

产前超声检测胎儿静脉导管频谱与胎儿预后的关系

王紫薇 罗 红

摘 要 **目的** 探讨产前胎儿静脉导管血流频谱波形与胎儿预后的关系。**方法** 选取2015年1月~2016年6月在笔者医院进行常规产检的孕11~13⁺⁶周孕妇1056例作为研究对象,采用彩色多普勒超声诊断仪对胎儿行静脉导管血流频谱检查,并对所有孕妇进行随访,分析静脉导管血流频谱与胎儿预后的关系。**结果** 1056例胎儿中87例静脉导管频谱出现a波反流或消失,静脉导管频谱异常组胎儿先天性心脏畸形、染色体异常、其他畸形的发生率分别为20.69%、8.05%、33.33%,明显高于频谱正常组0.31%、0.52%、0.93%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。先天性疾病组胎儿静脉导管血流频谱的心房收缩期流速 V_a 明显低于正常组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组胎儿静脉导管血流频谱的心室收缩期流速 V_s 、心室舒张期流速 V_d 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。静脉导管频谱测定对先天性疾病的诊断敏感度和特异性分别为63.04% (29/46)、94.25% (952/1010),其中对心脏畸形的诊断敏感度最高(85.71%, 18/21),染色体异常的诊断敏感度次之(58.33%, 7/12),其他系统畸形的诊断敏感度最低(30.77%, 4/13)。**结论** 孕早期静脉导管血流频谱异常与胎儿先天性疾病尤其是心脏畸形的关系密切,可作为早期筛查的判断标准之一。

关键词 静脉导管 血流频谱 产前 多普勒超声 先天性疾病

中图分类号 R714.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.020

Relationship of Fetal Ductus Venosus Spectrum Examined by Prenatal Ultrasonographic and Fetal Prognosis. Wang Ziwei, Luo Hong. West China Clinical Medical College of Sichuan University, Sichuan 610041, China

Abstract **Objective** To explore the relationship of fetal ductus venosus spectrum examined by prenatal ultrasonographic and fetal prognosis. **Methods** Totally 1056 pregnant women in 11 – 13⁺⁶ weeks gestation undergoing routine inspection in our hospital from January 2015 to June 2016 were selected as the study objects, and the fetuses were undergoing blood flow spectrum examination of venous catheter by using Color Doppler ultrasonic diagnostic apparatus. All the pregnant women were followed up, and the relationship was analyzed between blood flow spectrum of venous catheter and fetal prognosis. **Results** Of 1056 fetuses, there were 87 cases with a wave flows back or disappeared in venous catheter spectrum. The incidence of fetal congenital heart malformations, chromosomal abnormalities and other malformations in the venous catheter frequency abnormality group was 20.69%, 8.05%, and 33.33% respectively, significantly higher than that of 0.31%, 0.52%, 0.93% in the normal spectrum group, with significant difference ($P < 0.05$). Atrial systolic flow velocity of fetal venous catheter blood flow spectrum V_a in the congenital disease group was significantly lower than that in the normal group, with statistically significant difference in the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in ventricular systolic flow velocity V_s , ventricular diastolic flow velocity V_d of Venous flow spectrum of fetuses between the two group ($P > 0.05$). The sensitivity and specificity of diagnosis were 63.04% (29/46) and 94.25% (952/1010) respectively, in determination of congenital diseases by using venous catheter frequency, and among them, the sensitivity for cardiac malformations was the highest (85.71%, 18/21), and that for chromosomal abnormalities was the second (58.33%, 7/12), and that for other systemic malformations was lowest (30.77%, 4/13). **Conclusion** Abnormal blood flow spectrum of venous catheter in early pregnancy is closely related to fetal congenital diseases, especially heart malformations. It can be used as the criteria for early screening.

