

360 例单胎畸形的临床分析

张婷婷¹, 孙丽洲^{1*}, 许豪勤²

(¹南京医科大学第一附属医院妇产科, 江苏 南京 210029; ²江苏省计划生育科技技术研究所, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 研究单胎畸形发生的种类及不同孕周超声检查对畸形检出率的影响。方法: 回顾性分析南京医科大学第一附属医院 2010 年 1 月—2015 年 10 月 22 563 例住院孕妇中 360 例单胎妊娠中发现胎儿畸形的临床资料, 从畸形种类、所属系统、筛查方式、首次畸形检出时间等方面进行研究。结果: ①胎儿畸形发生顺位是心脏畸形(74/22 563, 0.328%); 颜面部畸形(51/22 563, 0.226%); 多发畸形(51/22 563, 0.226%)。②单发畸形中前 3 位是唇腭裂(36/22 563, 0.160%); 多指趾/并指趾畸形(35/22 563, 0.155%); 21-三体综合征(27/22 563, 0.120%)。③不同孕周超声筛查检出率: 仅早孕期超声筛出胎儿畸形 28 例(28/360, 7.8%), 仅中孕期超声筛出胎儿畸形 149 例(149/360, 41.4%), 仅晚孕期超声筛出胎儿畸形 43 例(43/360, 11.9%)。④仅产后体格检查发现畸形儿 108 例(108/360, 30.0%), 前 3 位分别为多指趾/并指趾畸形(32/108, 29.6%), 颜面部畸形(24/108, 22.2%), 心脏畸形(16/108, 14.8%)。⑤孕期合并其他疾病时发生胎儿畸形的风险增加。结论: 增强早孕期超声检查有利于及早发现胎儿畸形, 并给予合适的临床干预; 加强晚孕期超声检查有利于减少胎儿畸形漏诊的发生并发现胎儿生长发育的异常; 产后新生儿生命体征评估和体格检查有利于及早发现畸形儿。

[关键词] 胎儿畸形; 超声检查; 产前; 不同孕周; 新生儿评估

[中图分类号] R714.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)03-0359-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170323

胎儿先天性畸形又称胎儿出生缺陷, 是指在外界环境和遗传因素共同作用下, 胚胎发育紊乱引起的形态、结构、功能、代谢、精神、行为等方面的异常^[1]。国外报道发病率约 15%, 国内报道发病率约 13.7%^[2]。我国严重出生缺陷患儿中 20%~30% 经早期诊断和治疗可以获得较好的生活质量, 30%~40% 在出生后死亡, 约 40% 将成为终身残疾^[3]。畸形儿的出生, 不仅给孕妇及其家庭造成心理创伤, 后期对于畸形儿的护理和治疗也需要投入大量的人力与物力。及早发现畸形胎儿, 提高产前诊断准确率, 早期给予宫内治疗或者治疗性引产, 尽可能避免严重畸形胎儿的出生, 对于家庭、社会有着重大意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2010 年 1 月—2015 年 10 月在南京医科大学第一附属医院产科诊治的 22 563 孕妇中, 收集单胎妊娠并于产前检查及分娩后新生儿评估中发现并诊断畸形儿的 360 例孕妇资料。根据卫生部妇幼科

中国出生缺陷监测中心 1995 年颁发的《中国出生缺陷监测工作手册》中的 23 种出生缺陷的定义、特征及诊断标准进行诊断。

单胎妊娠畸形分类: 心脏畸形 74 例; 颜面部畸形 51 例; 多发系统畸形 51 例; 染色体异常 50 例; 骨骼畸形 50 例; 泌尿系统畸形 23 例; 腹部及腹壁畸形 21 例; 颅脑畸形 20 例; 胸部及肺脏异常 6 例; 脊柱畸形 7 例; 非免疫性胎儿水肿 3 例; 颈部畸形 4 例。

1.2 方法

产前超声检查分期: 早期超声 ≤ 20 周; 20 周 < 中期超声 ≤ 27⁶ 周; 晚期超声 > 27⁶ 周。

引产依据: 产前检查诊断胎儿出生缺陷, 经遗传咨询及相关的知情同意后自愿选择治疗性引产, 并由其所在地县级及县级以上计划生育机构出具引产证明后行治疗性引产终止妊娠。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对临床资料进行比较, 计数资料采用卡方检验。其中 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

