

淋巴水囊瘤或颈部组织增厚胎儿预后分析

王雅芸, 陈原, 杨蒙蒙, 刁芳芳, 占琪涛, 蒋颖, 赵柏惠, 罗琼

浙江大学医学院附属妇产科医院产科, 浙江 杭州 310006

[摘要] 目的:分析淋巴水囊瘤或颈部组织增厚胎儿预后的影响因素。方法:回顾性分析2014年1月至2015年12月浙江大学医学院附属妇产科医院产前诊断中心收治的124例胎儿淋巴水囊瘤及颈部组织增厚病例,记录其临床基本信息及超声检查结果,并通过随访了解其妊娠结局。比较预后良好组与预后不良组的差异,并采用二分类逻辑回归分析法分析预后的影响因素。结果:所有病例中,85例选择终止妊娠引产,包括1例引产前已发生胎死宫内,39例最终分娩,除1例出生后放弃抢救死亡,其余均存活并预后良好。单因素分析结果显示,预后不良组中发现胎儿异常的孕周 $[(18.7 \pm 4.1)$ 周]小于预后良好组 $[(27.9 \pm 4.3)$ 周] $(P < 0.01)$;预后不良组胎儿全身水肿、其他结构异常的比例升高(均 $P < 0.01$)。多因素回归分析结果显示,合并胎儿水肿者预后不良的风险约为未合并水肿者的90.105倍 $(P < 0.05)$,合并其他结构性异常者预后不良的风险约为未合并结构性异常者的61.854倍 $(P < 0.05)$ 。结论:胎儿淋巴水囊瘤及颈部组织增厚与胎儿染色体异常存在相关性。这类异常出现的孕周早、合并胎儿水肿或其他结构异常可能意味预后不良。



[关键词] 淋巴管瘤,囊状/影像诊断;胎儿水肿;非整倍性;染色体;颈部透明带检查;超声检查,产前;预后

[中图分类号] R714.5; R715 **[文献标志码]** A

Prognosis of fetuses with cystichygroma and nuchal translucency/nuchal fold thickening on prenatal echography

WANG Yayun, CHEN Yuan, YANG Mengmeng, XI Fangfang, ZHAN Qitao, JIANG Ying, ZHAO Baihui, LUO Qiong (Department of Obstetrics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: LUO Qiong, E-mail: luoq@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-9541-9781>

[Abstract] **Objective:** To analyze the prognosis of fetuses with cystic hygroma (CH) or nuchal translucency (NT) or nuchal fold (NF) thickening detected by

收稿日期:2019-04-04 接受日期:2019-07-11

第一作者:王雅芸(1989—),女,硕士,住院医师,主要从事妇产科常见疾病的诊断及治疗研究;E-mail: yayu.wang@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0001-7233-2539>

通信作者:罗琼(1980—),女,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事产前诊断和胎儿医学研究;E-mail: luoq@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-9541-9781>

prenatal echography. **Methods:** From January 2014 to December 2015, 124 fetuses with CH and NT/NF thickening on prenatal echography were enrolled from Women's Hospital of Zhejiang University School of Medicine. The basic clinical information, ultrasonic results, pregnancy outcomes and newborn follow-ups were analyzed. The cases were grouped by prognosis and the factors affecting prognosis were analyzed with logistic regression. **Results:** There were 85 cases of labor induction including one stillbirth and 39 cases delivered. Except one infant who died after birth, all live births survived with good prognosis. Univariate analysis showed that the gestational age at diagnosis of poor prognosis group was earlier than that of good prognosis group ($P < 0.01$); and the former group also had higher hydrops fetalis rate and additional structural anomalies rate (all $P < 0.01$). Multivariate regression analysis showed that hydrops fetalis ($OR = 90.105, P < 0.05$) and additional structural anomalies ($OR = 61.854, P < 0.05$) were risk factors of poor prognosis in fetuses with CH and NT/NF thickening. **Conclusions:** Fetuses with diagnosed CH or NT/NF thickening on prenatal ultrasonography are likely to be associated with chromosomal abnormality. Early gestational weeks, hydrops fetalis and additional structural anomalies may indicate poor prognosis.

[**Key words**] Lymphangioma, cystic/diagnostic imaging; Hydropsfetalis; Aneuploidy; Chromosomes; Nuchal translucency measurement; Ultrasonography, prenatal; Prognosis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(4):434-438.]

淋巴水囊瘤是一类血管-淋巴管发育畸形,其在新生儿中的发生率为 1:1000 ~ 1:6000^[1],在自然流产人群中的发生率约为 1:750^[2]。由于中国庞大的人口基数以及生育政策开放,临床累积的淋巴水囊瘤病例不在少数。孕 6 周以后淋巴系统从位于颈部的原始淋巴囊开始发育,到 9 ~ 10 周时,所有淋巴囊贯通,形成淋巴体系,如果淋巴系统与静脉吻合出现障碍,淋巴液回流至淋巴管,导致胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚,进一步积聚增多形成水囊状淋巴管瘤^[3]。而随着胎儿的生长,逐渐建立的侧支循环可使淋巴液正常回流,因此部分淋巴水囊瘤出现自然消退现象,而消退的遗迹表现为颈部增厚或蹼状颈^[4]。

本文对产前超声检查发现的胎儿淋巴水囊瘤及颈部组织增厚病例进行回顾性分析,并对其中活产的新生儿进行随访,旨在了解影响胎儿预后的相关因素,为孕妇及家属提供更全面的信息,并且为产前诊断咨询提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 12 月浙

