

胎儿肺成熟度评估的影像学进展

冉仪婷¹ 周小玲¹ 毛振兴² 赖华^{1*}

(1. 成都市妇女儿童中心医院 放射科, 四川 成都, 610095; 2. 成都市第一人民医院 呼吸与危重症一科, 四川 成都, 610000)

【摘要】 随着产检的规范化和无创化的需求, 影像学技术在产检方面发挥的作用日益增加。胎儿肺部的成熟信息对临床评估及家庭早期决策有着风险提示的作用。相比有创穿刺检查, 影像学检查作为一种无创检查方法, 能在早期对胎儿肺部的可疑病变进行筛查以及提供更多有效信息。本文将就超声及磁共振近年内对胎儿肺部发育成熟度的新技术及进展进行综述。

【关键词】 肺成熟度; 超声检查; 磁共振成像; 产前诊断

【中图分类号】 R714.51 **【文献标识码】** A

呼吸系统疾病是新生儿发病率和死亡率的主要原因。胎儿的肺, 在分娩过程、出生后都会处在一快速的生理适应中。为了获得足够的血液氧合, 新生儿必须依赖高度分化和成熟的肺组织, 以及功能性的大脑呼吸控制。所以, 胎儿肺的成熟度是在产检过程中提供给父母的不可缺少的信息, 也是对临床医生决策下一步治疗干预、决定分娩方式的重要依据。因此, 在产前预测新生儿肺功能具有重要的价值。

关于胎儿肺评估的方法目前有羊水穿刺、超声影像及磁共振影像评估。相比于羊水穿刺的有创性, 影像学检查具有无创优势, 近年来广泛用于产前检查中。

1 超声评估胎儿肺成熟度及其新进展

超声对于胎儿肺成熟情况的早期研究, 是通过胎儿双顶径(biparietal diameter, BPD)^[1]、胎盘分级^[2]以及胎儿骨化中心间接评估肺成熟度。以上方式对胎儿肺部的成熟度评估有一定提示作用, 但准确度并不高, 在孕 37 周前, BPD 预测胎儿肺成熟度假阳性率约达到 85.6%^[3]。近年来, 超声有了新的技术来预测胎儿肺部成熟度。

1.1 超声灰阶直方图宽度来预测肺的成熟度 目前, 胎儿肺/肝比值是被用于评估胎肺成熟度的一个重要参数。这是由于胎儿肺部在成熟过程中, 会有发育的几个阶段: 胚胎期、假腺期、小管期、囊状期和肺泡期。随着肺部的成熟度增加, 在声像图上表现的回声也会增高, 而胎儿肝脏的回声在整个孕期表现比较稳定。有研究者将胎儿肺、肝脏的灰阶直方图宽度用来预测胎儿肺的成熟情况。

灰阶直方图宽度(GLHW)是根据感兴趣区直方图中像素的最高和最低灰度除以全灰度自动确定的, 学者 Serizawa^[4]的研究表示直接利用孕周、胎儿肺/肝 GLHW 来预测胎儿肺发育程度的准确度低于两者的乘积, 即胎儿肺肝比与孕周的乘积的特异性优于胎儿肺肝比值、胎儿体重、胎龄等参数, 孕周与胎儿肺肝比的乘积敏感性为 0.96, 特异性为 0.72, 与羊水穿刺检测相当。学者 Beck^[5]随访了分娩后发生新生儿呼吸窘迫的患儿, 比较了通过主观和通过超声灰阶直方图预测的胎儿肺成熟度, 结论表明两者中 GLHW 预测呼吸窘迫的敏感性、特异性和准确性分别为 61.9%、89.1% 和 81.6%。认为 GLHW 在预测新生儿呼吸窘迫方面比主观方法更有效。这种技术准确度与胎儿肝脏的情况有关, 如果胎儿肝脏合并疾病时, 预测会受其影响。

1.2 胎儿肺成熟度自动定量超声(Quantus FLM) 评估胎儿肺成熟度 近期, 胎儿肺成熟度自动定量

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.04.011

* 通信作者: 赖华, Email: 124532234@qq.com

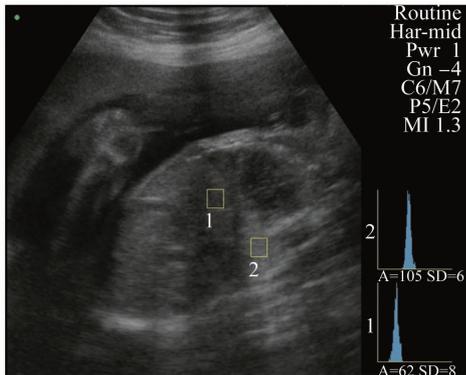


图1 超声灰阶直方图宽度测量图^[5]

