

超声软指标在胎儿先天畸形产前筛查中的应用价值

张媛媛 黄欢 孙丽洲*

(南京医科大学第一附属医院 妇产科,江苏 南京 210029)

【摘要】 我国先天畸形儿的出生比率逐年增高,已成为严重的社会公共卫生问题,而产前超声检查凭借其独特的优势,可在孕期对胎儿先天畸形进行筛查以降低出生缺陷的发生。本文就产前超声中较为重要的超声软指标进行综述,探索其在产前筛查胎儿先天畸形中的应用价值,并探讨其临床相关性和相对应的临床处理策略,以期为提高我国出生人口素质提供重要信息。

【关键词】 超声软指标;胎儿先天畸形;产前筛查

【中图分类号】 R445.1 **【文献标识码】** A

胎儿先天畸形,是指胚胎在生长发育过程中,由于各种内外因素引起的,以胎儿形态结构、生理功能异常为主要特征的出生缺陷^[1]。我国每年新出生的先天畸形儿大约 80 万~120 万,占中国出生总人口的 4%~6%,加上出生后数月或数年才显现出来的缺陷,先天畸形儿的所占比率还在不断增高,这已成为严重的社会公共卫生问题^[2]。在胎儿先天畸形中,染色体异常是除胎儿结构畸形外活产儿最常见的出生缺陷,也是围生期胎、婴儿死亡的重要原因^[3]。染色体异常在新生儿中的发生率达 0.1%~0.5%^[4],以 21-三体最为常见,约为 1/800^[5],其他还包括 13-三体、18-三体、Turner 综合征、X 染色体单体、三倍体等。

随着超声影像技术的快速发展和仪器设备的不断更新,超声检查以其独特的优势,即无创、安全、非侵入性、便捷、实时、动态等,在胎儿先天畸形的产前筛查和诊断中发挥着越来越重要的作用,已成为目前临床上产前筛查的首选影像学手段。产前超声监测在整个妊娠过程中应至少进行 3 次,其中以中孕期最为重要,特别是在 16~20 周间^[6],此孕期中超声筛查可发现 16%~45%的可疑染色体异常^[7]。产前超声不仅可以清晰显示胎儿解剖系统的形态结构,还可以实时动态观察胎儿各部位、各器官的生长

发育情况,使越来越多的胎儿先天畸形能在产前检查即被发现,并逐渐发展成为一个独立学科-遗传超声学(genetic sonogram),并已成为妇产科超声领域的重要分支^[8,9]。

染色体异常的胎儿可在产前筛查中表现为各种超声指标的异常,包括胎儿结构畸形和(或)超声软指标异常,其中超声软指标具体是指染色体异常胎儿常合并的除结构畸形外的一些微小畸形、轻微病变或异常。超声软指标具有非特异性和短暂一过性的特点,在正常胎儿中亦可见,发生率约为 5%,但在染色体异常的胎儿中其发生率明显升高^[10,11],可被用于预测胎儿的包括非整倍体疾病在内的多种染色体异常疾病^[12,13]。在临床工作中,将产前超声探查异常超声软指标的孕妇作为高风险人群,再通过羊水穿刺、脐带血或绒毛膜穿刺进行胎儿染色体核型检测,可以提高先天畸形胎儿的检出率,同时减少不必要的介入性诊断所带来的 0.5%~1.0%的流产、死胎及感染等风险^[14,15]。

国际上对于超声软指标的涵盖种类还有争议,评价标准也有争论。目前研究的较为充分的超声软指标包括脉络丛囊肿、心室内强回声、颈背部皮肤褶皱增厚、小脑延髓池增宽、肠管强回声、轻度肾盂扩张、长骨短小、鼻骨发育不良、侧脑室扩张和单脐动脉等。由于软指标的非病理性和非特异性,单个软指标的出现与胎儿染色体异常的相关性的波动范围

