

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.026>

超声评估复杂型先天性心脏病胎儿脑发育

李强, 王园园, 刘益宁, 孔亚荣, 刘克

(保定市第一中心医院超声科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的: 采用二维和频谱多普勒超声测量先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)胎儿脑沟的深度及脑血流参数, 以评估CHD胎儿脑发育情况。方法: 选取2016年6月至2018年6月于保定市第一中心医院行产前超声检查, 发现复杂型CHD胎儿34例。同时选取同孕周超声检查正常胎儿34例为对照组。分别测量正常组和CHD组胎儿大脑中动脉搏动指数(middle cerebral artery pulsatility index, MCAPI)、脐动脉搏动指数(umbilical artery pulsatility index, UAPI)、脑-胎盘比(cerebroplacental ratio, CPR)、顶枕沟深度、外侧裂深度、距状沟深度, 比较两组间各参数的差异。采用新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)量表评估新生儿脑损伤情况, 比较两组间NBNA评分差异, 分析二维及频谱超声各参数测值与NBNA评分的相关性。结果: CHD组胎儿MCAPI, UAPI, CPR, 顶枕沟深度, 外侧裂深度, 距状沟深度与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 正常组与16例CHD组新生儿NBNA评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 二维及频谱超声各参数测值与NBNA有一定的相关性($P < 0.05$)。结论: 超声不仅能对CHD胎儿心内结构畸形做出明确诊断, 还能通过脑沟回及脑血流参数的测量来评估胎脑发育情况, 为CHD胎儿转归提供临床依据。

[关键词] 先天性心脏病; 胎儿; 频谱多普勒; 超声; 脑沟回

Ultrasound evaluating the brain development of fetuses with complex congenital heart disease

LI Qiang, WANG Yuanyuan, LIU Yining, KONG Yarong, LIU Ke

(Department of Ultrasound, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding Hebei 071000, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the development of fetal brain in complex congenital heart disease (CHD) by two-dimensional and spectral doppler ultrasound measuring the depth of cerebral sulcus and cerebral blood flow parameters in fetuses with CHD. **Methods:** A total of 34 cases of abnormal fetuses who underwent ultrasound examination in Baoding No. 1 Central Hospital from June 2016 to June 2018 were selected. Thirty-four normal fetuses with the same gestational age were selected as the normal group. The fetal middle cerebral artery pulsatility index (MCAPI), umbilical artery pulsatility index (UAPI), cerebroplacental ratio (CPR), depth of parietooccipital

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-14

通信作者 (Corresponding author): 王园园, Email: 11502317@qq.com

基金项目 (Foundation item): 保定市科学技术计划项目 (2041ZF086)。This work was supported by Baoding Science and Technology Planned Project, China (2041ZF086).

sulcus, depth of sylvian fissure, depth of calcarine sulcus of the two groups were measured, and the differences of each parameter among the two groups were compared. The neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) score was used to evaluate neonatal brain injury, the differences of NBNA score between two groups were compared, the correlation between each parameter and NBNA score were analyzed. **Results:** There were significantly statistical differences in MCAPI, UAPI, CPR, depth of parietooccipital sulcus, depth of sylvian fissure and depth of calcarine sulcus between CHD group and normal group; The difference of NBNA score between two groups were statistically significant, there was a certain correlation between each parameter and NBNA ($P<0.05$). **Conclusion:** Ultrasound can not only make a definite diagnosis of intracardiac malformation of CHD fetus, but also evaluate fetal brain development by measuring cerebral sulcus and cerebral blood flow parameters, thus providing a clinical basis for the prognosis of CHD fetus.

Keywords congenital heart disease; fetus; spectral Doppler; ultrasound; sulci and gyrus

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是临床上常见的胎儿期先天性疾患,分为简单型和复杂型。随着围产医学和小儿心脏外科手术技术的不断提高,为CHD胎儿出生后得到根治性治疗提供可能,且患儿的病死率明显降低。简单型CHD一般预后良好,但是复杂型CHD易合并多种神经系统异常,严重影响患儿生存质量,并且易发生多种围产期不良妊娠结局。文献[1-2]报道复杂型CHD患儿在胎儿期即存在脑发育异常,可能与CHD所致血流路径或血流量的变化影响颅脑血液灌注有关。因此,对CHD胎儿宫内脑皮质发育及脑血流动力学的研究至关重要。本研究旨在探讨复杂型CHD胎儿脑血流参数变化及脑沟的发育情况,为临床提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年6月至2018年6月于保定市第一中心医院行产前超声检查,发现复杂CHD的胎儿共34例为病例组,孕妇年龄22~42(29.16 ± 1.85)岁;孕龄22~30(26.26 ± 1.62)周。纳入标准:1)单胎;2)孕妇月经规律,超声孕周与临床孕周一致;3)孕妇病例资料完整。排除标准:1)合并胎儿染色体异常或心脏以外其他异常;2)胎盘功能不全;3)孕妇合并高血压、糖尿病、甲亢等内科疾病。选取同期同孕周超声检查正常胎儿34例为对照组。本研究获得保定市第一中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与方法