①孕妇年龄分布 17~45 周岁, 平均年龄为

[基金项目] 国家自然科学基金(81270710); 江苏省出生缺陷筛查及诊断实验室能力建设项目(BM2015020)

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: sunlizhou@njmu.edu.cn

(29.07±5.20)岁,其中年龄≤18岁3例,年龄≥35岁58例;②孕产史:孕次0~8次,平均孕次(2.16±1.43)次,产次0~3次,平均产次(0.92±0.75)次,既往不良妊娠史15例,流产≥3次46例;③孕周为12~42⁺²周,平均引产孕周为(31.02±7.10)周;④胎儿性别:男199例,女149例,性别不明12例;⑤孕早期状况:保胎史37例,感冒、发热史35例,吸毒1例,荨麻疹1例,服用药物(华法林、抗生素等)5例;⑥妊娠方式:自然妊娠347例,非自然妊娠13例(服用促排卵药物后妊娠3例,行胚胎移植术后妊娠10例);⑦确诊方法:胎儿染色体分析50例,超声201例,

MRI 10例,分娩后体格检查99例;⑧妊娠终止方式:治疗性终止妊娠198例,剖宫产94例,自然分娩68例。

2.2 畸形发生种类

360例单胎畸形中,按系统分类,第1顺位心脏畸形(74/22 563),发病率0.328%,第2顺位并分别为颜面部畸形及多发畸形(51/22 563),发病率0.226%。单发畸形发病率的前3位分别是:唇腭裂(36/22 563),发病率0.160%;多指趾/并指趾(35/22 563),发病率0.155%;21-三体综合征(27/22 563),发病率0.120%(表1)。

表 1 畸形所属系统及发病率

畸形类型	例数	发病率(%)	畸形类型	例数	发病率(%)
骨骼畸形	50	0.221	染色体异常	50	0.222
多指/趾、并指/趾	35	0.155	21-三体综合征	27	0.120
成骨发育异常	6	0.027	微小基因异常	8	0.035
四肢之一缺如	8	0.035	性染色体异常	6	0.027
单侧脚趾无骨质	1	0.004	18-三体综合征	5	0.022
泌尿系统畸形	23	0.102	13-三体综合征	2	0.009
尿道下裂	9	0.040	多条染色体异常	2	0.009
肾脏发育异常	7	0.031	颜面部	51	0.226
肾脏缺如	2	0.009	唇/腭裂	36	0.160
肾积水	2	0.009	面部多发畸形	3	0.013
膀胱缺如	1	0.004	口、鼻部畸胎瘤	1	0.004
肾脏异位	1	0.004	外耳畸形	11	0.049
尿路梗阻	1	0.004	多发系统畸形	51	0.226
腹部及腹壁畸形	21	0.093	心脏畸形	74	0.328
消化道闭锁	4	0.018	复杂型心脏畸形	13	0.058
肛锁	5	0.022	法洛四联症	11	0.049
巨结肠	1	0.004	大动脉转位	6	0.027
腹腔包块	2	0.009	动脉导管未闭	6	0.027
腹裂	3	0.013	主动脉畸形	6	0.027
脐膨出	6	0.027	房间隔缺损	6	0.027
胸部及肺异常	6	0.026	室间隔缺损	5	0.022
胸部畸形	1	0.004	房、室间隔缺损	3	0.013
膈疝	5	0.022	二尖瓣闭锁	2	0.009
脊柱畸形	7	0.031	右室双出口	2	0.009
脊柱裂	5	0.022	左心发育不良	2	0.009
骶尾部畸胎瘤	2	0.009	肥厚性心脏病	2	0.009
颅脑畸形	20	0.088	主动脉瓣畸形	2	0.009
无脑儿	4	0.018	心率异常	1	0.004
脑积水	5	0.022	肺动脉闭锁	1	0.004
脑室扩张	5	0.022	心室反位	1	0.004
脑膜膨出	2	0.009	完全心内膜垫缺损	1	0.004
小脑发育异常	3	0.013	永存动脉干	1	0.004
头皮缺损	1	0.004	心率异常	1	0.004
非免疫性胎儿水肿	3	0.013	肺动脉瓣闭锁	1	0.004
颈部畸形	4	0.018	腹主动脉发育异常	1	0.004
颈部水囊瘤	4	0.018	合计	360	1.600

