

胎儿侧脑室增宽的产前诊疗进展

张文燕^{1,2} 刘莹^{1,3} 汪沐华¹ 侯丽君¹ 王雨濛^{1,3} 汪菁^{1*}

1. 中国科学技术大学附属第一医院产前诊断中心,安徽 合肥 230001; 2. 皖南医学院,安徽 芜湖 241002 ;3. 蚌埠医科大学,安徽 蚌埠 233030

【摘要】 胎儿侧脑室增宽(fetal ventriculomegaly, FVM)是一种常见的胎儿神经系统发育异常,通常表现为胎儿脑室内脑脊液积聚导致脑室增宽。其发病机制复杂,涉及多种因素,可能是胎儿发育过程中的正常变异,也可能是神经系统发育障碍、染色体异常或其他遗传性疾病的标志。随着超声成像技术、基因组学以及分子影像学的迅猛发展,胎儿侧脑室增宽的早期诊断变得更加精确和多样化。本文旨在综述近年来胎儿侧脑室增宽的产前诊断研究进展,探讨其超声评估、遗传学检测、基因组学应用及新兴技术的使用,为临床提供更为精准的诊断方法。

【关键词】 胎儿侧脑室增宽; 诊疗进展; 遗传学检测技术; 影像学技术

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

胎儿侧脑室增宽(fetal ventriculomegaly, FVM)指胚胎发育过程中脑室系统出现的异常腔隙增大现象,该征象常提示神经系统发育障碍风险。作为重要的产前超声软指标,其病理机制涉及脑脊液循环障碍、皮层发育异常、染色体畸变及单基因病等多种中枢神经系统病变。现有文献报道,胎儿 VM 染色体数目畸变的发生率在 2%~15% 之间,致病性染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)的检出率约为 4.0%~37.9%^[1]。

随着二代测序技术的革新,产前诊断领域已形成多维度的遗传检测体系。当前临床应用的染色体微阵列分析(copy number variation microarray analysis, CMA)、拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)、全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)以及全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)等检测手段,通过各自的技术特性形成互补优势,使得胎儿结构性畸形的基因层面确诊效率获得实质性提升。最新研究数据显示, WES 技术可使 FVM 病例的遗传检出率显著提升,为遗传咨询提供了重要的分子证据。

值得注意的是,表观遗传学检测和长读长测序等新兴技术的临床应用,正在重塑产前遗传诊断的格局。

本文旨在系统回顾胎儿侧脑室增宽的检测技术的最新进展,探讨其在临床中的应用、面临的挑战以及未来的发展前景。

1 胎儿侧脑室增宽的定义及病因

胎儿侧脑室增宽是指胎儿大脑的侧脑室出现过度扩展,通常表现为脑室内脑脊液量增加,导致脑室宽度超出正常范围,常以 >10 mm 为诊断标准。此情况常通过产前超声检查发现,其影像学表现为单侧或双侧脑室宽度超过正常上限。根据严重程度, FVM 可分为:轻度(10~12mm)、中度(12~15mm)和重度(>15mm),当侧脑室宽度超过12 mm 时,其与胎儿中枢神经系统发育障碍的潜在风险呈显著正相关性,此类情况往往需要加强临床监测及进一步评估。FVM 的病因复杂,可能与多种中枢神经系统异常相关,如脑积水、脑畸形、染色体异常、遗传性疾病等。由于 FVM 可能是多种潜在病理状态的标志,早期的遗传学检测对明确病因、评估胎儿预后及指导临床决策具有重要意义。

FVM 的病因涉及胎儿自身病理机制及母体环境因素。胎儿因素中,遗传因素占据重要地位,染色体异常(如 21/18 三体)、拷贝数变异及单基因病均

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.02.008

基金项目:安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(202004j07020024);
安徽省教育厅高等学校科学研究项目(2024AH052040)

