

11~13⁺⁶孕周胎儿颅脑异常超声图像预测 脊柱裂研究进展

薛向花¹ 黄晓玲^{2*} 冉素真¹ 张雪梅¹ 钟春燕¹

(1. 重庆市妇幼保健院·重庆医科大学附属妇女儿童医院 超声科, 重庆 401147;

2. 重庆医科大学附属第一医院 超声科, 重庆 400042)

【摘要】 脊柱裂(spinal bifida)是指椎骨背侧的两个椎弓未能融合在一起的脊柱畸形,脊膜和(或)脊髓可通过未完全闭合的脊柱向外膨出。可分为:①开放性脊柱裂(open spina bifida, OSB):膨出的神经组织和脑膜缺乏皮肤覆盖;②闭合性脊柱裂(closed spina bifida, CSB):膨出的神经组织或脑膜上有完整的皮肤覆盖。超声检查通常在孕中期才能诊断 OSB,而骶尾部 CSB 即便是在孕中期超声诊断仍较困难。有学者对 11~13⁺⁶孕周颅脑异常超声图像在预测脊柱裂中的价值进行了探讨,旨在根据孕早期颅脑异常超声表现来预测脊柱裂的发生。本文就 11~13⁺⁶孕周颅脑异常超声图像在预测脊柱裂的研究进展进行综述。

【关键词】 超声检查; 颅脑超声标记; 开放性脊柱裂; 闭合性脊柱裂; 11~13⁺⁶孕周

【中图分类号】 R445.1 **【文献标识码】** A

胎儿脊柱裂是最常见的胎儿畸形之一。近年来,有较多研究^[1-5]对 11~13⁺⁶孕周颅脑异常超声图像在预测脊柱裂中的价值进行了探讨,旨在根据孕早期颅脑异常超声表现来预测脊柱裂的发生。11~13⁺⁶孕周颅脑超声在预测脊柱裂诊断中,可提前诊断时间,与中晚孕期相比,在妊娠早期发现开放性脊柱裂(open spina bifida, OSB)并及时终止妊娠,对孕妇身体和心理影响明显减小,并提供更充足的时间进行遗传学检测。本文就 11~13⁺⁶孕周颅脑异常超声图像在预测脊柱裂的研究进展进行综述。

1 脊柱裂的发生机制与分类

1.1 发生机制: 中枢神经系统(大脑和脊髓)是在脊椎动物的神经形成过程中形成的。此过程发生在受精后第 17 至 28 天的人类胚胎中。在早期发育阶段,形成外胚层,外胚层因潜在的脊索释放的特定分子信号而增厚,从而形成神经板。外胚层细胞通过中线上升融合成神经管(主要神经轴)。神经管管腔

演化为脊髓中央管,中央管两侧出现基板和翼板,基板演化为前柱,翼板演化为背柱。神经管的后神经孔在受精后 30d 左右闭合,此间任何导致神经管关闭受阻的各种因素均可引起神经管畸形,包括脊柱裂。神经管尾侧闭合失败越早,脊柱裂发生的部位越高越严重,预后越差。^[6-9]

1.2 分类: 临床上对于脊柱裂的分类众多,外科学把脊柱裂分为隐性脊柱裂和显性脊柱裂,或分为隐性脊柱裂和囊性脊柱裂。目前较普遍的观点是根据是否有神经组织(神经基板)暴露在外或病变部位是否有完整的皮肤覆盖分为开放性脊柱裂和闭合性脊柱裂。后者分类则更适用于产前诊断。^[10-14]

1.2.1 开放性脊柱裂: 指病变部位皮肤连续性中断,椎管内成分部分或全部经过脊柱缺损处向后膨出,常伴有背部肿块,脑脊液通过缺损处漏出,好发于腰段或骶尾段水平。常见类型有:①脊膜膨出;②脊髓脊膜膨出;③脊髓外露。

1.2.2 闭合性脊柱裂: 是指病变部位皮肤无缺损,完整连续,椎管内成分部分或全部经过脊柱缺损处向后膨出或不膨出,可伴或不伴背部包块,脑脊液不能通过缺损处漏出椎管。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.04.010

* 通信作者:黄晓玲, Email: huangxiaoling_4@163.com

基金项目:重庆市科卫联合医学项目(2021MSXM280)

