體異常胎兒 (表 3)。篩查時的孕週中位數為 12 週 (範圍：10-14 週)，孕婦中位年齡為 31 歲。若以 1/300 或以上為篩查陽性的臨界值，則假陽性率為 8%，21 三體胎檢出率為 82%，其他染色體異常的檢出率為 78%。

宮內自然死亡的問題

在早孕期而非中孕期進行染色體異常篩查的好處，包括可更早地作出產前診斷，而且若選擇中止妊娠，可將其創傷減低。但有一個可能的缺點，是較早篩查會選擇性地優先識別註定會自然流產的染色體異常胎。約 30% 的 21 三體胎會在 12 週至足月間死亡。當然，這

表 3：由胎兒醫學基金會協調的多中心研究。NT 厚度高於 95th 百分位數，及 21 三體風險值於等或高於 1/300 的妊娠數目(風險基於孕婦年齡、胎兒 NT 及頭臀長估計) (Snijders et al 1998)。

胎兒核型	例數	NT >95th 百分位數	風險值≥1/300
正常	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
21 三體	326	234 (71.2%)	258 (82.2%)
18 三體	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
13 三體	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
特納氏綜合症	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
三倍體	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
其他*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
合共	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

*缺失(deletion)、部分三體 (partial trisomies)、不平衡易位 (unbalanced translocations)、性染色體非整倍體 (sex chromosome aneuploidies)

個可能缺點同樣會存在於所有產前篩查中，包括中孕期母體血清生化篩查，原因是在 16 週至足月間的宮內死亡率約為 20%。

我們無法從產前篩查研究中得知被正確診斷 21 三體及中止妊娠的個案中，有多少是實際可出生之活嬰。然而，我們可以估計產前篩查對 21 三體嬰出生率的影響。這可透過比較實際出生的問題嬰兒數目，與基於篩查人群的年齡分佈及其年齡所估計的 21 三體出生率得出。根據一項 FMF 研究的資料估計 (Snijders et al 1998)，若產前篩查伴隨入侵性診斷測試及選擇性中止問題妊娠，21 三體出生率可能可減少 78-82%。(該項研究乃合併孕婦年齡及胎兒 NT 的篩查研究，臨界風險設定為 1/300 時，假陽性率為 8%、檢出率為 82%)。

頸項透明層—21 三體症篩查的效益

- 一項納入超過 200,000 名孕婦、包括超過 900 個 21 三體胎的前瞻性研究中，胎兒 NT 可篩查出超過 75%有 21 三體症及其他嚴重染色體異常的胎兒，假陽性率為 5%。
- NT 增厚所識別的三體胎，並不一定會在子宮內死亡。
- 從早孕期 NT 篩查中確診的 21 三體胎，只有小部份會註定自然流產。

測量 NT 的成功率

準確地量度 NT 的能力，有賴適當的訓練、標準技巧的遵守及聲像圖師的積極性。這三方面，都可從量度 NT 的動機是否作介入性研究或純觀察性質之間的差異得知；後者只要求聲像圖師記錄胎兒 NT 厚度，而無須就結果採取任何行動 (Nicolaides 2004)。在介入性研究中，成功量度 NT 的個案都超過 99%，而在觀察性研究中僅為 75%。此外，在介入性研究中，76.8% 的 21 三體胎及 4.2% 的染色體正常胎兒錄得 NT 增厚，而在觀察性研究中，這些數值則分別為 38.4% 及 5.0%。

在那些觀察性研究中，掃描很多時被安排在不適當的孕週進行、及由沒有足夠訓練或欠缺量度 NT 積極性的聲像圖師負責。例如在其中一項研究中，聲像圖師受指示，不要花超過量度頭臀長所需的時間進行掃描，故這項研究只有 66% 的個案成功量得胎兒 NT (Roberts et al 1995)。在另一項研究中，54% 的胎兒頭臀長小於 33 mm；研究要求聲像圖師於三分鐘內量度胎兒 NT，結果有 42% 的個案不成功 (Kornman et al 1996)。另一項研究進一步彰顯了這些執行上的問題：研究為 47,053 個單胎孕婦在孕 6-16 週間進行掃描 (Wald et al 2003a)，結果發現，由於孕週不適合、聲像圖師不能成功量度、或所取得影像無一合乎品質要求，導致有 23% 的個案沒有可靠的 NT 厚度數據。

Crossley et al (2002) 提供了觀察性研究與介入性研究間差異的進一步證據。在這項研究的首階段，在 17,229 名孕婦中，有 73% 的個案成功錄得胎兒 NT。在次階段，孕婦會獲發掃描照片，在 2,000 名孕婦中，成功錄得胎兒 NT 的個案達 99.8%。

頸項透明層及母體血清生化測驗

三體症妊娠與母體血清多種胎兒胎盤生物質含量改變相關，包括甲胎蛋白、游離 β -hCG、游離雌三醇 (unconjugated estriol, uE3) 抑制素 A 及 PAPP-A。在中孕期利用孕婦年齡以及游離 β -hCG、甲胎蛋白、uE3 及抑制素 A 等不同組合進行篩查，可在假陽性率為 5% 時，識別 50-75% 的 21 三體症妊娠。早孕期以孕婦年齡結合血清游離 β -hCG 及 PAPP-A，可在假陽性率為 5% 時識別 60% 的三體症妊

娠。然而，生化篩查中一個必備的條件，是以超聲準確計算孕期，否則檢出率會減低約 10%。

在使用母體血清生化篩查時，衡量某生化標記的水平是否偏高或偏低，會採用中值倍數方法（multiple of the median, MoM），就是把該生化標記的血清含量轉換成正常妊娠的相同孕週的中值倍數，再以 \log_{10} （MoM）表達。21 三體及正常妊娠的 \log_{10} （MoM）均是高斯（Gaussian）常態分佈，故可用似然比調整孕婦年齡相關前設風險，以得出病者特異風險。

早孕期胎兒 NT 及母體血清測試綜合篩查

在孕 12 週時，21 三體胎母親血清中的游離 β -hCG 含量較懷染色體正常胎兒的母親為高（約 2 MoM），而 PAPP-A 則較低（約 0.5 MoM）。正常胎兒與 21 三體胎之間的母體血清游離 β -hCG 的差異，會隨孕週拉遠，而 PAPP-A 的差異則會收窄。在製作風險演算表時，應考慮到標記水平隨孕週的變化，以及它們與母親體重的關係，以算出準確的病者特異風險。

由於不論在 21 三體或染色體正常的妊娠中，胎兒 NT 與母體血清游離 β -hCG 或 PAPP-A 均無顯著相關性，因此可以合併 NT 與這兩個生化標記，以提供比單獨使用其一更有效的篩查（Spencer et al 1999）。已有六項篩查研究證實了綜合篩查的可行性及效果。共納入 38,804 名孕婦、包括 182 個 21 三體胎的合併數據顯示，在假陽性率為 5%時，21 三體症的檢出率為 86.3%（Nicolaides 2004）。

母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 在 18 及 13 三體妊娠中較低。在性染色體變異的個案中，母體血清游離 β -hCG 水平正常，而 PAPP-A 則偏低。在雙雄受精而成的三倍體症中，母體血清游離 β -hCG 大大上升，而 PAPP-A 則輕微下降。雙雌受精的三倍體症則與母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 顯著上升相關。利用胎兒 NT 合併母體血清 PAPP-A 及游離 β -hCG 作篩查，可在篩查陽性率為 1%時，檢出上述染色體異常的 90%個案。

生化分析的一項重要發展，是一種採用「時間分辨擴增穴狀化合物釋放」（time-resolved-amplified-cryptate-emission）之「隨機存取免疫分析測定儀」（random access immunoassay analyzer）的推出。

這種新技術能在血樣收集後 30 分鐘內提供準確且具可重複性的量度結果。這種技術的出現，實現了將生化測試、超聲測試以及輔導以站式推行（OSCAR）的理想（Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b）。

早孕期胎兒 NT 及中孕期母體血清合併測試

婦女在早孕期 NT 篩查後再接受中孕期生化測試時，其前設風險須就早孕期篩查的結果作出調整。結合早孕期胎兒 NT 及中孕期母體血清生化測試的前瞻性篩查研究報導指，在假陽性率為 5%時，21 三體的檢出率（85-90%）與在早孕期綜合篩查相若（Nicolaidis 2004）。

早孕期與中孕期複合篩查

據一個結合早孕期胎兒 NT 及母體血清 PAPP-A、與中孕期游離β-hCG、uE3 及抑制素 A 的統計模型估計，在假陽性率為 5%時，21 三體的檢出率可達 94%（Wald et al 1999）。這項測試假設了孕婦的完全依從性：第一、她們會參與相距一個月的雙階段測試；第二、她們會同意接受超聲掃描，但不獲通知有關胎兒是否正常的資料；第三、她們會同意在中孕期而非早孕期接受診斷及中止妊娠。因此，即使這個假設測試的結果可以在前瞻性研究中實現，亦難以得到廣泛的臨床應用。

一項對早孕期及中孕期 21 三體複合篩查進行的多中心觀察性研究（SURUSS, Wald et al 2003a），突顯了複合篩查在執行上的困難。研究的目的是，在早孕期取得胎兒 NT 厚度，並在早孕期及中孕期收集母體血清及尿液樣本。介入治療是基於中孕期血清結果及所有其他數據的回顧性分析。然而，在全部納入的 47,053 名婦女中，只有 60%完成研究的所有部分。在這項研究中，共有 101 個 21 三體胎，但當中只有 75 個個案取得符合要求的 NT 影像。利用這些數據得出的統計模型估計，當假陽性率為 5%時，93%的 21 三體胎可能被複合篩查檢出。然而，這個模型很可能並不準確。例如，當假陽性率為 5%時，使用其中兩個生化標記作篩查的預計檢出率為 71%、三個為 77%、四個為 83%；這些檢出率大大高於同一作者在其前瞻性研究所報導的 61%、66%及 75%（Wald et al 2003b）。

美國有一項同類型研究（FASTER 研究），共納入 33,557 名具早孕期及中孕期完整數據的孕婦、包括 84 個 21 三體個案（Malone et al 2004）。據估計，當假陽性率為 5.4%時，90%的 21 三體胎可被檢出。前瞻性研究顯示，同樣的結果可透過在早孕期篩查胎兒 NT 及母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 成功取得（Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b）。

因此，在實行篩查時，首要是確保篩查工具——超聲掃描及生化測量合乎高水準，而非過度追求一個不設實際的統計模型，以致延遲了產前診斷至中孕期。

頸項透明層及血清生化篩查

- 在孕 11-13⁺6週時，21 三體胎母親血清中的游離 β -hCG水平較懷正常胎兒的母親為高（約 2 MoM），而PAPP-A則較低（約 0.5 MoM）。
- 由於不論在 21 三體或染色體正常的妊娠中，胎兒 NT 與母體血清游離 β -hCG 或 PAPP-A 均無顯著相關性，因此超聲與生化檢驗可以合併，以提供比單獨使用一項更有效的篩查。
- 在超過 50,000 名孕婦，包括超過 250 個 21 三體胎中進行的前瞻性研究顯示，合併胎兒 NT 及早孕期或中孕期母體血清生化測試作篩查，可在假陽性率為 5%時，識別 85-90%的 21 三體胎。
- 母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 水平在 18 及 13 三體妊娠中較低。在性染色體變異的個案中，母體血清游離 β -hCG 水平正常，而 PAPP-A 則偏低。在雙雄受精而成的三倍體症中，母體血清游離 β -hCG 大大上升，而 PAPP-A 則輕微下降。雙雌受精的三倍體症則與母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 顯著上升相關。利用胎兒 NT 合併母體血清 PAPP-A 及游離 β -hCG 作篩查，可在篩查陽性率為 1%時，檢出上述染色體異常的 90%個案。

婦女對早孕期及中孕期篩查的態度

調查孕婦對篩查方法之態度的研究報導指出，絕大多數孕婦都較希望在早孕期而非中孕期進行篩查。一些學者對 NT 篩查的批評是，這項篩查令一些懷 NT 增厚但最終會自然流產的胎兒之孕婦，不必要地面對了是否進行入侵性測試及最終是否中止妊娠的抉擇。在一項婦女態度的調查中，約 70% 的受訪者表示，即使篩查檢出的所有唐氏綜合症胎兒都會在中孕期前流產，她們都會選擇進行 NT 篩查（Mulvey 與 Wallace 2000）。不論妊娠結果如何，婦女都希望知道自己的胎兒是否曾患有唐氏綜合症；再者，若出現流產，她們亦希望得悉造成流產的原因。

尊重自主權的臨床重要性

對自主權的尊重，是醫療道德及法律的中心原則。這項道德原則，令醫師有義務去探究並實行病人的選擇。對自主權的尊重，與在早孕期進行篩查的關係有兩方面。第一、及早診斷胎兒異常，以及可及早中止妊娠的選擇，對很多婦女而言十分重要。第二，若風險不高，很多婦女都希望不必接受入侵性測試，而大部份的早孕期篩查，都能為這些婦女提供安心保證。因此，在早孕期提供高質素的篩查服務，便大大增加了孕婦的自主權（Chasen et al 2001）。

婦女的選擇

- 絕大多數孕婦都較希望在早孕期而非中孕期進行篩查。

參考文獻

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 β -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

染色體異常的超聲特徵

每種染色體異常都有一定的症狀模式可透過超聲檢出。在本章中，我們將討論 21 三體及其他主要染色體異常在早孕期及中孕期的超聲特徵。

早孕期超聲檢查

在孕 11-13⁺6 週，所有主要染色體異常都與 NT 增厚相關（Snijders et al 1998）。在 21、18 及 13 三體中，NT 增厚的模式相似，且比相同頭臀長的正常平均厚度多出 2.5 mm。特納氏綜合症胎兒的 NT 中位數較正常胎兒的中位數高出約 8 mm。

