

# 2

## 染色体异常的超声特征

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

### 早孕期超声检查

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

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

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

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

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

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

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

### 鼻骨检查

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

## 早孕期超声与生化测试的综合筛查

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

### 头臀长 (Crown-rump length)

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

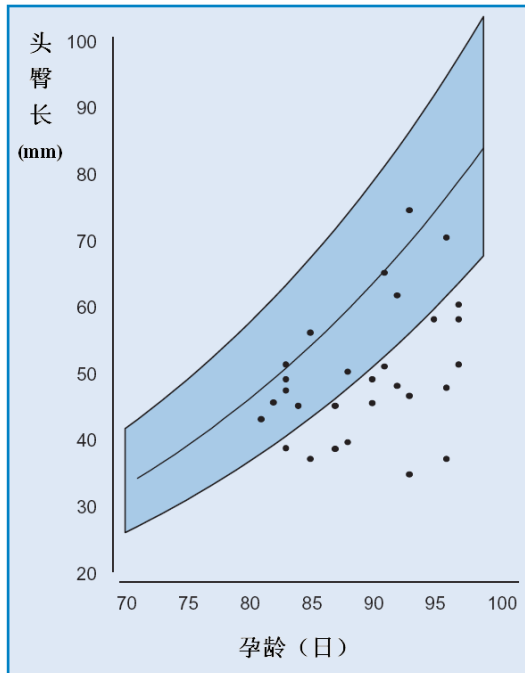


图 1: 18 三体及三倍体的胎儿头臀长，标绘于染色体正常胎儿的正常范围 (均值、95th 及 5th 百分位数)。

### 头臀长与染色体异常

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

### 上颌长度 (Maxillary length)

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

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

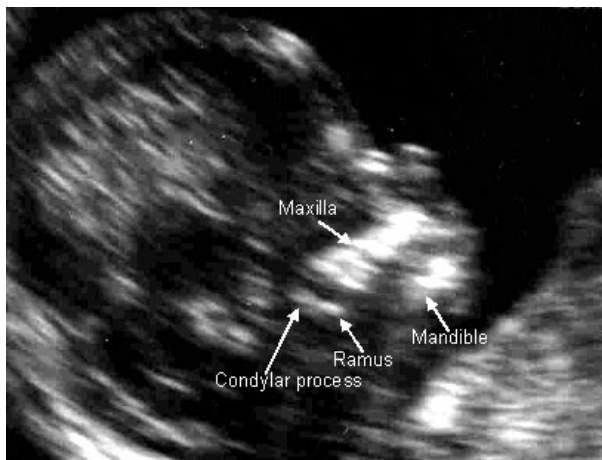


图 2：12 周胎儿的超声图，显示上颌(maxilla)长度的量度。  
Mandible: 下颌骨；Ramus: 下颌支；Condylar process: 喙突。

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

### 耳朵长度 (Ear length)

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

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

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

### 单脐动脉 (Single umbilical artery)

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

## 巨大膀胱症 (Megacystis)

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



图 3：巨大膀胱症胎儿在 12 周的声像图。

## 脐膨出 (Exomphalos)

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

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



图4：脐膨出及NT增厚的18三体胎在12周的声像图。

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

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

### 胎盘体积（Placental volume）

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

### 胎儿心率（Fetal heart rate）

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

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

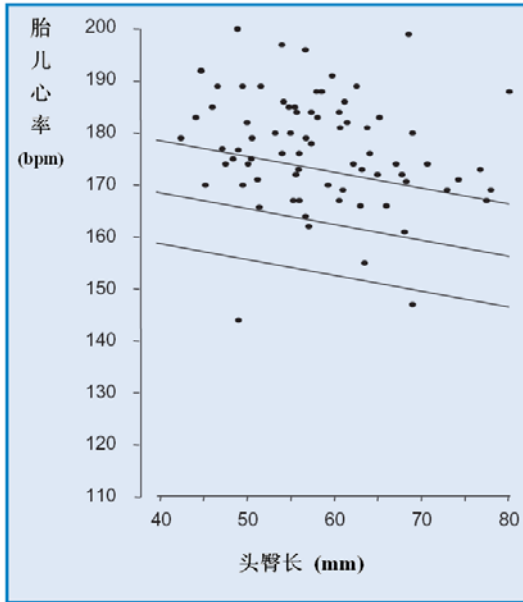


图 5：13 三体的胎儿心率，标绘于染色体正常胎儿的正常范围上（均值、95th 及 5th 百分位数）。

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

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



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

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

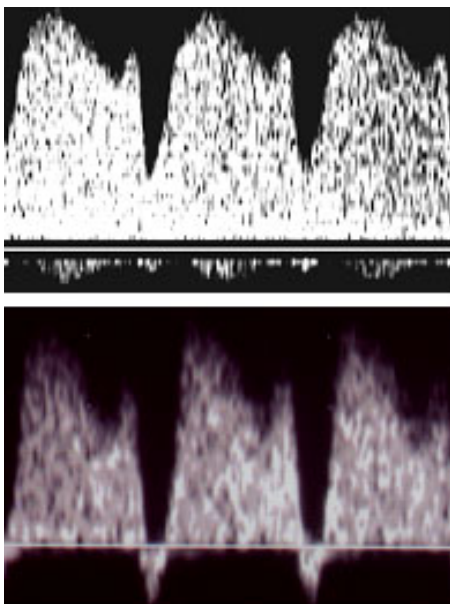


图 6：在孕 12 周的胎儿静脉导管血流速波，显示正常血流模式（上图）及异常 a-wave（下图）。

### 静脉导管血流异常与染色体异常

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

## 在其它血管中进行多普勒超声

### 子宫动脉

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

### 脐动脉

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

### 脐静脉

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

### 颈静脉及颈动脉

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

## 中孕期超声检查

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

### 中孕期扫描：不同染色体异常的超声异常组合

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

表1：常见染色体异常的相关超声病征。

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

## 脑室扩大 (Ventriculomegaly)

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

## 全前脑（Holoprosencephaly）

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

## 脉络膜囊肿（Choroid plexus cyst）

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

## Dandy-Walker 氏复合体（Complex）

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

## 颜面裂（Facial cleft）

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

## 下颌过小 (micrognathia)

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

## 鼻发育不全 (Nasal hypoplasia)

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

## 膈疝 (Diaphragmatic hernia)

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

## 心脏畸形 (Cardiac abnormalities)

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

## 脐膨出 (exomphalos)

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

若脐膨出囊内只含肠道，其染色体异常流行率较含有肝脏的个案高四倍。

### 食道闭锁 (esophageal atresia)

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

### 十二指肠闭锁 (duodenal atresia)

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

### 尿道畸形 (Urinary tract abnormalities)

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

### 肢体畸形 (Limb abnormalities)

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

### 胎儿生长迟缓 (Fetal growth restriction)

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

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

## 严重畸形

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

## 轻微畸形或软性标记

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

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

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



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

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

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

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

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

## 参考文献

- Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23.
- Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.
- Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12: 373-9.
- Liao A W, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.
- Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in Trizomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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