很广,因此通过前设背景风险计算似然比来评估这些波动范围也被越来越多的研究所采用。同时,相对于孤立存在的软指标,多个软指标的同时检出则提示胎儿发生染色体异常的风险显著增高^[16]。因此综合多种软指标的产前超声共同筛查可以提高染色体异常胎儿的检出率,减少有创性产前诊断技术的使用比率,一方面帮助临床医生及时采取有效措施终止妊娠,减轻家庭及社会的负担;另一方面,亦帮助排除胎儿先天畸形可能,减少孕妇的思想负担,有利于优生优育和提高人口素质。本文将就以上所提到的几种较为常见的超声软指标进行分别概述并探讨其临床相关性和相对应的临床处理策略。

1 颈背部皮肤褶皱增厚

胎儿颈背部皮肤褶皱(nuchal fold, NF)是指妊娠 16~23 周时胎儿颈背部皮肤的厚度,在 1985 年首先被研究者发现与胎儿 21-三体综合征密切相关^[17],是妊娠中期最早发现的超声软指标之一,也是最有预测价值的指标之一。由于颈部皱褶厚度会随孕周的变化而改变,目前常认为孕 16~18 周 $NF \geq 5\text{mm}$ 、孕 18~24 周时 $NF \geq 6\text{mm}$ 为 NF 增厚^[18]。研究显示,与正常胎儿相比,NF 增厚者患 21-三体综合征的风险增加 17 倍(95% CI 8~35)^[19]。除 21-三体高风险外,它还与骨骼发育不良、多发性翼状胛肉综合征及心脏畸形有关^[20],而水肿胎儿和颈后淋巴囊肿胎儿亦可出现颈后皮肤增厚。因此,即使孤立型 NF 增厚的非整倍体疾病阳性预测值亦很高,应进行染色体核型检测,同时对胎儿行进一步详细超声检查,将孕周和其他风险因素进行整合考虑,并进行专业的产前咨询;而对于染色体核型正常的胎儿,也应进行超声心动图检查及更详细的结构筛查;对于具有高危因素孕妇的胎儿,NF 正常则可以使其染色体异常的风险降低。NF 与颈项透明层厚度(nuchal translucency thickness, NT)并不相同,但也并不矛盾,它们只是妊娠不同阶段的染色体异常筛查的指标^[21]。若妊娠早期胎儿 NT 正常,则 NF 增厚的发生率较低。

2 脉络膜丛囊肿

脉络膜位于侧脑室、第三脑室、第四脑室,是产

生脑脊液的场所。脉络膜丛囊肿(choroid plexus cyst, CPC),是声像图上脉络膜丛内圆形或椭圆形的囊性结构呈无回声区,直径 $\geq 3\text{mm}$,一般 $< 10\text{mm}$,可以单发或多发,单侧或双侧都可发生,大多数于 20 周前缩小或消失^[22],20 周后发现的直径在 10 mm 以上者考虑诊断^[23]。

CPC 是目前研究最多且最有争议的超声软指标之一,其发生率约为 1%~2%^[24]。绝大多数孤立型 CPC 预后良好,发生染色体异常的几率仅 1%~2.4%,但若合并其他结构或软指标异常,染色体异常概率即显著增高。研究显示 30%~50%的 18-三体胎儿存在 CPC,孤立型 CPC 与 18-三体的似然比为 7 (95% CI 4~12)^[25]。因此当产前筛查发现 CPC 时,应行进一步超声详细检查胎儿手部、脚部、心脏及腹壁等部位,仔细寻找有无其他畸形并积极随访,同时评估孕妇年龄风险,如果发现伴随其他结构异常,建议行介入性染色体核型检查分析。而对于单纯性的 CPC,是否需要进行侵入性检查,目前仍然存在争论^[26]。

3 心室内强回声

心室内强回声(echogenic intracardiac focus, EIF)是心脏乳头肌或心室内的微小钙化灶,在标准的四腔心平扫检查中表现为在一侧心室腔的游离区域内心室乳头肌或腱索的点状孤立灶性稍高回声,其回声强度与骨骼相当,并不伴声影。中孕期 EIF 的发生率为 1.5%~4%,并且有种族差异,其在亚洲妇女中发生率更高^[27]。多数研究者认为 EIF 大多为一过性的超声图像表现或认为其为正常变异,因为随孕期或时间延长逐渐变弱,95%的 EIF 在孕晚期消失。孤立存在的 EIF 与染色体异常和胎儿心脏畸形无明显相关性,但随着孕妇年龄的增长或是存在其他高危因素的情况下,胎儿染色体异常如 21-三体,以及胎儿心脏畸形的发生风险会明显增加^[28]。88%的 EIF 发生在左心房,5%在右心房,在两侧心房同时出现的发生率为 7%^[29]。研究显示,相对于孤立型左心室 EIF,右心室或双心室内的多个 EIF 的出现对胎儿非整倍体疾病的诊断具有更显著的意义^[30]。在染色体异常的低危人群中,仅 EIF 一项指标与 21-三体相关性不大,即使