除 NT 增厚外，約 60-70% 的 21 三體胎兒缺乏鼻骨、25% 上頷較短、80% 多普勒（Doppler）靜脈導管血流速度異常。在 18 三體中，30% 的個案有早發型胎兒生長遲緩、心搏過緩傾向及臍膨出、55% 缺乏鼻骨、及 75% 有單臍動脈。在 13 三體中，約 70% 有心搏過速、約 40% 有早發型胎兒生長遲緩、巨大膀胱症、全前腦或臍膨出。在特納氏綜合症中，約有 50% 的個案有心搏過速及早發型胎兒生長遲緩。在三倍體症中，30% 個案有早發型不均稱型胎兒生長遲緩、心搏過緩、40% 有全前腦、臍膨出或後窩腦囊腫、及 30% 為葡萄胎病變。

胎兒缺乏鼻骨（Absence of fetal nasal bone）

1866 年，Langdon Down 留意到 21 三體患者的一個共同特徵是鼻小。後來的人體分析學研究亦發現，有 50% 的唐氏綜合症患者的鼻根異常短（Farkas et al 2001）。同樣地，在流產的 21 三體胎中進行的 X 光驗屍報告亦發現，約 50% 的個案的鼻骨缺乏骨化或發育

不全。在孕 15-24 週的超聲研究報導，約 65%的 21 三體胎缺乏鼻骨或鼻骨短小。

胎兒的鼻骨可在孕 11-13⁺⁶週以超聲觀察得到（Cicero et al 2001）（圖 1 及圖 2）。數項研究顯示，在 11-13⁺⁶週缺乏鼻骨與 21 三體以及其他染色體異常有很高的相關性（Nicolaides 2004）。這些研究的合併數據納入了超過 15,822 名胎兒，成功量得胎兒鼻骨達 97.4%；當中染色體正常的胎兒中有 1.4%缺乏鼻骨，而 21 三體胎中則有 69%。

這些研究還有一項重要發現，就是缺乏鼻骨的發生率隨頭臀長增長而下降、隨 NT 厚度增加，而且與白種人比較，在非裔加勒比海人中顯著較多。因此，在計算 21 三體篩查的似然比時，必須就這些混雜因素作出調整（Cicero et al 2004）。

鼻骨檢查

- 應在孕 11-13⁺⁶週時及胎兒頭臀長在 45-84 mm時進行。
- 影像應放大至只顯示頭部及上胸。
- 應取胎兒的正中矢切面圖；超聲探頭應與鼻的方向成水平。
- 在鼻的影像中應可見三條清晰的線。上端的線為皮膚，下方較厚及迴聲較上面皮膚多的為鼻骨。第三條線與皮膚幾乎相連但略高一點，則為鼻尖。
- 在 11-13⁺⁶週時，胎兒鼻骨檢查的成功率超過 95%。
- 在白種人中，染色體正常的胎兒缺乏鼻骨的發生率少於 1%，在非裔加勒比海人中則有約 10%。
- 在 21 三體胎中，60-70%缺乏鼻骨，在 18 三體胎中則有約 50%，13 三體中有 30%。
- 合併使用超聲胎兒 NT 及鼻骨、及母體游離β-hCG 及 PAPP-A 進行篩查，在假陽性率為 5%時，有可能檢出超過 95%的 21 三體妊娠。
- 透過取得胎兒圖像進行風險評估的聲像圖師，必須獲得適當培訓及進行是項掃描能力的認可證書。

早孕期超聲與生化測試的綜合篩查

在一項納入了 100 個 21 三體及 400 個染色體正常的單胎妊娠的病例對照研究中，Cicero et al (2003) 發現若合併 11-13⁺6 週超聲胎兒 NT、鼻骨、及母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A 作為 21 三體篩查的方法，可在假陽性率為 5% 時，檢出 97% 的 21 三體。

頭臀長 (Crown-rump length)

18 三體及三倍體與中度及嚴重生長遲緩相關；13 三體及特納氏綜合症與輕微生長遲緩相關；而在 21 三體中，胎兒的發育基本上是正常的 (圖 1；Nicolaidis et al 1996)。

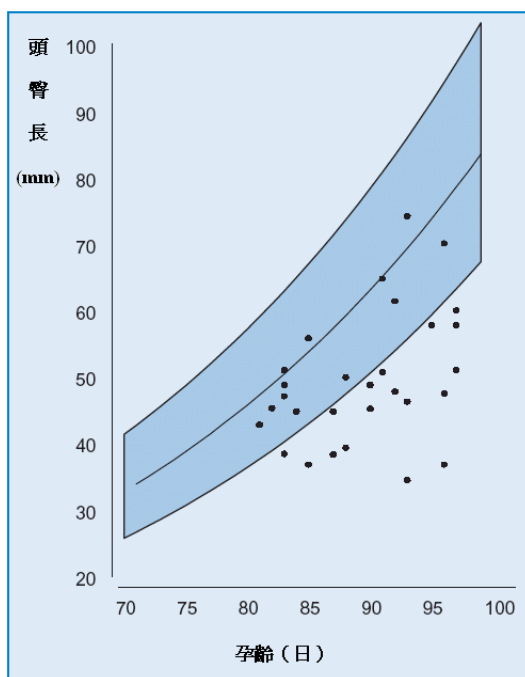


圖 1：18 三體及三倍體的胎兒頭臀長，標繪於染色體正常胎兒的正常範圍 (均值、95th 及 5th 百分位數)。

頭臀長與染色體異常

- 18 三體與三倍體與中度及嚴重生長遲緩相關。
- 13 三體及特納氏綜合症與輕微生長遲緩相關。
- 在 21 三體中，胎兒發育基本上正常。

上頷長度 (Maxillary length)

Langdon Down 觀察到 21 三體患者的面部扁平。這可能是上頷發育不全的後果。後來的人體分析學及放射學研究證明，超過 50% 的唐氏綜合症患者有上頷發育不全 (Farkas et al 2001)。

在孕 11-13⁺⁶ 週利用超聲，可以輕易觀察及量度胎兒上頷長度 (Cicero et al 2004)。量度時，聲像圖師應先取得胎兒的正中矢切面圖，然後將超聲探頭輕微橫傾，令上頷骨及下頷骨 (包括下頷支及下頷喙突) 均清楚可見 (圖 2)。在染色體正常的胎兒中，上頷長度與孕週呈線性上升，頭臀長每增加 1 mm，上頷長度便增加 0.1 mm。

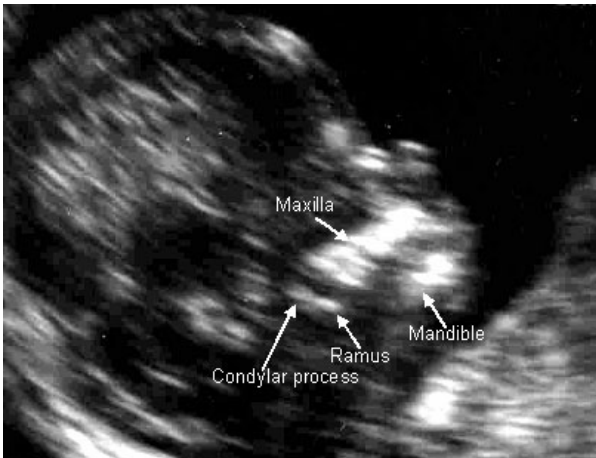


圖 2 : 12 週胎兒的超聲圖，顯示上頷(maxilla)長度的量度。
Mandible: 下頷骨 ; Ramus: 下頷支 ; Condylar process: 喙突。

在 21 三體胎中，上頷中位長度顯著低於頭臀長特異的正常均值 0.7 mm。然而，上頷骨長度與 NT 厚度有顯著相關性，與有鼻骨的胎兒比較，缺乏鼻骨的胎兒的上頷長度亦較短。因此，上頷長度對 21 三體篩查的獨立作用有待證明。在其他染色體異常的胎兒中，上頷長度與正常無顯著差異。

耳朵長度 (Ear length)

在出生後，耳朵短小是唐氏綜合症患者最爲一致的臨床特徵。胎兒耳朵可輕易在 11-13⁺⁶週利用超聲觀察及量度 (Sacchini et al 2003)。雖然在 21 三體胎兒中，耳朵長度中位數顯著低於頭臀長特異的正常均值，但差距仍不足以應用於 21 三體的篩查中。

股骨及肱骨長度 (Femur and humerus length)

21 三體的特徵之一，是患者的身型矮小。在中孕期時，21 三體胎的股骨相對較短，而肱骨的短小更爲顯著。在 11-13⁺⁶週時，21 三體胎兒的股骨及肱骨中位長度顯著較頭臀長特異的正常均值低，但差距仍不足以應用於篩查中 (Longo et al 2004)。

單臍動脈 (Single umbilical aretery)

約 1%的活嬰有單臍動脈。單臍動脈與所有主要器官系統畸形及染色體異常相關。在早孕期利用彩色多普勒可助觀察臍動脈：在胎兒下腹斜橫切面圖下，可看見兩條臍動脈分別在膀胱兩側走向胎下腹與臍帶連接的地方。在 11-13⁺⁶週時，在染色體正常胎兒中，有 3%會觀察到單臍動脈，而在 18 三體胎中則有 80% (Rembouskos et al 2003)。單臍動脈胎兒中 21 三體胎的數目，與基於孕婦年齡及胎兒NT估計的數字沒有顯著差異。相反，在單臍動脈的胎兒中，18 三體的風險增加七倍。然而，大部分 18 三體胎會出現其他嚴重畸形，可在 11-13⁺⁶週或 16-20 週的掃描中輕易發現 (參下節：「中孕期超聲檢查」)。因此，單憑單臍動脈的發現，不能作爲胎兒核型分析的適應症。

巨大膀胱症 (Megacystis)

在 11 週時，利用超聲可在 80%的胎兒中觀察到膀胱；到了 13 週，則可在所有胎兒中觀察到。在早孕期，胎兒膀胱長度正常應小於 6 mm，而每 1,500 個胎兒中便會有 1 個有巨大膀胱症（定義為膀胱縱向直徑為 7 mm 或以上）在（圖 3）。若膀胱輕微過大（縱向直徑為 7-15 mm），染色體異常的發生率為 20%（主要為 13 三體及 18 三體），而 90%染色體正常的胎兒，其微大膀胱會自然消退（Liao et al 2003）。相反，若膀胱嚴重過大（縱向直徑超過 15mm），染色體異常的發生率為 10%，而染色體正常胎則必定與阻塞性尿道病變（obstructive uropathy）有關。膀胱巨大症亦與 NT 增厚相關，可在 75%的染色體異常胎兒及 30%的正常胎兒中觀察到。若把孕婦年齡及胎兒 NT 的影響計算在內，巨大膀胱症令 13 或 18 三體的風險似然比增加 6.7 倍。



圖 3：巨大膀胱症胎兒在 12 週的聲像圖。

臍膨出 (Exomphalos)

在孕 11-13⁺週，臍膨出（圖 4）的流行率為 1/1000，比活產流行率高出 4 倍。在這時期染色體異常的發生率約為 60%（主要為 18 三體），在中孕期則降至 30%、至出生時為 15%。由於 18 三體症的宮內死亡率隨孕週上升，而有臍膨出但染色體正常的胎兒卻不是，

故臍膨出的流行率及其染色體異常的相關風險會隨孕週而下降（Snijders et al 1995）。



圖 4：臍膨出及 NT 增厚的 18 三體胎在 12 週的聲像圖。

脈絡膜囊腫（Choroid plexus cyst）、腎盂擴張（Pyelectasis）及心室內強回聲點（Cardiac echogenic focus）

在 11-14 週，脈絡膜囊腫、腎盂擴張及心室內強回聲點的流行率分別為 2.2、0.9 及 0.6%（Whitlow et al 1998）。初步結果顯示，在中孕期染色體異常胎兒中，這些標記的流行率可能較在正常胎兒高。然而，要計算似然比，需要對更多染色體異常胎兒進行研究，以確定這些標記的真實流行率。

胎盤體積（Placental volume）

在孕 11-13⁺⁶週可用三維超聲量度胎盤體積，此體積隨胎兒頭臀長增加而上升。在 21 三體胎中，胎盤體積與正常沒有顯著差異，但在 18 三體中則顯著縮小。

胎兒心率（Fetal heart rate）

在正常妊娠中，胎兒心率在 5 週時由 100 bpm 上升至 10 週時達 170 bpm，然後到 14 週下降至 155 bpm。在 10-13⁺⁶週，13 三體及特納

氏綜合症與心搏過速相關，而 18 三體及三倍體則與心搏過緩相關（圖 5；Liao et al 2001）。在 21 三體中，胎兒心率只輕微上升。因此，量度胎兒心率對早孕期 21 三體篩查難有幫助，但對識別 13 三體胎兒則有幫助。

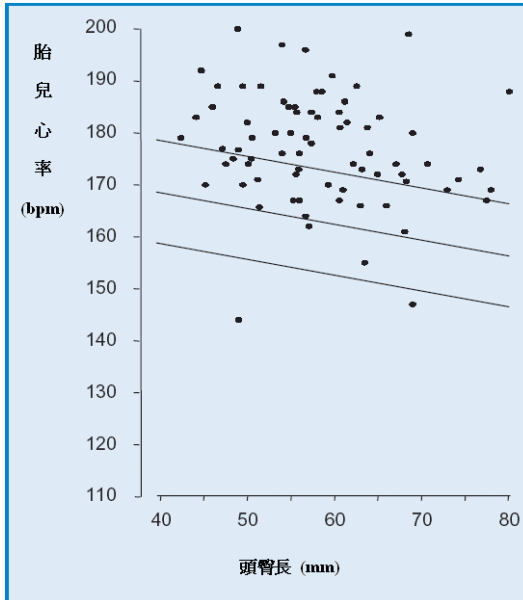


圖 5：13 三體的胎兒心率，標繪於染色體正常胎兒的正常範圍上（均值、95th 及 5th 百分位數）。

靜脈導管多普勒超聲（Doppler in the ductus venosus）

靜脈導管是一個獨特的分流器，能將充滿氧氣的血液，從臍帶靜脈優先地經卵圓孔直接進入左心房，再輸送到其他器官如腦部。導管的血流速度特徵是在心室收縮（S-wave）及舒張（D-wave）時高速，及在心房收縮時（a-wave）以前進式流動。在中孕期及晚孕期時，在即將或已出現的心臟衰竭中，可觀察到無a-wave 或逆流a-wave 等血流異常。

