

胎儿胆囊未显示的产前诊断及临床预后分析

耿娟¹ 曹建法¹ 张婕¹ 陈丹¹ 欧阳春艳¹ 潘小英²

何薇² 王逾男² 赵馨² 刘向娇^{1*}

(1. 广东省妇幼保健院 超声诊断科, 广东 广州 510010; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨胎儿胆囊未显示产前诊断结果及预后情况。**方法** 收集 2018 年 1 月至 12 月于广东省妇幼保健院超声科行产前超声检查发现胎儿胆囊未显示的 44 例病例, 根据超声结果分 3 组: 孤立性胆囊未显示组、胆囊未显示合并微小异常组、胆囊未显示合并结构异常组, 分析各组超声特征、产前遗传学检测、妊娠结局及预后情况。**结果** 44 例胆囊未显示病例成功随访 40 例, 孤立性胆囊未显示组中 7 例活产儿胆囊出生后均可见, 2 例无创产前基因检测正常。胆囊未显示合并微小异常组中 13 例活产, 1 例患儿出生后诊断为胆道闭锁, 余 12 例患儿出生后胆囊可见, 2 例患儿染色体核型异常, 3 例染色体核型正常。胆囊未显示合并结构异常组中 5 例活产儿胆囊出生后均可见, 1 例提示 18-三体, 7 例产前遗传学检测正常。**结论** 超声检查是胎儿胆囊未显示产前检查及随访观察的有效手段。孤立性胆囊未显示、胆囊未显示合并微小异常预后良好, 当超声怀疑宫内感染时应警惕胆道闭锁可能, 胆囊未显示合并结构异常者非整倍体风险增加。

【关键词】 超声检查; 产前; 胆囊异常

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To investigate the prenatal diagnosis and clinical evaluation of non-visualization of fetal gallbladder (NVFGB). **Method** 44 fetuses with non-visualization of fetal gallbladder were analyzed in Guangdong Women and Children Hospital from January 2018 to December 2018. According to the ultrasonographic features, all cases were divided into three groups. Group I cases with isolated NVFGB, Group II NVFGB with minor abnormalities, Group III NVFGB with structural abnormalities, analyzed the ultrasonographic characteristics, prenatal genetic testing, pregnancy outcomes and the prognosis. **Results**

Totally 40 fetuses were successfully followed up, 7 of the 9 in Group I delivered, their gallbladders were found in follow-up sonograms after birth, and noninvasive prenatal genetic diagnosis was normal in 2. 13 cases in Group II delivered, 1 fetus with biliary atresia was diagnosed postnatally. The gallbladders in 12 cases were found in follow-up sonograms after birth, and 5 cases were performed prenatal genetic diagnosis, 2 of 5 were abnormal and 3 were normal. 5 cases in Group III delivered, 8 cases were performed prenatal genetic diagnosis, 7 of 8 were normal, and the rest one was trisomy 18. **Conclusions** Ultrasound examination is an effective means for prenatal diagnosis and follow-up observation of NVFGB. The outcome of Group I and Group II is good. When intrauterine infection is suspected, we should beware of biliary atresia. There was an increased risk of aneuploidy in Group III.

【Key words】 ultrasonography; prenatal; gallbladder anomaly

产前超声检查胎儿胆囊未显示较少见,发生率约0.10%^[1]。多数病例复查后胆囊可显示,但少数病例可能与胆道闭锁、孤立性胆囊发育不良、囊性纤维化、染色体畸变等有关^[2]。文献报道,约24%的胆囊未显示病例中可发现其他超声异常^[3],这不仅增加了染色体异常风险,也与患儿预后相关,因此产前发现胆囊异常及是否合并其他畸形,对产前管理及患儿出生后得到及时的诊治具有重要意义。本文通过回顾性分析广东省妇幼保健院胆囊未显示胎儿的产前诊断结果及妊娠结局,总结疾病特点,为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2018年1~12月在广东省妇幼保健院超声科进行胎儿超声检查的孕妇44例,其中6例为本院常规产检超声检查发现,38例为外院转诊,转诊原因为胎儿胆囊未显示或其他超声指标异常。孕妇年龄为19~43岁,首次诊断胎儿胆囊未显示的孕周为17⁺~37⁺周。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用美国GE公司的E10型、E8型、Samsung WS80AC型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为1.0~5.0MHz,根据孕周及孕妇情况选择合适的胎儿检查条件。