存在风险,也远低于介入性诊断带来的风险。因此当孕妇年龄不足35岁时,如仅发现孤立型EIF,而无心内或心外其他异常表现,推荐行超声心动图随访观察,并在胎儿出生后随访,不建议行介入性染色体核型检查分析;若孕妇年龄大于35岁或合并其他高危因素,同时存在其他明显的结构异常或软指标,建议行胎儿染色体核型检查及进一步产前咨询及动态随访。

4 侧脑室扩张

妊娠孕中期侧脑室的平均宽度为7.6 mm,标准差为0.6 mm,单侧或双侧侧脑室房部宽度大于10 mm诊断为胎儿侧脑室扩张(cerebral ventriculomegaly, CV),当直径在10~15 mm为轻度CV,大于15 mm为重度CV^[31]。轻度CV合并染色体异常的风险为3%~12.6%,其中最常见的是21-三体综合征,其次为18-三体、13-三体等非整倍体疾病以及染色体部分缺失、非平衡易位等^[32]。在染色体核型正常胎儿中,特发性CV的发生率为0.15%,而约1.4%的21-三体胎儿在孕中期存在CV,其核型异常的似然比为9。加拿大妇产科医学会也建议将中孕期检出的轻度CV作为胎儿超声软指标之一以反应胎儿染色体异常^[33]。

因此如果在超声筛查中发现胎儿CV时,应进一步行详细超声检查以观测是否存在包括心脏在内的胎儿结构发育异常或其他软指标并存,同时在随后的孕期密切随访,并建议行介入性染色体核型分析检查以及筛查胎儿先天性感染的相关指标。另一方面,还应行胎儿神经系统磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,以发现是否合并颅内其他发育畸形,因为在胎儿中枢神经系统异常中CV最为常见,常会由胼胝体发育不全、Dandy-Walker综合征、脑发育不良、脑血管异常或脑室系统梗阻等引起。为了防止潜在的神经系统异常进行性发展,也应当在胎儿出生后进行新生儿评估和随访。

5 小脑延髓池增宽

小脑延髓池位于后颅窝,其前方为延髓背侧面,后方为枕骨内板,上方为小脑蚓部和小脑扁桃体,并

可通过四脑室正中孔与四脑室相连^[34]。小脑延髓池是人体正常的脑池结构,其宽度较小,最大径线小于8 mm^[35]。但部分胎儿小脑延髓池宽度异常增大,会超过10 mm,即成为小脑延髓池增宽(enlarged cisterna magna, ECM),发生率为1/8200。ECM与胎儿染色体异常密切相关,尤其是18-三体综合征^[36]。独立型ECM对于染色体疾病的阳性预测值不高,但当其合并其他异常或有其他软指标并存时,预测效果更好。同时,ECM还常与其他神经异常发育异常相关,如Dandy-walker综合征、蛛网膜囊肿、Blake囊肿以及小脑发育不全有关系。因此,当产前超声筛查发现独立的ECM时,并不建议进行介入性胎儿染色体核型分析检查,而应进一步详细检查胎儿是否存在其他结构异常、生长受限以及羊水量异常,在条件允许的情况下进行胎儿神经系统MRI检查,同时在孕期随后的每1~2周行超声动态随访。