在 11-13⁺₆ 週，導管血流異常（圖 6）與染色體異常、心臟畸形及不良妊娠結局相關（Matias et al 1998, Borrell et al 2003）。一些納入了超過 5,000 名孕婦、包括 280 個 21 三體胎的專科中心研究證明，在 11-13⁺₆ 週時，導管血流異常可在 5% 的染色體正常胎兒及約 80% 的 21 三體胎兒中觀察到（Nicolaidis 2004）。胎兒 NT 與導管血流異彼此沒有或只有輕微的相關性。這些結果顯示，靜脈導管的檢查可與胎兒 NT 量度結合，以改善 21 三體早期超聲篩查的效果。

靜脈導管的檢查需時，而且需要由高技術操作員進行，因此目前尚未知道這項檢查是否可包括在早孕期的常規掃描中。然而，若胎兒 NT 及母體血清生化篩查出現無稜兩可的結果，靜脈導管檢查可作為在專科中心進行風險重估之用。

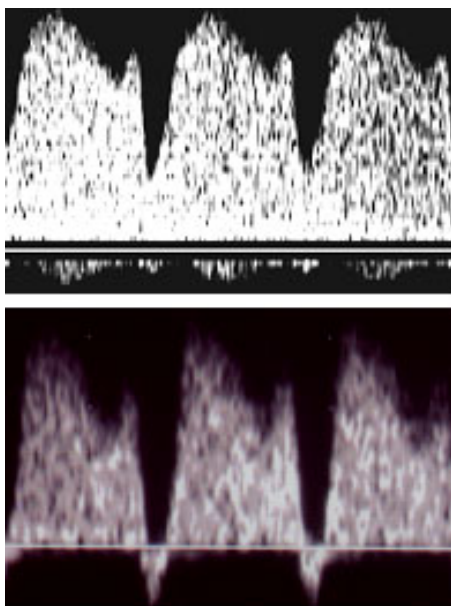


圖 6：在孕 12 週的胎兒靜脈導管血流速波，顯示正常血流模式（上圖）及異常 a-wave（下圖）。

靜脈導管血流異常與染色體異常

- 在 11-13⁺⁶週，導管血流異常可在 5%的染色體正常胎兒及約 80%的 21 三體胎兒中觀察到。
- 靜脈導管檢查可與胎兒 NT 量度結合，以改善 21 三體的早孕期超聲篩查的效果。
- 靜脈導管的檢查需時，而且需要由高技術操作員進行，因此未必可以包括在常規掃描中。然而，若胎兒 NT 及母體血清生化篩查出現無稜兩可的結果，靜脈導管檢查可作為在專科中心進行風險重估之用。

在其他血管中進行多普勒超聲

子宮動脈

在孕 11-13⁺⁶週進行多普勒超聲研究發現，染色體異常妊娠中，子宮動脈的搏動指數（pulsatility index）與正常妊娠無異。因此，嚴重染色體異常的胎兒的宮內死亡及生長遲緩等問題不可能歸因早孕期胎盤發育不良。子宮動脈多普勒超聲亦不能作篩查染色體異常之用。

臍動脈

臍動脈多普勒超聲作為 21 三體的篩查作用不大。然而，在 18 三體中，血流阻力會出現上升，而在約 20%的個案中會有持續舒張末期血流逆向（reversal of end-diastolic flow, REDF）。

臍靜脈

在懷孕中期及晚期，臍靜脈呈脈動性血流是胎兒受損晚期的不祥徵兆。在 11-13⁺⁶週時，約 25%的染色體正常胎兒的臍靜脈有脈動性血流，在 18 三體或 13 三體中則有 90%。然而，在 21 三體胎中，脈動性血流的流行率與正常胎兒無顯著差異。

頸靜脈及頸動脈

胎兒頸靜脈及頸動脈的搏動指數與胎兒 NT 沒有顯著相關性，而且染色體正常與異常胎兒間亦無顯著差異。

中孕期超聲檢查

與早孕期相同，在中孕期掃描時，不同的超聲異常組合會與不同的染色體異常有關（表 1；Snijders 與 Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992）。因此若在常規超聲檢查中發現某異常／標記，便應詳細檢查有否出現與它相關的染色體異常的其他特徵。若然有，風險則大大升高。若該異常／標記似乎是獨立出現的，則應視乎它的種類，作出是否進行入侵性檢查的決定。

中孕期掃描：不同染色體異常的超聲異常組合

- 與 21 三體相關的症狀有：鼻發育不全、頸水腫、心臟畸形、心室內強回聲點、十二指腸閉鎖及腸管強回聲、輕微腎盂擴張、股骨短小而肱骨短小情況更甚、趾間間隔明顯（sandal gap）及小指內彎或其中指骨發育不全。
- 與 18 三體相關的症狀有：草莓頭、脈絡膜囊腫、胼胝體缺失、小腦延髓池增大、顏面裂、下頷過小、頸水腫、心臟畸形、膈疝、食道閉鎖、臍膨出（通常囊內只有腸道）、單臍動脈、腎臟畸形、腸管強回聲、脊髓脊膜膨出、生長遲緩及肢體短小、橈骨發育不全、手指交疊及內翻足或船底狀腳。
- 與 13 三體相關的症狀有：全前腦、小頭症、臉部異常、心臟畸形、腎臟腫大或強回聲、臍膨出及軸後多指症。
- 三倍體中，若多出的一套染色體來自父親，則這種病症與胎盤胎塊相關，而且妊娠較少能持續到 20 週以上。若多出的一套是來自母親，妊娠或可持續至晚孕期，但胎兒有嚴重的不對稱型生長遲緩，其他常見的異常包括腦室輕微擴大、下頷過小、心臟畸形、脊髓脊膜膨出、併指及 hitch-hiker 腳趾變形。
- 特納氏綜合症的相關症狀有：體積大的頸部水囊瘤、全身性水腫、輕微肺積水及水腹、心臟病變及馬蹄腎（在超聲中顯示為雙側輕微腎盂擴張）。

表1：常見染色體異常的相關超聲病徵。

	21 三體	18 三體	13 三體	三 倍體	特納氏 綜合症
腦室擴大	+	+	+	+	
全前腦			+		
脈絡膜囊腫					
Dandy-Walker 氏複合體		+	+		
顏面裂		+	+		
下頷過小		+		+	
鼻發育不會	+				
頸水腫	+	+	+		
水囊瘤					+
膈疝		+	+		
心臟畸形	+	+	+	+	+
臍膨出		+	+		
十二指腸閉鎖	+				
食道閉鎖	+	+			
腎臟畸形	+	+	+	+	+
肢體短小	+	+		+	+
手指頭內彎	+				
手指交疊		+			
多指			+		
併指				+	
馬蹄內翻足		+	+	+	
胎兒生長遲緩		+		+	+

腦室擴大 (Ventriculomegaly)

在活產兒中，腦室擴大的流行率約為 1/1,000。成因包括染色體及基因缺損、腦出血或感染等，但很多個案的病因仍是不明。腦室擴大的胎兒中，染色體異常的總流行率約為 10%，最常見的為 21 三體、18 三體、13 三體和三倍體。相比嚴重的腦室擴大，輕微或中度的腦室擴大更有可能與染色體異常相關。

全前腦 (Holoprosencephaly)

在活產兒中，全前腦的流行率約為 1/10,000，它又經常與多種中面部病變相關。雖然很多個案都是染色體異常或基因病變所導致，但在大部分個案的成因尚未清楚。在全前腦的胎兒中，染色體異常的總流行率約為 30%，而最常見的異常為 13 三體及 18 三體。數據顯示，若只有全前腦，或附有面部畸形，染色體異常的發生率沒有增加。但若面部以外還有其他畸形，則染色體異常的發生率上升。

脈絡膜囊腫 (Choroid plexus cyst)

在孕 16-24 週，約 2%的胎兒會出現脈絡膜囊腫 (choroid plexus cyst)。然而，超過 95%的個案會在 28 週前自動消失，並無病理學上的重要性。脈絡膜囊腫與一些染色體異常有相關，特別是 18 三體。然而，絕大部分的 18 三體胎都有多種其他畸形，因此若檢出脈絡膜囊腫，聲像圖師便應尋找 18 三體的其他特徵。若囊腫顯然是獨立的症狀，則 18 三體的風險只有極輕微的上升。

Dandy-Walker 氏複合體 (Complex)

Dandy-Walker 氏複合體指一系列小腦蚓部的病變、第四腦室囊狀擴張及小腦延髓池擴大。Dandy-Walker 氏複合體可分為：(1) Dandy-Walker 畸形 (小腦蚓部完全或部分發育不全及後窩腦增大)、(2) Dandy-Walker 變異 (小腦蚓部部分發育不全但無後窩腦增大) 及 (3) 小腦延髓池增大 (蚓部及第四腦室正常)。Dandy-Walker 畸形在新生兒中的流行率約為 1/30,000，成因包括染色體異常、超過 50 種遺傳綜合症、先天性感感染、致畸胎原例如華法林 (warfarin) 等，但它亦可以是獨立的疾病。染色體異常的總流行率約為 40%，通常為 18 三體或 13 三體及三倍體。

顏面裂 (Facial cleft)

每 800 個活嬰中，約有 1 個有唇裂及/或顎裂，成因包括基因與環境因素，但染色體異常只佔少於 1%。有些報告顯示在產前顏面裂的個案中，染色體異常的流行率高達 20% (通常是 13 三體及 18 三體)，但這些個案都會有顏面裂以外的多種病變。

下頷過小 (micrognathia)

下頷過小在新生兒中的流行率約為 1/1,000。這個症狀無特異性，在很多種遺傳綜合症及染色體異常（主要為 18 三體及三倍體）中均可能出現。有兩項研究報導約 60%下頷過小的胎兒有染色體異常，但他們全都同時有其他病變及／或生長遲緩。

鼻發育不全 (Nasal hypoplasia)

在孕 15-24 週進行的超聲研究報導，約 65%的 21 三體鼻骨發育不全（定義為無法觀察到鼻骨或長度少於 2.5 mm（Sonek 與 Nicolaides 2002, Cicero et al 2003））。在染色體正常的胎兒中，鼻骨發育不全的流行率與母親所屬人種相關：在白種人中流行率低於 1%，在非裔加勒比海人則達 10%。目前尚未能準確推測得到，在中孕期藉著合併孕婦年齡、血清生化檢查及超聲胎兒鼻骨及其他標記，作為 21 三體的篩查方法所能達到的檢出率。但基於目前的資料，鼻發育不全很可能是一個在中孕期對篩查 21 三體敏感度及特異性最高的標記。

膈疝 (Diaphragmatic hernia)

膈疝的活產流行率約為 1/4,000，通常為散發性，染色體異常亦佔 20%，主要是 18 三體。

心臟畸形 (Cardiac abnormalities)

每 1,000 個活嬰中，便有 4-7 個有心臟及大血管病變；而在每 1,000 個死胎中則約有 30 個。心臟病變有多種病因，而且很可能受多個基因及環境因素的相互作用所影響。心臟病變出現在超過 90%的 18 三體 或 13 三體胎、以及 40%的 21 三體或特納氏綜合症胎兒中。在產前超聲檢出的胎兒心臟畸形中，約 25%有染色體異常。

臍膨出 (exomphalos)

臍膨出在新生兒中的流行率約為 1/4,000。這個疾病多為散發性，但在某些個案中可能與遺傳綜合症相關。在中孕期，染色體異常約佔 30%的個案，在新生兒中約佔 15%，主要為 18 三體及 13 三體。

若臍膨出囊內只含腸道，其染色體異常流行率較含有肝臟的個案高四倍。

食道閉鎖 (esophageal atresia)

食道閉鎖在新生兒中的流行率約為 1/3,000，超過 90%個案同時有氣管食道瘻。食道閉鎖多屬散發性疾病，產前個案中染色體異常佔 20%，主要為 18 三體，產後則只有 3-4%的個案有染色體異常。

十二指腸閉鎖 (duodenal atresia)

十二指腸閉鎖或狹窄在新生兒中的流行率約為 1/5,000。大部分個案屬散發性，約 40%為 21 三體，某些個案則可能與常染色體隱性遺傳有關。

尿道畸形 (Urinary tract abnormalities)

產前研究證實，尿道畸形常見於多種染色體異常。不論是何種類的腎臟畸形、在單側或雙側、尿道或輸尿管閉塞、羊水過少或正常，其染色體異常的風險都相似。然而，女性胎兒的染色體異常流行率是男性胎兒的兩倍。此外，染色體異常的模式及其所造成的畸形，與不同種類的腎臟病變相關。例如在輕微腎盂擴張中，最常見的染色體異常為 21 三體，而在中度／嚴重的腎盂擴張、多囊性腎病或腎發育不全中，則 18 三體及 13 三體最常見。

肢體畸形 (Limb abnormalities)

21 三體、18 三體、三倍體及特納氏綜合症與長骨骼短小相關。併指與三倍體相關；手指頭內彎 (clinodactyly) 及趾間間隔明顯 (sandal gap) 與 21 三體相關；多指與 13 三體相關；而手指交疊、船底狀及內翻足則與 18 三體有關。

胎兒生長遲緩 (Fetal growth restriction)

低出生體重是很多染色體異常的常見特徵，但染色體異常在小於胎齡兒中的流行率卻只有約 1%。然而，這些產後所得的數據往往低估了染色體異常與生長遲緩之間的關聯，因為很多染色體異常胎兒

都會自然流產或宮內死亡。與生長遲緩相關最常見的染色體異常為三倍體及 18 三體。染色體異常導致生長遲緩的胎兒通常還出現結構異常，羊水量則正常或上升，子宮動脈及臍動脈多普勒血流速度亦會正常，相比因胎盤功能不佳所引致的生長遲緩不同，後者的特徵為羊水量減少、子宮動脈及／或臍動脈血流受阻、及血流再分佈。

嚴重畸形

若在中孕期掃描發現嚴重畸形，即使該畸形似乎是獨立出現，亦應建議孕婦進行胎兒核型分析。這些病變的流行率低，因此在成本上的影響不大。若該病變為致命性或會造成嚴重殘障（例如全前腦），更應進行一系列研究以決定可能成因及復發風險。若畸形有可能可以透過宮內或產後手術糾正（例如膈疝），則更應先排除染色體異常的可能性——尤其很多此類病變通常都與 18 三體或 13 三體相關。