1.2.2 方法 按照国际妇产科超声协会制定的胎儿系统超声检查指南详细扫查胎儿各系统及其附属物,二维声像图常规留取胆囊长轴切面,即显示标准腹围切面后探头稍向胎儿尾侧偏斜,于脐静脉肝内段右下方可见显示胆囊。正常胎儿胆囊长轴呈梨形、矩形或纺锤形的囊性结构^[4],横切面呈类圆形,彩色多普勒显示囊性结构内无血流信号。当超声检查发现胎儿胆囊未显示时,认真扫查胎儿肝胆、胃肠道及其他器官以排除是否合并其他异常。在孕妇休息1~2小时后再次检查(胎儿胆囊未显示合并其他异常时)或2~3天后再次检查(孤立性胆囊未显示时),若动态观察仍未见胆囊,则超声提示胎儿胆囊未显示。建议胆囊未显示的孕妇进行产前咨询及产前遗传学检测,继续妊娠者建议间隔4周进行超声

复查或胎儿MRI检查,患儿出生后行肝、胆超声检查。产前、产后的超声检查均由两位经验丰富的超声医师共同完成。

1.2.3 分组 按照超声检查结果分为3组:①孤立性胆囊未显示组:超声检查提示胎儿胆囊未显示,不合并其他异常;②胆囊未显示合并微小异常组:出生后半小时内不需要接受手术治疗及产前找不到明确病因的非结构异常,包括后颅窝池增宽(10~15mm)、侧脑室扩张(10~15mm)、鼻骨发育不良、房间隔膨隆瘤、肝脏强光斑、轻度肾盂扩张(肾盂前后径<10mm)、腹腔积液、肠管回声增强、腹腔强回声光斑、肠管扩张(小肠肠管内径>7mm,结肠肠管内径>18mm)、股骨短、四肢长骨短、单脐动脉、羊水量异常;③胆囊未显示合并结构异常组:超声检查发现单个或多个系统结构异常。

2 结果

2.1 孤立性胆囊未显示组

2.1.1 产前检查结果 本研究共44例胎儿胆囊未显示。孤立性胆囊未显示组共9例(9/44,20%),其中2例于妊娠中期发现,7例于妊娠晚期发现,1例妊娠期超声复查后胆囊可见。2例无创产前基因检测提示低风险。

2.1.2 妊娠结局 9例中1例失访,1例引产,余7例活产,随访至出生后半年活产儿胆囊可见,胆道系统未见明显异常。

2.2 胆囊未显示合并微小异常组

2.2.1 产前检查结果 胆囊未显示合并微小异常组共17例(17/44,39%),其中3例于妊娠中期发现,14例于妊娠晚期发现,4例妊娠期超声复查胆囊可见,1例胎儿MRI检查观察到胆囊。5例行产前遗传学检测,2例提示染色体异常,3例遗传学检测结果正常。

2.2.2 妊娠结局 17例中3例失访,1例引产,13例活产,其中1例于出生后诊断为胆道闭锁,患儿于外院行肝脏移植手术,余12例活产儿胆囊可见,胆道系统未见明显异常。结果见表1。

表1 胆囊未显示合并微小异常组产前检查结果及结局

| 序号 | 年龄(岁) | 发现孕周(周) | 超声异常表现 | 产前遗传学结果 | 妊娠期复查胆囊情况 | 随访 | 预后 |
|----|-------|-----------------|----------------|----------|-----------|----|---------|
| 1 | 31 | 28 ⁺ | 后颅窝池增宽 | - | 超声可见 | 活产 | - |
| 2 | 30 | 32 ⁺ | 侧脑室扩张 | - | - | 活产 | - |
| 3 | 27 | 24 ⁺ | 鼻骨发育不良 | - | - | 活产 | - |
| 4 | 24 | 22 ⁺ | 鼻骨发育不良 | - | 超声可见 | 引产 | - |
| 5 | 37 | 33 ⁺ | 房间隔膨隆瘤,羊水偏少 | - | - | 失访 | - |
| 6 | 28 | 36 ⁺ | 肝脏强光斑 | - | MRI可见 | 活产 | - |
| 7 | 27 | 28 ⁺ | 肾盂分离 | - | 超声可见 | 活产 | - |
| 8 | 25 | 37 ⁺ | 腹腔积液,肠管回声增强 | CMA- | - | 活产 | 出生后胆道闭锁 |
| 9 | 36 | 28 ⁺ | 腹腔积液,肠管回声增强 | CMA-,CS- | 超声可见 | 活产 | - |
| 10 | 32 | 33 ⁺ | 腹腔积液,腹腔强光斑,股骨短 | CS- | - | 活产 | - |
| 11 | 37 | 31 ⁺ | 腹腔积液 | Y染色体异常 | - | 活产 | - |
| 12 | 31 | 24 ⁺ | 肠管回声增强 | - | - | 活产 | - |
| 13 | 31 | 33 ⁺ | 肠管扩张,羊水过多 | - | - | 活产 | - |
| 14 | 32 | 33 ⁺ | 四肢长骨短 | X染色体异常 | - | 失访 | - |
| 15 | 22 | 27 ⁺ | 羊水过多 | - | - | 活产 | - |
| 16 | 33 | 33 ⁺ | 羊水过多 | - | - | 活产 | - |
| 17 | 24 | 23 ⁺ | 单脐动脉 | - | - | 失访 | - |

