

胎儿肢体畸形产前超声诊断与染色体异常的关联性研究

李欣泽, 刘国辉, 刘 敏, 梁 庄, 于 亮, 张国丽

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委科研计划项目(编号:201703070)

作者单位: 010020 呼和浩特, 内蒙古自治区妇幼保健院超声科
作者简介: 李欣泽(1990-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 介入超声诊断。E-mail: 954728680@qq.com
通信作者: 刘国辉(1975-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 妇产超声诊断。E-mail: liuguohui0133@sina.com

[摘要] **目的** 探讨胎儿肢体畸形(FLM)产前超声诊断与染色体异常的关联性。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月内蒙古自治区妇幼保健院经产前超声检查诊断为 FLM 的胎儿 230 例, 其中 56 例自愿行染色体检查。总结产前超声检查结果, 分析其与染色体异常的关联性。**结果** 230 例 FLM 中, 单一肢体畸形 191 例(83.04%), 复合肢体畸形 39 例(16.96%)。有 55 例(18.27%, 55/301)于 14~19 孕周发现, 208 例(69.10%, 208/301)于 20~24 孕周发现。合并其他系统畸形 96 例(41.74%), 多为合并 2 种及以上其他系统畸形。本研究超声诊断 FLM 总项目数达 301 例, 经引产及分娩后证实漏诊 32 例, 误诊 7 例。漏诊畸形中以多指(趾)占比最高(40.63%); 误诊 7 例, 其中足内翻误诊 3 例, 手姿势异常 4 例, 均为一过性异常。56 例染色体检查结果显示, 有 31 例存在染色体异常情况, 其中 18-三体 15 例, 21-三体 9 例, 其他类型染色体异常 7 例。18-三体 FLM 中出现重叠指 9 例, 全部 18-三体 FLM 均合并其他系统畸形。21-三体 FLM 中以指骨缺失多见(8 例)。**结论** 中孕期产前超声对 FLM 具有较高的检出率, 但对于多指(趾)、并指(趾)等微小畸形仍较难检出。FLM 与染色体异常具有一定的关联性, 其可作为胎儿侵入性染色体筛查的指标。

[关键词] 产前超声检查; 胎儿肢体畸形; 染色体检查
[中图分类号] R 715.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)12-1229-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.15

A study on the relationship between prenatal ultrasound diagnosis of fetal limb malformations and chromosomal abnormalities LI Xin-ze, LIU Guo-hui, LIU Min, et al. Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010020, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between prenatal ultrasound diagnosis of fetal limb malformations (FLM) and chromosomal abnormalities. **Methods** Two hundred and thirty fetuses diagnosed as FLM by prenatal ultrasonography at Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from January 2017 to December 2019 were selected, and 56 fetuses' mothers voluntarily underwent chromosome examination. The results of prenatal ultrasonography were summarized and the relationship between the results of prenatal ultrasonography and chromosomal abnormalities was analyzed. **Results** Among the 230 cases of FLM, 191 cases (83.04%) had single limb deformity and 39 cases (16.96%) had compound limb deformity. Limb deformities were found in 55 cases (18.27%, 55/301) in 14-19 gestational weeks and 208 cases (69.10%, 208/301) in 20-24 gestational weeks. Ninety-six cases (41.74%) were complicated with malformations of other systems, most of which were complicated with malformations of two or more other systems. The total number of FLM diagnosed by ultrasound in this study reached 301 cases. After induced labour and delivery, 32 cases were confirmed to be missed and 7 cases were misdiagnosed. Polydactyly (toe) accounted for the highest proportion of missed deformities (40.63%); 7 cases were misdiagnosed, including 3 cases of varus foot misdiagnosis and 4 cases of abnormal hand posture, and all of these abnormalities were transient. The results of chromosome examination in 56 cases showed that 31 cases had chromosomal abnormalities, including 15 cases of trisomy 18, 9 cases of trisomy 21, and 7 cases of other types of chromosomal abnormalities. There were 9 cases of overlapping fingers in the 18-trisomy FLM, and all the 18-trisomy FLM were complicated with other system malformations. Phalange

loss was common in the 21-trisomy FLM(8 cases). **Conclusion** Prenatal ultrasound in the second trimester of pregnancy has a high detection rate for FLM, but it is still difficult to detect minor deformities such as polydactyly(toe) and syndactyly(toe). FLM has a certain correlation with chromosomal abnormalities and can be used as an indicator of fetal invasive chromosome screening.