輕微畸形或軟性標記

輕微胎兒畸形或軟性標記很常見，而且通常不會引致任何殘障，除非這些標記是與潛藏的染色體異常有關。若在所有出現這些標記的妊娠中進行常規核型分析，對流產或經濟成本上都構成重大影響。故此應先進行染色體異常的個人風險評估和輔導，而不應由於風險「高」而武斷地建議進行入侵性測試。

風險的估計，可透過將前設風險（基於孕婦年齡、孕週、問題妊娠史及是次妊娠中基於 NT 及／或生化的篩查結果）乘以該病變或標記的似然比。表 2 列出了 21 三體常見標記的最佳陽性及陰性似然比估計（Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002, Nicolaides 2003）。

嚴重或輕微畸形，約在 75% 的 21 三體胎及 10-15% 的染色體正常胎兒中可見。基於這些數據，若沒有發現任何畸形或標記，21 三體的似然比為 0.30。在每個個案中，似然比是透過將該標記在 21 三體妊娠的流行率除以它在染色體正常妊娠的流行率而得出的。例如，心室內強回聲點在三體胎的流行率為 28.2%、在染色體正常胎兒中為 4.4%，得出陽性似然比為 6.41 (28.2/4.4) 及陰性似然比為

0.75 (71.8/95.6)。因此，發現心室內強回聲點令背景風險增加 6.41 倍，但同時未發現這個標記則減低風險 25%。

表 2 的六個標記都採用相同的邏輯而推算出來。例如，一名 25 歲的婦女在孕 20 週進行超聲掃描，其前設風險為 1/1,000。若掃描發現心室內強回聲點但沒有頸水腫、肱骨及股骨沒有短小情況、亦沒有腎盂擴張、腸管強回聲或嚴重畸形，其合併似然比應為 1.1 (6.41x0.67x0.68x0.62x0.85x0.87x0.79)，風險亦因此維持於 1/1,000。若所發現的病變只有輕微腎盂擴張亦然（似然比：1）。相反，若胎兒同時有心室內強回聲點及輕微腎盂擴張但無其他病變，其合併似然比則應為 8.42 (6.41x6.77x0.67x0.68x0.62x0.87x0.79)，而其風險亦因此從原來的 1/1,000 增加至 1/119。

表 2：根據兩項大型中孕期掃描研究的合併數據，得出的嚴重及輕微病變或標記在 21 三體及染色體正常胎兒中的流行率 (Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002)。從這些數據中，可計算每個標記的陽性及陰性似然比 (95%可信區間)。最後一欄為每個標記獨立出現的似然比。

超聲標記	21 三體	正常	陽性 似然比	陰性 似然比	獨立 標記 似然 比
頸水腫	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
腎盂擴張	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (5.16-8.80)	1.0
心室內強 回聲點	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
腸管強回 聲	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
嚴重畸形	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2

目前尚未有有關中孕期超聲標記與 11-13+6 週胎兒NT或母體血清游離 β -hCG或PAPP-A之間相互關係的數據。然而，除了NT與中孕期頸水腫或心臟畸形在生理病理學上推斷為可能相關外，其他則沒有明顯原因支持它們之間存在相互關係，故有理由假設它們是互相獨立的。因此，在估計一名發現有標記的孕婦的風險時，將先前篩查的結果一併考慮亦屬合理。例如，一名懷孕 20 週的 32 歲婦女（背景風險：1/559），其 11-13+6 週的NT量度檢查發現風險下降七倍（至 1/3,913），若在第 20 週掃描時診斷出獨立的腸管強回聲，則其估計風險應上升三倍，至 1/1,304。若同樣的超聲結果出現在先前沒有進行NT篩查的孕婦中，則其風險會由原來的 1/559 增加至 1/186。

參考文獻

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

頸項透明層增厚而核型正常的胎兒

胎兒 NT 增厚不單是 21 三體及其他染色體異常的常見聲超特徵，也與多種胎兒畸形、變形、發育不全、遺傳綜合症及胎兒死亡相關。在本章中，我們將討論染色體正常但 NT 增厚的胎兒的臨床結局。基於這些資料，我們可估計不同 NT 厚度之胎兒的宮內死亡率及患有嚴重病變的機會。這些資料對輔導這些胎兒的父母及計劃適當的跟進檢查很有幫助。

在正常胎兒中，NT 厚度隨胎兒頭臀長上升。在頭臀長為 45 mm 時，NT 的中位數及 95th 百分位數分別為 1.2 及 2.1 mm；在頭臀長為 84 mm 時，則分別為 1.9 及 2.7 mm (Snijders et al 1998)。然而 99th 百分位數並不隨頭臀長有顯著變化，約為 3.5 mm。

NT 增厚定義為厚度超過 95th 百分位數，不論積水是否有隔間，是局部或廣範性。14 週後，NT 增厚通常會消退，但在部分個案中會演變成頸水腫或水囊瘤。

頸項透明層增厚胎兒的臨床結局

NT 厚度與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒病變流行率的關係概要見表 1 (Souka et al 2004)。

染色體異常

染色體異常的流行率隨 NT 厚度的增加呈指數上升 (表 1；Snijders et al 1998)。在染色體異常胎兒中，約 50% 是 21 三體、25% 是 18 或 13 三體、10% 是特納氏綜合症、5% 是三倍體及 10% 是其他染色體異常。

胎兒死亡

在染色體正常的胎兒中，胎兒死亡率隨NT厚度的增加呈指數上升，由 95th與 99th百分位數間的 1.3%，上升至NT 為 6.5 mm或以上時的 20%左右（表 1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。大部分死亡在 20 週前發生，而且NT通常由增厚惡化為嚴重水腫。

表 1：NT 厚度與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒病變流行率的關係。最後一欄為產下無嚴重病變的健康嬰兒的估計機會率。

NT	染色體異常	正常核型		健康存活
		胎兒死亡	嚴重胎兒畸形	
<95 th 百分位數	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95 th -99 th 百分位數	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%

胎兒畸形

在這裏，嚴重胎兒畸形是指需要藥物及／或手術治療的病變，或一些造成智障的疾病。一些研究曾報導，胎兒NT增厚與嚴重胎兒畸形流行率上升相關。納入了 28 項研究合共 6,153 個NT增厚而染色體正常的胎兒的數據顯示，嚴重畸形流行率為 7.3%，但研究間的差異甚大，從 3 %至 50%不等，這是因為這些研究對NT異常增厚的定義各有不同，從 2 mm至 5 mm不等（Souka et al 2004）。若以NT增厚的程度作分析，則可見到嚴重胎兒畸形的流行率隨NT厚度增加而上升，由NT少於 95th百分位數時的 1.6%，升致NT介乎 95th與 99th百分位數間的 2.5%，及在NT為 6.5 mm或以上時的 45%（表 1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。

發育遲緩 (developmental delay)

對 NT 增厚但染色體及生理結構均正常的胎兒進行的長期跟進研究報導，指發育遲緩的流行率為 2-4% (Souka et al 2004)。然而，由於當中只有一項研究納入了對照組作比較，故較難判斷這些結果的真實顯著性。Brady 等 (1998) 對 89 名在胎兒期 NT 為 3.5 mm 或以上、及 302 名在胎兒期 NT 少於 3.5 mm 的兒童進行了臨床跟進研究，發現在每組中各只有一名兒童較遲達致發育標誌 (developmental milestones)。

與頸項透明層增厚相關的胎兒畸形

表 2 概括了曾與 NT 增厚有關的多種胎兒畸形之報導。

在 NT 增厚而染色體正常的胎兒中，某些病變如無腦兒、全前腦、腹裂、腎臟病變及脊柱裂等的流行率，極可能與在一般人口中無異。然而，嚴重心臟病變、膈疝、臍膨出、體蒂異常、骨骼病變及一些遺傳綜合症，例如先天性腎上腺增殖 (congenital adrenal hyperplasia)、胎兒運動機能喪失變型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、努喃綜合症 (Noonan syndrome)、史-李-歐 (Smith-Lemli-Opitz) 綜合症及脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy) 等的流行率，似乎較一般人口顯著高，因此這些病變可能與 NT 增厚存在真實的相關性。

心臟畸形

不論胎兒的染色體正常與否，NT 增厚與心臟畸形都有密切關係 (Hyett et al 1997, 1999)。共八項研究曾報導 NT 厚度對檢出心臟畸形的篩查表現 (Souka et al 2004)。對 67,256 個妊娠進行了檢驗，嚴重心臟畸形的流行率為 2.4/1,000。在假陽性率為 4.9% 時，心臟畸形的檢出率為 37.5%。

一項篩查研究的薈萃分析 (meta-analysis) 報導，在 NT 臨界值於 95th 及 99th 百分位數時，檢出率分別約為 37% 及 31% (Makrydimas et al 2003)。在染色體正常的胎兒中，嚴重心臟畸形的流行率隨 NT 厚度增加而呈指數上升，從 NT 於 95th 百分位數以下的

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

這些研究結果的臨床意義，是 NT 增厚可作為胎兒心臟專科超聲檢查的適應症。因在這類別妊娠中，嚴重心臟畸形的總流行率為 1-2%，與其他已獲廣範認同是胎兒心臟超聲適應症的高危組別（例如妊娠合併糖尿病、有心臟畸形胎兒妊娠史）相若。

若以 95th百分位數的NT厚度作為轉介的臨界值，所增加的轉介量將令目前的胎兒心臟超聲設施不勝應付。相反，若以 99th百分位數作為臨界值，則只會輕微增加工作量，而在這類別妊娠中，嚴重心臟畸形的流行率甚高。

由 NT 掃描發現的心臟畸形高危妊娠，不必待到 20 週才進行心臟專科超聲。超聲儀器解析度的改進，令早孕期間進行詳細心臟掃描變得可行。在 13 週進行的專科掃描，可及早作出準確診斷，或至少提供可能診斷，以便進行跟進掃描。若 13 週掃描沒有發現嚴重畸形，可令大部分父母安心。

嚴重心臟畸形的最佳篩查方法，是對 11-13⁺⁶週NT增厚及中孕期常規掃描中發現四腔觀異常的病者進行胎兒心臟專科超聲。這兩個適應症是互補的。嚴重畸形——例如法洛氏四聯症（tetralogy of Fallot）、大動脈移位（translocation of great arteries）及主動脈縮窄（coarctation of aorta）等——較少在常規四腔觀檢查中發現。然而，這些畸形大部分出現NT增厚。

體蒂異常 (Body stalk anomaly)

在 10-13⁺⁶週時，約每 10,000 個胎兒中，便有一個出現這種致死的散發性病變。其超聲特徵為嚴重腹壁缺損、嚴重脊柱前側彎、臍帶短並單臍動脈（Daskalakis et al 1997）。胎兒的上半身羊膜腔內，而下半身則在體腔內，顯示羊膜在體腔封閉前過早穿破可能是其成因。雖然 85%個案有胎兒NT增厚，但核型通常屬正常。

表 2：在 NT 增厚胎兒中出現的胎兒畸形

中樞神經系統畸形	胃腸道畸形	胎兒貧血
顱蓋缺失、無腦兒	克羅恩氏病	Blackfan-Diamond 貧血
肝底體缺失	十二指腸閉鎖	先天性紅血球缺紫質症
顱縫早閉	食道閉鎖	紅細胞生成障礙性貧血
Dandy-Walker 氏畸形	小腸阻塞	Fanconi 氏貧血
脊髓裂		微小病毒 B19 感染
腦膨出	生殖泌尿系統畸形	甲型地中海貧血症
Fowler 綜合症	外陰性別不明	
全前腦	先天性腎上腺增殖	神經肌肉畸形
Hydrolethalus 綜合症	先天性腎病綜合症	胎兒運動機能喪失變型序列
露腦畸形	腎盂積水	強直型肌肉萎縮症
Joubert 氏綜合症	尿道下裂	脊髓性肌肉萎縮症
巨頭症	嬰兒型多囊腎	
小頭症	Meckel-Gruber 氏綜合症	代謝缺損
脊柱裂	巨大膀胱症	Beckwith-Wiedemann 綜合症
三角頭畸形 C	多囊性發育不良腎	GM1 神經節糖儲積症
腦室擴大	腎缺如	長鏈 3 羧酰基輔酶 A 脫氫酶缺乏症
		黏多糖症 VII 型
面部畸形	骨骼畸形	史-李-歐綜合症
無頷畸形/下頷過小	軟骨發育不全	抗維他命 D 佝僂病
顏面裂	軟骨發育不全	Zellweger 氏綜合症
小眼畸形	窒息性胸腔失養	
Treacher-Collins 綜合症	Blomstrand 骨軟及成骨發育不良	其他畸形
	Campomelic 侏儒症	體蒂異常
頸部畸形	鎖骨顛骨發育不良	Brachmann-de Lange 綜合症
水囊瘤	軟骨發育不足	CHARGE 聯症
頸脂肪瘤	低磷酸酯酶症	免疫力缺乏症
	Jarcho-Levin 綜合症	先天性淋巴水腫
心臟畸形	脊柱前側彎	EEC 綜合症
Di George 綜合症	截肢缺陷	初生兒抽搐性腦症
	Nance-Sweeney 綜合症	努喃綜合症
肺部畸形	成骨不全症	Perlman 綜合症
囊性腺瘤樣畸形	Roberts 綜合症	Stickler 綜合症
膈疝	Robinow 綜合症	未明綜合症
Fryn 綜合症	短肋骨多指綜合症	嚴重發育遲緩
	併肢畸形	
腹壁畸形	馬蹄內翻足	
泄殖腔外翻	致死侏儒症	
臍膨出	VACTER 聯症	
腹裂		

膈疝 (Diaphragmatic hernia)

有膈疝的胎兒中約 40%會出現 NT 增厚。因膈疝引致肺發育不良而死亡的新生兒中，超過 80%有 NT 增厚，而存活者中有 NT 增厚的只有 20% (Sebire et al 1997)。這些數據可能反影有膈疝及 NT 增厚的胎兒，其腹腔內臟胸內疝氣早已在早孕期出現，令肺部長期受壓導致肺發育不良。而預後良好的膈疝個案中，其內臟胸內疝氣可能在中孕期或晚期才出現。

臍膨出 (Exomphalos)