* 通信作者:汪菁, E-mail: ahwangjing1968@126.com

可通过干扰神经分化引发脑室扩张;而脑脊液循环障碍是最常见原因,常伴神经发育异常;脑实质发育不良(如神经元迁移异常、无脑畸形)可导致脑组织体积减小及脑室被动扩张。母体因素中,妊娠期感染(风疹病毒、弓形虫等)可通过炎症反应损伤胎儿脑组织或阻碍脑脊液循环^[2];药物(抗癫痫药)及酒精等神经毒性物质可抑制神经元增殖迁移;自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)产生的抗体可能攻击胎儿脑组织,导致神经炎症及发育异常^[3]。

2 病理生理机制

胎儿期或出生后脑脊液流动障碍可引发脑室增宽,其病理机制分为梗阻性与非梗阻性脑积水。梗阻性脑积水源于脑脊液循环通路受阻,包括脑室间孔梗阻(如神经管畸形或占位性病变)、中脑导水管狭窄(先天畸形或炎性病变)及第四脑室流出道异常(如 Dandy-Walker 畸形伴后颅窝囊肿),导致上游脑室系统病理性扩张;非梗阻性脑积水则由脑脊液分泌-吸收失衡所致,包括脉络丛异常(囊肿或肿瘤)引起的过度分泌,或蛛网膜颗粒功能障碍(如蛛网膜炎、血管发育异常)导致的吸收不足,二者均造成脑室内液体异常积聚。

3 产前诊断技术的应用

FVM 的产前精准诊断依赖多技术协同,其中影像与遗传学检测构成评估体系的核心。超声作为一线筛查手段,凭借动态监测优势实现 FVM 的早期识别,MRI 可以提供更高分辨结构解析,二者的互补应用,结合遗传学检测的病因追溯,共同构建了 FVM 产前管理的技术框架。以下从影像技术系统阐述其在 FVM 诊断中的临床价值。

3.1 影像技术

3.1.1 超声 超声是产前诊断 FVM 的主要手段,因其实时动态成像能力、无创性及可重复性优势,在临床实践中占据不可替代的地位。孕中期(18~24 周)经侧脑室后角横断面测量,正常宽度应 $<10\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ 即可诊断 FVM,典型标志性表现为侧脑室三角区扩张伴脉络丛悬垂征(dangling choroid plexus),表现为脉络丛呈带状下垂,与脑室顶部形成夹角^[4];而四维超声时间-空间相关成像(STIC)技术为产前筛查专用三维复现技术,利用自

动四维探头扫描结合时间变化、减少医师操作需求、获取大量三维数据^[5],尤其适用于复杂畸形的三维重建。李胜利团队报道已应用的五横切面法^[6],在传统二维切面基础上新增颅顶部、胼胝体膝部及压部横切面,结合多平面观察,评估脑室形态及周围结构。在鉴别诊断中,需与胼胝体发育不全鉴别,其表现为胎儿胼胝体压部位于第三脑室后上方,于透明隔腔水平横切面上表现为韦氏腔后方的低回声带,横跨大脑纵裂与左右半球相连^[7]。

3.1.2 高敏血流超声^[8] 高灵敏度血流超声技术在胎儿颅脑畸形产前诊断领域具有明显优势,可提升颅脑结构异常的检出率。有学者^[9]报道,孕早期胎儿脑干-小脑幕血流夹角有助于诊断及鉴别诊断胎儿第四脑室孔闭塞综合征,即丹迪-沃克综合征(Dandy-Walker syndrome)和开放性脊柱裂。高敏血流成像模式下测量胎儿脉络膜与大脑前动脉距离可有效筛查胎儿胼胝体发育异常。