2 中孕期脊柱裂超声特征

胎儿脊柱的产前超声检查受孕周、胎位、羊水、母体等因素影响,也与检查者的经验密不可分。主要在妊娠中晚期通过检查胎儿背部皮肤的连续性是否中断,有无“柠檬头征”、“香蕉小脑”、脑积水等颅脑声像改变直接或间接诊断脊柱裂,而妊娠早期超声检查可提前诊断时间。

3 11~13⁺孕周颅脑超声异常超声图像预测开放性脊柱裂的价值

3.1 脉络丛

3.1.1 脉络丛位置 11~13⁺孕周胎儿大脑半球以侧脑室为主,在侧脑室水平横切面,可显示脑中线、左、右侧脑室及其内的脉络丛为主要特征。两侧脉络呈强回声,似“蝴蝶形”,左右对称。脑中线为强回声线,将两侧大脑半球分开。

3.1.2 脉络丛大小(CP-L/OFD、CP-A/HA 比率)

在11~13⁺孕周超声筛查中测量双顶径时可观察到“干脑”征象,且通过比较脉络丛(choroid plexus, CP)大小与头部大小之比来量化,这有助于在11~13⁺孕周预测 OSB。据研究表明^[18-20]开放性脊柱裂胎儿的平均脉络丛长度(choroid plexus-length, CP-L)与枕额径(occipito-frontal diameter, OFD)之比(CP-L/OFD)、胎儿脉络丛面积(choroid plexus-area, CP-A)与头颅面积(head area, HA)之比(CP-A/HA)均反映“干脑”效应,这是由脑于脊液渗漏和脉络膜丛向侧脑室扩张所致^[18]。Chaoui 等学者^[18]研究表明:11~13⁺孕周随着胎儿头臀长(crown-lump length, CRL)的增加(45~84mm),正常胎儿 CP-L/OFD、CP-A/HA 比率均降低,正常胎儿的 CP-L/OFD、CP-A/HA 比率分别在 50%~60%和 25%~35%之间;而 OSB 胎儿中,CP-L/OFD、CP-A/HA 比率均显著增加,OSB 胎儿的 CP-L/OFD 比率、CP-A/HA 比率分别超过 65%和 35%,其敏感度为 88%,OSB 胎儿 CP-L/OFD、CP-A/HA 比率明显高于正常胎儿,差异有统计学意义($P < 0.0001$)。KALAFAT^[19]、Syngelaki^[20]等学者研究认为:11~13⁺孕周 CP-L/OFD 对预测开放性脊柱裂检测具有一定准确性,OSB 胎儿与正常胎儿相比,其 CP-L/OFD 比率明显增高,差异有统计学意义($P < 0.001$),CP-L/OFD 比率和中位数

倍数比率(MOM 比率)的曲线下面积(AUC)分别为 0.928和 0.931,CP-L/OFD 比率的最佳截断值和 MOM 比率最佳截断值分别为 0.662 和 1.263,其最佳阳性预测值为 90.9%,阴性预测值为 99.6%。以上研究表明 CP-L/OFD 比率在 11~13⁺孕周预测 OSB 具有较高准确性。因此,在 11~13⁺孕周通过“干脑”征象的可视化和量化,对预测 OSB 有一定价值,有利于 OSB 早期筛查。