在 11-13⁺⁶週，臍膨出的發生率約為 1/1,000，而染色體異常（主要為 18 三體）佔所有個案的 60% (Snijders et al 1995)。出現臍膨出而染色體異常的胎兒中，約 85%出現NT增厚，染色體正常胎兒中則有 40%。

巨大膀胱症 (Megacystis)

約每 1,500 個妊娠中，便有一個在孕 11-13⁺⁶週出現胎兒巨大膀胱症（定義為膀胱縱向直徑在 7 mm或以上）。巨大膀胱症與NT增厚相關，後者可在約 75%的染色體病變（主要為 13 三體）及約 30%的正常核型胎兒中觀察到 (Liao et al 2003)。

遺傳綜合症 (Genetic syndromes)

與 NT 增厚相關的遺傳綜合症見表 3。

胎兒頸項透明層增厚的病理生理學

從前面的討論可見，與 NT 增厚相關的疾病是多樣性的，顯示造成胎兒頸部皮下積水的根本機制可能不只一個。可能的機制包括心臟功能失調、頭部或頸靜脈充血、細胞外間質成分轉變、淋巴管排泄失能、胎兒貧血、低蛋白血症及先天性感染。

表 3：曾在 NT 增厚胎兒中報導過的遺傳綜合症。

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
軟骨發育不全	AR	1/40,000	致死性骨發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、椎體礦化過低。頭顱礦化在 I 型過低，在 II 型中正常。
軟骨發育不良*	AD	1/26,000	智力與壽命均屬正常。通常在 22 週後出現大頭症、鼻樑扁平、脊柱前彎及肢體短小。
腎上腺增殖*	AR	1/5,000	缺乏一種皮質醇生物合成酶，令皮質醇先驅物及雄激素過量製造。NT 增厚、女性出現外陰性別不明。
窒息性胸腔失養	AR	1/70,000	預後多變，從新生兒死亡至正常存活不等。胸窄及肢根型 (rhizomelic) 長骨短小，且可能在 22 週後才能觀察到。
Beckwith-Wiedemann 綜合症	散發性	1/14,000	某些個案會出現血糖過低治療不足繼發性智障。約 5% 會在孩童時期出現腫瘤，通常為腎胚胎瘤及肝胚胎瘤。產前超聲特徵包括巨大兒及臍膨出。
Blackfan-Diamond 貧血症	AD、AR	1/200,000	先天性發育不全貧血症，需要類固醇及重複輸血治療。血癌的風險增加，主要為急性白血病。姆指變形、眼距過寬、心臟及泌尿生殖系統畸形。
Blomstrand 骨軟骨發育不良	AR	罕見	致死的骨發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、骨質密度增加。
Brachmann-Cornelia de Lange 綜合症	AD	1/160,000	智障。胎兒生長遲緩、肢體短小、心臟畸形、膈疝。
Campomelic 侏儒症	AR	1/200,000	致死的骨發育不良。下肢短小而彎曲、胸窄。

表 3：延續

遺傳綜合症		遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
CHARGE 聯症	散發性	罕見	CHARGE 為眼缺損 (Coloboma)、心臟畸形 (Heart anomaly)、後鼻孔閉鎖 (choanal Atresia)、發育遲緩及弱智 (growth and mental Retardation)、生殖腺發育不全 (Gonadal hypoplasia) 及耳 (Ear) 畸形及/或失聰的縮寫。產前超聲可能無任何發現。	
鎖骨顛骨發育不良	AD	罕見	壽命正常。鎖骨及鼻骨發育不全。	
Di George 綜合症	散發性	1/4,000	90%個案由 22q11 新缺失引起。特徵為因副甲狀腺發育不全而引致的新生兒低血鈣症，及由胸腺發育不良或發育不全而引致易受感染。多種心臟畸形，包括法洛氏四聯症、大動脈弓阻斷、總動脈幹、右大動脈及右鎖骨下動脈畸形。通常身材矮小及有輕度至中度學習困難。	
紅細胞生成障礙性貧血	AD、	罕見	先天性，通常為輕度貧血。某些個案會出現嚴重貧血及胎兒水腫。	
缺指 (趾) - 外胚層發育不良 - 顎裂綜合症	AD	罕見	表型表達種類極多。手腳指分指畸形、唇裂及/或顎裂。	
紅血球缺紫質症 (Gunther 氏症)	AR	罕見	通常在孩童時期表現為嚴重皮膚光過敏反應及進展性大疱病變，引致感染、骨耗損、皮膚變形及慢性溶血性貧血。嚴重個案中出現胎兒水腫。	
Fanconi 氏貧血	AR	1/22,000	先天性再生不良性貧血，特徵為全血球減少及自發性染色體不穩。有多種表型及起病年齡。可能無超聲可檢測之產前病變。	

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
胎兒運動機能喪失變型序列	AR、散發性	罕見	造成多個關節攣縮的一系列不同病況。通常與胎兒肌肉疾病、神經病或嗜在結締組織病變相關。嚴重個案會出現關節彎曲及早孕期 NT 增厚。
Fowler 綜合症	AR	罕見	中樞神經系統的增生性血管病變，能引致腦部發育紊亂、失調及出血性壞死。產前特徵包括水腫及關節僵硬症。
Fryn 綜合症	AR	1/15,000	通常致死。膈疝、指/趾缺損、短蹠頸。
GMI 神經節糖儲積症*	AR	罕見	進展性神經退化，造成運動及智能嚴重發育遲滯。在 10 歲前因肺部感染而致死。產前超聲特徵包括內臟肥大及全身性水腫。
Hydrolethalus 綜合症	AR	1/20,000	致死疾病，特徵包括水腫、胼胝體缺失、顏面裂、下頷過小、多指/趾畸形、馬蹄內翻足及心漏症。
軟骨發育不足	AD	1/26,000	與軟骨發育不良相似，特徵為孩童時期出現的短肢侏儒症。產前可能觀察到肢短及大頭症。
低磷酸酯酶症	AR	1/100,000	可根據起病年齡分為圍產、嬰孩、孩童及成人類型。在圍產型中，頭顱及脊骨出現礦化過低、肢體短小及胸窄。
嬰兒型多囊腎	AR	1/10,000	可根據疾病嚴重程度及發病年齡分為圍產、新生兒、嬰兒及少年型。產前超聲特徵包括腎臟腫大及強迴聲、羊水過少。
Jarcho-Levin 綜合症	AR	1/500,000	多種不同的疾病，特徵為脊椎側彎及脊椎畸形。可分為兩類：在胸椎發育不良形中，嬰孩期會出現胸窄及致命的呼吸功能不全；肋椎發育不良病者可活至成人期，但會出現一定程度的身體殘障。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
Joubert 綜合症	AR	罕見	嚴重弱智及發育遲緩。通常於出生內 5 年死亡。小腦蚓部部分或完全缺失。
長鏈 3-羧醯基輔酶 A 脫氫酶	AR	罕見	致死疾病。低肌張、心肌病、水腫。
淋巴水腫	AD	罕見	淋巴管發育不全/再生障礙，通常影響下肢。三種臨床類型：先天型（單純性遺傳性，於出生時出現）、早發型（青春期起病）及遲發型（中年期起病），而以先天性淋巴水腫為當中最罕見及最嚴重的一種。產前超聲可能並無發現。
Meckel-Gruber 綜合症	AR	1/10,000	可致死。常見特徵為腦膨出、雙側多囊腎及多指。
黏多糖症 VII 型*	AR	罕見	弱智、身材矮小、大頭症、失聰、角膜混濁及復發性下呼吸道感染。
強直型肌肉萎縮症*	AD	1/25,000	基因缺損是由於染色體 19 的一個蛋白激酶基因的三个核苷酸重複的擴增而成。起病年齡及疾病嚴重程度視乎重複數目而定。突變可能會逐代惡化，而嚴重的先天性型幾乎只會出現於病患婦女的子女身上。產前超聲特徵可能為胎兒活動減少及晚孕羊水過多。
Nance-Sweeney 綜合症	AR	罕見	智力及壽命正常。肢短、脊柱病變。
腎炎綜合症*	AR	1/8,000 分鐘	腎衰竭，在出生首 4 年需要移植。產前可能出現短暫性水腫。
努南綜合症	AD	1/2,000	在無嚴重心臟病變的個案中，壽命可能正常。約三分之一個案有輕度弱智。個案嚴重程度須於產後診斷。產前超聲特徵包括皮膚水腫、胸腔積水、羊水過多及心臟畸形，例如肺動脈瓣狹窄及肥厚型心肌症，但這些可能只在晚孕期間觀察到。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
成骨發育不全 II 型*	AR	1/60,000	致死性骨骼發育不良。肢體及肋骨短小、多處骨折、頭顱礦化過低。
Perlman 綜合症	AR	罕見	與 Beckwith-Wiedemann 綜合症相似。胎兒及新生兒死亡率超過 60%；在存活者中，神經發展遲緩發生率甚高。超聲特徵包括進展性巨大兒及腎腫
Roberts 綜合症	AR	罕見	與着絲點 (centromere) 過早分離及疏松相關。特徵為不同程度的四肢畸形 (海豹肢症 phocomelia)、顏面裂、小頭症及生長遲緩。
Robinow 綜合症	AR	罕見	骨骼畸形，包括前臂短小、前額突出、眼眶過寬及脊柱畸形。
短肋骨多指綜合症	AR	罕見	致死性骨骼發育不良。可分為四類。第 I 類 (Saldino-Noonan) 出現骨骺端狹窄；第 II 類 (Majewski) 出現顏面裂及髌骨不合比例地短小；第 III 類 (Naumoff) 骨骺端出現骨刺；第 IV (Beemer-Langer) 的特徵為正中唇裂、肋骨極短及腹部隆起而有臍疝氣。產前超聲發現包括肢體短小、胸窄及多指。
史-李-歐 綜合症*	AR	1/20,000	圍產及嬰兒死亡率率高，並有嚴重弱智。產前超聲特徵包括多指、心臟畸形、外陰性別不明或男性出現女性外陰。
脊髓性肌肉萎縮症 I 型*	AR	1/7,000	進展性肌肉衰弱，引致兩歲以前因呼吸衰竭而死亡。常見胎兒活動減少，症狀通常在出生時至六個月大內出現。
Stickler 綜合症	AD	1/10,000	在出生首十年內出現進展形近視，引致視網膜脫落及失明，感音神經性失聰、馬方體型及正常身高、多個關節過早出現退化性轉變。產前超聲可能無發現，但某些個案會出現顏面裂或下頷過小。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
甲型地中海貧血症*	AR	常見於地中海及亞洲人	α 基因位點定義一個多肽鏈— α 血紅蛋白鏈—在成人血紅蛋白 ($\alpha 2/\beta 2$)、胎兒血紅蛋白 ($\alpha 2/\gamma 2$) 及胎血紅蛋白 ($\alpha 2/\epsilon 2$) 中出現。正常情況下有四個 α 基因。全部四個 α 基因的缺失造成純合子甲型地中海貧血症，通常伴隨胎兒水腫症在中孕期出現。
致死性侏儒*	散發性	1/10,000	致死性骨骼發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、頭大且前額突出。
Treacher-Collins 綜合症	AD	1/50,000	正常壽命。下頷過小、耳朵變形。
三角頭畸形 C 綜合症	AR	1/15,000	約一半病者在嬰孩期死亡，存活者有嚴重智障及進展性小頭症、三角頭畸形、鼻短、下頷突出。
VACTER 聯症	散發性、AR	1/6,000	脊柱畸形、肛門閉鎖、心臟畸形、呈食道閉鎖的氣管食管瘻、橈骨及腎臟畸形的縮寫。預後視乎疾病的組合及病變的嚴重程度。智能通常為正常。
抗維他命 D 佝僂病	AR	罕見	無。
Zellweger 綜合症	AR	1/25,000	在出生兩年內死亡，通常由於肺部感染及肝臟衰竭。產前特徵包括眼距過寬、腦部及心臟畸形、肝腫大及生長遲緩。

* 透過產前 DNA 分析可診斷的遺傳綜合症；AD: autosomal dominant 顯性胎兒頸項透明層增厚的病理生理學

胎兒 NT 增厚之病理生理學

- 心臟功能失調
- 頭部及頸部靜脈充血
- 細胞外間質成分轉變
- 淋巴管排泄失能
- 貧血
- 低蛋白血症
- 先天性感染

心臟功能失調

支持心臟衰竭引致 NT 增厚的中心證據，是由於在染色體異常與正常胎兒中，均觀察到 NT 增厚與心臟及大動脈畸形存在極高的相關性。此外，多普勒研究亦證明了染色體及／或嚴重心臟畸形及 NT 增厚的胎兒出現靜脈導管血流異常的現象（Matias et al 1999）。

頭部及頸靜脈充血

羊膜破裂序列（Amnion rupture sequence）的胎兒身體收縮，膈疝令上縱膈受壓，骨骼發育不良使胸腔收窄等，都可能令頭部及頸靜脈充血，引致頸部積水。然而，在某些骨骼發育不良個案，例如成骨不全症（osteogenesis imperfecta）中，細胞外間質成分轉變亦可能是導致 NT 增厚的額外機制或另一機制。

細胞外間質（extracellular matrix）成分轉變

細胞外間質的很多組成蛋白均由染色體 21、18 或 13 編碼。對染色體異常胎兒的皮膚做的免疫組織化學研究顯示，細胞外間質的成分出現特異性轉變，而這些轉變可能是由於基因數量效應而引致的（von Kaisenberg et al 1998）。這種轉變亦可能是在很多遺傳綜合症中造成胎兒 NT 增厚的根本機制。這些遺傳綜合症或改變膠原代謝（例如軟骨發育不全（Achondrogenesis）II 型、Nance–Sweeney 綜合症、成骨發育不全（Osteogenesis imperfecta）II 型）、或使纖維母細胞生長因數受體異常（例如軟骨發育不良

(Achondroplasia) 及致死性侏儒 (Thanatophoric dwarfism)、或過氧化物酶體生物合成因素 (peroxisome biogenesis factor) 代謝失調 (例如 Zellweger 綜合症)。