Key words Ductus venosus; Blood flow spectrum; Prenatal; Doppler ultrasound; Congenital diseases

基金项目:成都市科学技术局第八批科技项目(2014 – HM01 – 00015 – SF)

作者单位:610041 成都,四川大学华西临床医学院(王紫薇);四川大学华西第二医院超声科(罗红)

通讯作者:罗红,教授,主任医师,电子信箱:luohongcd1969@163.com

静脉导管是位于胎儿脐静脉窦和下腔静脉间的纤细血管,属于胎儿时期3个动静脉交通支中的一支,在胎儿颅内、心脏等重要脏器的血供、氧供中发挥重要作用^[1]。研究表明静脉导管血流频谱变化能够准确反映胎儿心脏血流循环情况及宫内情况,与胎儿心脏结构异常及先天性疾病具有密切关系^[2]。以往

对静脉导管频谱的测定多在中晚期,此时终止妊娠对孕妇所造成的创伤较大,而心脏血流动力学变化往往在结构异常前就出现,且可通过超声检测出来^[3]。基于此,本研究拟通过选择孕早期在笔者医院进行产检的孕妇作为研究对象,探讨早期静脉导管频谱与胎儿预后的关系,为临床诊断提供参考依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2015 年 1 月~2016 年 6 月在笔者医院进行常规产检的孕 11~13⁺₆周孕妇 1056 例作为研究对象,年龄 20~32 岁,平均年龄 25.23±3.27 岁,纳入标准:①所有孕妇均为单胎妊娠;②均行胎儿静脉导管血流频谱检测;③孕妇均对本研究知情检查前均签署知情同意书;④所有孕妇均进行随访追踪,知晓妊娠结局及新生儿状况。排除标准:①患有妊娠合并症;②有高血压、糖尿病等慢性病史;③心脏病患者。

2. 检测方法:采用 GE 公司生产的 E8 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为(3~5)MHz,孕妇取仰卧位,在胎儿处于静止状态时,探头沿胎儿右腹部正中矢切面静脉导管入口,向头部方向追踪,出现明显血流信号即为静脉导管,取样框 2mm 置于静脉导管起始位置,调整声束时期与血流信号尽量保持平行,采用脉冲多普勒频谱分析仪对波形进行分析,获取 5 个及以上的连续心动周期,正常情况下全心动周期为正向血流,表现为两峰一谷,第 1 个峰为心室收缩峰 S 峰,第 2 个峰为心室舒张峰 D 峰,谷为心房收缩波峰为 a 波,记录 S、D、a 波峰值流速大小 V_s 、 V_D 、 V_a ,若

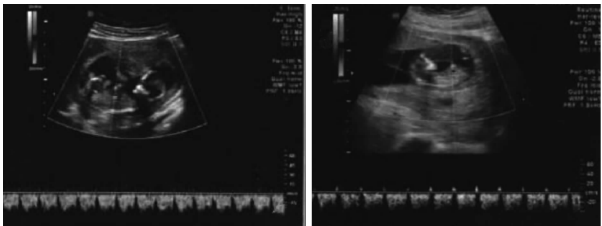
观察到连续 3 个心动周期 a 波消失或反向时则为异常。

3. 随访:静脉导管频谱出现异常的孕妇,随访至孕 18~22 周进行超声心动图检查,孕 22~24 周再次通过胎儿产前超声检查、介入性产前诊断等方法进行确证,其他孕妇在孕 20~24 周时进行胎儿超声检查,产前诊断为先天畸形的胎儿根据父母意愿选择终止妊娠后进行实体解剖,或继续妊娠,产后 3 天对新生儿进行超声复查。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 静脉导管血流频谱正常组与异常组胎儿预后情况比较:1056 例孕妇中 87 例出现静脉导管血流频谱异常(图 1),异常发生率为 8.24%,其中静脉导管血流频谱异常组胎儿先天性疾病的总发生率明显高于频谱正常组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。



正常胎儿a波正向流动 异常胎儿a波反流

图 1 胎儿静脉导管血流频谱图

表 1 静脉导管血流频谱正常组与异常组胎儿预后情况比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	先天性心脏畸形	染色体异常	其他系统畸形	合计
频谱正常组	969	3(0.31)	5(0.52)	9(0.93)	17(1.75)
频谱异常组	87	18(20.69)	7(8.05)	4(4.60)	29(33.33)
χ^2		159.826	33.868	6.078	183.579
<i>P</i>		0.000	0.000	0.014	0.000