3.1.3 磁共振成像(MRI) 当超声检查发现侧脑室增宽或伴有其他脑部结构异常,且病因尚不明确时,胎儿 MRI 检查可作为进一步的诊断手段。MRI 具有较强的软组织对比度,可通过超快速 T2 加权成像最大限度地减少胎儿运动伪影,在识别胎儿中枢神经系统异常中存在巨大优势^[10],在检测胎儿大脑异常中的诊断准确性提高了 25%^[11]。孙姗姗等^[12]通过研究不同程度侧脑室增宽对脑实质体积的影响发现,侧脑室体积、宽度及大脑半球体积均存在差异,实质厚度及体积无明显差异。TARUI 等^[13]研究发现与同孕周正常胎儿脑部体积相比,侧脑室增宽组全脑、皮质板、皮质下实质和大脑的体积明显增加,以孕 20~25 周为甚。Di MASCIO 等^[14]发现脑室前后角直径和侧脑室体积是活产预测指标,而脑实质体积与妊娠结局无对应关系。需注意,MRI 检查时机需结合孕周:孕 18~23 周因脑组织含水量高,灰白质对比度不足;孕 24 周后灰质分层及沟回发育显著,诊断效能显著提升。

3.2 遗传学检测技术 近年来,随着基因组学和分子生物学技术的不断发展,FVM 的遗传学检测方法也日益多样化,涵盖了从传统的染色体分析到高通量的基因组测序等多种技术。这些技术不仅有助于明确胎儿侧脑室增宽的病因,还能为胎儿预后的评估、遗传咨询和家庭再生育计划提供依据。

3.2.1 传统的遗传学检测方法 ①染色体核型分析(karyotyping):作为最传统的遗传学检测方法,染色体核型分析通过显微镜下观察胎儿染色体的结构和数目,能有效检测染色体的数目变化,如常见的21三体、18三体综合征及大片段结构异常。

②拷贝数变异微阵列分析(CMA):是基于芯片技术的高分辨率分子诊断技术,通过全基因组探针杂交检测染色体拷贝数变异,可识别与FVM相关的微缺失/微重复综合征,如15q11.2微缺失综合征:15q11.2 BP1-BP2区域的杂合性缺失可能会增加神经精神性疾病或神经发育障碍的易感性^[15, 16],会导致先天性脑发育异常,语言、运动迟缓和结构缺陷等^[17, 18]。其优势在于具有分辨率高、检测周期短的优点,现阶段广泛用于遗传学诊断领域,对于小染色体异常也可有效识别,大大弥补了常规染色体核型分析存在的不足^[19]。其局限性在于无法检测平衡性结构重排(如易位)及低水平嵌合体。

③拷贝数变异测序(CNV-seq):是基于低深度全基因组测序技术的高分辨率分子诊断方法,可检测全基因组范围的CNV,灵敏度较传统CMA显著提升,可发现未知稀有变异,如Owen J P等人的研究显示^[20],16p11.2重复最突出的特点是胼胝体变薄,白质的体积减少,以及脑室体积增大,16p11.2缺失最突出的特点则是胼胝体的畸形以及增厚。

④全外显子组测序(WES):是基于高通量测序技术的高分辨率分子诊断方法,通过靶向捕获基因组中约2万个外显子(占全基因组1%),可识别与FVM相关的单基因致病突变,已成为复杂胎儿脑部畸形的一线遗传学检测手段。在FVM中,WES可识别以下致病突变:Smith-Lemli-Opitz综合征(SLOS)^[21]由DHCR7基因突变导致胆固醇合成障碍,结构性脑异常主要包括胼胝体缺失、脑室增大、小脑发育不良以及部分或完全缺乏蚓部,导致小脑半球分化和第四脑室顶部后膜部膨出形成Dandy-Walker囊肿;X连锁脑积水^[22]L1CAM基因定位于Xq28区,由29个外显子组成,由L1CAM基因剪接突变或微小缺失引起,因其临床表现又称为CRASH综合征,表现为脑积水、胼胝体发育不良、精神发育迟滞等,脑积水是CRASH综合征的主要就诊原因,通常表现为导水管狭窄所致的梗阻性脑积水。WES通过检测这些神经发育相关基因,为