注:产前遗传学结果“-”表示未检测,CMA: chromosomal microarray 染色体微阵列分析,CS: chromosome 染色体核型分析,11-Y染色体异常结果为46,X,inv,(Y)(p11q12)(在Yp11-q12位置发生倒位),14-X染色体异常结果为Xp22.33p22.11(168551-24233359)×1,Xp22.11q21.31(24245004-88927254)×1-2,Xq21.31q28(88944543-155233098)×2-3(在Xp22.33-p22.11位置发生缺失,在Xp22.11-q21.31发生嵌合缺失,在Xq21.31-q28位置发生嵌合重置);妊娠期复查胆囊情况“-”表示未显示或未复查;预后“-”表示患儿出生后胆囊可显示

2.3 胆囊未显示合并结构异常组

2.3.1 产前检查结果

胆囊未显示合并结构异常组共18例(18/44,41%),其中3例于妊娠中期发现,15例于妊娠晚期发现,1例妊娠期超声复查后胆囊可见(合并肾积水)。结构畸形以心血管异常最常见,其次为泌尿生殖系统、消化系统、骨骼系统及神经系统等。心血管异常以室间隔缺损、永存左上腔静脉、法洛四联症多见,泌尿生殖系统异常主要表现为肾积水、肾发育不良。8例行产前遗传学检测,1例18-三体合并心血管系统及骨骼系统异常,5例染色体微阵列分析及染色体核型分析结果均未见异常(1例合并心血管系统异常,1例合并心血管系统及胃泡位置异常,1例合并心血管系统及泌尿系统异常,1例合并肾积水,1例合并腹腔隔离肺),1例无创产前基因检测提示低风险(合并尿道下裂),1例实时定量PCR结果未见异常(合并全身水肿)。

2.3.2 妊娠结局

18例中13例因多发异常引产,余5例活产,随访至出生后半年活产儿胆囊可见,胆道系统未见明显异常,结果见表2。

3 讨论

妊娠期胎儿胆囊未显示较罕见,发生率约

0.10%^[1]。其妊娠结局与预后差异大,多数可在随后的产前超声复查或出生后超声检查中胆囊显示,原因为早期提示胆囊不显示时胆囊处于收缩状态不易显示,但仍有7%~9%病例为胆囊缺如或发育不全、胆道闭锁、囊性纤维化^[5,6],也可合并其他系统结构畸形或存在染色体异常。由于部分疾病会导致严重的临床症状,影响患儿生存及预后,因此产前超声检查胎儿胆囊及对胆囊未显示者进行超声随访和鉴别诊断尤为重要。

本研究中单纯胆囊未显示组所占比例为20%,低于其他文献研究^[7,8],可能与目前我国产前超声检查指南未将胆囊纳入常规检查内容有关,也与本研究中大部分外院转诊病例合并其他异常指标有关。该组除1例引产外,余存活儿在妊娠后期或出生后超声检查发现胆囊,随访至生后6~12个月均未发现明显胆道系统异常,说明孤立性胆囊未显示预后良好,该结论同其他研究一致^[9]。妊娠期胆囊未显示,妊娠晚期或出生后超声检查可观察到胆囊,可能与妊娠期胎儿胆囊具备收缩功能有关^[10]。