采用voluson E8彩色多普勒超声诊断仪,探头

频率采用2~5 MHz。

1.2.1 产科常规超声检查

首先对孕妇进行产前超声检查知情同意书宣教,常规测量胎儿生物学参数,经仪器计算后得出胎儿的孕周。随后全方位扫查胎儿的各个器官结构,包括胎儿的神经系统(颅内结构、脊柱)、颜面、呼吸系统(双肺)、消化泌尿生殖系统(盆腹腔脏器)及胎儿肢体等。然后将仪器设置为心脏检查程序,进行超声心动图检查,仔细观察胎儿的心脏及大血管的二维结构、彩色多普勒及频谱多普勒情况,分析胎儿心脏血流动力学的变化情况,如血流速度、血流方向、有无反流等。最后观察羊水、胎盘,并完成多普勒参数测量。

1.2.2 参数测量

大脑中动脉搏动指数(middle cerebral artery pulsatility index, MCAPI):彩色多普勒颅底水平显示Willis环时,取样容积置于近场侧大脑中动脉起始处,多普勒角度应尽可能为 0° ,最多不超过 20° ,避免胎儿呼吸及抬头受压,描记3~10个连续稳定的波形。脐动脉搏动指数(umbilical artery pulsatility index, UAPI):多普勒取样容积位于胎盘脐带插入口处1~2 cm的脐动脉,描记3~10个连续稳定的波形(图1)。

脑-胎盘比(cerebroplacental ratio, CPR)=MCAPI/UAPI。参照陈曦等^[3]的研究对脑沟深度进行测量。顶枕沟深度:顶枕沟顶点垂直于大脑镰的距离;外侧裂深度:经外侧裂颞叶端点做大脑镰垂线,其反向延长线到颅骨内缘的距离;距状沟深度:距状沟顶点垂直于大脑镰的距离(图2)。各参数测量3次取平均值。

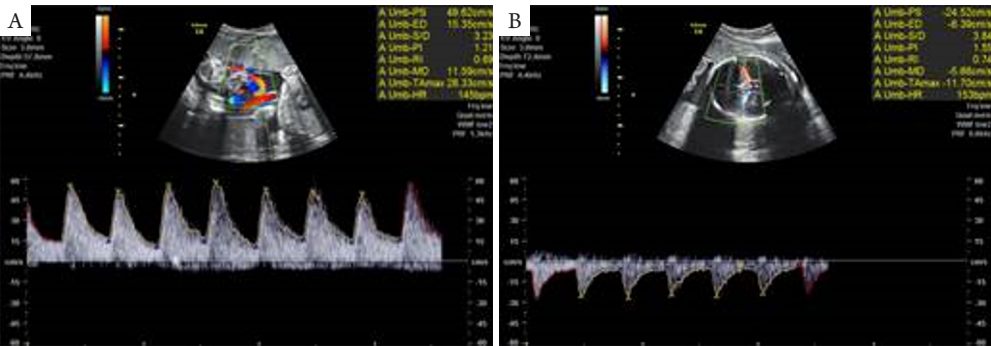


图1 孕27⁺³周胎儿，脐动脉及大脑中动脉血流参数测量
Figure 1 A fetus at 27 weeks 3 days' gestation, measurement of blood flow parameters of the UA and MCA
(A)脐动脉血流频谱; (B)大脑中动脉血流频谱。
(A) Blood flow spectrum of the UA; (B) Blood flow spectrum of the MCA.



图2 孕27⁺³周胎儿，脑沟深度测量示意图
Figure 2 A fetus at 27 weeks 3 days' gestation, schematic diagram of sulcus depth measurement
(A)顶枕沟深度测量; (B)外侧裂深度测量; (C)距状沟深度测量。
(A)Measurement of the depth of parietooccipital sulcus; (B)Measurement of the depth of sylvian fissure; (C)Measurement of the depth of calcarine sulcus.