FVM的病因诊断提供分子证据,尤其适用于超声提示复杂脑部畸形的病例。

⑤基因组学测序:全基因组测序(WGS)、全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)都是基因组学检测技术^[23]。WES主要用于新致病基因鉴定,但其检测范围仅覆盖占基因组2%的编码区域,无法识别剩余98%非编码区域的致病变异^[24]。相比之下,WGS通过连续探针覆盖整个基因组(含编码区与非编码区),不仅可检出更全面的外显子变异类型,还能识别拷贝数变异、结构重排、突变特征及进行多基因联合分析。其检测灵敏度达到约0.1Mb水平^[25],在检测广度与技术性能上具有显著优势。如Walker-Warburg综合征:由POMT1或POMT2基因突变引起,其胎儿期主要表现为脑部畸形、脑积水、眼部畸形、先天性心脏病及骨骼肌发育不良,患儿通常在出生后1年内死亡^[26]。GWAS^[27]是应用人类基因组中数以百万计的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为标记进行病例-对照关联分析,以期发现影响复杂性疾病发生的遗传特征的一种新策略,目前,部分GWAS研究不仅仅着眼于寻找遗传位点,而是利用基因生物功能信息GWAS资料进行分析,以发现易感途径及相关基因^[28]。

3.2.2 第三代测序技术(third-generation sequencing, TGS): 主要包括实时单分子测序技术(single-molecule real-time sequencing, SMRT)和纳米孔测序技术(oxford nanopore technologies, ONT)^[29],将第三代测序技术应用于FVM相关基因检测,可对每个DNA分子进行单独测序,在不打断DNA的情况下,直接读取基因全长序列,有望为FVM的精准诊断提供革新手段。目前有重庆医科大学团队在院内报道通过长读长测序技术完整解析重复序列及易位断点,避免二代测序的拼接错误,成功组装胎儿4条染色体交互易位,定位关键基因断裂点,揭示其与侧脑室增宽的关联。尽管该团队研究内容尚未以论文形式发表于期刊,但已通过权威媒体公开报道,其技术方法和临床价值具有较高可信度。

4 围生期管理及治疗手段

FVM本身并不是一种疾病,而是一个表现症

状,通常与其他脑部异常或发育障碍相关联,治疗需根据病因、严重程度及伴随异常制定个体化方案。轻度且无其他异常的 FVM 以密切超声监测为主,建议 3~4 周后随访检查,以监测扩张程度的动态变化以及其他中枢神经系统畸形的发生和发展^[30];若怀疑遗传因素,需通过基因检测与遗传咨询评估风险;病因明确的 FVM(如人巨细胞病毒感染脑积水)可针对性用药(如使用伐昔洛韦进行抗病毒治疗有可能减少母体向胎儿的人巨细胞病毒传播,但仅适用于原发性母体感染^[31],临床上更依赖定期监测;宫内治疗如胎儿脑室羊膜分流术在严重胎儿脑室扩大中的作用存在争议,没有随机研究提供证据表明对胎儿干预可改善长期神经发育结局。一些作者^[32]认为,唯一可能从分流中受益的脑积水胎儿是极少数孤立性导水管狭窄的胎儿,而对于先天性梗阻性脑积水的首选神经外科治疗方法包括脑室腹腔分流术(ventricular peritoneal shunt, VPS)进行产后脑脊液引流,或进行内镜下第三脑室造瘘术(endoscopic third ventriculostomy, ETV)以绕过梗阻并重定向脑脊液流;产后对于合并神经损害的患儿需进行康复治疗(物理、语言、职业治疗),全程管理强调多学科协作,结合产前监测、病因诊断、胎儿干预及产后康复,确保科学性与安全性。

5 临床预后

胎儿侧脑室增宽的临床预后主要取决于增宽程度、是否合并其他异常及系统性病变。孤立性轻度病例多预后良好,部分可自发恢复;而中重度或合并脑畸形、遗传异常者常伴神经发育风险,需产后密切监测及早期干预。随访方面,发达国家依托标准化量表(如贝利量表)建立系统化神经发育评估体系,而我国以儿保定期临床检查为主,提示需进一步优化随访流程以提升远期管理质量。