2.3 畸形首次检出方式

仅早孕期超声筛查出胎儿畸形 7.80% (28/360), 占同期存活胎儿 1.2‰ (28/22 546, 同期排除双胎畸形和死胎的发生), 其中染色体异常 3 例, 余 25 例为结构畸形 (表 2)。仅中孕期超声筛出胎儿畸形 41.40% (149/360), 占同期存活胎儿 6.6‰ (149/22 468, 同期排除双胎畸形和死胎的发生), 其中 4 例染色体异常, 余为结构畸形 (表 2)。仅晚孕期超声筛查胎儿畸形 11.90% (43/360), 占同期存活胎儿 1.9‰ (43/22 389, 同期排出双胎畸形和死胎的发生), 其中 2 例证实为胎儿染色体异常, 其他结构畸形 (表 2)。仅分娩后发现畸形儿 30.0% (108/360), 其中尸检染色体异常 9 例, 余为体格检查发现的畸形 99 例 (表 2)。

表 2 超声首次发现畸形的时段及例数 (n)

畸形类型	超声时间				合计
	早期	中期	晚期	产后	
骨骼畸形	0	12	4	34	50
胸部及肺脏畸形	1	2	2	1	6
泌尿系统畸形	1	10	2	10	23
颅脑畸形	6	8	5	1	20
脊柱畸形	0	7	0	0	7
非免疫性水肿	1	0	2	0	3
颈部水囊瘤	4	0	0	0	4
心脏畸形	3	43	12	16	74
颜面部畸形	0	26	1	24	51
腹部及腹壁畸形	4	7	4	6	21
多发畸形	5	30	9	7	51
染色体异常	3	4	2	9	18
合计	28	149	43	108	328

所有染色体异常的 50 例中, 通过早期超声发现异常 3 例 (均经染色体检查证实), 唐筛高风险 (13/360, 3.60%) (其中 2 例行无创产前基因筛查仍提示高风险, 11 例经羊水染色体检查证实), 羊水穿刺染色体检查 (19/360, 5.30%), 系统超声发现胎儿畸形 4 例 (2 例经羊水穿刺染色体检查证实, 1 例孕期胎死宫内, 1 例新生儿染色体检查), 晚期超声 2 例 (1 例产后尸检证实, 1 例羊水染色体检查证实), 分娩后发现畸形儿 9 例 (8 例孕期不规范产检, 1 例孕期唐筛、系统超声检查无异常)。涉及结构畸形包括: 脐膨出、多趾畸形、生殖器畸形、多囊肾、脑膨出、室间隔缺损、房间隔缺损、唇腭裂、眼球缺失、心脏发育异常等。

通过对不同组别畸形在产前超声及分娩后体格检查检出率的对比, 其中在骨骼畸形、颅脑畸形、

心脏畸形、颜面部畸形、多发畸形方面两组数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 产前超声和分娩后畸形检出率对比 (n)

系统畸形	超声检出	产后检出	P 值
骨骼畸形	16	34	<0.001
胸部及肺脏畸形	5	1	0.379
泌尿系统畸形	13	10	0.288
颅脑畸形	19	1	0.005
心脏畸形	58	16	0.013
颜面部畸形	27	24	0.024
腹部及腹壁畸形	15	6	0.623
多发畸形	44	7	0.001

2.4 妊娠合并其他疾病

妊娠期合并其他疾病的前 6 位: 羊水过多、甲状腺功能减退、羊水过少、胎膜早破、妊娠期高血压疾病、胎盘位置异常。其中同时合并两种或两种以上疾病 (67/360, 18.6%, 表 4)。

表 4 妊娠期合并症

疾病种类	例数	比例 (%)
羊水过多	39	10.8
甲状腺功能减退 ^a	33	9.2
羊水过少	30	8.3
胎膜早破	21	5.8
妊娠期高血压疾病	16	4.4
胎盘位置异常	15	4.2
糖尿病 ^b	14	3.9
乙肝病毒感染	7	1.9
胎儿生长受限	6	1.7
梅毒	3	0.8
甲亢	2	0.6
合计	186	51.6

a: 包括妊娠期甲状腺功能减退和低 FT4 血症; b: 包括妊娠期糖尿病和孕前糖尿病。

3 讨论

临床中最常用于胎儿畸形检查的影像方法包括: 超声检查和 MRI。其中超声检查因其实用性、性价比高、应用方便安全等特性, 且可以结合彩色多普勒、三维、四维成像等技术使胎儿畸形的检出率得到极大提高。在产前超声检查中有 3 个重要时间段: ①孕 11~13⁺⁶ 周, I 级早孕期超声检查主要用于测量胎儿颈项透明层厚度, 同时结合孕妇年龄和实验室检查, 评估染色体异常的风险。②孕 20~24 周, II 级孕中期超声检查主要对卫生部规定的六大类严重结构畸形进行筛查, 包括无脑儿、严重脑膨出、