淋巴管排泄失能

NT 增厚的另一個可能機制，是頸內淋巴囊擴張，其成因可能是靜脈系統的連接發育遲緩，或原發性淋巴管異常擴張或增生，影響淋巴與靜脈系統之間的正常流通。對患有特納氏綜合症胎兒的頸部皮膚組織進行的免疫組織化學研究顯示，上皮層的淋巴管發育不全 (von Kaisenberg et al 1999)。在 NT 增厚而染色體正常的胎兒中，由於淋巴管發育不全或再生障礙而導致的淋巴排泄不足，與努喃綜合症 (Noonan syndrome) 及先天性淋巴水腫相關。在先天性神經肌肉失調，例如胎兒運動機能喪失變型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、強直型肌肉萎縮症 (myotonic dystrophy) 及脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy) 中，胎兒活動減少可能引致淋巴排泄受損而致 NT 增厚。

胎兒貧血

胎兒貧血與高動力血流相關，而當血紅蛋白水平下降超過 7 g/dL 時，便會出現胎兒水腫 (Nicolaidis et al 1988)，不論是免疫性或非免疫性胎兒水腫。然而，在紅血球同族免疫病中，嚴重的胎兒貧血不會在孕 16 週前出現；這相信是由於胎兒網狀內皮系統發育未全，未能造成已包覆抗體的紅細胞死亡。因此，紅血球同族免疫病不會造成 NT 增厚。相反，遺傳病 (α 型地中海貧血、Blackfan-Diamond 貧血、先天性紅血球缺紫質症 (Congenital erythropoietic porphyria)、紅細胞生成異常性貧血、Fanconi 氏貧血) 及先天性感染引致的胎兒貧血，則可能使胎兒 NT 增厚。

胎兒低蛋白血症

免疫性或非免疫性胎兒水腫症的病理生理學，均可能涉及低蛋白血症 (Nicolaidis et al 1995)。在早孕期患先天性腎病綜合症 (congenital nephritic syndrome) 的胎兒 NT 增厚，其根本機制可能是由於蛋白尿而出現的低蛋白血症。

胎兒感染

在「原因不明」的中晚期胎兒水腫個案中，約 10%有資料顯示母親曾在近期受感染；而在這些個案中，胎兒亦同時受感染。相反，在胎兒 NT 增厚但核型正常的妊娠中，只有 1.5%的母親曾在近期受感染，而胎兒亦甚少受感染（Sebire et al 1997）。

這些發現表示，在胎兒 NT 增厚的妊娠中，母親受 TORCH 屬微生物感染的流行率並不比一般人口高。此外，在母親受感染的個案中，胎兒 NT 增厚並不表示胎兒受這些微生物感染。因此，若染色體正常胎兒出現 NT 增厚，除非 NT 進展為中晚期頸水腫或全身性水腫，否則沒必要測試母親是否受感染。

唯一曾有報導指與 NT 增厚相關的感染是 Parvovirus B19。在這種情況中，NT 增厚相信與心肌功能異常或因造血功能抑制而出現的胎兒貧血相關。

頸項透明層增厚的妊娠處理

NT 增厚與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒畸形的流行率的關係概括於表 1。基於這些資料，我們可以估算出每個 NT 組別的宮內存活及誕下無嚴重畸形嬰兒的機會率。這些資料對輔導懷有 NT 增厚胎兒的父母，及計劃適當的跟進調查很有幫助（圖 1）。

99th百分位數以下的胎兒NT

在胎兒NT低於 99th百分位數（3.5 mm）的妊娠中，其父母決定是否接受胎兒核型分析，應基於染色體異常的病者特異風險，而這個風險可由孕婦年齡、11-13⁺⁶週超聲NT結果及血清游離β-hCG及PAPP-A等合併資料計算得出。

若NT低於 95th 百分位數，可讓胎兒父母安心的是，誕下一無嚴重病變嬰兒的機會約 97%；若NT 介乎第 95th及 99th百分位數間，則約有 93%的機會。此外，很多嚴重胎兒病變都能在 11-13⁺⁶ 週的高解析掃描中診斷或發現。

在其後的妊娠處理中，最好能在 20 週進行一次詳細的胎兒掃描，以斷定胎兒的生長及排除那些在 11-13⁺⁶週掃描中無法識別的嚴重畸形。對NT介乎 95th及 99th百分位數的妊娠更為重要，因其嚴重畸形的流行率約為 2.5%而非NT低於 95th百分位數時的 1.6%。此外，要確定頸項皺褶厚度沒有增加；最後，應檢查胎兒的心臟結構，最好能進行胎兒心臟專科超聲，但其可行性視乎中心是否能提供這項服務。

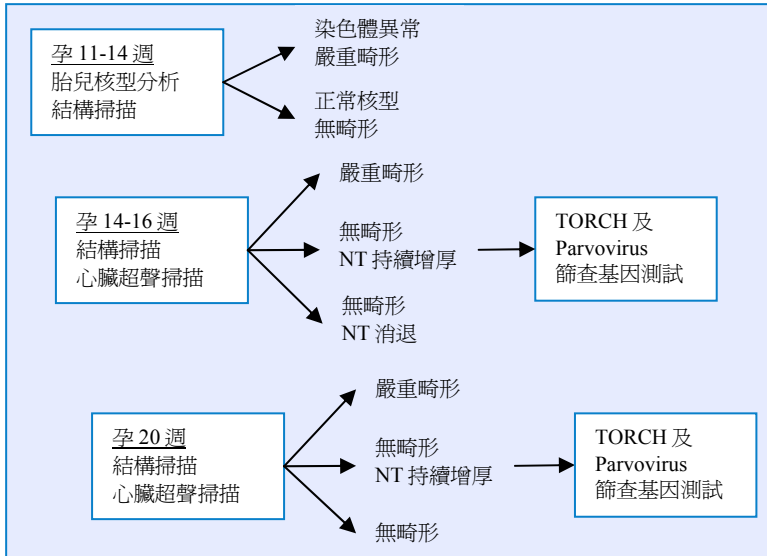


圖 1：NT 增厚的妊娠之處理

99th百分位數以上的胎兒NT

在約 1%的妊娠中，胎兒 NT 會超過 3.5 mm，這些胎兒有嚴重染色體異常的風險甚高；NT 是 4.0 mm 時，風險約 20%，NT 5.0 mm 時增加至 33%、NT 6.0 mm 時 50%及 NT 6.5 mm 或以上時 65%。因此，這些妊娠的一線處理是進行絨毛取樣和胎兒核型分析。

若病者的家族史有與NT增厚相關的遺傳綜合症（見表 3），而該遺傳綜合症又可藉DNA分析確診，進行絨毛取樣亦可助診斷或排除這

些綜合症。此外，在 11-13⁺⁶ 週應進行詳細掃描，尋找曾有報導與 NT增厚相關的多種嚴重畸形（見表 3）。

NT 增厚消退

在染色體正常的胎兒中，應在 14-16 週進行詳細的掃描，包括胎兒心臟超聲，以判斷 NT 的變化及排除多種胎兒畸形。若掃描顯示 NT 出現消退且無任何嚴重病變，可讓孕婦安心，預後很可能是良好的，而誕下一無嚴重病變嬰兒的機會超過 95%。

另需在 20-22 週進行的一次詳細掃描，以排除嚴重病變及一些與遺傳綜合症（見表 3）有關而較難發現的畸形。若再無發現，可輔導父母誕下一患嚴重病變或神經發展遲緩嬰兒的機會與一般人口並無分別。

NT 增厚演變為頸水腫

在 14-16 週的掃描中出現原因不明的 NT 增厚，或在 20-22 週出現頸水腫或胎兒水腫症，顯示有先天性感染或遺傳綜合症的可能。應抽取孕婦血液以測試有否弓蟲、巨細胞病毒及 parvovirus B19。每四週進行一次跟進掃描，以判斷水腫的進展。此外，可考慮提供 DNA 測試以檢查某些基因疾病，例如脊髓性肌肉萎縮症，即使家族史中無這些疾病。

對於在 20-22 週中出現原因不明的頸水腫的妊娠，應輔導父母其胎兒有 10%機會進展為水腫及臨產死亡，或有遺傳綜合症的活產（例如努喃綜合症），另 3-5%機會有神經發展遲緩。

- 在11-13⁺⁶週的胎兒 NT增厚，是染色體異常、多種胎兒畸形及遺傳綜合症的常見表徵。
- 胎兒病變及不良妊娠結局的流行率隨NT厚度增加而呈指數上升。然而，若胎兒 NT介乎95th及99th百分位數間，誕下無嚴重病變的嬰兒的機會超過90%；若NT介乎3.5-4.4 mm間則約為70%、NT 4.5-5.4 mm間約50%、NT 5.5-6.4 mm間為30%、而 NT 6.5 mm或以上則為15%。
- 絕大部分與NT增厚相關的胎兒病變，均能在孕14週前進行的一連串檢查中診斷出。

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於超過一個卵子排出並受精而成（多卵性，polyzygotic）。這類多胞胎兒的基因各異（non-identical），並且都具有獨立的羊膜（多羊膜型）、絨毛膜及胎盤（多絨毛膜型）。第二類多胎妊娠是由單一受精卵（單卵性，monozygotic）形成的胚胎質（embryonic mass）分裂為兩個或以上基因相同的胎兒。這類多胞胎兒則可能共用同一個胎盤（單絨毛膜，monochorionic；MC）、同一羊膜囊（單羊膜，monoamniotic；MA）甚至胎兒器官（聯體（conjoined）或暹羅（Siamese）），視乎分裂在何時出現。

以單卵雙胞胎而言，有三分一胚胎質在受精三天內分裂，每個胎兒各有獨立的胎盤及羊膜囊（雙絨毛膜雙羊膜型 dichorionic diamniotic；DCDA）（圖 1）。若胚胎在受精第四天或以後才分裂，胎兒各自有其羊膜囊但共享一個胎盤（單絨毛膜雙羊膜型 monochorionic diamniotic；MCDA），單絨毛膜型胎盤可能帶有互通雙胎的血管。若在第九天或以後分裂，則會造成單絨毛膜單羊膜（monochorionic monoamniotic；MCMA）胎盤；而在第十二日或以後分裂，則可能會造成連體雙胞胎。

流行率及流行病學

雙胞胎約佔所有妊娠的 1%，而當中有三分二屬二卵雙生、三分之一為單卵雙生。

二卵雙胞胎的流行率視乎種族（在非洲某些地區高出五倍，亞洲某些地區高出一半）、孕婦年齡（35 歲時為 2%）、產次（懷孕四次後為 2%）及受孕方法（誘導排卵為 20%）而定。

單卵雙胞胎的流行率在所有種族中相仿，亦不會隨孕婦年齡或產次而改變，但經體外受精後則高出兩至三倍。這可能是由於這種技術改變了卵子透明層（zona pellucida）的結構，然而其機制尚未明確。

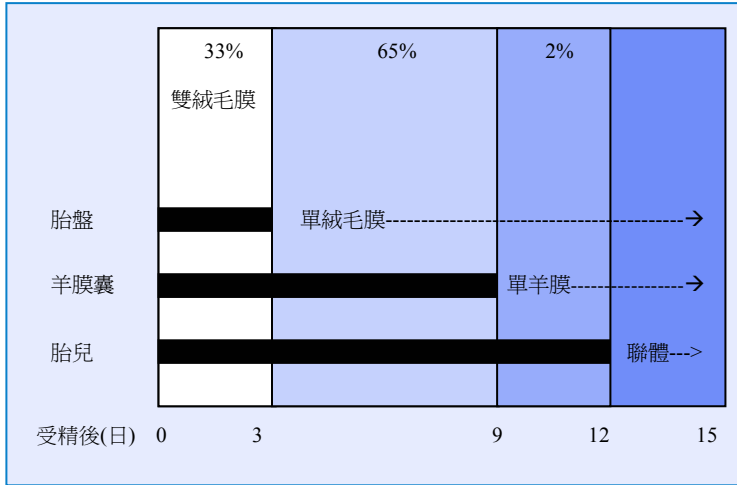


圖 1：在單卵雙胞胎中，胚胎在受精後三天內分裂，造成雙羊膜及雙絨毛膜妊娠；若分裂在第四至第八天出現，則會造成雙羊膜單絨毛膜妊娠；在第九至第十一天分裂，會造成單羊膜單絨毛膜妊娠；而在第十二天後分裂則會造成連體雙胞胎。

在過去 20 年間，雙胞胎的出生率不斷上升。這個趨勢在二卵雙胞胎中最為明顯。據估計，三分一的升幅是由於懷孕年齡漸晚，但大部分是由於使用人工輔助生殖技術而成的。

單／多卵性及絨毛膜性的判斷

要驗證是單卵或雙卵雙胞，唯一方法是 DNA 紋印鑒證，而這要借助羊膜腔穿刺、絨毛取樣或臍帶穿刺等入侵性檢查。而判斷絨毛膜性，則可透過超聲檢查胎兒性別、胎盤數目及雙胎間之隔膜而得知（Monteagudo et al 1994）。

異性別雙胞胎必然是二卵雙生，因此亦必是雙絨毛膜雙胞胎；然而，約三分二的雙胞胎的性別相同，這情況下，單卵或二卵雙生均有可能。同樣地，若雙胞胎各有獨立分開的胎盤，則胎盤必為雙絨毛膜性。然而，在大部分雙胎中的兩個胎盤融合，故不能單靠此分辨胎盤的絨毛膜性。

在雙絨毛膜雙胎中，雙胎間之隔膜包含一層絨毛組織，夾在兩層羊膜之間；而在單絨毛膜雙胎中，隔膜間並沒有這層絨毛層。判斷絨毛膜性的最佳方法和時間，是在孕 6-9 週進行超聲檢查。若在雙胎之間觀察有一層厚膜分隔，該厚膜便為絨毛層，可確定是雙絨毛膜，否則便是單絨毛膜。這層厚膜會漸漸變薄，形成雙胞膜的絨毛成分，但在膜底部則仍然保持厚度，成三角形狀或「人」字狀（lambda sign），這超聲特徵又叫「雙胎峰」（twin peak）（Bessis et al 1981; Sepulveda et al 1996; 1997; Montegudo et al 2000）。