[**Key words**] Prenatal ultrasonography; Fetal limb malformations(FLM); Chromosome examination

胎儿肢体畸形(fetal limb malformations,FLM)是胎儿期常见的先天性异常,主要包括足内翻、裂手、并指(趾)、尺桡骨缺失等临床表现。据统计,胎儿骨骼畸形占我国胎儿出生缺陷的4%~6%,其发生率约为0.2%^[1],对于有肢体畸形家族史的胎儿,其发生率高达15%^[2]。产前超声作为FLM的首选检查手段,对优生优育具有重大意义。有研究显示,诱发FLM的主要原因可分为遗传因素和非遗传因素,其中以染色体异常对该疾病发生影响较大^[3]。鉴此,本研究旨在探讨FLM产前超声诊断结果与染色体核型异常的关联性,提高临床医师对FLM的认识。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年1月至2019年12月内蒙古自治区妇幼保健院经产前超声检查的胎儿20 515例,以其中检出肢体畸形的胎儿230例作为研究对象,其胎龄11~42(25.6±6.8)周。

1.2 产前超声检查 采用PHILIPS-EPIQ7彩色多普勒超声诊断仪进行检查,探头频率为1~5 MHz,根据《产前超声检查指南(2012)》^[4],对胎儿结构及其附属物进行检查。采用连续顺序追踪法对胎儿四肢进行重点观察,若因胎位导致无法显示部分肢体时,嘱孕妇活动或休息30 min后再检查。对超声检出肢体畸形的孕妇进行跟踪随访并建议其行染色体检查,分析其核型。最终有56例超声提示FLM的孕妇进行了胎儿染色体检查。

1.3 胎儿染色体检查 (1)对于18~23孕周51例胎儿行羊水细胞染色体检查。孕妇排空膀胱,在超声引导下明确胎盘位置,尽量避开胎盘行细针穿刺,抽取羊水20 ml,经1 000 r/min高速离心40 min后用移液管移除上清液,每管留0.5~1 ml,制成细胞悬液,再加4.0~4.5 ml培养液入管内,观察羊水细胞生长情况,使用秋水仙素行常规染色体制片,通过G显带染色进行染色体核型分析。(2)对于孕周>23周5例胎儿行脐血细胞染色体检查。超声引导下行脐静脉根部穿刺,抽取2~3 ml血样,行常规胎儿脐血培养,将吉姆萨染液用磷酸盐缓冲液以1:10比例稀释,染色5~10 min,用0.1 mol/L磷酸盐缓冲液(pH=7.4)漂洗。制片,分析染色体核型。

2 结果

2.1 产前超声检查结果 20 515例胎儿中检出FLM 230例(1.12%)。其中,单一肢体畸形191例(83.04%),复合肢体畸形39例(16.96%)。有55例(18.27%,55/301)于14~19孕周发现,208例(69.10%,208/301)于20~24孕周发现。合并其他系统畸形96例(41.74%),多为合并2种及以上其他系统畸形,其中合并循环系统畸形52例,神经系统44例,颜面部畸形37例,前腹壁畸形17例,泌尿系统畸形14例,消化系统畸形7例,其他畸形如单脐动脉、颈部水囊瘤、胸/腹腔积液等58例。见表1,2。