3.2 BS/BSOB 比率 BS(brain stem, BS)指脑干直径;BSOB(brain stem and the occipital bone, BSOB)指脑干到枕骨间距离。Angelo Sirico、Dagmar Wertaschnigg 等诸多国外学者^[21-24,28]通过比较 11~13⁺孕周胎儿颅脑的矢状面和横断面所有 OSB 超声颅脑标记物的准确性,BS/BSOB 比率是脊柱裂胎儿的 11~13⁺孕周最佳预测超声颅脑标记,BS/BSOB 临界值为 1 或高于第 95 个百分位数,对 OSB 胎儿和正常胎儿具有较高区分度。Mancini J^[28]等学者研究得出:妊娠早期 BS/BSOB 预测 OSB 敏感度为 79.4%,特异度为 98.7%。最近,国内 Li Feng 等学者^[37-38]通过对中国人群 11~13⁺孕周胎儿后颅窝的定性和定量研究得出:在 11~13⁺孕周对胎儿后颅窝结构进行定性和定量评估是可行的,CM、IT、BS 和 BSOB 与 CRL 呈正相关,但 BS/BSOB 与 CRL 呈负相关($r = 0.196$, $P < 0.001$)。“柏林多中心研究”^[31]指出:11~13⁺孕周颅内透明层(intracranial translucency, IT)、小脑延髓池(cisterna magna, CM)、BS、BSOB 或 BS/BSOB 比率与 CRL 之间均具有相关性($P < 0.001$);BSOB 相关性较强($r = 0.44$),而 IT($r = 0.29$)和 CM ($r = 0.29$)相关性较弱。但 Mangione 等学者^[39]研究认为 CM(后颅窝池)是最好的单一筛查颅脑标记,优于 IT 或脑干后移。“前瞻性多中心研究”^[31]表明 IT 和 CM 在妊娠早期可以预测开放性脊柱裂,敏感性分别为 45%和 73%,但这仅在单个颅脑超声标记参数的情况下。综上所述,在 11~13⁺孕周对胎儿后颅窝结构进行定性和定量评估是可行的,BS/BSOB 比率预测开放性脊柱裂胎儿之准确性,是妊娠 11~13⁺孕周诊断及评估未来妊娠结局的基础。

3.3 颅内透明层 颅内透明层(intracranial translucency, IT)是指第四脑室在胎儿颜面部正中矢状切面上显示为平行于颈项透明层(nuchal translucency, NT)的无回声区,前缘为脑干的背侧缘,后缘为第四脑

室的脉络膜丛。多项研究相继建立了正常胎儿早孕期第四脑室的生物学测量参考值范围,研究者们均认为第四脑室前后径随孕周增长而呈线性增加^[23,25-27]。Wertaschnigg^[23]、Mace P^[28]等多数学者研究认为:在11~13⁺6孕周,IT形态学消失可预测后颅窝异常和染色体异常,但仍有局限性,这种局限性体现在IT仅代表了第四脑室,此结构在妊娠早期并不总是改变。“柏林多中心研究”^[31]:IT形态学结构消失是妊娠早期筛查时OSB的早期征象,其敏感性为45%;但极少部分(0.0058%)由于客观因素(肥胖、胚胎位置)无法观察IT或IT形态学消失。Ozdemir等学者^[40]研究得出:针对IT、BSOB和BS/BSOB比率获得的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.979($P<0.001$)、0.982($P<0.001$)和0.991($P<0.001$)。IT值、BSOB值和BS/BSOB比率被确定为预测后颅窝异常的超声颅脑标记,截断值分别为2.7、5.1和0.3;灵敏度分别为100%、100%和100%;特异性分别为95.9%、94.7%和98.5%;Engels^[41]等学者研究表明:CM、IT、BS、BSOB、BS/BSOB预测11~13⁺6孕周神经管缺陷的敏感性分别为50%~73%、50%、96.7%、86.7%、100%,其中IT虽敏感性较低,但特异性高达99%。综上所述,IT在妊娠早期筛查OSB中具有一定相关性和意义。

3.4 小脑延髓池 小脑延髓池(cisterna magna, CM)是指第四脑室和枕骨之间的很薄的透明层^[14]。研究表明^[29,39-41],脑脊液漏入羊膜腔和蛛网膜下腔从而导致脑干和小脑蚓部后移位,CM消失,第四脑室受压变窄,脑脊液的减少会损害发育中的神经外胚层和颅骨间充质,从而导致后颅窝畸形、后颅窝内容物头端和远端移位、脑干以及颅骨异常等。Kose等学者^[30]认为当CM明显可见时(无需测量),这表明妊娠早期发生OSB的可能性较小,11~13⁺6孕周正中矢状面CM的消失对预测OSB发具有一定价值。“柏林多中心研究”^[31]表明CM闭塞或消失是OSB发生的早期征象,并提示单个颅脑超声标记预测OSB时,CM灵敏度优于IT,CM消失的检测率截断值为73%,妊娠早期CM可以预测OSB发生。Liao Y^[35]等学者研究得出:11~13⁺6孕周CM的消失和BS/BSOB比率的增加对预测OSB具有较高敏感性,分别为:100%和83.3%,故CM是孕早期超声筛查中预测OSB方面最敏感的超声颅脑标记。