1.2.3 随访

采用新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)量表及生后头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查来评估新生儿神经系统发育情况。NBNA评分 ≥ 36 为正常。

1.3 重复性检验

随机抽取20例胎儿，由两名副主任医师采用相同的方法对MCAPI, UAPI, CPR, 顶枕沟深度, 外侧裂深度, 距状沟深度进行测量，用于观察者间的重复性检验；由同一名检查者对同一胎儿图像隔20 min后再次进行测量，用于观察者内的重复性检验。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行分析，正态分布资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用两

独立样本 t 检验，非正态分布资料采用率或构成比(%)表示，组间比较采用两独立样本的Wilcoxon秩和检验；采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)进行重复性分析。采用Pearson相关分析法分析颅脑测量参数与NBNA评分相关性， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 胎儿心脏超声检查及随访结果

34例复杂型CHD，包括左心发育不良综合征2例，主动脉缩窄1例，主动脉弓离断1例，主动脉发育不良2例，右心发育不良综合征2例，三尖瓣下移畸形4例，三尖瓣闭锁1例，肺动脉狭窄4例，肺动脉闭锁1例，法洛氏四联征4例，完全型房室间隔缺损4例，右室双出口2例，永存动脉干2例，完全性大动脉转位3例，单心房、单心室1例。18例引产后经尸体解剖证实，16例经分娩后行心

脏超声检查或手术确诊。

2.2 两组胎儿各参数比较

CHD组胎儿多普勒参数UAPI较正常组升高, MCAPI和CPR较正常组减低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。CHD组胎儿二维超声测量参数顶枕沟深度、外侧裂深度、距状沟深度与正常组比较明显减低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 可重复性检验结果

MCAPI, UAPI, CPR, 顶枕沟深度, 外侧裂深度, 距状沟深度各参数测量的观察者内ICC分别为0.956, 0.917, 0.879, 0.923, 0.959, 0.915,

不同测量者间的ICC分别为0.940, 0.947, 0.887, 0.916, 0.920, 0.888, 测量可重复性好(表3)。

2.4 相关性分析

16例新生儿NBNA评分与UAPI, MCAPI, CPR, 顶枕沟深度, 外侧裂深度, 距状沟深度的Pearson相关系数 r 分别为-0.317, 0.338, 0.575, 0.567, 0.667, 0.402($P<0.05$)。

2.5 两组新生儿 NBNA 评分比较

正常组胎儿生后NBNA评分(38.91 ± 0.67)较CHD组(36.13 ± 1.93)高, 差异有统计学意义($t=7.586$, $P<0.05$)。

表1 两组胎儿MCAPI, UAPI和CPR比较($n=34$, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of fetal MCAPI, UAPI and CPR between the two groups ($n=34$, $\bar{x}\pm s$)

组别	MCAPI	UAPI	CPR
正常组	1.78 ± 0.27	1.04 ± 0.15	1.73 ± 0.25
CHD组	1.63 ± 0.25	1.15 ± 0.14	1.42 ± 0.21
t	2.433	-3.038	5.412
P	0.018	0.003	<0.001

表2 两组胎儿二维参数比较($n=34$, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of fetal two dimensional parameters in two groups ($n=34$, $\bar{x}\pm s$)

组别	顶枕沟深度/cm	外侧裂深度/cm	距状沟深度/cm
正常组	0.69 ± 0.14	1.16 ± 0.13	0.78 ± 0.15
CHD组	0.38 ± 0.12	0.77 ± 0.16	0.64 ± 0.14
t	9.087	10.848	4.164
P	<0.001	<0.001	<0.001

表3 各测量参数测量者内及测量者间可重复性分析($n=20$)

Table 3 Repeatability analysis of measurement parameters by the same physician and different physicians ($n=20$)

参数	同一医师			两位不同医师		
	ICC	95%CI	P	ICC	95%CI	P
MCAPI	0.956	0.892~0.982	<0.001	0.940	0.854~0.976	<0.001
UAPI	0.917	0.803~0.966	<0.001	0.947	0.871~0.979	<0.001
CPR	0.879	0.720~0.950	<0.001	0.887	0.737~0.954	<0.001
顶枕沟深度	0.923	0.816~0.969	<0.001	0.916	0.802~0.966	<0.001
外侧裂深度	0.959	0.900~0.984	<0.001	0.920	0.810~0.968	<0.001
距状沟深度	0.915	0.798~0.965	<0.001	0.888	0.739~0.954	<0.001