2. 先天性疾病胎儿与正常胎儿静脉导管血流频谱参数比较:两组胎儿静脉导管血流的 V_s 、 V_D 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);先天性疾病组胎儿的 V_a 较正常组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

3. 静脉导管血流频谱检查对胎儿先天疾病的诊断效能:孕早期胎儿静脉导管血流频谱检查对先天性疾病的检出敏感度为 63.04%(29/46),特异性为 94.25%(952/1010);检出先天心脏畸形患者 18 例,

表 2 先天疾病胎儿与正常胎儿静脉导管血流频谱参数比较($\bar{x} \pm s$,cm/s)

组别	<i>n</i>	V_s	V_D	V_a
正常组	1010	32.23±5.42	28.13±4.53	13.17±3.21
先天性疾病组	46	30.86±4.27	26.85±3.75	11.46±2.08
<i>t</i>		1.690	1.887	3.578
<i>P</i>		0.091	0.059	0.000

其中心内膜垫缺损 7 例、单心房 2 例、室间隔缺损 3 例、左心发育不良 3 例、大动脉转位 3 例,检出敏感度

为 85.71% (18/21); 检出染色体异常 7 例, 其中 18 - 三体 3 例、21 - 三体 3 例、13 - 三体 1 例, 检出敏感度为 58.33% (7/12); 检出其他系统畸形 4 例, 其中中枢系统畸形 2 例、颜面部畸形 1 例、泌尿系统畸形 2 例, 检出敏感度为 0.77% (4/13)。见表 3。

表 3 静脉导管血流频谱检查与确诊结果比较(n)

检测方法		金标准		合计
		阳性	阴性	
血流频谱检测	阳性	29	58	87
	阴性	17	952	969
合计		46	1010	1056

讨 论

先天性疾病对胎儿生命健康造成严重危害, 部分可在子宫内得到纠正或出生后进行治疗即可治愈, 但有部分疾病如心脏畸形、染色体异常等无法治愈须尽早终止妊娠, 以减轻对孕妇及胎儿的伤害^[4]。因此, 寻找能够在早孕期即能对该类疾病做出准确诊断的方法显得尤为必要。传统产前诊断胎儿先天疾病的方法主要有羊膜穿刺、脐带穿刺等, 但该类方法除检测耗时长、费用高外, 亦具有创性, 对母婴安全造成较大隐患。超声显像技术能够观察到胎儿心脏结构, 自应用以来在临床产前诊断中得到广泛认可, 但其孕早期受胎儿体位及发育不完全等因素的影响, 观察较为困难, 最佳观察阶段处于孕中期^[5]。近年来有研究资料表明, 胎儿出现心脏结构异常会引起静脉导管的血流动力学的改变, 且血流变化在结构异常完全发育形成前即可通过超声检测表现出来^[6]。因此本研究重点探讨了孕早期胎儿静脉导管血流频谱变化与胎儿预后的关系, 以期对早期疾病筛查提供新的思路。

静脉导管是胎儿时期所特有的静脉通路, 起始于脐静脉, 能够将脐静脉的高氧血输送至下腔静脉, 并经右心房及卵圆孔输送至左心房, 保证胎儿心脏及大脑高氧血供应, 是胎儿血液循环中的重要调节器。静脉导管的血流频谱变化主要受心室舒张、收缩及心房收缩的影响, 正常胎儿的多普勒频谱呈现特殊的两峰一谷(S、D、a)三相波形, 在全心动周期均为向心性正向运动, 且 S、D、a 均随着孕周增加逐渐升高^[7]。正常生理状态下, 静脉导管的压力高于右心房, a 波保持向心正向运动, 但有研究指出孕早期尤其是 12 周以前的部分胎儿可能心脏尚未发育成熟, 会出现 a 波生理性反向, 但其持续时间通常较短, 为避免测量时假阳性的出现, 本研究采用连续多次测量, 且持续时