注:胎儿平均矢状面显示肺和肝区,方块1位于肺区,方块2位于肝区。

超声(Quantus FLM)的研究成果进入视野。这种超声检测胎儿肺结构的新技术,目的是预测胎儿肺成熟度以及预测胎儿呼吸系统发病率。操作者在胎儿四腔心水平获得肺部图像后,勾画感兴趣区,使用计算机对这些图像进行分析,检测人眼不可识别的纹理变化。获得的结果主要是组织学水平的变化,包括胶原蛋白、脂肪、水和其他物质。这些肺部图像显示的某些特征与胎儿胎龄或羊水检查确定的肺成熟度相关^[6,7]。例如学者 chen^[8]将胎龄与肺纹理的预测模型用于肺成熟度与肺纹理的关系上,将收集的数据用在初级阶段——学习胎儿肺区域阶段,以及深度学习阶段——将胎龄与纹理的关系转换为肺成熟度与肺纹理的关系。研究认为,建立的深度学习模型在胎龄的预测上是优于传统方法的。Quantus FLM 具有在分娩前确定胎儿肺成熟度的潜力,在孕妇合并严重的妊娠期高血压疾病、控制不良的妊娠糖尿病和严重的宫内胎儿受限的情况下,此技术能使无创技术来预测新生儿呼吸系统发病率成为可能^[9,10]。在根据胎儿肺部生物标记物预测肺成熟度方面,为临床提供更多的选择方式。

1.3 多普勒超声评估胎儿肺成熟度 超声利用血流动力学方面来预测肺的发育情况。部分学者在多普勒超声中发现胎儿肺动脉加速时间与射血时间比升高与新生儿呼吸窘迫综合征显著相关^[11],因此被认为是肺成熟度的标志。尚^[12]等用超声仪器测得的足月胎儿主肺动脉超声收缩期加速时间(AT) / 射血时间(ET)比值与胎儿出生后羊水板层小

体值区分出肺是否发育成熟的相关性做了研究,得出胎儿主肺动脉中段 AT/ET 是预测肺成熟度的影响因素。Duncan^[13]的研究中也提出收缩期加速时间(AT) / 射血时间(ET)比值,即(PATET),能够预测胎儿包含肺发育不良导致的各种新生儿呼吸系统并发症(NRC),其结论得出 PATET 是 NRC 显著预测影子(AUC 0.74;95%CI:0.61-0.83)。此方式在评估胎儿肺部成熟度方面具有便捷、多次可重复操作的优势。

2 磁共振评估肺成熟度及其新进展

目前,磁共振作为另一种无创检查方法,拥有良好的组织对比,显示出胎儿肺部更加细微的结构,可以反应胎儿在第2-3产程中肺部发育状态。利用不同的MRI序列,可以在超声获得的信息基础上增加有关肺实质特征的重要数据。

在产前,磁共振能够观测肺部的形态,并详细显示肺脏的解剖以及形态、内部化学物变化,并通过各种替代测量方式来模拟肺部变化的上述特征^[14]。

2.1 磁共振平扫序列对胎儿肺部成熟度的评估

2.1.1 磁共振平扫序列测定体积预测胎儿肺成熟

MR 具有较高的软组织分辨率,能够使肺组织更容易与邻近结构分离,可用手工或自动勾画方法推算出胎儿肺部体积,从而预测肺部发育的正常状态。大多数研究表明,胎儿肺体积随胎龄增加而增加。Meyers^[15]研究证明通过在胎儿肺脏的体积范围随胎龄增大而增大,在胎儿18~35周,肺体积逐渐升高,而在35~38周,胎儿肺体积逐渐下降。Deshmukh^[16]对10篇相关胎儿肺部体积的文献做了回顾总结,认为虽然每项个体研究都表明胎儿肺与胎龄相关,但是,不同研究者的绝对肺容积具有很高的可变性,最佳拟合曲线在25周胎龄时为20~35ml,在35周胎龄时为58~95ml。目前有学者们将胎儿肺容积与胎儿肺部占位^[17]、心脏疾病^[18]相联系,预测其对胎儿肺部的影响,包括对肺发育不全的预测、慢性肺病的预测以及肺动脉高压的预测。他们将观察到的胎儿肺体积(fetal lung volume, FLV)与预期值相比较,得到对同一胎龄的胎儿观察到的肺容积与预测肺容积的比值,得到观察到的与预期