3 讨论

CHD是临床上胎儿及新生儿期常见的先天性疾患,严重者可导致胎儿或新生儿死亡,给家庭、社会带来沉重的经济负担。产前超声检查作为心血管畸形的首选影像学检查方法,可显示心血管畸形的解剖结构及血流动力学特点,对多数CHD可做出明确诊断,使更多患儿在出生后能及时得到有效治疗。但是,许多CHD患儿易合并神经系统功能异常,表现为智力障碍、协调能力差等,术后生活质量仍不尽人意。因此,对CHD胎儿脑组织发育情况的评估逐渐受到临床关注。

大脑沟回是胎儿大脑发育的标志,具有直观、可视化特点,因此,超声可通过测量大脑沟回的深度来评估胎儿脑发育情况。何嘉敏等^[4-5]对圆锥动脉干畸形及法洛氏三联征胎儿大脑沟回发育情况进行研究表明:先天性CHD胎儿外侧裂、距状沟、顶枕沟较同孕周正常胎儿变浅,且脑岛闭合延迟。胎儿大脑中动脉与脐动脉是用来评估中晚期CHD胎儿脑循环的常用血管。心脏及大血管结构异常可导致胎儿脑血流动力学变化,以往研究^[6-8]表明:CHD胎儿较正常胎儿MCAPI, CPR降低, UAPI增高,提示CHD胎儿脑血管阻力降低,机体启动“脑保护效应”,即便如此,也不能完全纠正CHD胎儿脑血流的灌注不足,导致脑结构异常及脑体积变小^[9]。

本研究结果显示:复杂先心病组胎儿MCAPI和CPR较同孕周正常组胎儿降低, UAPI增高,外侧裂、距状沟、顶枕沟深度明显小于同孕周组正常胎儿,与以往研究结果一致,这表明胎儿在宫内已经出现脑血流灌注不足,脑发育迟缓,提示临床进一步评估胎儿神经系统发育情况,对CHD胎儿转归有重要意义^[10]。国外学者^[11]用CPR来评价脑血流灌注情况,提出当CPR<1.0时,存在严重缺氧,预示胎儿失去了大脑保护的代偿机制,并认为CPR是预测围产期不良妊娠结局的重要指标。本组CHD胎儿中,未出现CPR<1.0胎儿,可能原因为部分CHD胎儿超声检出时间较早,尚未发展到失代偿情况即选择引产。

CHD胎儿除脑皮质发育异常外,还可出现脑室周围白质损伤、脑室扩大、脑室内出血等,新生儿期可导致缺血缺氧性脑病^[12]。本研究中6例CHD胎儿出生后出现神经系统异常,其中4例MRI表现为双侧脑室周围白质损伤,1例脑室内出血,1例蛛网膜下腔出血, NBNA评分均<36。本研究结果还显示多普勒参数及大脑沟回测值均与出生后

NBNA评分有一定相关性,其中与外侧裂深度相关性最大,相关系数0.667,文献[13]报道较浅外侧裂可能是脑成熟延迟的标志。此外,随着胎儿功能磁共振技术,如弥散加权成像、磁共振波谱、血氧水平依赖MRI的发展,可显示胎儿大脑精细结构的改变^[14],能为临床提供更多信息。

本研究通过比较正常胎儿和同孕周组复杂CHD胎儿脑血流参数和脑部二维超声结构的差异,旨在说明复杂型CHD胎儿心内结构及血流动力学的变化在一定程度上会影响胎儿脑部结构发育,对于可矫治的心脏结构畸形的胎儿,术前除了评估心脏结构及血流动力学之外,还应该关注脑部结构的发育情况,同时,对CHD术后患儿,除了常规心脏超声复查,还应定期随访神经系统功能,以期临床提供更多信息。

研究存在一定的局限性,由于样本量有限,未对复杂型CHD类型进行分组分析,生后随访时间较短,且收集的胎儿孕周范围较局限,有待今后加大样本量进一步研究。

综上所述,产前超声不仅能对CHD胎儿心内结构畸形做出明确诊断,同时能对心内结构畸形导致脑血流动力学变化进行监测,并且可直观评估胎儿大脑皮层发育情况,操作简单,可重复性好,为临床评估CHD胎儿预后提供重要依据,可避免过度引产和过晚引产,对优生优育、降低畸形儿出生率有重要意义。