间不低于 5min^[8]。但当胎儿心脏结构变化或受到其他病理改变如心律失常、贫血等累及时会对血流动力学造成一定影响, 右心负荷增加, 心房压升高, 直接导致静脉导管的血流阻力增加、流速下降, a 波反流或消失等现象^[9]。本研究结果显示, 1056 例孕妇中 87 例出现静脉导管频谱异常, 且后期经追踪随访, 结果显示频谱异常组患者先天疾病的发生率为 33.33%, 明显高于血流频谱正常组患者。

先天性心脏畸形是临床最常见的出生去缺陷, 以往胎儿先天心脏畸形的临床诊断一般在孕中期 18 ~ 24 周进行, 研究认为此时胎儿已经成形, 能够更清晰全面的观察胎儿发育情况, 而在早期受胎儿体位及孕妇等多种因素影响较难观察到胎儿心脏结构, 但孕中期甚至晚期终止妊娠会对孕妇身心均造成巨大影响, 因此寻求一种能够在早期对心脏异常进行筛查的方法成为临床尚待解决的重要问题。Chelemen 等^[10]近期通过大样本调查研究显示, 28.2% 的心脏异常胎儿在孕早期即会出现 a 波缺失或反流; 刘洁等^[11]研究显示早期静脉导管血流频谱单独检测先天性心脏畸形的敏感度为 88.50%, 特异性为 95.60%, 阳性预测值为 15.60%。

本研究对 1056 例孕早期行静脉导管频谱检测的孕妇进行随访, 结果显示 21 例心脏先天畸形胎儿中 18 例在早期产检时静脉导管血流频谱即表现为 a 波消失或反向流动, 在胎儿心脏畸形中的检出敏感度为 85.71%, 与上述研究观点一致。说明在孕早期胎儿心脏发育期间, 发育异常即可引起心室舒张功能、心房收缩功能改变, 心房收缩增强, 血流反流至静脉, 导致 a 波出现反流。另有研究指出复杂型先天畸形组胎儿的 S 波低于简单型先天畸形组^[12]。本研究虽未对胎儿心脏畸形进行后期分组分析, 但观察到心脏畸形组 S 波低于正常组, 与上述观点一致, 但其变化较 a 波小, 在临床诊断中不适宜作为独立预测指标。但本研究显示 3 例心脏畸形胎儿在孕早期并未发现导管静脉频谱异常, 可能由于心脏结构微小畸形胎儿, 尚未对静脉导管内的血流动力学造成影响, a 波改变不明显, 较难检出。相反, 本研究静脉导管异常检出的先天性心脏病胎儿, 其心脏畸形已经较为明显, 右心房与静脉导管见的压力差发生改变, 导致血流频谱发生变化, 说明静脉导管异常的出现依赖于心脏畸形变化所诱导的血流动力学变化。艾先梅等^[13]研究同样表明, 血流频谱异常对先天性心脏病的敏感度为 57.14%、特异性为 96.74%, 且与胎儿颈项透明层

(NT)检查联合后,能进一步提高其检测敏感度和特异性。本研究结果表明孕早期胎儿导管静脉异常对先天性心脏异常具有较高预测价值,但单纯以孕早期以a波预测先天性心脏畸形仍存在一定漏诊率,临床应与NT检查结合,进一步提高筛查准确率。

近年来,不断有研究证实染色体异常与先天性心脏病具有密切相关性,孕早期对胎儿静脉导管血流进行多普勒超声分析亦有助于胎儿染色体异常的筛查。染色体异常胎儿多会伴有心肌发育迟缓,心脏不同程度发育异常,心脏结构和功能的异常会对胎儿早期静脉导管血流信号造成一定影响,导致a波反流^[14]。安刚等^[15]研究显示,静脉导管波形异常在18-三体、21-三体及性染色体异常中的出现概率分别50%、66.67%和50%。许静等^[16]研究发现,21-三体综合征胎儿中a波异常的发生率为51.11%,而染色体正常胎儿中a波异常的发生率仅为8.8%,明显低于染色体异常组。本研究同样显示1056例胎儿中13例染色体异常,其中有7例在孕早期导管静脉血流频谱表现出异常,同上述研究观点类似,提示染色体异常胎儿在孕早期出现导管静脉a波异常的概率较高,可作为产前介入性诊断的辅助参考指标。本次检出的染色体异常主要为21-三体、18-三体和13-三体,其中5例染色体异常均合并有心脏畸形,2例有明显室间隔缺损,其可能原因是染色体异常患儿的心肌发育较慢,心室顺应性差,导致静脉导管内的血流阻力变化,出现a波倒置。但目前有关静脉导管频谱的测量方法尚无统一标准,易受下腔静脉和肝静脉内房室收缩时反向血流的干扰,临床应加以重视,并结合其他诊断指标进行综合诊断,最大限度提高检测准确性,减轻对母婴的伤害^[17]。