在 10-13⁺⁶週以超聲檢查雙胞胎間隔膜底部有否出現「人」字狀（圖 2），亦能可靠地分辨絨毛膜性。但隨孕週增長，平滑絨毛膜（chorion laeve）會消退，「人」字狀便漸漸變得難以辨認，至 20 週時，只有 85%的雙絨毛膜妊娠會出現「人」字狀。

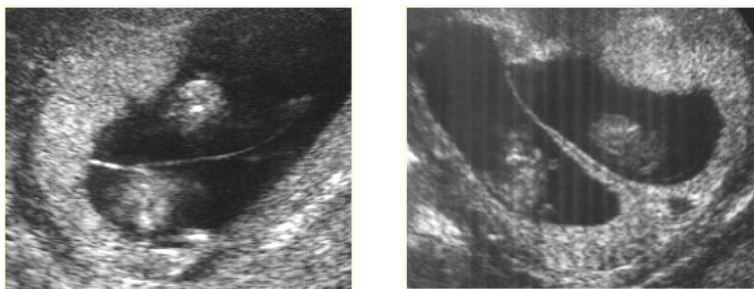


圖 2：孕 12 週的單絨毛膜（左）及雙絨毛膜（右）雙胞胎聲像圖。留意在兩種妊娠中，均出現單一胎盤，但在雙絨毛膜妊娠中，胎盤組織伸延至雙胞胎間隔膜底部，形成「人」字狀。

故此，在 20 週及其後沒有發現「人」字狀並不構成單絨毛膜的證據，亦不能排除雙絨毛膜或二卵雙生的可能性。相反，由於沒有單絨毛膜妊娠會在 10-13⁺⁶ 週掃描後出現「人」字狀，因此在任何時候發現這特徵，均可作為雙絨毛膜的證據。

絨毛膜性與妊娠併發症

流產

單胎妊娠中，若孕 11-13⁺⁶ 週掃描時確定為活胎，其後在孕 24 週前流產或胎兒死亡的機會率約只有 1%。在雙絨毛膜雙胎中，這機會率約為 2%，而在單絨毛膜雙胎中則約為 10%（Sebire et al 1997a）。單絨毛膜妊娠有較高的死亡率，可歸因於早發性嚴重雙胎輸血綜合症（twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS）所致。

要減低雙胞胎兒的流失率，必須及早識別其絨毛膜性（透過進行 11-13⁺⁶ 週超聲檢查）、對單絨毛膜雙胎進行緊密監察及適當的治療，包括在出現嚴重 TTTS 時使用內窺鏡雷射結凝相通的胎盤血管（Ville et al 1995; Senat et al 2004）。

圍產死亡率

雙胎的臨產死亡率亦較單胎妊娠高出約五倍，單絨毛膜（5%）較雙絨毛膜（2%）雙胎尤甚。其主要原因是與早產相關的併發症（Sebire et al 1997a），及在單絨毛膜雙胎中可能發生的 TTTS。

早期早產

任何妊娠中最重要的併發症是早產，尤其是在 32 週前的早產。差不多所有在 24 週前出生的嬰兒都會死亡，而在 32 週後出生的嬰兒差不多全部都能存活。在 24 週至 32 週間出生的，有很大機會出現新生兒死亡或殘障。在 24 至 32 週間自然生產的機會率，在單胎妊娠為 1%、在雙絨毛膜雙胎約 5%，在單絨毛膜雙胎則為 10%（Sebire et al 1997a）。

生長遲緩（Growth restriction）

嬰兒出生體重低於 5th百分位數的流行率在單胎妊娠中為 5%，在雙絨毛膜雙胎中約為 20%，而在單絨毛膜雙胎中則為 30%（Sebire et al 1997a; 1998a）。此外，在雙絨毛膜雙胎中，兩個胎兒雙雙出現生長遲緩的發生率約為 2%，而在單絨毛膜雙胎中則為 8%。

在單胎妊娠中，決定胎兒生長的兩個主要因素為基因潛能及胎盤功能。在單絨毛膜雙胎兒中，這兩個因素應為一致的。因此，若這類雙胎出現生長差異，很可能反映了胚胎質分裂不均，或出現雙胎輸血綜合症。相反，由於約 90%的雙絨毛膜妊娠為二卵雙胞，雙胎間的體型差異可能只是由於胎兒基因及胎盤的不同所致。

先兆子癇（Pre-eclampsia）

在雙胎妊娠中，先兆子癇的流行率約較單胎妊娠高出四倍，但雙單絨毛膜性彼此無顯著分別（Savvidou et al 2001）。

雙胎之一死亡

在單胎妊娠中，胎兒宮內死亡可能與孕婦彌散性血管內凝血病（disseminated intravascular coagulopathy）相關；然而，若雙胎的其中一個在宮內死亡，這個併發症較為罕見。可是，這情況與餘下胎兒的不良臨床結局相關，風險類型及程度則視乎其絨毛膜性而定。

若是雙絨毛膜妊娠，餘下胎兒帶有風險，主要是早產。而早產的原因可能是由於胎兒吸收了已死胎盤所釋放的細胞激素及前列腺素所致。這些個案的死亡或殘障風險約為 5-10%。在單絨毛膜雙胎中，餘下胎兒除了有早產的風險外，更會因曾出現低血壓而導致神經障礙及至少 30%的額外死亡。急性低血壓的出現，是由於活胎透過相通血管，出血至已死胎兒和胎盤中而造成的（Fusi et al 1991）。若在胎兒死亡後 24 小時內進行宮內輸血，或可預防餘下胎兒死亡。

畸形

雙胎除了可能合併單胎所有之畸形外，單卵雙胞還可發生特有之畸形。致於畸形的種類及其嚴重程度方面，雙胎或有一致性（concordance）或非一致性（discordance）表現。在二卵雙胎中，每胎的畸形流行率與單胎相同，但在單卵雙胎中則高出二至三倍（Burn et al 1991; Baldwin et al 1994）。雙胎有一致的畸形較不常見，約出現在 10% 的雙絨毛膜及 20% 的單絨毛膜妊娠中。

若雙胎中一個正常一個畸形，可考慮期待療法或對問題胎兒進行選擇性減胎（selective fetocide）（Sebire et al 1997b）。

雙胎輸血綜合症（Twin-twin transfusion syndrome；TTTS）

在單絨毛膜雙胎妊娠中，胎盤出現血管吻合（vascular anastomosis），令兩個胎兒血流互通。血管吻合可能出現在動脈與動脈間、靜脈與靜脈間，或動脈與靜脈間。解剖學研究證實，雖然動靜脈吻合位於胎盤深處，但血管本身全都位於表面（Benirschke et al 1973）。在約 30% 的單絨毛膜雙胎中，胎盤血管動靜脈淨血流不平衡，使一個胎兒（供血者；donor）的血流往另一胎（受血者；recipient），造成雙胎輸血綜合症；當中約有一半情況嚴重。

嚴重的 TTTS 會在孕 16-24 週顯露。其聲像圖特徵，包括受血胎出現多尿致膀胱增大及羊水過多（中及右圖），而供血胎則無尿及無羊水，被羊膜囊膜「困」在胎盤邊緣或子宮壁（左圖）。

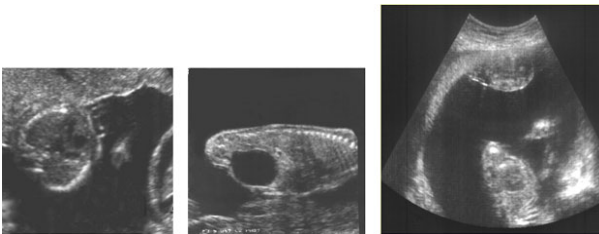


圖 3：在孕 20 週的嚴重 TTTS。受血胎出現多尿致膀胱增大及羊水過多（中及右圖），而供血胎則無尿及無羊水，被羊膜囊膜「困」在胎盤邊緣或子宮壁（左圖）。

雙胎輸血綜合症的早期預測

嚴重TTTS的根本血流動力轉變，可能早至孕 11-13⁺⁶週已出現超聲特徵，表達為其中一個或兩個胎兒NT增厚。在其後出現TTTS之單絨毛膜雙胎妊娠中，11-13⁺⁶週時至少一個胎兒NT增厚的流行率約 30%；與之相比，在其後無出現TTTS的妊娠中則只有 10%（Sebire et al 2000）。

嚴重 TTTS 的另一個早期超聲標記，可能是受血胎中的靜脈導管出現異常多普勒血流波速（Matias et al 2000）。雙胎間的頭臀長差異並不能預測其後是否出現 TTTS。



圖 4：在 16 週時，患早期 TTTS 的單絨毛膜雙胎，顯示雙胎間隔膜出現皺褶指向受血胎的羊膜囊（右），及供血胎的羊膜囊羊水回音強度增高（左）。

由 TTTS 引致的羊水量不平衡的一個早期臨床表現，是雙胎間隔膜出現皺褶（圖 4）。在孕 15-17 週，約 30%的單絨毛膜雙胎出現隔膜皺褶，而當中約一半（即總數的 15%）進展為嚴重 TTTS 引致的羊水過多／無羊水；其餘 15%則出現中度 TTTS，在整個妊娠期持續存在甚大的羊水量及胎兒體型差異（Sebire et al 1998b）。致於沒有出現隔膜皺褶的單絨毛膜雙胎，因 TTTS 而流產或臨產死亡的風險沒有上升。

雙胎反向動脈灌注序列 (twin reversed arterial perfusion sequence, TRAP)

TTTS 最極端的臨床表現是心缺雙胞 (acardiac twinning)，出現在 1% 的單卵雙胞中。其根本機制相信是雙胎間出現動脈與動脈吻合，紊亂了受血胎的正常血管發育和灌注，故此這種雙胞胎疾病稱為雙胞胎反向動脈灌注序列 (Van Allen et al 1983)。至少 50% 的供血胎會由於充血性心臟衰竭或嚴重早產 (後者因羊水過多引致) 而死亡。致於受灌注胎都會必因相關的多種畸形而死亡。產前治療須透過利用超聲引導透熱法阻斷心缺胎的臍帶血流，或在心缺胎的腹部進行臍帶血管雷射結凝；治療約在懷孕 16 週進行。

產前判斷絨毛膜性的重要性

- 妊娠臨床結局的主要決定因素是絨毛膜性，而非同卵／異卵性。
- 在單絨毛膜雙胎中，流產、臨產死亡、早產、胎兒生長遲緩及胎兒畸形的發生率遠高於雙絨毛膜雙胎。
- 若單絨毛膜雙胎的其中一個胎兒死亡，另一胎兒有很大機會突然死亡或出現嚴重神經受損。

多胎妊娠的染色體異常

與單胎妊娠相比，多胎妊娠染色體異常的產前診斷較為複雜。這是由於：第一、各胎兒的染色體可能並不一致，而在這些情況下，要考慮選擇性減胎的好處和風險；第二、入侵性測試技術可能會出現不肯定的結果，及造成較高的流產風險。

在雙胞妊娠中，為兩個胎兒分別進行羊膜腔穿刺，能可靠地提供每個胎兒的核型分析，而相關的胎兒流失率約為 2%。與絨毛採樣相關的胎兒流失率約為 1%，但在約 1% 的個案中，可能由於重覆在同一胎盤採樣或交叉污染，而造成錯誤診斷。絨毛採樣的主要優點，是它可以及早得出結果，以便較安全地進行選擇性減胎。

染色體異常的篩查

孕婦年齡篩查

評估染色體異常的風險，在單胎妊娠所採用的孕婦年齡相關之風險值，同樣適用於雙胎妊娠中。由於二卵雙胞胎兒的基因互不相同，各有其風險值，故雙胎中至少一個胎兒出現染色體異常的機會為單胎的雙倍。此外，由於二卵雙胎的發生率隨孕婦年齡上升，雙胞胎整體的染色體異常比率較單胎妊娠為高。在單卵雙胎中，雙胎或同是正常，否則便同是異常，其風險值與單胎妊娠相同。

在白種人中，自然二卵雙胎／單卵雙胎的比率約為二比一，因此可預計，雙胞胎中至少一個胎兒出現染色體異常的總流行率，較單胎妊娠高約 1.6 倍。

在輔導病人時，可以按其絨毛膜性，提供其中一個及／或全部胎兒受影響的具體估計數字。對單絨毛膜雙胎的父母，可表示兩個胎兒均可能同受影響，而這個風險值與單胎妊娠無異。若屬雙絨毛膜妊娠，則可以二卵雙生為例，告訴父母其中一個胎兒有染色體異常的風險值是單胎妊娠的兩倍（例：按孕婦年齡為 40 歲，單胎妊娠的 21 三體風險值為 1/100，在二卵雙胎妊娠中，其中一個胎兒受影響的風險則為 $1/100 + 1/100 = 1/50$ ），而兩個胎兒同時受影響的風險，則等於單胎妊娠的風險值的二次方（ $1/100 \times 1/100 = 1/10,000$ ）。在現實中，這是個過度簡化的例子，因為只有約 90% 的雙絨毛膜妊娠屬二卵雙生。

中孕期母體血清生化篩查

在單胎妊娠中，合併孕婦年齡及中孕期母體血清生化測試進行 21 三體篩查，在假陽性率為 5% 時能檢出 50-70% 的 21 三體個案（Cuckle 1998）。

在雙胎妊娠中，母體血清標記的中位數值，例如 AFP、hCG、游離 β -hCG 及抑制素 A，約為單胎妊娠的兩倍。將這加入計算風險的數學模型中，估計在雙胎妊娠中進行血清篩查，能在假陽性率為 5% 時，識別約 45% 的受影響胎兒（Cuckle 1998）。

然而，即使前瞻性研究證明血清測試在雙胎妊娠中有效，下列問題仍有待解決：一、在可接受的低假陽率下，其檢出率必須提高，尤其是在多胎妊娠中，入侵性測試在技術上較為困難；二、出現「篩查陽性」結果時，血清測試不能顯示哪一個胎兒受影響；及三、若染色體異常在胎兒間不一致，在中孕期進行選擇性減胎的風險較在早孕期高。