胆囊未显示合并微小异常组比例约占39%,高于王银等^[11]的研究,与分组方法不同及本组资料中大多为外院转诊病例有关。微小异常以肠管回声增

表2 胆囊未显示合并结构异常组产前检查结果及预后

| 序号 | 年龄 (岁) | 孕周 (周) | 超声异常表现 | 产前遗传学结果 | 随访 | 预后 |
|----|-----------|-----------------|-------------------------------------|----------|----|----|
| 1 | 28 | 26 ⁺ | 可疑室间隔缺损,双主动脉弓,永存左上腔静脉 | CMA-,CS- | 引产 | |
| 2 | 19 | 17 ⁺ | 完全性房室间隔缺损,下腔静脉离断,胃泡位置异常 | CMA-,CS- | 引产 | |
| 3 | 31 | 25 ⁺ | 室间隔缺损,肺动脉闭锁,永存左上腔静脉,左肾发育不良 | — | 引产 | |
| 4 | 20 | 26 ⁺ | 室间隔缺损,左足趾姿势异常 | — | 引产 | |
| 5 | 34 | 27 ⁺ | 室间隔缺损 | — | 活产 | — |
| 6 | 22 | 21 ⁺ | 法洛四联症,右手多指、左手手指姿势异常,双侧髂骨粗短、骨盆发育不良 | 18-三体 | 引产 | |
| 7 | 28 | 26 ⁺ | 侧脑室前角相通,法洛四联症,右肾异位合并多囊性发育不良、左肾缺如或异位 | CMA-,CS- | 引产 | |
| 8 | 33 | 28 ⁺ | 法洛四联症,永存左上腔静脉,第8胸椎椎体发育异常,左肾囊性发育不良 | — | 引产 | |
| 9 | 24 | 22 ⁺ | 永存左上腔静脉,十二指肠梗阻 | — | 引产 | |
| 10 | 36 | 27 ⁺ | 左肾积水 | CMA-,CS- | 活产 | — |
| 11 | 37 | 31 ⁺ | 左肾积水 | — | 活产 | — |
| 12 | 36 | 26 ⁺ | 盆腔异位肾 | — | 引产 | |
| 13 | 35 | 30 ⁺ | 尿道下裂 | 无创低风险 | 引产 | |
| 14 | 26 | 28 ⁺ | 胼胝体缺如 | — | 引产 | |
| 15 | 31 | 30 | 蛛网膜囊肿 | — | 引产 | |
| 16 | 43 | 26 ⁺ | 腹腔隔离肺 | CMA-,CS- | 活产 | — |
| 17 | 22 | 31 ⁺ | 隔离肺 | — | 活产 | — |
| 18 | 31 | 34 ⁺ | 全身皮肤水肿,三尖瓣轻度反流,双侧胸腔积液 | Q-PCR- | 引产 | |

注:产前遗传学结果“—”表示未检测;预后“—”表示患儿出生后胆囊可显示

强、羊水量异常、鼻骨发育不良多见。该组多数患儿预后良好,出生后胆囊可见,随访至出生后3~12个月,无明显胆道系统异常。但1例产前合并腹腔积液、肠管回声增强(怀疑胎粪性腹膜炎)的胎儿妊娠期超声随访胆囊始终未显示,出生后行超声检查提示胆囊未见及肝内外胆管显示不清,因“梗阻性黄疸”于出生后1个月行腹腔镜胆道探查及肝活检术,最终确诊为胆道闭锁。胆道闭锁病因不明,可能与先天性畸形、围生期感染、胆汁酸毒性作用及肝胆系统解剖异常有关^[12]。部分学者认为胆道闭锁与胎粪性腹膜炎之间有一定关联,Han等^[8]报道了171例胆道闭锁患者中5例存在小肠闭锁导致的胎粪性腹膜炎,所有患儿于出生后24~66天诊断为胆道闭锁,与本研究病例类似。本研究中胆道闭锁患儿产前超声表现为腹腔积液及肠管回声增强(产前疑诊胎粪性腹膜炎),胎粪性腹膜炎可引起严重、持久的炎症反应,导致进行性纤维化,从而引起肝内外胆管系统继发性闭塞,病情进一步发展可能导致胆囊无胆汁充盈,因此可推测该病例患儿的胆道闭锁可能在胎儿期已形成,特征可能就是胎粪性腹膜炎合并胎儿胆囊始终未显示,但由于样本量及阳性病例数少,很难说明这个特征是共性还是个别情况。通过该组病例研究,当产前超声提示胆囊未显示且合并微小