综上所述,静脉导管频谱测定具有安全性高、结果可重复性强的特点,在孕早期对胎儿静脉导管血流进行彩色多普勒超声检查可用于某些胎儿先天性心脏畸形、染色体异常及其他器官畸形的产前辅助诊断,为临床早期治疗及终止妊娠提供有价值的信息。

参考文献

- 1 吴堂珍,梁荣华,张春风. 孕11~13^{6w}超声测量胎儿静脉导管血流的临床意义[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(19):4456-4457
- 2 İlhan G, İyibozkurt AC, Kalelioglu Hİ, *et al.* Effects of fetal cardiac anomalies on ductus venosus and aortic isthmus doppler profiles[J].

- Arch Gynecol Obstetr, 2016, 293(2):345-350
- 3 伍文霞,温莎洛,熊德庆,等. 中晚孕正常胎儿静脉导管多普勒血流参数正常值参考范围研究[J]. 四川医学, 2016, 37(5):545-547
- 4 刘志辉,李明星. 胎儿先天性心脏病的超声诊断现状与展望[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(10):1466-1468
- 5 Chiu WH, Lee SM, Tung TH, *et al.* Length to width ratio of the ductus venosus in simple screening for fetal congenital heart diseases in the second trimester[J]. Medicine, 2016, 95(39):e4928
- 6 刘艳,赵玲变,杨培枝,等. 早孕期胎儿静脉导管频谱异常在胎儿心脏畸形筛查中的价值[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(10):1440-1441
- 7 杨艳东,张永良. 孕11~14周胎儿超声软指标在胎儿心脏结构评估中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(3):188-192
- 8 Burger NB, Matias A, Kok E, *et al.* Absence of an anatomical origin for altered ductus venosus flow velocity waveforms in first-trimester human fetuses with increased nuchal translucency[J]. Prenatal Diagnosis, 2016, 36(6):537-544
- 9 陆光荣,樊敏. 彩色多普勒频谱筛查11~14周胎儿静脉导管血流动力学的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7):146-147
- 10 Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, *et al.* Contribution of ductus venosus doppler in first-trimester screening for major cardiac defects[J]. Fetal Diagnosis Ther, 2011, 29(2):127-134
- 11 刘洁,柴义青,张坦. 早孕期胎儿颈部透明层厚度及静脉导管波形与先天性心脏畸形的关系[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(12):897-898
- 12 刘冬梅,杨敏,顾晓宁,等. 静脉导管频谱在筛查胎儿先天性心脏畸形中的价值[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2016, 50(4):342-345
- 13 艾先梅,陈晓园,邓享雄,等. 静脉导管多普勒血流检测诊断胎儿先天性心脏病的价值[J]. 海南医学, 2015, 26(13):1929-1931
- 14 Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015, 45(1):42-47
- 15 安刚,陈倩,赫英东,等. 胎儿静脉导管血流频谱与染色体异常及心血管畸形的关系[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(6):896-898
- 16 许静,张兰,马润枚. 胎儿静脉导管血流指标在早孕期唐氏筛查的临床价值[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(6):131-133
- 17 Wiehac M, Nocun A, Matyszkiewicz A, *et al.* First trimester severe ductus venosus flow abnormalities in isolation or combination with other markers of aneuploidy and fetal anomalies[J]. J Perina Med, 2016, 44(2):201-209

(收稿日期:2017-09-21)

(修回日期:2017-10-25)