综上所述,11~13⁺6孕周胎儿颅脑超声标记预测OSB的研究价值总结如表1^[20-23,28,31,35,40-41]。

表1 11~13⁺6孕周胎儿颅脑超声标记预测OSB

超声颅脑标记	灵敏度与特异度		AUC	截断值
	灵敏度 (%)	特异性 (%)		
CP-L/OFD	88	/	0.931	0.66
BS/BSOB	79.4~100	83.3~98.7	0.965~0.997	0.3
IT	50~53	95.9~100	0.749	2.7
CM消失	50~100	/	/	0.73

注:AUC:曲线下面积(area under curve);CP-L:脉络丛长度(choroid plexus-length);OFD:枕额径(occipito-frontal diameter);BS:脑干直径(brain stem);BSOB:脑干到枕骨间距离(brain stem and the occipital bone);IT:颅内透明层(intracranial translucency);CM:小脑延髓池(cisterna magna)。

总之,11~13⁺6孕周胎儿颅脑超声标记检查的目的不是直接诊断胎儿颅脑畸形,而是间接评估和预测OSB的发生,11~13⁺6孕周颅脑超声标记预测OSB是可行的,且具有一定准确性,对妊娠早期诊断及评估未来妊娠结局具有重要意义。

4 闭合性脊柱裂

有关11~13⁺6孕周预测CSB的研究报道相对OSB较少,妊娠早期CSB很难被超声诊断,大多数在孕中期或产后才被诊断。特别是骶尾部闭合性脊柱裂,即便在孕中期超声诊断仍较困难^[14]。妊娠早期可通过超声对脊柱本身的直接征象判断是否存在CSB,但较困难,Scheier M^[42]研究表明可通过脊柱的冠状和横切面直接观察是否异常,此研究还提示妊娠早期CSB病例中有71%显示后颅窝结构正常。故CSB仍是妊娠早期超声筛查的难点。

5 鉴别诊断

5.1 脑积水 胎儿脑积水(hydrocephalus)是指脑脊液过多的聚集于脑室系统内,致使脑室系统扩张和压力升高。超声特征:妊娠中期脑室扩张的定义是其宽度 ≥ 10 mm,而妊娠早期通过侧脑室比率诊断,侧脑室比率是指脑中线距侧脑室外侧壁的距离与脑中线距颅骨内侧的距离之比。另有研究表明^[14,19,34]脉络丛和侧脑室面积之比变小可以预测妊娠中期侧脑室扩张。根据不同比率变化,可判断早孕期脑室是否扩张,若因脉络丛发育不良而体积太小,无法达侧脑室顶部,则应警惕早期脑室扩张。

5.2 前脑无裂畸形(或全前脑) 是一种严重的脑畸形,其特征是前脑的异常劈裂导致侧脑室不同程度的融合和面中部异常。有学者认为^[33]胎儿前部

大脑脑室腔和丘脑融合,通常与小头畸形和面部中线结构畸形有关,如眼距过近、独眼畸形等。Sepulveda等学者^[16]研究认为所有HPE病例在孕早期正常对称的双侧脉络丛“蝴蝶”征消失,其敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均为100%(95%可信区间分别为71.3%~100%、99.9%~100%、71.3%~100%、99.9%~100%)。根据脑室融合成脑叶的程度分类为:无叶全前脑、半叶全前脑和叶状全前脑^[32]。无叶全前脑:单一侧脑室、丘脑融合、脑中线结构消失、长鼻、眼距过近或独眼等。半叶全前脑特征:“蝴蝶征”消失,伴有颅内结构及面部畸形。叶状全前脑:由于颅内结构异常及面部结构异常不明显,胎儿期做出诊断相对较困难。妊娠早期产前诊断全前脑至关重要,以上特征是鉴别前脑无裂畸形和开放性脊柱裂的重要特征。

5.3 颅缝早闭 在11~13⁺6孕周,早期可以评估颅骨大小、形状、完整性和钙化,通常颅骨呈椭圆形连续性稍高回声,仅有狭窄的颅缝回声,产前超声诊断颅缝早闭有一定难度,正常颅缝呈低回声,若发现其消失,伴其它颅缝扩大时,可作为直接诊断征象。其它间接征象如胎头指数异常、颅骨形状异常和(或)面部形态异常,可在颅缝早闭前4~16周出现。11~13⁺6孕周,ISOOG指南^[27]建议测量胎儿双顶径及头围,评估颅骨回声及其完整性,评估面部等结构,但妊娠早期超声诊断颅缝早闭较困难,仍需在孕中期对胎儿解剖结构进行超声评估。^[14,35,36]