异常,尤其合并肠管回声增强及腹腔积液时,应于孕期及出生后密切观察肝、胆情况,及时发现胆道闭锁,为患儿诊疗提供最佳时机。

胆囊未显示合并结构异常组占41%^[3],高于其他研究,与本组资料中外院转诊病例比例高(38/44),且大部分合并结构异常有关。结构畸形以心血管异常最常见,其次为泌尿生殖系统、消化系统、骨骼系统及神经系统等。心血管异常以室间隔缺损、永存左上腔静脉、法洛四联症多见,泌尿生殖系统异常主要表现为肾积水、肾发育不良,多数病例只检出合并1个系统结构异常,少数合并2个系统及以上畸形。当胎儿胆囊未显示合并结构异常时,染色体异常的风险增加。文献报道胎儿胆囊未显示多数与常染色体三体畸变有关,包括8p三体综合征^[13]、部分16q三体综合征^[14]、22-三体综合征^[15]等,本研究该组中1例确诊为18-三体,合并心血管系统及骨骼系统异常。该组18个病例中13例引产未尸检,5例活产儿出生后肝、胆超声检查胆囊可见,因此胎儿胆囊不显示不能说明胆道系统一定存在异常,但可将其视为类似超声软指标的作用,发现胆囊未显示时,要注意扫查其他系统,尤其心血管系统,注意有无室间隔缺损、永存左上腔等容易漏检的结构异常。胆囊未显示合并结构异常时,胎儿的预后由所合并的

结构异常及遗传学结果决定,因此产前咨询策略中不仅建议该部分孕妇行产前遗传学检测以排除染色体及基因异常,还应该注意评估所合并结构异常的预后情况。

4 结论

超声检查是胎儿胆囊未显示产前检查及随访观察的有效手段。孤立性胆囊未显示预后良好,多数病例在妊娠晚期或出生后发现胆囊。胆囊未显示合并微小异常大多预后好,当超声怀疑宫内感染-胎粪性腹膜炎时应警惕胎儿期发生或出生后进展为胆道闭锁可能。胆囊未显示合并结构异常时染色体异常风险增加,患儿预后与伴发畸形及染色体异常相关,因此胎儿胆囊未显示孕妇进行产前咨询时,不仅建议定期超声复查及行产前遗传学检测以排除染色体及基因异常,还需要正确分析胎儿预后情况,不应过度引产,以及出生后及时诊疗。

参 考 文 献

- [1] Shraga Blazer, Zimmer Etan Z, Moshe Bronshtein. Nonvisualization of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome[J]. *Radiology*, 2002, 224(2):379.
- [2] Yifat Ochshorn, Guy Rosner, Dalit Barel, et al. Clinical evaluation of isolated nonvisualized fetal gallbladder[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 27(8):699-703.
- [3] Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, et al. Comment on "Relationship of nonvisualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome"[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(11):1119-1120.
- [4] Albay Soner, Malas Mehmet Ali, Koyuncu Esra, et al. Morphometry of the gallbladder during the fetal period[J]. *Surg Radiol Anat*, 2010, 32(4):363.
- [5] Yener O, Buldanli MZ, Eksioglu H, et al. Agenesis of the gallbladder diagnosed by magnetic resonance cholangiogra-

- phy: report of a case and review of the literature[J]. *Prague Med Rep*, 2015, 116(1):52-56.
- [6] Bergougnoux A, Jouannic JM, Verneau F, et al. Isolated Nonvisualization of the Fetal Gallbladder Should Be Considered for the Prenatal Diagnosis of Cystic Fibrosis[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2019, 45(5):312-316.
- [7] 张波, 杨太珠, 朱琦, 等. 超声诊断的胎儿孤立性胆囊未显示的临床预后[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 2:109-111.
- [8] Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, et al. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(6):673-677.
- [9] Ashwal Eran, Melamed Nir, Bardin Ron, et al. 22q: Non-visualization of the fetal gallbladder-can amniotic fluid digestive enzymes can assist in predicting outcome? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(1):S119-S119.
- [10] Tanaka Y, Senoh D, Hata T. Is there a human fetal gallbladder contractility during pregnancy? [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(6):1400-1402.
- [11] 王银, 李胜利, 陈琮瑛, 等. 胎儿胆囊异常的产前超声诊断及意义[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 5:433-438.
- [12] Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(24):1610.
- [13] Fryns JP, Petit P, Moerman F, et al. 8p trisomy in a malformed foetus[J]. *Ann Genet*, 1982, 25(3):162-163.
- [14] Hatanaka K, Ozaki M, Suzuki M, et al. Trisomy 16q13-pter in a infant from a t(11;16)(q25;q13) translocation-carrier father[J]. *Hum Genet*, 1984, 65(3):311-315.
- [15] Gangbo E, Lacombe D, Alberti EM, et al. Trisomy 22 with thyroid isthmus agenesis and absent gall bladder[J]. *Genet Couns*, 2004, 15(3):311-315.

(收稿日期:2019-07-21)

编辑:宋文颖