肢体畸形类别		超声诊断孕周(周)				
		11~13	14~19	20~24	25~32	>32
裂手裂足	9	0	1	8	0	0
指/趾姿势异常	41	0	7	32	2	0
多指(趾)	43	1	10	30	2	0
缺(并)指/趾	7	0	3	4	0	0
手缺如	4	0	2	2	0	0
手姿势异常	32	2	8	20	2	0
足内翻	117	2	14	81	19	1
足发育不良/缺如	8	0	2	6	0	0
摇椅足	7	0	2	5	0	0
桡骨发育不良/缺失	23	3	5	15	0	0
胫腓骨发育不良/缺失	6	2	0	4	0	0
肢体-体壁综合征	2	2	0	0	0	0
羊膜带综合征	2	0	1	1	0	0
总项目数	301*	12	55	208	25	1

注:*230例FLM中有39例出现2种及以上肢体畸形类型

合并其他系统畸形类别	例数
循环系统畸形	52
室间隔缺损	25
法洛四联症	5
完全性心内膜垫缺损	7
右室双出口	3
左心发育不良	3
单心房	1
完全性大动脉转位	1
永存左上腔	4
三尖瓣反流	3

续表 2

合并其他系统畸形类别	例数
神经系统畸形	44
后颅窝增宽	4
脉络丛囊肿	16
胼胝体发育不良/缺失	2
Dandy-Walker 畸形	2
侧脑室增宽	9
全前脑	1
露脑畸形	2
脑膜膨出	1
脊柱裂	3
脊柱侧弯	4
泌尿系统畸形	14
肾缺如	2
多囊肾	4
异位肾	3
肾盂分离	5
颜面部畸形	37
唇腭裂	8
小下颌	19
喙鼻	1
鼻骨发育不良	7
鼻颌角增大,眼距增宽	2
消化系统畸形	7
膈疝	2
胆总管囊肿	1
脐尿管囊肿	1
永久性右脐静脉	3
前腹壁畸形	17
脐膨出	9
腹裂	8
羊膜带综合征	4
肢体-体壁综合征	2
其他	58
胸/腹腔积液	5
颈部水囊瘤	4
单脐动脉	48
胸廓小	1

2.2 产前超声漏诊、误诊情况 本研究超声诊断 FLM 总项目数达 301 例,经引产及分娩后证实漏诊 32 例,误诊 7 例。所有漏诊病例均行孕中期产前超声检查,除 3 例引产后证实,其余均在足月分娩后证实,漏诊畸形中以多指(趾)占比最高(40.63%)。见表 3。误诊 7 例,其中足内翻误诊 3 例,手姿势异常 4 例,均是一过性手姿势异常及受宫壁压迫一过性姿势性足内翻。

表 3 产前超声漏诊情况(n)

肢体畸形种类	例数	详细情况
裂手畸形	1	引产后证实,裂手患儿中指、无名指缺如
多指(趾)	13	足月分娩后诊断,多指畸形 9 例,多趾畸形 4 例
缺(并)指/趾	4	3 例足月分娩后诊断,第 5 趾少趾 1 例,第 3、4 趾并趾 2 例;另 1 例缺指为引产治疗后诊断
手姿势异常	3	足月分娩后诊断,3 例重叠指,4 指压在第 3 指上
足内翻	3	2 例足月分娩后诊断,单足内翻 2 例;1 例引产后证实
膝关节发育异常	3	3 例足月分娩后诊断
髋关节发育异常	5	5 例足月分娩后诊断

2.3 31 例染色体异常胎儿情况 本研究有 56 例胎儿自愿接受了染色体检查,结果显示有 31 例存在染色体异常情况,其中 18-三体 15 例,21-三体 9 例,其他类型染色体异常 7 例。18-三体 FLM 中出现重叠指 9 例,全部 18-三体 FLM 均合并其他系统畸形,出现循环系统异常者以室间隔缺损多见(7 例)。21-三体 FLM 中以指骨缺失多见(8 例)。见表 4。