6 肠管强回声

肠管强回声(encogelic bowel, EB)的超声声像图表现为胎儿肠管局部或多发区域回声增强,其强度接近或高于周围骨骼回声强度,常见于孕中期胎儿的小肠和晚孕胎儿的结肠。其在孕中期的发生率为0.6%~2.4%^[37],多数胎儿随访最终结果正常,但仍有约35%的胎儿存在病理改变或其他异常。早期妊娠出血是EB的常见原因之一,可能与羊膜腔内出血,胎儿吞咽了血液相关^[38];除此以外也不能排除其他异常,如胎儿染色体异常(如非整倍体疾病21-三体、18-三体、13-三体综合征)^[39]、先天性病毒感染(如巨细胞病毒)、胎儿生长受限、囊泡性纤维症、肠管畸形或地中海贫血等^[40]。研究者通过与髂脊回声对比,将EB分为3个等级,1级是指回声弱于髂脊回声;2级是回声等同;3级指强于。2/3级EB常被认为与染色体异常及妊娠结局密切相关^[41]。研究显示,21-三体胎儿中约15%存在EB,仅EB一项即可使胎儿患21-三体的风险增高5.5倍^[42]。

因此,在中孕期超声筛查中发现2/3级EB存在时,应结合病史分级评估且行进一步的针对胎儿结构、生长发育、其他软指标以及胎盘情况(回

声、厚度、位置、胎盘脐带插入位点)的超声检查,推荐使用介入性胎儿染色体核型分析、囊泡性纤维症DNA检测,以及通过羊膜细胞培养或是针对病毒DNA的聚合酶链反应来对宫内感染包括巨细胞病毒、疱疹病毒、水痘、风疹病毒、弓形虫和细小病毒感染等进行检查,同时检测母体血清病毒感染情况。若染色体核型正常,仍应进行动态超声随访,观察有无肠管进一步扩张、羊水量异常及是否有腹水存在。

7 轻度肾盂扩张

肾盂扩张(pyelectasis),是指胎儿于孕15~20周肾盂前后径大于4 mm,20~30周大于5 mm,30~40周大于7 mm,发生率为0.4%~1.5%(平均为1%),而轻度肾盂扩张(mild pyelectasis,MP)是指各孕周肾盂前后径小于10 mm,不伴有肾盏扩张^[43]。于孕中期的MP,随访结果大多良好,在正常胎儿中的发生率为2%~2.8%,胎儿男女发病比例为1:2,但在21-三体胎儿中的发生率为17%~25%,并可使胎儿患21-三体综合征的风险增加1.5倍^[44]。胎儿的MP除与胎儿染色体异常相关外,还可由其他器质性病变引起,如泌尿系统连接部狭窄或反流所致的输尿管扩张等。

因此,于孕中期超声产前筛查中发现独立型MP并且通过详细检查确认无其他结构异常或危险并存时,不应做介入性胎儿染色体核型分析。然而,因为胎儿肾盂扩张越早发现,其预后相对越差,且约1/4~1/3的胎儿肾盂扩张会进行性加重,从而增加肾积水和新生儿尿液反流的风险,因此在孕晚期应行动态超声检查以确定胎儿肾盂扩张的情况,如果持续存在或继续加重,则需要进行适当的产后评估或监督,同时需要关注肾盏以及输尿管是否扩张,并且在胎儿出生后还应进行相应的新生儿超声检查。

8 长骨短小

长骨短小(short long bone,SLB)是目前临床运用的超声软指标之一,短长骨畸形也是临床上最常见的胎儿先天畸形之一,其种类繁多。目前对于SLB的诊断标准很多,采用较多的是将肱骨和股骨实际测量值与预期值进行比较来评价,股骨短小是

指比值 ≤ 0.91 ,肱骨短小是 ≤ 0.89 ^[45]。SLB的常见原因包括染色体异常、胎儿宫内生长受限以及先天性骨骼发育异常等,且多项研究证实胎儿SLB与非整倍体疾病及Turner综合征有关。在正常胎儿中仅有5%患有SLB,而患有21-三体综合征的胎儿中24%~45%呈现股骨短小,24%~54%呈现有肱骨短小。同时也有研究显示,肱骨短小比股骨短小更有预测价值,且孤立型肱骨短小比股骨和肱骨短小同时检出的诊断意义大。当产前筛查发现有SLB存在时,应当进行胎儿详细超声检查,以确定是否有胎儿宫内生长受限或更严重的骨骼发育不良存在,同时由于种族背景风险不同,长骨长度的正常范围也会因此波动,还需要结合实验室血清生化检查和高危因素进行综合分析,并在随后的孕期内进行动态定期随访。