的总胎儿肺容积比(O/E TFLV)。其中,在胎儿肺部体积改变方面,有些研究^[19]认为肝病是生存不良的独立危险因素,它的存在也影响肺发育不全:高体积肝病(>20%)和 O/ETFLV 小于 35%的合并存在也预示着高死亡率(52%)和 ECMO 使用率(62%)。胎儿肺体积受各种因素影响,例如胎儿自身发育差异、各种邻近器官占位,单独作为判断胎儿肺成熟度的指标可能会导致评估结果不准确。

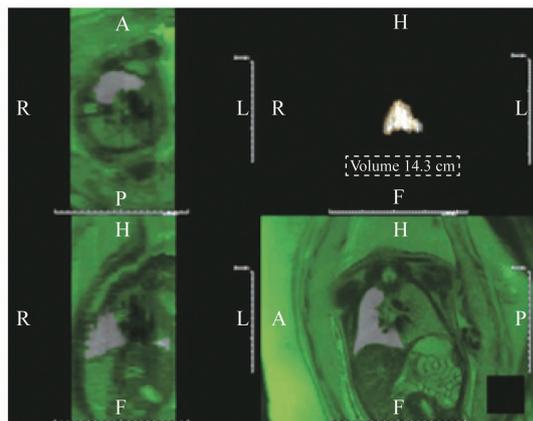


图 2 32 周胎龄胎儿肺的软件自动计算胎儿肺体积(绿色图)

注:图像显示了在每个可见切片上绘制肺轮廓后,通过软件计算得到肺总容积^[15]。

2.1.2 磁共振平扫序列的信号强度对胎儿肺成熟度的评价 MRI 能够检测不同组织的化学成分和结构组成,并使用信号强度来评估与生化成熟过程相关的生长变化^[20]。胎儿肺在假腺期后成为分泌器官,肺液由上皮细胞产生,经由气管进入羊膜囊腔。早期研究表明,肺成熟度可以通过胎儿肺部信号值来评估。T2W 图像上高信号与 T1W 图上低信号是由于气道和肺泡内有大量的液体。相反,T2W 图像上的低信号与 T1 图像上的高信号表明肺的不成熟。随着研究的深入,发现胎儿肺部中的信号变化除了肺液随胎龄增加而增多外,还与肺微血管的发育和上皮表面积的增加有关。目前,学者提出了用不同信号比来评估肺发育。由于 MR 信号强度需要与参考结构进行比较以标准化,在肺部附近较为理想的参考结构,即孕期保持稳定、均匀的结构,部分学者选用肝脏、肌肉作为参照,其中,较为主流的是 T2W 序列上的肺/肝信号比值(LLSIR),Oka^[21]认为当 LLISIR<2 时,是与各种原因造成的

胎儿严重呼吸障碍呈高度相关的,然而有些学者的研究中认为其值变化与病变的关系没有较大统计学差异^[20]。而在 T1W 序列上的 LLSIR 值,Morad^[20]学者研究表明与胎龄的增加呈负相关性,Duncan^[13]学者认为随胎龄增加,胎儿肺 T1 信号显著增加,研究成果呈相反结果。此方法目前还存在争议,部分学者认为肝脏信号可能随孕周增长而动态变化,肝脏信号尚不能作为一个有效参照。

2.2 磁共振弥散序列对胎儿肺成熟度的评估及进展 在弥散序列方面,胎儿肺的弥散参数与胎龄之间的关系发表的文章较少,并且不同研究存在研究结果的矛盾。一些研究认为平均 ADC 随胎龄增加,而部分研究结果表明 ADC 值与胎龄或肺体积并无显著相关性^[22]。学者 Onur Afacan^[23]通过 3T-MR,在 DWI 序列中设置 6 个 b 值得出的肺表观参数 ADC 值随着胎龄的增长而增加,两者具有强正相关性,增长最快的时期是胎龄 16~24 周,即肺的腺管期。IVIM(体素内不相干成像)作为 DWI 的分支,利用多个 b 值分离生物组织内三个参数,即微血管灌注分数(f)、伪弥散 D*、弥散系数 D。目前部分学者^[24,25]将 IVIM 应用于胎儿肺部研究,结果表明 f 值与胎龄呈正相关,反映出胎儿肺内发生的血流动力学变化。目前该类研究较少,仍需要扩大样本量进一步验证其诊断效能。