表 4 31 例染色体异常胎儿情况

染色体异常类型	例数	肢体畸形类型	伴发其他系统畸形
18-三体	15	重叠指(9 例);桡骨发育不良(2 例);手姿势异常(4 例)	室间隔缺损(7 例);右室双出口(2 例);左心发育不良(1 例);完全性心内膜垫缺损(3 例);三尖瓣反流(1 例);永存左上腔(1 例);脉络丛囊肿(13 例);单脐动脉(3 例);膈疝(1 例);唇裂(1 例);后颅窝增宽(1 例)
21-三体	9	裂手(1 例);中节指骨缺失(8 例);钩状手(2 例);足内翻(2 例);多指(2 例)	NT 增厚(3 例);鼻骨发育不良(3 例);鼻颌角增大,眼距增宽(3 例);室间隔缺损(1 例);胸廓小(1 例)
其他	7		
46,XN,del(9)(p23)	1	桡骨发育不全、裂手	
46,XN,del(7)(q32)	1	裂手、摇椅足、四肢短小	NT 增厚
46,XN,t(11;12)(q24;p15)	1	裂手、足内翻	
47,XXY	2	桡骨发育不全、裂手、摇椅足	单脐动脉
47,XXX	1	裂手	
46,XN,del(4)(p16)	1	足内翻	胼胝体发育异常

3 讨论

3.1 在中孕期可较好地对胎儿肢体情况进行观察,此时羊水充足,胎儿活动空间大,肢体发育完全,一些骨骼、肌肉发育不良致胎儿姿势异常、长骨缩短等可及时被检出,故认为孕18~24周为产前畸形筛查的最佳时间^[4-5]。本研究发现肢体畸形总项目数达301例,其中于20~24孕周发现208例,占69.10%。而在孕早期,胎儿肢体发育尚未完全,故对手、足末端畸形检出率较低^[6],但对于一些严重畸形仍可较早检出,如桡骨发育不良/缺失、胫腓骨发育不良/缺失、肢体-体壁综合征等。因此,根据孕周行产前超声畸形筛查对诊断FLM至关重要。

3.2 肢体畸形类别较多,且常合并其他系统畸形,如先天性心脏病、唇腭裂、脐膨出、腹裂等。本组病例中合并其他系统畸形96例(41.74%),多为合并2种及以上其他系统畸形,主要为循环系统、神经系统以及颜面部。合并的循环系统畸形主要包括室间隔缺损、完全性心内膜垫缺损、法洛四联症、永存左上腔等;神经系统畸形主要包括脉络丛囊肿、侧脑室增宽、后颅窝增宽等;颜面部畸形则包括小下颌、唇腭裂、鼻骨发育不良等。因此,在肢体畸形扫查过程中应注意观察其他系统是否存在畸形,而在发现其他系统异常时,也应仔细观察肢体有无异常,降低漏诊率^[7-8]。

3.3 本研究经引产及分娩后证实漏诊32例,其中多指(趾)13例。多指(趾)畸形的检出与胎儿姿势及检查者经验密切相关^[9],其虽诊断困难,但可经手术纠正,危害较小。本组漏诊的其他肢体末端畸形有裂手畸形(1例)、缺(并)指/趾(4例)、重叠指(3例)、足内翻(3例)。其中裂手畸形患儿存在中指、无名指均缺如,此经引产后证实。1例缺指畸形因胎儿姿势原因未能检出,有2例因检查者经验不足,忽视了肢体末端趾骨扫查而漏诊。而3例漏诊重叠指表现较轻,不典型。漏诊的3例足内翻中,1例因多囊性肾发育不良、羊水少引产后发现,另2例因轻度足内翻时足底与小腿长轴成角不明显而造成漏诊。孕20~24周虽为最佳产前筛查时间,但此时胎儿手呈握拳状,指(趾)畸形不易检出。超声筛查指南明确指出,产前超声检查不包括指(趾)畸形^[10],但超声检查人员仍需在孕早期加强对手足畸形的检查,采用连续顺序追踪法或可有效降低漏诊率^[11-13]。本组病例中对于膝关节和髋关节异常全部漏诊,其原因与胎儿体位、羊水少、检查者经验有限等有关,忽视了对胎儿肢体运动方向的观察。因此,在检查