早孕期胎兒 NT 厚度篩查

在雙絨毛膜雙胎妊娠中，21 三體胎兒 NT 篩查的檢出率（75-80%）及假陽性率（每個胎兒 5%或每一妊娠 10%）與單胎妊娠相若（Sebire et al 1996a; 1996b）。每個胎兒的 21 三體病者特異風險，可按孕婦年齡及其 NT 計算得出。在早孕期進行 NT 篩查及診斷，可讓受影響之孕婦及早得到確診和決定是否進行選擇性減胎，減低選擇性減胎手術的危險性。並且在進行該手術時，可以 NT 正確識別問題的胎兒。

在單絨毛膜妊娠中，NT 篩查的假陽性率（每個胎兒 8%或每一妊娠 14%）較雙絨毛膜雙胎高，因為 NT 增厚亦是 TTTS 的早期臨床表現之一。每個胎兒的 21 三體風險，可按孕婦年齡及胎兒 NT 計算，而兩個胎兒風險的平均值則成為該次妊娠的整體風險值。

早孕期胎兒 NT 厚度及母體血清生化綜合篩查

與單胎妊娠相比，正常雙胎妊娠的母體血清游離 β -hCG 及 PAPP-A（按孕婦體重調整）中位數約為 2.0 MoM。在患有 21 三體的雙胞胎中，游離 β -hCG 的中位數顯著較正常雙胎為高，而 PAPP-A 則顯著較低。在假陽性率為 10%時（對比單胎妊娠中的 5%），合併胎兒 NT 及母體血清生化篩查能識別 85-90%的 21 三體妊娠（Spencer and Nicolaides 2003）。絨毛膜性與早孕期的母體血清游離 β -hCG 或 PAPP-A 並無顯著關係。

有染色體異常的雙胎妊娠的處理

若兩個胎兒均為染色體異常，父母通常都會選擇終止妊娠。若只有其中一個有染色體異常，則可考慮進行選擇性減胎或期待療法。

在單絨毛膜雙胞胎中篩查 21 三體

- 在單卵雙胞胎中，染色體異常的風險與單胎妊娠相同。
- 在單絨毛膜妊娠中，NT 篩查的假陽性率（每個胎兒 8%或每一妊娠 14%）較雙絨毛膜雙胎高，因為 NT 增厚是 TTTS 的一個早期臨床表現。
- 每個胎兒的 21 三體風險，是基於孕婦年齡、胎兒 NT 及母體血清生化測試計算得出的，可取兩個胎兒風險值的平均值，為該次妊娠的整體風險值。

在雙絨毛膜雙胞胎中篩查 21 三體

- 合併胎兒 NT 及母體血清生化測試，能在假陽性率為 10%時（對比單胎妊娠的 5%），識別約 85-90%的 21 三體胎。
- 在不一致的染色體異常妊娠中，主要的處理方案是選擇性減胎或期待療法。
- 在 16 週後進行選擇性減胎，自然流產的風險是 16 週前的三倍。

選擇性減胎（Selective fetocide）

若雙胎中一個患有染色體異常或畸形，主要的處理方案是對問題胎兒進行選擇性減胎或期待療法（expectant management）。在這情況下，基本上須基於選擇性減胎導致正常胎兒流產及死亡的風險，對比起須照顧殘障子女的可能負擔，而作出決定的（Sebire et al 1997c）。

在雙絨毛膜妊娠中，選擇性減胎可以透過心內注射氯化鉀進行；在單絨毛膜妊娠中，則須阻斷臍帶血管血流。這類手術對正常胎兒可造成自然流產或嚴重早產的風險。而這些風險也與何時進行手術時相關，在 16 週後進行減胎手術的風險，較 16 週前高出三倍，而減胎手術時的孕週越遲，分娩時的孕週越早（Evans et al 1994）。這可能是由於死胎胎盤組織的吸收，誘發子宮內發炎，而炎症與已死

組織數量成比例，因此亦與減胎時的孕週成比例。這個炎症過程釋放出細胞激素及前列腺素，誘發子宮活動，造成流產／早產。

因此，若該染色體異常或畸形是致死的，最好還是避免進行選擇性減胎，除非該異常本身危及正常胎兒的生命。若該異常不會致死，但可能造成嚴重殘障，父母須衡量殘障子女可能帶來的負擔，是否足以令他們願冒失去正常胎兒的風險。

例如，若雙胎中一個是 21 三體，通常的處理方案是選擇性減胎，因為若採取期待療法，大部分患病的嬰兒都會存活。在較致命的異常例如 18 三體中，約 85% 的受影響胎兒會在子宮內死亡，而出生的嬰兒通常在首年內死亡。在這情況下，期待療法較為可取，因為這可避免與墮胎相關的併發症。另一些意見則認為，若在第 12 週前墮胎，死胎胎盤組織數量（及因此引致其後流產或早產的風險）會較 18 三體胎在懷孕較後期自然死亡少。

參考文獻

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.

英漢醫學名詞對照表

acardiac twinning	心缺雙胞
achondrogenesis	軟骨發育不全
achondroplasia	軟骨發育不良
acrania	顱蓋缺失
Afro-caribbeans	非裔加勒比海人
agenesis of corpus callosum	胼胝體缺失
agnathia	無頷畸形
alpha-fetoprotein	甲胎蛋白
ambiguous genitalia	外陰性別不明
amniocentesis	羊膜腔穿刺
amnion rupture sequence	羊膜破裂序列
anencephaly	無腦兒
aneuploidy	非整倍體
anthropometric study	人體分析學
arthrogryposis	關節僵硬症
asphyxiating thoracic dystrophy	窒息性胸腔失養
asymmetric IUGR	不均稱型胎兒發育阻滯
autosomal recessive	常染色體隱性遺傳
body stalk anomaly	體莖異常
bradycardia	心搏過緩、心搏徐緩
cardiac echogenic foci	心室內強回聲點
case-control study	病例對照研究
cell-free fetal DNA	游離胎兒 DNA
celomic cavity	體腔
centromere	着絲點
cerebellar vermis	小腦蚓部
choanal atresia	後鼻孔閉鎖
chorion laeve	平滑絨毛膜
chorionic villus sampling	絨毛取樣
choroid plexus cyst	脈絡膜囊腫
cine	影像迴轉功能
cisterna magna	小腦延髓池
cleft lip	唇裂
cleft palate	顎裂

cleidocranial dysplasia	鎖骨顱骨發育不良
clinodactyly	小指內彎
cloacal exstrophy	泄殖腔外翻
coarctation of aorta	主動脈縮窄
collagen	膠原
color flow mapping	彩色血流圖
combined	合併
combined screening	綜合篩查
confounding factor	干擾因素
congenital adrenal hyperplasia	先天性腎上腺增殖
congenital erythropoietic porphyria	先天性紅血球缺紫質症
congenital lymphedema	先天性淋巴水腫
congenital nephrotic syndrome	先天性腎病綜合症
congestive heart failure	血性心臟衰竭
conjoined	聯體
consistency	稠度
control group	對照組
counsel	輔導、諮詢
craniosynostosis	顱縫早閉
Crohn's disease	克羅恩氏病
crown lump length	頭臀長
cut-off	臨界值
cystic adenomatoid malformation	囊性腺瘤樣畸形
cystic hygromas	水囊瘤
cytogenetic analysis	胞遺傳學分析
cytokines	細胞激素
cytomegalovirus	巨細胞病毒
deformity	變形
detection rate	檢出率、發現率
developmental milestones	發育標誌
diaphragmatic hernia	膈疝
diastematomyelia	脊髓裂
diathermy	透熱法
disseminated intravascular coagulopathy	彌散性血管內凝血病
DNA fingerprinting	DNA 紋印鑒證
doppler	多普勒
ductus venosus	靜脈導管

duodenal atresia	十二指腸閉鎖
dyserythropoietic anaemia	紅細胞生成障礙性貧血
dysfunction	失調
dysgenesis	發育不全
echogenic bowel	腸管強回聲
ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrome	缺指(趾)-外胚層發育不良-顎裂綜合症
embryonic mass	胚胎質
encephalocele	腦膨出
esophageal atresia	食道閉鎖
exomphalos	臍膨出
expectant management	期待療法
exponential increase	指數上升
extracellular matrix	細胞外間質
facial cleft	顏面裂
failure	失能
feeding vessel	飼養血管
femur	股骨
fetal akinesia deformation sequence	胎兒運動機能喪失變型序列
Fetal Medicine Foundation	胎兒醫學基金會
fibroblast growth factor receptor	纖維母細胞生長因數受體
first trimester	早期妊娠、早孕期
fluorescence activated cell sorting	螢光活化細胞分類法
fluorescent in situ hybridization	螢光原位雜交法
foramen ovale	卵圓孔
four chamber view	四腔觀
gain	補償功能
gastroschisis	腹裂
Gaussian distribution	高斯常態分佈
gene dosage effect	基因數量效應
GM1 gangliosidosis	GM1 神經節糖儲積症
growth restriction	生長遲緩
holoprosencephaly	全前腦
horseshoe kidneys	馬蹄腎
human chorionic gonadotropin, total, free-beta	絨毛膜促性腺激素，總、游離 beta
humerus	肱骨
hydranencephaly	水腦

hydronephrosis	腎盂積水
hypertelorism	眼距過寬
hypertrophic cardiomyopathy	肥厚型心肌症
hypochondroplasia	軟骨發育不足
hypophosphatasia	低磷酸酯酶症
hypospadias	尿道下裂
immunohistochemical	免疫組織化學
incidence	發生率
indication	適應症
infantile polycystic kidneys	嬰兒型多囊腎
inhibin-A	抑制素 A
iniencephaly	露腦畸形
integrated screening	複合篩查
interrupted aortic arch	大動脈弓阻斷
intrauterine death	宮內死亡
invasive procedure	入侵性檢查
isoimmunization	同族免疫
karyotyping	核型分析
kyphoscoliosis	脊柱前側彎
kyphosis	脊柱後凸
lethal	致死
likelihood ratio	似然比
limb reduction defect	截肢缺陷
long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A deficiency	長鏈 3-羥酰基輔酶 A 脫氫酶缺乏症
macrocephaly	巨頭症
magnetic activated cell sorting	磁性活化細胞分類法
malformation	畸形
mandible	下頷骨
mandibular process	下頷喙突
mandibular ramus	下頷支
marfanoid	馬方體型
marker	標記
maxilla	上頷骨
mechanism	機制
mediastinum	縱膈
megacystitis	巨大膀胱症
meta-analysis	薈萃分析

metaphysis	骨骺端
microcephaly	小頭症
micrognathia	下頷過小
microphthalmia	小眼畸形
molar changes	葡萄胎病變
mucopolysaccharidosis	黏多糖症
multicystic dysplastic kidneys	多囊性發育不良腎
myelomeningocele	脊髓脊膜膨出
myotonic dystrophy	強直型肌肉萎縮症
nasal bone	鼻骨
neonatal myoclonic encephalopathy	初生兒抽搐性腦症
nephrotic syndrome	腎病綜合症
Noonan syndrome	努喃綜合症
nuchal edema	頸水腫
nuchal translucency	頸項透明層
obstructive uropathy	阻塞性尿道病變
one-stop clinic for assessment of risk	一站式風險評估診所
osteogenesis Imperfecta	成骨發育不全
outcome	結局
parental mosaicism	親本嵌合體
parvovirus B19	微小病毒 B19
patient-specific risk	病者特異風險
perinatal mortality	圍產死亡率
peroxisome biogenesis	過氧化物生物合成因素
peroxisome biogenesis factor	過氧化物酶體生物合成因素
phenotype	表型
polyploidy	多倍體
post axial polydactyly	軸後多指症
posterior fossa cyst	後窩腦囊腫
pre-eclampsia	先兆子癇
pregnancy associated plasma protein A	娠性血漿蛋白-A
prevalence	流行率
priori risk	前設風險
probe	探針、探頭
prostaglandins	前列腺素
pulmonary stenosis	肺動脈瓣狹窄
pulsatile blood flow	脈動性血流

pulsatility index	搏動指數
pyelectasis	腎盂擴張
radial aplasia	橈骨發育不全
random access immunoassay analyzer	隨機存取免疫分析測定儀
randomised control trial	隨機對照研究
renal agenesis	腎缺如
reticuloendothelial system	網狀內皮系統
reversal of end-diastolic flow	舒張末期血流逆向
rhizomelic	肢根型
rocker bottom feet	船底狀腳
sagittal	中矢切面
sandal gap	趾間間隔明顯
selective fetocide	選擇性減胎
sensitivity	敏感度
sequential screening	序貫篩查
short-rib polydactyly syndrome	短肋骨多指綜合症
Siamese	暹羅
single umbilical artery	單臍動脈
sirenomelia	併肢畸形
skeletal dysplasia	骨骼發育不良
small bowel obstruction	小腸阻塞
small for gestational age	小於胎齡兒
Smith-Lemli-Opitz syndrome	史-李-歐綜合症
soft marker	軟指標
spina bifida	脊柱裂
spinal muscular atrophy	脊髓性肌肉萎縮症
sporadic	散發性的
standard deviation	標準誤差
strawberry head	草莓頭
syndactyly	併指
tachycardia	心搏過速、心跳過速
talipes	內翻足
talipes equinovarus	馬蹄內翻足
termination of pregnancy	終止妊娠
tetralogy of Fallot	法洛氏四聯症
tetraphocomelia	海豹肢症
thalassemia	地中海貧血

thanatophoric dwarfism	致死性侏儒
three-signal nuclei	三訊號核
tibia	脛骨
time-resolved-amplified-cryptate-emission	時間分辨擴增穴狀化合物釋放
toxoplasmosis	弓蟲
tracheoesophageal atresia	氣管食道瘻
tracheoesophageal fistula	氣管食管瘻
translocation of great arteries	大動脈移位
transverse limb reduction	橫向截肢缺陷
trigonocephaly C	三角頭畸形 C
triploidy	三倍體
truncus arteriosus	總動脈幹
Turner syndrome	特納氏綜合症
twin peak	雙胎峰
twin reversed arterial perfusion sequence	雙胎反向動脈灌注序列
twin-to-twin transfusion syndrome	雙胎輸血綜合症
ultrasonographer	聲像圖師
ultrasound guided	超聲引導
unconjugated estriol	游離雌三醇
vascular anastomosis	血管吻合
ventriculomegaly	腦室擴大
vitamin D resistant rickets	抗維他命 D 佝僂病
warfarin	華法林
zona pellucida	透明層
zygosity	單 / 多卵性