

3

颈项透明层增厚而核型正常的胎儿

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

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

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

颈项透明层增厚胎儿的临床结局

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

染色体异常

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

胎儿死亡

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

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

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

胎儿畸形

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

发育迟缓 (developmental delay)

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

与颈项透明层增厚相关的胎儿畸形

表 2 概括了曾与 NT 增厚有关的多种胎儿畸形之报导。

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

心脏畸形

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

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

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

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

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

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

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

体蒂异常 (Body stalk anomaly)

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

表 2：在 NT 增厚胎儿中出现的胎儿畸形

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

膈疝 (Diaphragmatic hernia)

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

脐膨出 (Exomphalos)

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

巨大膀胱症 (Megacystis)

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

遗传综合征 (Genetic syndromes)

与 NT 增厚相关的遗传综合征见表 3。

胎儿颈项透明层增厚的病理生理学

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

表 3：曾在 NT 增厚胎儿中报导过的遗传综合征。

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

表 3：延续

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

表 3：延续

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

表 3：延续

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

表 3：延续

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

表 3：延续

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

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

胎儿 NT 增厚之病理生理学

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

心脏功能失调

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

头部及颈静脉充血

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

细胞外间质（extracellular matrix）成分转变

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

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

淋巴管排泄失能

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

胎儿贫血

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

胎儿低蛋白血症

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

胎儿感染

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

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

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

颈项透明层增厚的妊娠处理

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

99th百分位数以下的胎儿NT

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

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

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

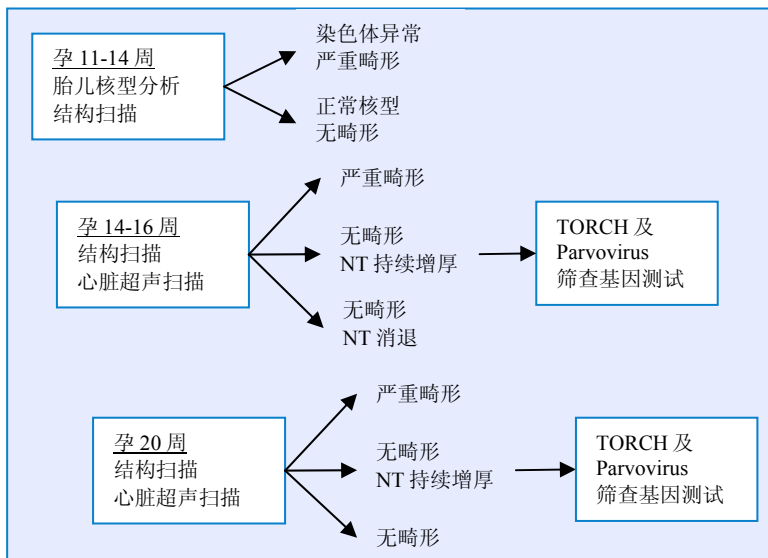


图 1: NT 增厚的妊娠之处理

99th百分位数以上的胎儿NT

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

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

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

NT 增厚消退

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

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

NT 增厚演变为颈水肿

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

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

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

參考文獻

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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