中应有意观察大关节屈曲方向,提高对肢体大关节畸形的产前检出率。

3.4 本研究有56例胎儿自愿接受了染色体检查,结果显示有31例存在染色体异常情况,其中18-三体15例,21-三体9例,其他类型染色体异常7例。15例18-三体胎儿中发生重叠指畸形9例,桡骨发育不良2例,手姿势异常4例,与相关文献报道^[14-17]相似。本研究18-三体FLM全部合并其他系统畸形,其中循环系统畸形以室间隔缺损、完全性心内膜垫缺损、右室双出口为主要表现,这与Wiechec等^[18]的研究结果相似,而合并神经系统畸形主要以脉络丛囊肿最常见。本研究中9例21-三体FLM中最常见的肢体畸形表现为中节指骨缺失,多合并颜面部畸形;足内翻2例,合并胸廓小及小下颌畸形。有研究认为,对于肢体畸形合并其他部位畸形越多者,其染色体异常概率越大^[19-20]。

综上所述,中孕期产前超声对FLM具有较高的检出率,但对多指(趾)、缺/并指(趾)等微小畸形仍较难检出。肢体畸形常合并其他系统及染色体异常,在肢体畸形扫查过程中应注意观察其他系统的情况,或在发现其他系统异常时,也应仔细观察肢体有无异常。FLM与染色体异常具有一定的关联性,其可作为胎儿侵入性染色体筛查的重要指标,以进一步提高诊断准确性。

参考文献

- [1] 何惠丽,万静,于岚,等.三维超声诊断胎儿肢体畸形[J].中国医学影像技术,2016,32(11):1714-1718.
- [2] 林莲恩,黎新艳,姚慧,等.胎儿骨骼系统畸形的产前超声诊断分析[J].中国妇幼保健,2016,31(3):620-622.
- [3] 浦徐娟,陶静西,王丽春.超声检查在胎儿畸形筛查中的应用效果及与染色体异常相关性研究[J].医学影像学杂志,2019,29(2):294-297.
- [4] 中国医师协会超声医师分会.产前超声检查指南(2012)[J].中华医学超声杂志(电子版),2012,9(7):574-580.
- [5] 漆玖玲,崔爱平,孙红,等.产前超声检查胎儿手足畸形最佳孕周的探讨[J].上海医学影像,2010,19(3):186-187,195.
- [6] 潘云祥,马小燕,黄苑铭,等.产前超声诊断孕11~13⁺6周胎儿肢体畸形的前瞻性研究[J].国际医药卫生导报,2017,23(14):2147-2155.
- [7] 王凤兰,王建华,张云亭,等.胎儿结构畸形产前超声诊断分析[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(6):497-502.
- [8] 赵庆红.胎儿骨骼系统发育异常的超声研究[D].湖北:武汉大学,2017.
- [9] 唐敏,宋建琼,刘梅川,等.产前超声筛查胎儿肢体末端结构性畸形漏诊及误诊分析[J].川北医学院学报,2017,32(6):897-899.
- [10] Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011,37(1):116-126.

[11] Pellegrino M, Visconti D, Catania VD, et al. Prenatal detection of megacystis: not always an adverse prognostic factor. Experience in 25 consecutive cases in a tertiary referral center, with complete neonatal outcome and follow-up[J]. J Pediatr Urol, 2017, 13(5): 486. e1–486. e10.

[12] 欧红萍, 邵永富, 张根, 等. 不同超声异常指标预测胎儿染色体异常的临床价值分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(12): 1452–1454.

[13] 张鑫悦. 孕早中期胎儿肢体短小病因分析及胎儿软骨发育不全无创检测[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.