6 伦理与社会挑战及未来发展方向

遗传咨询在 FVM 诊疗中面临以下多重挑战:如何向家庭准确传达严重或致命性基因突变结果,帮助其在伦理与文化差异背景下做出知情决策;如何平衡遗传隐私保护与数据合理利用的矛盾;以及如何缓解检测结果不确定性带来的心理负担。在未来,随着基因组学与影像学的突破,FVM 筛查将更

趋精准,非侵入性血液检测有望提升早期筛查的敏感性,人工智能辅助超声分析可自动化识别脑室变化,减少人为误差。同时,全球研究合作与大数据共享将推动个性化诊疗策略的优化,加速遗传标志物的精准识别,最终提升整体诊疗水平。这些技术进步需与伦理规范协同发展,确保临床应用的安全性与公平性。

7 总结

胎儿侧脑室增宽作为产前超声筛查的重要指标,其病因涉及脑脊液循环障碍、脑实质发育缺陷及遗传学异常等多重机制,遗传学因素是主要致病机制之一,其中染色体核型分析与 CNV 检测已成为临床常规筛查手段。而二代测序技术通过靶向捕获或 WES,可提升单基因病及稀有变异的检出率,尤其适用于非编码区域及复杂表型—基因型关联分析。影像学技术中,超声与胎儿 MRI 可识别脑室形态学异常及隐匿性病变,而 MRI 在妊娠晚期的诊断效能优于超声。临床管理需结合增宽程度及伴随异常进行分层:轻度孤立性病例预后较好,而中重度或合并其他畸形者需警惕神经发育风险,需通过定期监测、遗传学评估及围生期干预制定个体化方案;而未来研究应聚焦多组学技术整合与人工智能辅助影像分析,以突破技术瓶颈并提升早期预警能力,同时需平衡遗传咨询中的伦理挑战与技术创新需求,推动精准诊疗体系的构建。

参考文献

- [1] 曾晴,李胜利. 产前超声评估胎儿颅脑可见与不可见异常[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(11): 1636-1641.
- [2] CREISHER P S, KLEIN S L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2024, 37(2): e00023-e00073.
- [3] RICHTER P, BADESCU M C, REZUS C, et al. Antiphospholipid antibodies as key players in systemic lupus erythematosus: The relationship with cytokines and immune dysregulation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(20): 11281.
- [4] 李胜利. 胎儿畸形的产前超声检查 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2005, 2(1): 5-7.
- [5] 李娜,徐冬梅,严富天. 孕中期应用四维超声时间-空间相关成像技术联合二维超声筛查胎儿心脏畸形的可行性分析[J]. 实用医学影像杂志, 2024, 25(6): 443-445.