严重开放性脊柱裂、严重胸腹壁缺损内脏外翻、单腔心、致死性软骨发育不良；Ⅲ级系统超声检查主要对胎儿主要解剖结构进行系统观察以及对卫生部规定的 6 大类严重结构畸形、其他严重结构畸形进行系统筛查。③孕 28~34 周，主要用于晚发畸形的筛查，如脑积水、小头畸形、颅内占位性病变^[4]。

3.1 单胎畸形发生的种类

本研究中胎儿畸形发生第 1 顺位是循环系统畸形(74/22 563)，发病率 0.328%，与全国出生缺陷中以先天性心脏病最高一致。并且在生命早期，合并心血管系统畸形的儿童发生肿瘤的风险也增加^[5]，对心血管系统的检查尤其重要。本研究畸形检出率中并列第 2 顺位的是颜面部畸形及多发畸形，由于本院面向全省患者，且影响力辐射临近省份，收治的疑难病例偏多，相较于全国畸形发生顺位略有差异。

3.2 不同时期畸形检出率

本研究显示孕早期可发现的严重胎儿结构畸形是腹裂、脐膨出、膈疝、胎儿水肿、无脑儿、脑积水、脊柱裂、单心室、二尖瓣闭锁、肺动脉瓣闭锁、内脏外翻、下腔静脉离断、致死性侏儒等。其中大部分属于致死性畸形，在卫生部规定的 6 大类严重结构畸形中，属于治疗性终止妊娠范畴。提示超声在孕早期即可以发现胎儿畸形，有利于及早给予临床干预。同时，本研究在孕早期超声发现的胎儿畸形中，有 3 例经胎儿染色体检查证实染色体异常，提示超声在孕早期可以发现染色体异常引起的胎儿结构畸形，有利于在合适的孕周行相关染色体检查，减少漏诊。同时，早期超声检查在确定多胎妊娠的绒毛膜性和羊膜性方面有很好的诊断价值。

孕中期，胎儿各个器官发育趋于完善，胎儿大小及羊水量适中，超声的图像较为清晰，是观察胎儿形态结构，筛查胎儿畸形的最佳时间。本研究表明：41.4%的畸形儿均在此段时间发现，且涉及的畸形范畴覆盖全身各大系统。我国产前超声检查指南建议在 20~24 周进行系统超声筛查。对于常规在我院建卡的孕妇，基本满足在合适的孕周(20~24 周)行胎儿系统超声检查(Ⅲ级)，但由于本院面向整个江苏省，对于下级转诊的患者，由于首次就诊孕周不定，均建议行胎儿系统超声检查，如超过此孕周，也尽量行常规产科超声检查(Ⅱ级)，最大限度筛查胎儿畸形。实际临床工作中，各个医院均非常重视孕中期的胎儿系统超声检查，减少胎儿畸形漏诊的发生。

孕晚期大部分的超声检查集中于一般产科超

声检查(I级)，主要针对胎儿生长情况的监测。本研究发现的胎儿畸形 41 例(13.9%)，其中 12 例均为心脏畸形(12/41, 29.3%)，其中 6 例孕期未正规产检，因妊娠期合并症来我院复查，行超声检查发现胎儿心脏发育异常，提示应加强孕期正规产检。另外除 1 例胎儿心率异常，剩余 5 例为胎儿室间隔缺损，由于孕早期的胎儿超声心动图较难评价室间隔缺损，随着孕周的增加，胎儿心脏负荷增加，室壁的增厚及瓣膜处血流回声的异常逐渐显现，才能发现这些迟发的心脏结构畸形，所以应加强孕晚期对迟发性胎儿畸形的超声筛查，尤其是胎儿心脏发育的随诊。