[14] Viaris de le Segno B, Gruchy N, Bronfen C, et al. Prenatal diagnosis of clubfoot: chromosomal abnormalities associated with fetal defects and outcome in a tertiary center[J]. J Clin Ultrasound, 2016, 44(2): 100–105.

[15] David AL, Turnbull C, Scott R, et al. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(7): 629–632.

[16] 杨瑞琦, 刘宗谕, 胡静, 等. 胎儿桡骨缺失和染色体异常的相

关性分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(35): 2818–2820.

[17] 徐颖, 宋晓梅, 张锐利, 等. 胎儿肢体畸形的超声诊断与染色体异常的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(34): 6715–6718.

[18] Wiechec M, Knafel A, Nocun A, et al. How effective is ultrasound-based screening for trisomy 18 without the addition of biochemistry at the time of late first trimester? [J]. J Perinat Med, 2016, 44(2): 149–159.

[19] 魏卓君, 田瑞霞, 朱有志, 等. 连续顺序追踪超声法诊断早中孕期胎儿肢体异常及图像分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(8): 618–625.

[20] 何玉梅. 产前超声筛查胎儿肢体畸形情况分析[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(5): 454–456.

[收稿日期 2021–07–08][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

李欣泽, 刘国辉, 刘敏, 等. 胎儿肢体畸形产前超声诊断与染色体异常的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(12): 1229–1233.

大动脉炎单纯致冠状动脉严重病变一例

• 病例报告 •

刘智杰, 廖海玲, 陈冬冬

作者单位: 510630 广州, 暨南大学第一临床医学院(刘智杰, 廖海玲, 陈冬冬); 510630 广州, 暨南大学附属第一医院心血管内科(陈冬冬)

作者简介: 刘智杰(1995–), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 心血管病学。E-mail: liuzhijie578@163.com

通信作者: 陈冬冬(1982–), 男, 医学博士, 主治医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠心病的无创诊断及介入治疗。E-mail: 449244049@qq.com

[关键词] 大动脉炎; 冠状动脉; 胸痛

[中图分类号] R 543.1⁺1 [文章编号] 1674–3806(2021)12–1233–03

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2021.12.16

1 病例介绍

患者, 女, 25 岁, 因“运动后胸痛、胸闷 5 年, 加重 1 月”于 2021 年 3 月 12 日入住本院风湿科。患者 5 年前运动后出现胸痛、胸闷, 呈压榨性, 无向他处放射, 休息 2~3 min 后可缓解, 就诊于当地医院, 诊断为“大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)”, 予激素、免疫抑制剂、抗血小板等治疗后, 症状好转出院。出院后规律服用上述药物, 期间无再发胸痛。约入院前 2 年, 患者开始不规律服药, 后完全停药。入院前 1 个月, 患者上述症状加重, 诱因较前减轻, 发作频率较前增加, 性质、持续时间大致同前。既往无高血压、高血脂、糖尿病等, 无烟酒嗜好, 家族史无特

殊。入院体格检查: 体温 37.3℃, 脉搏 91 次/min, 右上肢血压 124/51 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 左上肢血压 120/57 mmHg, 体质量指数 21.5 kg/m²。神志清楚, 颈静脉未见充盈, 双肺呼吸音清, 未闻及啰音, 心界无扩大, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及余杂音, 肝脾肋下未触及, 双下肢不肿, 未闻及各血管杂音。入院诊断: TA。辅助检查: 红细胞沉降率 51 mm/h, 超敏 C 反应蛋白 6.39 mg/L(>3.00 mg/L 为高风险), 血清肌酐 39.8 μmol/L, 总胆固醇 3.64 mmol/L, 甘油三酯 1.18 mmol/L, 高密度脂蛋白 1.17 mmol/L, 低密度脂蛋白 1.82 mmol/L, 红细胞 3.59×10¹²/L, 血红蛋白 80.3 g/L, 红细胞平均体积(mean corpuscular