- [6] 曾晴,李胜利. 产前超声评估胎儿颅脑:可见与不可见异常[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(11): 1636-1641.
- [7] 尹春林,郭梦兰. 产前超声透明隔腔水平横切面用于诊断胼胝体发育不全[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(6): 880-884.
- [8] 孙丽君,吴青青. 胎儿神经学超声检查新进展[J]. 中国医学影像技术, 2025, 41(3): 359-362.
- [9] VOLPE P, DE ROBERTIS R, FANELLI T, et al. Low torcular Herophili position and large brainstem-tentorium angle in fetuses with open spinal dysraphism at 11-13 weeks' gestation [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2022, 59(1): 49-54.
- [10] 于蕾,肖雪,战军等. 磁共振成像在胎儿侧脑室增宽中的应用进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(5): 1133-1137.
- [11] GRIFFITHS P D, BRADBURN M, CAMPBELL M J, et al. MRI in the diagnosis of fetal developmental brain abnormalities: the MERIDIAN diagnostic accuracy study [J]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2019, 23(49): 1.
- [12] 孙姗姗,田迷迷,赵鹏等. 胎儿孤立性单侧侧脑室扩张对脑实质体积影响的 MRI 研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(1): 15-19.
- [13] TARUI T, MADAN N, GRAHAM G, et al. Comprehensive quantitative analyses of fetal magnetic resonance imaging in isolated cerebral ventriculomegaly [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2023, 37: 103357.
- [14] DI MASCO D, SILEO F G, KHALIL A, et al. Role of magnetic resonance imaging in fetuses with mild or moderate ventriculomegaly in the era of fetal neurosonography: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2019, 54(2): 164-171.
- [15] DEMARTINI JR Z, CALZADA T, AFORNALI S. Moyamoya angiopathy and 15q11. 2 gene deletion syndrome [J]. *World Neurosurgery*, 2023, 172: 1-2.
- [16] MEOSI C, CARRER A, CIACCIO C, et al. Clinical features and magnesium levels: Novel insights in 15q11. 2 BP1-BP2 copy number variants [J]. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2023, 67(7): 679-689.
- [17] RAFI S K, BUTLER M G. The 15q11. 2 BP1-BP2 microdeletion (Burnside-Butler) syndrome: in silico analyses of the four coding genes reveal functional associations with neurodevelopmental disorders [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3296.
- [18] JIANG X-L, LIANG B, ZHAO W-T, et al. Prenatal diagnosis of 15q11. 2 microdeletion fetuses in Eastern China: 21 case series and literature review [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2023, 36 (2): 2262700.
- [19] 黄映聪,陈秋研,郭红梅. 染色体微阵列分析技术在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(12): 102-104+8.
- [20] OWEN J P, BUKSHUPUN P, POJMAN N, et al. Brain MR imaging findings and associated outcomes in carriers of the reciprocal copy number variation at 16p11. 2 [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 217-226.
- [21] SCHONER K, WITSCH-BAUMGARTNER M, BEHUNOVA J, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome—Fetal phenotypes with special reference to the syndrome-specific internal malformation pattern [J]. *Birth Defects Research*, 2020, 112(2): 175-185.
- [22] 赵贤哲,黄苑铭,王逾男等. 产前诊断 X 连锁脑积水综合征 1 例合并文献复习 [J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2023, 15(1): 61-64.
- [23] 赵春娟,卢伯华,王贤,等. 全基因组测序技术在婴儿遗传性疾病筛查中的应用 [J]. 中国儿童保健杂志, 2025, 15(1): 1-7.
- [24] NISAR H, WAJID B, SHAHID S, et al. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2021, 246(24): 2610-2617.
- [25] 李牛,王剑. 精准医学时代遗传性疾病的分子诊断 [J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(2): 136-140.
- [26] ZAGO S, SILVESTRI E, ARCANGELI T, et al. Fetal Presentation of Walker-Warburg syndrome with compound heterozygous POMT2 missense mutations [J]. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2023, 42(2): 334-341.
- [27] YAN W-L. Genome-wide association study on complex diseases: study design and genetic markers [J]. *Yi Chuan = Hereditas*, 2008, 30(4): 400-406.
- [28] WANG K, LI M, HAKONARSON H. Analysing biological pathways in genome-wide association studies [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2010, 11(12): 843-854.
- [29] 刘玉洁,胡海洋. 第三代测序技术及其在生物学领域的革新 [J]. 科技与创新, 2021, (5): 34-39.
- [30] 余佳燕,陈宇捷,宁刚. 胎儿侧脑室扩张的产前诊断及预后评估 [J]. 中华放射学杂志, 2023, 57(5): 576-580.
- [31] PINNINTI S, BOPPANA S. Antiviral treatment of maternal and congenital cytomegalovirus (CMV) infections [J]. *Viruses*, 2023, 15(10): 2116.
- [32] ZAMŁYŃSKI M, ZHEMELA O, OLEJEK A. Isolated fetal ventriculomegaly: diagnosis and treatment in the prenatal period [J]. *Children*, 2024, 11(8): 957.

(收稿日期:2025-02-01)

编辑:葛玉纯