5.4 脑膜膨出 指仅有脑膜而没有脑组织从颅骨缺损处膨出。超声特征:80%缺损处颅骨强回声连续性中断,这是诊断脑或脑膜膨出的特征性表现之一,但应警惕颅骨缺损较小时,缺损和膨出的脑膜均不易显示,也不应将颅缝或颅凶误认为颅骨缺损而误诊。缺损部位可根据胎儿面部骨结构、脊柱位置及脑中线回声加以判断,以确定是枕部、顶部还是额部等。当颅骨缺损处仅有脑膜膨出时,囊内仅含脑脊液而呈无回声区,并与脑室内脑脊液相通。

6 优点和局限

11~13⁺6孕周颅脑超声标记预测OSB具有一定优势,但仍有一定局限性。优点:11~13⁺6孕周胎儿颅脑超声横断面和正中矢状面相结合有助于发现妊娠早期后颅窝解剖异常的细微改变,各项颅脑超声标记较易获得,有助于妊娠早期对胎儿后颅窝解剖进行定性和定量评估,从而预测OSB的发生。这

为妊娠早期安全合法终止妊娠提供了可能性,从而降低孕妇生理、心理和经济等方面的负面影响。局限性:近年来,有关妊娠早期OSB产前超声筛查和诊断的诸多研究多为回顾性研究,且相关参数正常参考值范围大多来自国外研究,国内相关研究较少,样本量小,仍需更多国内前瞻性研究,建立符合中国人群的11~13⁺6孕周颅脑超声标记正常参考值范围和妊娠11~13⁺6孕周胎儿颅脑超声标记预测OSB的超声诊断标准。

参考文献

- [1] BERNARD J P, CUCKLE H S, STIRNEMANN J J, et al. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter [J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2012, 207(4): 306. e1-306. e5.
- [2] DI MASCIIO D, GRECO F, RIZZO G, et al. Diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in identifying the level of the lesion in fetuses with open spina bifida: A systematic review and meta-analysis[J]. ACTA OBSTET GYN SCAN. 2020, 100(2): 210-219.
- [3] PERTL B, EDER S, STERN C, et al. The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies[J]. Ultraschall in der Medizin, 2019, 40(6):692-721.
- [4] MELLER C, AIELLO H, OTAÑO L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature[J]. CHILD NERV SYST. 2017, 33(7): 1101-1106.
- [5] ORLANDI E, ROSSI C, PERINO A, et al. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review[J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2015, 29(14):1-5.
- [6] AVAGLIANO L, MASSA V, GEORGE T M, et al. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics[J]. Birth Defects Research, 2019, 111(19):1455-1467.
- [7] YAMAGUCHI Y, MIYAZAWA H, MIURA M. Neural tube closure and embryonic metabolism[J]. CONGENIT ANOM. 2017, 57(5): 134-137.
- [8] LUPO PJ, AGOPIAN AJ, CASTILLO H, et al. Genetic epidemiology of neural tube defects[J]. J PEDIATR REHAB MED. 2017, 10(3-4): 189-194.
- [9] LEE S, GLEESON J G. Closing in on mechanisms of open neural tube defects[J]. Trends in neurosciences, 2020, 43(7): 519-532.
- [10] SEPULVEDA W, WONG AE, SEPULVEDA F, et al. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery [J]. CHILD NERV