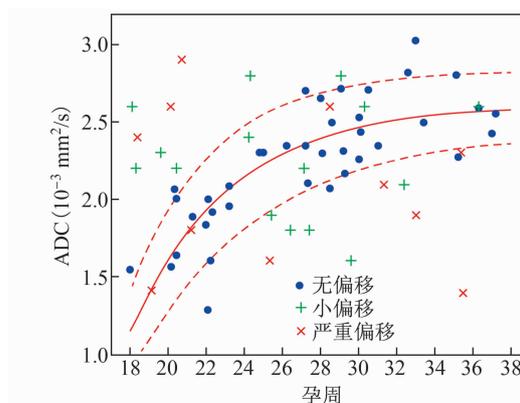


图 3 MR 弥散序列中胎儿肺部 ADC 值与胎龄的关系^[23]

注:圆点(○)表示没有观察到运动伪影的情况。加号(+)表示在扩散方向上有轻微运动伪影的情况,叉号(x)表示有严重运动伪影的情况。拟合曲线显示了与“无运动”数据拟合的指数饱和曲线。

ADC 增加到 24 周,然后在 26 周后开始饱和。红色虚线表示 95%置信区间。

2.3 磁共振血氧水平依赖(BOLD)序列、磁共振波谱(MRS)对胎儿肺成熟度的评估进展 血氧水平依赖(BOLD)序列利用脱氧血红蛋白的顺磁特性以及血红蛋白的抗磁特性,最初应用于颅脑的功能成像,近年来,有学者^[26]将其应用到胎儿肺部,试图应用于评估胎儿肺的成熟度的预测中。该研究选择正常胎儿肺部在常氧期和吸入高氧后 BOLD 序列信号值的改变,两组比较得出胎盘、左肺、右肺信号值具有显著差异。目前进一步探究尚未见相关报道。

磁共振波谱可以无创的测量羊水的脂质成分,有学者^[27]研究表明在获取的早期胎儿和足月儿的羊水中,用 1.5T 条件下的 MRS 测出了晚期(孕 39~40 周)胎儿的羊水中含有早期(孕 16~21 周)胎儿中未探得的卵磷脂峰,从而该学者认为能作为产前评估胎儿肺成熟度的潜在非侵入方法。学者 Joe^[28]的研究表明胆碱浓度可以作为胎儿肺成熟度的标志,然而,近十几年的文献中,并未有在人类胎儿上或进一步的研究数据发表。

影像学检查在产前诊断中被广泛的应用,其准确度也随着新的技术的发展不断提高,为临床提供更多的信息。超声具有方便、快速的特点,能够实时检测检查对象的优势。磁共振作为产前诊断方面的另一无创检查方法的选择,随着各种序列的开发和深入研究,能够提供更多的定性及定量信息给临床,在临床产前检查中具有巨大潜力。

参 考 文 献

- [1] CAMPBELLS. The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter[J]. *Obstet*, 1969, 76(7):603-609.
- [2] KAZZI GM, GTL, ROSEN MG, JAATOUL-KAZZI N Y. The relationship of placental grade, fetal lung maturity, and neonatal outcome in normal and complicated pregnancies[J]. *Am Obstet Gynecol*, 1984, 148:54-58.
- [3] 尚霄阳, 福林. 超声评估胎儿肺脏成熟度研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(6):950-953.
- [4] SERIZAWA M, MAEDA K. Noninvasive fetal lung maturity prediction based on ultrasonic gray level histogram width[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(12):1998-2003.
- [5] BECK AP, ARAUJO JUNIOR E, LESLIE A T, et al. Assessment of fetal lung maturity by ultrasound: objective study using gray-scale histogram[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(6):617-622.
- [6] AHMED B, KONJE JUSTIN C. Fetal lung maturity assessment: A historic perspective and Non-invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool)[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 258:343-347.
- [7] BADRELDEEN A, JUSTIN C K. Fetal lung maturity assessment: A historic perspective and Non-invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool [J]. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2021, 258:343-347.
- [8] CHEN P, CHEN Y, DENG Y, et al. A preliminary study to quantitatively evaluate the development of maturation degree for fetal lung based on transfer learning deep model from ultrasound images [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15(8):1407-1415.
- [9] DU Y, FANG Z, JIAO J, et al. Application of ultrasound-based radiomics technology in fetal lung texture analysis in pregnancies complicated by gestational diabetes or pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 57: 804-812.
- [10] PALACIO M, BONET-CARNE E, COBO T, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2):196 e1-196 e14.
- [11] KHALIFA Y, ESSAMELDIN A, ABOULGHAR MM, et al. Prenatal prediction of respiratory distress syndrome by multimodality approach using 3D lung ultrasound, lung-to-liver intensity ratio tissue histogram and pulmonary artery Doppler assessment of fetal lung maturity [J]. *Br J Radiol*, 2021, 94: 20210577.
- [12] 尚缜邈, 李建玲, 石太英, 等. 足月胎儿主肺动脉超声收缩期加速时间-射血时间比值与新生儿肺成熟度关系的病例对照研究 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17: 210-214.
- [13] DUNCAN JR, TOBIASZ AM, DORSETT KM, et al. Fetal pulmonary artery acceleration/ejection time prognostic accuracy for respiratory complications in preterm prelabor rupture of membranes [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(12): 2054-2058.
- [14] WHITBY E, GAUNT T. Fetal lung MRI and features predicting post-natal outcome: a scoping review of the current literature [J]. *Br J Radiol*, 2023, 96(1147):20220344.
- [15] MEYERS ML, GARCIA J, BLOUGH KL, et al. Fetal Lung