9 鼻骨发育不良

鼻骨发育不良(nasal hypoplasia, NH)包括鼻骨短小和鼻骨缺失,是患有21-三体综合征胎儿产后的特征之一,因此在孕期对胎儿鼻骨进行超声筛查,特别是当发现鼻骨缺失或鼻骨长度短于正常胎儿第2.5个百分点时有重要意义。研究显示,在正常胎儿中NH发生率为0.5%,在21-三体综合征胎儿中为55.5%,且假阳性率仅为5.1%,因此研究者认为其对21-三体有重要预测价值^[46]。考虑到此软指标的似然比计算时依赖于种族背景,因此在产前咨询时还应考虑多方面因素进行综合分析。

10 单脐动脉

单脐动脉(single umbilical artery, SUA)是指脐带中只存在1根脐动脉和1根脐静脉,超声中可在脐带横向或纵向两方向进行评估,也可通过胎儿腹部脐带插入部及盆底膀胱两侧脐动脉的走行进行辨别,必要时可采用彩色多普勒血流显像。研究者并未发现孤立型SUA与胎儿染色体异常密切相关,所以认为筛查发现孤立型SUA时,不必行染色体核型分析。但研究显示其与胎儿肾脏、心脏的发育异常及低体重有关,因此在发现SUA后还应对胎儿心脏和肾脏行进一步超声详细检查并在随后的

孕期中动态评估胎儿的生长情况^[47]。

11 其他

除以上叙述的几类外,还有一些尚未在临床工作中证实的超声软指标,如髂骨角增宽、透明隔间腔增宽、第五指弯曲、趾间间隔明显、短头畸形等,它们可能与21-三体等非整倍体疾病相关,但还需要大量研究以证实其临床预测性。

12 结语

对于先天畸形干预的最重要的措施即是预防,为此我国在2000年正式启动了“出生缺陷干预工程”,以达到去除病因、早期诊断、延长生命的三级预防目的。胎儿超声检查即是“出生缺陷干预工程”的二级预防措施之一,由于超声检查对胎儿无创安全、诊断准确且动态可重复,已成为产前筛查胎儿先天畸形的重要手段。其中超声软指标检查可提示胎儿合并染色体异常的潜在性风险,对提高胎儿畸形检出率、降低侵入性检查具有重要的临床意义。虽然超声软指标检查尚缺少标准化方法,对于何种超声软指标更有临床意义仍存在争议,但是相信通过不断的研究和更多的尝试,比如加入评分系统、通过似然比计算风险等策略,同时结合实验室生化指标、MRI等检测,以及将孕期高危因素进行综合分析,可大大提高超声软指标检查在胎儿先天畸形产前筛查中的灵敏度和特异性,从而掌握好有创性产前诊断的指征,以减少对母胎的伤害。

参考文献

- [1] 李国政, 庄松岩, 李智瑶, 等. 胎儿肢体及手足畸形产前超声诊断及图像分析[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 9(1):53-60.
- [2] 国家卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[R]. 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [3] Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? [J]. MedGenMed, 2006, 8: 9.
- [4] Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, et al. Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081 cases[J]. Ginecol Obstet Mex, 2009, 77: 173-182.
- [5] Thompson M, McInnes R, Willard H. Thompson and Thompson Genetics in Medicine [M]. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1991.
- [6] Mohammed KA, Sherif AS, Ali HA, et al. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester fetuses[J]. Middle East Fertility Society Journal, 2012, 17:145-151.
- [7] Stoll C, Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21: 543-551.
- [8] Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH, et al. An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high-risk pregnancies[J]. J Ultrasound Med, 2003, 22(1):33-38.
- [9] Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2007, 27:535-544.
- [10] Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, et al. The “genetic sonogram”: comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment[J]. Radiology, 2000, 215:775-782.
- [11] Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy[J]. J Ultrasound Med, 2001, 20: 1053-1063.
- [12] Van den Hof MC, Demianczuk NN. Content of a complete obstetrical ultrasound report[J]. J Soc Obstet Gynaecol Can, 2001, 23(5):427-428.
- [13] Vintzileos A, Guzman ER, Smulian JC, et al. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(6):993-995.
- [14] Weisz B, Pandya PP, David AL, et al. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test[J]. Obstet Gynecol, 2007, 109:1046.
- [15] Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques[J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 27:1-7.
- [16] Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases[J]. Am J Med Genet, 2003, 121A(3): 209-213.
- [17] Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 1985, 151: 1078-1079.
- [18] Shimada S, Yamada H, Hoshi N, et al. Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormalities[J]. Congenit Anom(Kyoto), 2009, 49:61-65.
- [19] Smith-Blindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a