参考文献

1. 曾施,周启昌,周嘉伟,等. 三维能量多普勒超声检测先天性心脏病胎儿全脑血流灌注的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24(8): 661-664.
ZENG Shi, ZHOU Qichang, ZHOU Jiawei, et al. Assessment of global cerebral blood flow perfusion in fetuses with congenital heart diseases by three-dimensional power Doppler ultrasound[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2015, 24(8): 661-664.
2. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, et al. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43(1): 14-24.
3. Chen X, Li SL, Luo GY, et al. Ultrasonographic characteristics of cortical sulcus development in the human fetus between 18 and 41 Weeks of gestation[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(8): 920-928.
4. 何嘉敏,李胜利,陈曦,等. 圆锥动脉干畸形胎儿大脑沟回发育的产前超声初步研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(6): 510-

- 516.
- HE Jiamin, LI Shengli, CHEN Xi, et al. The prenatal ultrasonic study of cerebral sulci and gyrus development in fetuses with conotruncal defects at the second and third trimester[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2017, 26(6): 510-516.
5. 何嘉敏, 李胜利, 陈曦, 等. 法洛氏三联症胎儿大脑沟回发育的产前超声诊断[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(6): 721-729.
- HE Jiamin, LI Shengli, CHEN Xi, et al. A prenatal ultrasound study of cerebral sulci and gyrus development in fetuses with tetralogy of Fallot[J]. Journal of Southern Medical University, 2017, 37(6): 721-729.
6. Zeng S, Zhou QC, Zhou JW, et al. Volume of intracranial structures on three-dimensional ultrasound in fetuses with congenital heart disease[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 46(2): 174-181.
7. Masoller N, Sanz-Cortes M, Crispi F, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(1): 65-73.
8. 李慕子, 周嘉伟, 徐赣琼, 等. 三维超声技术评价复杂先天性心脏病胎儿脑发育[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(7): 519-527.
- LI Muzi, ZHOU Jiawei, XU Ganqiong, et al. Three-dimensional ultrasound in evaluation of the brain development of fetuses with complex congenital heart disease[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2016, 13(7): 519-527.
9. Griffiths PD, Mousa HA, Finney C, et al. An integrated in utero MR method for assessing structural brain abnormalities and measuring intracranial volumes in fetuses with congenital heart disease: results of a prospective case-control feasibility study[J]. Neuroradiology, 2019, 61(5): 603-611.
10. 唐华宇, 曾施, 谭雅, 等. 超声及MRI诊断先天性心脏病胎儿神经系统发育异常应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(11): 1712-1715.
- TANG Huayu, ZENG Shi, TAN Ya, et al. Application progresses of ultrasound and MRI in neurodevelopmental abnormalities of fetuses with congenital heart disease[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2018, 34(11): 1712-1715.
11. Grüttner B, Ratiu J, Ratiu D, et al. Correlation of cerebroplacental ratio (CPR) with adverse perinatal outcome in singleton pregnancies[J]. In Vivo, 2019, 33(5): 1703-1706.
12. 王佩芳, 廖思鹏, 王宏清. 磁共振成像(MRI)对新生儿缺血缺氧性脑病损伤类型的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(3): 326-327.
- WANG Peifang, LIAO Sipeng, WANG Hongqing. The value of magnetic resonance imaging(MRI) in the diagnosis of ischemic hypoxic encephalopathy damage type in neonates[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2019, 27(3): 326-327.
13. Jansen FAR, van Zwet EW, Everwijn SMP, et al. Fetuses with isolated congenital heart defects show normal cerebral and extracerebral fluid volume growth: a 3D sonographic study in the second and third trimester[J]. Fetal Diagn Ther, 2019, 45(4): 212-220.
14. 周乐, 李乔, 刘兴会, 等. 胎儿功能磁共振成像技术在胎儿生长受限中的应用[J]. 西部医学, 2019, 31(5): 814-817.
- ZHOU Le, LI Qiao, LIU Xinghui, et al. Application of fetal magnetic resonance imaging in fetal growth restriction[J]. Medical Journal of West China, 2019, 31(5): 814-817.

本文引用: 李强, 王园园, 刘益宁, 孔亚荣, 刘克. 超声评估复杂型先天性心脏病胎儿脑发育[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(9): 2376-2381. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.026

Cite this article as: LI Qiang, WANG Yuanyuan, LIU Yining, KONG Yarong, LIU Ke. Ultrasound evaluating the brain development of fetuses with complex congenital heart disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(9): 2376-2381. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.026