- SYST. 2017, 33(7): 1083-1099.
- [11] LIAO Y, WEN H, LUO G, et al. Fetal Open and Closed Spina Bifida on a Routine Scan at 11 Weeks to 13 Weeks 6 Days[J]. J ULTRAS MED. 2020; 40(2): 237-247.
- [12] MÜHL-BENNINGHAUS R. Spina bifida [J]. Der Radiologe, 2018, 58(7): 659-663.
- [13] PASCHEREIT F, SCHINDELMANN K H, HUMMEL M, et al. Cerebral Abnormalities in Spina Bifida: A Neuropathological Study [J]. Pediatric and Developmental Pathology, 2022, 25(2): 107-123.
- [14] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004.
- [15] KAISER K, BRYJA V. Choroid plexus; the orchestrator of long-range signalling within the CNS [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(13): 4760.
- [16] SEPULVEDA W, WONG A E. First trimester screening for holoprosencephaly with choroid plexus morphology ('butterfly' sign) and biparietal diameter [J]. Prenatal Diagnosis, 2013, 33(13): 1233-1237.
- [17] MANEGOLD-BRAUER G, OSELEDCHYK A, FLOECK A, et al. Approach to the sonographic evaluation of fetal ventriculomegaly at 11 to 14 weeks gestation [J]. BMC pregnancy and childbirth, 2016, 16(1): 1-8.
- [18] CHAOUI R, BENOIT B, ENTEZAMI M, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11 ~ 13 weeks' gestation [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2020, 55(1): 81-86.
- [19] KALAFAT E, TING L, THILAGANATHAN B, et al. Diagnostic accuracy of fetal choroid plexus length to head biometry ratio at 11 to 13 weeks for open spina bifida[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 224(3): 294. e1-294. e14.
- [20] SYNGELAKI A, HAMMAMI A, BOWER S, et al. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11 ~ 13 weeks' gestation [J]. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2019, 54(4): 468-476.
- [21] SIRICO A, RAFFONE A, LANZONE A, et al. First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020, 301(2): 333-340.
- [22] MARUOTTI G M, SACCONI G, D'ANTONIO F, et al. Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis [J]. Prenatal diagnosis, 2016, 36(11): 991-996.
- [23] WERTASCHNIGG D, RAMKRISHNA J, GANESAN S, et al. Cranial sonographic markers of fetal open spina bifida at 11 to 13 weeks of gestation[J]. Prenatal Diagnosis, 2020, 40(3): 365-372.
- [24] TIECHL J, AZIM S A, LEITNER K, et al. Screening for Open Spina Bifida in a Routine Clinical Setting at the First-Trimester Scan: A Prospective Multicentre Cohort Study[J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2021, 48(2): 96-102.
- [25] CHEN F C K, GERHARDT J, ENTEZAMI M, et al. Detection of spina bifida by first trimester screening-results of the prospective multicenter Berlin IT-Study[J]. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2017, 38(2): 151-157.
- [26] PERTL B, EDER S, STERN C, et al. The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies[J]. Ultraschall in der Medizin, 2019, 40(6):692-721.
- [27] SALOMON LJ, ALFIREVIC Z, BILARDO CM, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan [J]. ULTRASOUND OBST GYN. 2013; 41(1): 102-113.
- [28] MACE P, MANCINI J, GORINCOUR G, et al. Accuracy of qualitative and quantitative cranial ultrasonographic markers in first-trimester screening for open spina bifida and other posterior brain defects: a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2021, 128(2): 354-365.
- [29] COMĂNESCU MC, CĂPITĂNESCU RG, COMĂNESCU AC, et al. First Trimester Neurosonogram-Our Experience[J]. Curr Health Sci J. 2019; 45(2): 167-173.
- [30] KOSE S, ALTUNYURT S, KESKINOGLU P. A prospective study on fetal posterior cranial fossa assessment for early detection of open spina bifida at 11~13 weeks[J]. CONGENIT ANOM. 2017, 58(1): 4-9.
- [31] CHEN F C K, GERHARDT J, ENTEZAMI M, et al. Detection of spina bifida by first trimester screening-results of the prospective multicenter Berlin IT-Study[J]. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2017, 38(2): 151-157.
- [32] KOUSA Y A, DU PLESSIS A J, VEZINA G. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly [C]//American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2018, 178(2): 206-213.
- [33] WINTER T C, KENNEDY A M, WOODWARD P J. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging[J]. Radiographics, 2015, 35(1): 275-290.
- [34] MANEGOLD-BRAUER G, OSELEDCHYK A, FLOECK A, et al. Approach to the sonographic evaluation of fetal ventriculomegaly at 11 to 14 weeks gestation [J]. BMC pregnancy and childbirth, 2016, 16(1): 1-8.
- [35] LIAO Y, WEN H, OUYANG S, et al. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 224(4): 396. e1-396. e15.
- [36] EDWARDS L, HUI L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies [C]//Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. WB Saunders, 2018, 23(2): 102-111.
- [37] FENG L, SUN L, WANG J, et al. Qualitative and

quantitative study of fetal posterior fossa during the first trimester in a Chinese population[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2022, 22(1): 1-9.