本研究显示，产后发现胎儿畸形 102 例。34 例见于骨骼畸形，其中除 1 例新生儿右前臂畸形，1 例新生儿脚趾无骨质畸形外，余均为多指/趾、并指/趾畸形。并且产前超声检出和产后检出数据对比显示两组骨骼畸形数据存在显著差异(表 3)。产后体格检查中畸形儿检出率明显高于产前超声检出率，主要是由于胎儿孕中期系统超声筛查不包括对指、趾畸形的观察。提示产后立即对新生儿进行全面的体格检查十分必要。其次 24 例为颜面部畸形，其中唇腭裂最常见。临床常规筛查胎儿唇腭裂的最佳时间是 18~24 周^[6]，但本研究仍在产后发现一部分唇腭裂，主要是由于面部周围骨性结构阴影的影响，导致超声诊断胎儿唇腭裂畸形，尤其是腭裂及其分型时仍然存在一定的局限性。而与超声相比，MRI 较少受到母亲体位、羊水过少、胎儿位置不利的影响，且软组织分辨率高^[7]。必要时应对高危孕妇行 MRI 检查。16 例为心脏畸形，其中主要为房(室)间隔缺损、动脉导管未闭及卵圆孔未闭，多为联合发生，其中合并肺动脉高压 2 例。畸形儿均为产后监测新生儿指脉氧下降，行新生儿心脏超声检查时发现。所以对于产后新生儿的整体评估及体格检查尤其重要，可以及时发现新生儿心血管疾病，排除疾病隐患。

本研究中检出的 21-三体综合症的孕妇平均年龄 32.9 岁，远远高于本研究中所有发生胎儿畸形的孕妇平均年龄。有研究表明高龄与染色体异常密切相关，所以对于年龄≥35 岁，推荐行羊水穿刺胎儿染色体检查。本研究中孕早中期 B 超发现胎儿结构异常，其中 1 例早期唐筛结果低风险，但经证实染色体异常，提示孕期超声检查有利于减少胎儿染色体异常的漏诊。

3.3 妊娠期合并症

本研究中单胎妊娠发生胎儿畸形中合并羊水

量异常 69 例(19.2%),远远高于其他并发症,并且有研究表明,羊水过多易发生于神经管畸形和消化道闭锁,羊水过少易发生于泌尿系畸形。所以在孕期检查中同样需要注意羊水量的变化,对于羊水量持续异常的孕妇,应警惕胎儿畸形的发生。

从本次回顾性研究发现,孕早期即可筛查出严重的胎儿畸形,且可以配合筛查染色体异常的畸形儿。大部分畸形于孕中期的系统超声检查发现,超声医师对此孕期胎儿扫查时间较长,并且各切面观察也较为仔细。但由于胎儿形态结构异常是一个动态发展过程,有些结构异常未发展到一定程度、或有些异常在孕中期的表现可能不为超声所显示^[8]。由于心脏畸形在各个筛查时期均存在,应增加对心脏畸形,尤其是孕晚期对室间隔等微小畸形的筛查,此外产后对新生儿的体格检查和整体生命评估也非常重要。

[参考文献]

[1] 沈 铿,马 丁. 妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015: 56

- [2] 沈 铿,马 丁. 妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015: 178-180
- [3] 李丽莎,朱 军,黄海明,等. 重视相关影响因素做好出生缺陷一级预防[J]. 中国计划生育和妇产科,2011,3(1): 66-69
- [4] 黄 湛,白宇翔,漆洪波. 美国胎儿影像指南(2014)解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(7):587-591
- [5] Sun Y, Overvad K, Olsen J. Cancer risks in children with congenital malformations in the nervous and circulatory system-A population based cohort study [J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38(4): 393-400
- [6] 陈秀兰,李胜利. 胎儿唇腭裂产前超声筛查与诊断新进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2013(4):263-266
- [7] Mailáth-Pokorny M, Worda C, Krampfl-Bettelheim E, et al. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 36(4):445-451
- [8] 卫 炜,王 红,王建华,等. 产前超声对孕晚期胎儿畸形补漏筛查的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(2):85-87

[收稿日期] 2016-08-30

本刊来稿题名和作者署名的注意事项

1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字,必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学式或化学式。

2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名,这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序,写法为:姓前名后,姓全部大写,名的首字母大写,其余字母小写,如 Zhou Ping, Shi Honglei;
- (4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位,如“南京医科大学第一附属医院心内科”,“南京医科大学公共卫生学院流行病学与统计学系”)、所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“*”,并在论文首页下补充基金名称、编号,以及课题负责人的 E-mail。