- meta-analysis[J]. JAMA, 2001, 285(8):1044-1055.
- [20] Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for aneuploidy[J]. Prenat Diagn, 2002, 22:296-307.
- [21] Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z, et al. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32:501-505.
- [22] 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: 162.
- [23] Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement[J]. J Soc Gynecol Investig, 2006, 13:280-284.
- [24] Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, et al. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 182(4):972-977.
- [25] Hurt K, Sottner O, Záhumenský J, et al. Choroid plexus cysts and risk of trisomy 18. Modifications regarding maternal age and markers[J]. Ceska Gynekol, 2007, 72(1): 49-52.
- [26] Cho RC, Chu P, Smith-Bindman R, et al. Second trimester Prenatal ultrasound for the detection of Pregnancies at increased risk of Trisomy18 based on serum screening[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(2):129-139.
- [27] Rochon M, Eddleman K. Controversial ultrasound findings [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2004, 31:61-99.
- [28] Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18 [J]. J Ultrasound Med, 1993, 12(2): 103-113.
- [29] Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, et al. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance [J]. Obstet Gynecol Survey, 2000, 55(3):303-311.
- [30] Wax JR, Royer D, Mather J, et al. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac foci: feasibility, reliability, and association with aneuploidy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16(2):123-127.
- [31] Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium[J]. Radiology, 1988, 169:711-714.
- [32] Wax JR, Bookman L, Cartin A, et al. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: diagnosis, clinical associations, and outcome [J]. Obstet Gynecol Surv, 2003, 58(6): 407.
- [33] Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2005, 27(6):592-636.
- [34] 熊毅, 关云萍, 项宇识. 小脑延髓池径线的超声检查价值及临床意义[J]. 医学综述, 2016, 22(5):1015-1017.
- [35] Mahoney B, Callen P, Filly R, et al. The fetal cisterna magna[J]. Radiology, 1984, 153:773.
- [36] Chen CP, Hung TH, Jan SW, et al. Enlarged cisterna magna in the third trimester as a clue to fetal trisomy 18[J]. Fetal Diagn Ther, 1998, 13:29-34.
- [37] Al-kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J. The clinical significance of fetal echogenic bowel [J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185:1035-1038.
- [38] 邓小艳, 胡秋云. 超声显示胎儿肠管回声增强的临床意义[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(9):616-617.
- [39] Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. The genetic sonogram. A method of risk assessment for down syndrome in the second trimester[J]. J Ultrasound Med, 2002, 21: 1087-1096.
- [40] Simon-bouy B, Muller F, Groupe Collaboratif Frangais. Hyperechogenic fetal bowel: A large French collaborative study of 682 cases[J]. Am J Med Genet A, 2003, 121:209-213.
- [41] 赵耘. 妊娠中期超声检测在产前诊断染色体异常胎儿中的地位[J]. 中国医刊, 2007, 42(9):12.
- [42] Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, et al. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1988, 112(1):8-14.
- [43] 韩瑾, 李东至. 超声软指标在染色体病产前筛查中的应用进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(12):7-10.
- [44] Corteville JE, Dike JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? [J]. Obstet Gynecol, 1992, 17979(5 (Pt 1)):770-772.
- [45] Nyberg DA, Resta RG, Luthy MA, et al. Humerus and femur length shortening in the detection of Down syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol 1993;168:534-538.
- [46] Viora E, Errante G, Sciarone A, et al. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(6): 511-515.
- [47] Budorick NE, Kelly TE, Dunn JA, et al. The single umbilical artery in a high-risk patient population. What should be offered? [J]. J Ultrasound Med, 2001, 20:619-627.

(收稿日期:2016-07-29)

编辑:张蕴