[38] ZHU X, ZHAO S, YANG X, et al. First-Trimester Cranial Ultrasound Markers of Open Spina Bifida[J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2021, 40(6): 1155-1162.

[39] MANGIONE R, DHOMBRES F, LELONG N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11~13-week scan using three anatomical features of the posterior brain [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2013, 42(4): 416-420.

[40] ERIC OZDEMIR M, DEMIRCI O, AYWACI TASAN H, et al. The importance of first trimester screening of cranial posterior fossa in predicting posterior fossa malformations which may be identified in the following weeks of gestation

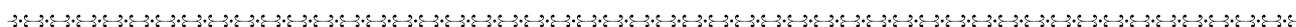
[J]. Journal of Clinical Ultrasound, 2021, 49(9): 958-962.

[41] ENGELS A C, JOYEUX L, BRANTNER C, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy[J]. Prenatal diagnosis, 2016, 36(3): 266-273.

[42] SCHEIER M, LACHMANN R, PÉTROŚ M, et al. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11~13 weeks' gestation[J]. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2011, 38(6): 625-629.

(收稿日期:2022-09-12)

编辑:刘邓浩



(上接第 35 页)

[5] ZHU Y, LU S, BIAN X, et al. A multicenter study of fetal chromosomal abnormalities in Chinese women of advanced maternal age[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(3): 379-384.

[6] SALDARRIAGA W, GARCIA-PERDOMO HA, ARANGOPINED A J, et al. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities; a meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(3): 330 e1-10.

[7] 代鹏, 赵干业, 时盼来, 等. 超声诊断联合扩展性无创产前检测在孕期胎儿染色体疾病筛查中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(14): 1983-1987.

[8] WILSON RD. Committee Opinion Summary No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy [J]. Obstet. Gynecol, 2015, 126(3): 691-692.

[9] WILLIAMS J, RAD S, BEAUCHAMP S, et al. Utilization of noninvasive prenatal testing: impact on referrals for diagnostic testing[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(1): 102. e1-e6.

[10] CHETTY S, GARABEDIAN MJ, NORTON ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening[J]. Prenatal Diagn, 2013, 33(6): 542-546.

[11] CHENG Y, LEUNG WC, LEUNG TY, et al. Women's preference for non-invasive prenatal DNA testing versus chromosomal microarray after screening for Down syndrome: a prospective study[J]. BJOG, 2018, 125(4): 451-459.

[12] AKOLEKAR R, BETA J, PICCIARELLI G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(1): 16-26.

[13] WULFF CB, GERDS TA, RODE L, et al. Danish Fetal Medicine Study, G. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(1): 38-44.

[14] MA ML, ZHANG H, JIANG P, et al. Topologic Analysis of Plasma Mitochondrial DNA Reveals the Coexistence of Both Linear and Circular Molecules [J]. Clin Chem. 2019, 65(9): 1161-1170.

[15] SIN STK, JIANG P, DENG J, et al. Identification and characterization of extrachromosomal circular DNA in maternal plasma [J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2020, 117(3): 1658-1665.

[16] 周颖, 王振宇, 毛倩倩, 等. 无创产前检测技术在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用价值 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019(11): 1094-1096.

[17] PREFUMO F, PAOLINI D, SPERANZA G, et al. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis [J]. PLoS ONE. 2019, 14(6): e0218166.

[18] 刘慧, 方慧琴, 陈薇, 等. 羊水穿刺在产前筛查无创高风险病例中染色体异常的产前诊断价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10): 1311-1314.

[19] LIANG D, CRAM DS, TAN H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes [J]. Genet Med, 2019, 21(9): 1998-2006.

[20] NEOFYTOU M. Predicting fetoplacental mosaicism during cf DNA-based NIPT [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(2): 152-158.

[21] HU P, LIANG D, CHEN Y, et al. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: a feasibility study [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 124.

(收稿日期:2022-02-23)

编辑:宋文颖