

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（Nicolaidis 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)。

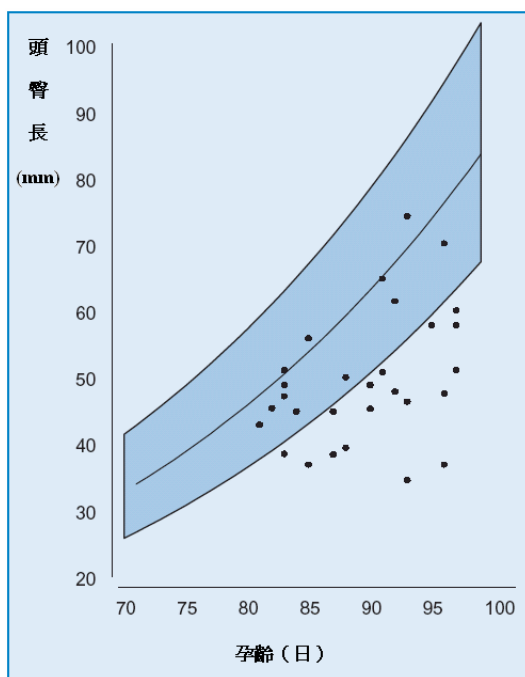


圖 1：18 三體及三倍體的胎兒頭臀長，標繪於染色體正常胎兒的正常範圍 (均值、95th 及 5th 百分位數)。

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。

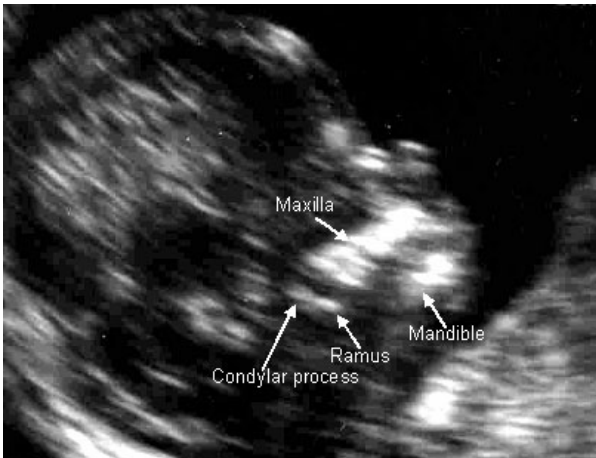


圖 2 : 12 週胎兒的超聲圖，顯示上頷(maxilla)長度的量度。
Mandible: 下頷骨 ; Ramus: 下頷支 ; Condylar process: 喙突。

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。

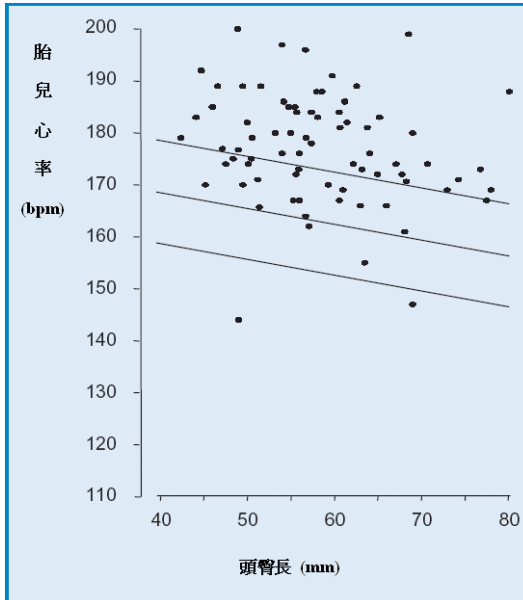


圖 5：13 三體的胎兒心率，標繪於染色體正常胎兒的正常範圍上（均值、95th 及 5th 百分位數）。

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。

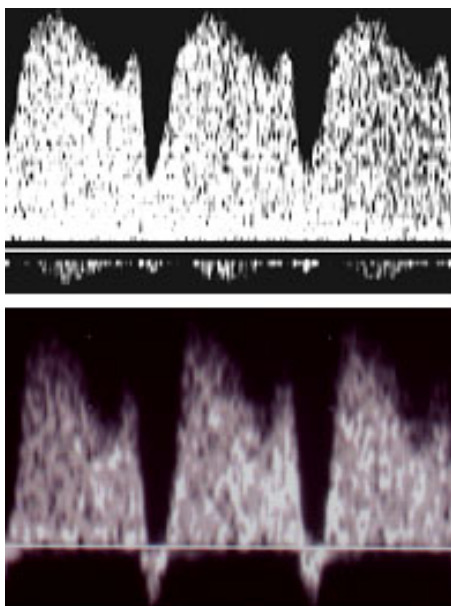


圖 6：在孕 12 週的胎兒靜脈導管血流速波，顯示正常血流模式（上圖）及異常 a-wave（下圖）。

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.