- Volumes by MRI: Normal Weekly Values From 18 Through 38 Weeks' Gestation[J]. *Am J Roentgenol*, 2018, 211:432-438.
- [16] DESHMUKH S, RUBESOVA E, BARTH R. MR assessment of normal fetal lung volumes: a literature review [J]. *Am J Roentgenol*, 2010,194(2):W212-W217.
- [17] CERBELLE V, LE DKÉVIN, LEJEUNE STEPHANIE, et al. Fetal Lung Volume Appears to Predict Respiratory Morbidity in Congenital Diaphragmatic Hernia. [J]. *J Clin Med*, 2023, 12:1508.
- [18] MLCZOCH E, SCHMIDT L, SCHMID M, et al. Fetal cardiac disease and fetal lung volume: an in utero MRI investigation[J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(3):273-278.
- [19] RUANO R, LAZAR DA, CASS DL, et al. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43(6):662-669.
- [20] MORADI B, GHORBANI Z, SHIRAZI M, et al. Comparison of fetal lung maturation in fetuses with intrauterine growth restriction with control group, using lung volume, lung/liver and lung/muscle signal intensity and apparent diffusion coefficient ratios on different magnetic resonance imaging sequences [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25):8936-8944.
- [21] OKA Y, RAHMAN M, SASAKURA C, et al. Prenatal diagnosis of fetal respiratory function: evaluation of fetal lung maturity using lung-to-liver signal intensity ratio at magnetic resonance imaging [J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(13): 1289-1294.
- [22] BALASSY C, KASPRIAN G, BRUGGER PC, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the normal fetal lung [J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(4):700-706.
- [23] AFACAN O, RAHMAN M, SASAKURA C, et al. Fetal lung apparent diffusion coefficient measurement using diffusion-weighted MRI at 3 Tesla: Correlation with gestational age [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(6): 1650-1655.
- [24] ERCOLANI G, CAPUANI S, ANTONELLI A, et al. IntraVoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI of fetal lung and kidney: Can the perfusion fraction be a marker of normal pulmonary and renal maturation [J]? *Eur J Radiol*, 2021, 139: 109726.
- [25] JAKAB A, TUURA RL, KOTTKE R, et al. Microvascular perfusion of the placenta, developing fetal liver, and lungs assessed with intravoxel incoherent motion imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(1): 214-225.
- [26] KHEN-DUNLOP N, CHALOUHI G, LECLER A, et al. Assessment of BOLD response in the fetal lung [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(5):3090-3097.
- [27] FENTON BW, LIN CS, SEYDEL F, et al. Lecithin can be detected by volume-selected proton MR spectroscopy using a 1.5 T whole body scanner: a potentially non-invasive method for the prenatal assessment of fetal lung maturity [J]. *Prenatal diagnosis*, 1998, 18(12): 1263-1266.
- [28] JOE BN, VAHIDI K, ZEKTZER A, et al. ¹H HR-MAS spectroscopy for quantitative measurement of choline concentration in amniotic fluid as a marker of fetal lung maturity; inter- and intraobserver reproducibility study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(6): 1540-1545.

(收稿日期:2023-07-16)

编辑:刘邓浩

· 消息 ·

2024 年度杂志征订通知

《中国产前诊断杂志(电子版)》杂志国内外公开发行人,国际标准刊号 ISSN:1674-7399,国内统一刊号 CN:11-9300/R,季刊。出版月为每年 3 月、6 月、9 月、12 月 20 日。

在京东或天猫商城搜索“产前诊断杂志”,获得“贝叶图书专营店”订购链接,下单购买时请明确注明订购新刊,还是过刊(哪一年出版的第几期)。并将征订信息(单位/个人名、详细地址、联系电话,订购数量,付款途径)发送至本杂志编辑部邮箱 chinjpd@vip.163.com 备查。