江大学医学院附属妇产科医院产前诊断中心经超声检出胎儿淋巴水囊瘤或颈部组织增厚病例共 124 例,伴或不伴有胎儿水肿、其他结构异常。孕妇平均年龄为(27.9 ± 4.1)岁(18 ~ 41 岁),其中高龄孕妇占 9.7%(12/124);发现胎儿异常的平均孕周为(21.3 ± 6.6)周(12 ~ 38 周)。发现胎儿淋巴水囊瘤 112 例,颈部组织增厚 12 例。112 例胎儿淋巴水囊瘤病例中,颈部淋巴水囊瘤 106 例,腋下淋巴水囊瘤 2 例,额面部淋巴水囊瘤 2 例,四肢淋巴水囊瘤和前纵隔淋巴水囊瘤各 1 例。其中分隔型 78 例(69.6%),淋巴水囊瘤或颈部组织增厚孤立存在 50 例,合并胎儿水肿或其他结构异常 74 例,其中合并胎儿水肿共 63 例,合并其他结构异常 37 例。本研究方案经医院伦理委员会批准(20190321),所有研究对象对诊疗过程均知情同意。

1.2 超声检查方法

采用 Volusion 730、Volusion E8 型彩色多普勒超声诊断仪完成超声检查。孕妇取仰卧位和侧卧位,充分暴露腹部,经腹部(必要时经阴道)对胎儿进行全面系统的检查,包括胎儿胎位、双顶径、股骨等胎儿形态学观察。着重查看胎儿头部、颈部、躯

干部及四肢的软组织情况,测量羊水量及羊水指数,检查胎心率、心脏结构、胎儿颅面部、胎盘位置、成熟度分级、脐动脉、脐带绕颈情况等,并记录胎儿心包腔和胸腹腔有无积液及胎儿有无其他系统畸形等。测量 NT 时,一般选择孕 10~14 周,取胎儿正中矢状切面,清楚显示胎儿颈背部皮肤,该处皮肤高回声带的深处显示无回声或低回声带即为 NT,测量时应为垂直于皮肤光带的最宽处,测量游标内侧缘应置于无回声的 NT 的外侧缘,NT ≥ 3 mm 判定为异常。随着孕周增大,对胎儿颈部组织厚度的测量即为颈项皮肤皱褶 (nuchal fold, NF),测量时标准切面为小脑横切面,测量枕骨外缘至枕部皮肤外缘,正常值在 6 mm 以下。淋巴水囊瘤的超声表现为胎儿皮下梭形或小片状无回声区,内无分隔,或表现为颈部组织水肿增厚及多房囊性肿块,其内可见由颈部向外放射的分隔。

1.3 统计学方法

采用 R Studio 进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类逻辑回归模型分析预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局

10 位孕妇进行了羊水穿刺或脐血穿刺以确认胎儿染色体核型是否异常,结果发现特纳综合征(45,XO)3 例,21 三体综合征 2 例,18 三体综合征 1 例,染色体正常 2 例,还有染色体核型正常但存在基因片段缺失和重复 2 例(表 1)。另外还有 5 位孕妇接受胎儿非整倍体无创基因检测,结果均显示为低风险。

所有病例中,选择终止妊娠 85 例。合并胎儿水肿的 63 例中,61 例选择引产终止妊娠,仅 2 例选择继续妊娠直至活产分娩,其中 1 例活产新生儿出生时体质量为 4800 g,发现全身水肿伴颈部淋巴水囊瘤,最终放弃抢救后死亡。合并其他结构异常的 37 例中,心脏异常最常见(11 例,如心内膜垫缺损、心室缺损等)、神经系统异常 8 例(如全前脑、侧脑室增宽,双侧脉络膜囊肿)、泌尿系统异常 4 例(如融合肾、肾盂扩张)、消化系统异常 4 例(如唇腭裂、肠管回声增强)等,另外还

表 1 染色体异常病例的超声诊断和染色体检查结果

Table 1 Ultrasound diagnosis and chromosome examination results for cases of chromosomal abnormality

序号	孕周(周)	超声诊断	染色体检查结果
1	25	颈项透明层增厚	特纳综合征(45,XO)
2	17	颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿、胚外体腔未闭	基因片段重复或缺失
3	15	颈项透明层增厚、侧脑室增宽、鼻骨发育不良	21 三体综合征
4	17	颈部淋巴水囊瘤、侧脑室增宽、透明隔腔不明显	21 三体综合征
5	13	颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿	18 三体综合征
6	28	颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿	特纳综合征(45,XO)
7	14	颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿、胚外体腔未闭	特纳综合征(45,XO)
8	18	颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿	基因片段重复或缺失

发现胚外体腔未闭合 9 例、胎儿多指及并指 1 例。33 例胎儿的家庭选择放弃继续妊娠。

39 例孕妇最终活产分娩,除 1 例因出生时全身水肿伴淋巴水囊瘤放弃抢救死亡,其余 38 例均存活,出生体质量为 2450~4800 g,平均为(3461 \pm 520)g,所有出生存活病例电话随访至出生后 24 个月,其生长发育与同龄人无差异。

2.2 影响妊娠结局的单因素分析结果

根据妊娠结局,将分娩后新生儿存活且电话随访发育正常的病例分为预后良好组($n = 38$, 30.6%),将胎儿染色体异常、存在严重结构异常、胎死宫内或生后不久即死亡的病例纳入预后不良组($n = 20$, 16.1%),其他病例归于结局未知组($n = 66$, 53.2%)。

统计分析发现,预后不良组胎儿淋巴水囊瘤或颈部组织增厚发现的孕周明显早于预后良好组,而孕妇年龄、淋巴水囊瘤类型在两组之间差异无统计学意义。在预后不良组中,胎儿全身水肿、其他结构异常的比例明显升高,见表 2。结果提示,相比于孕早期,较晚出现的淋巴水囊瘤或颈部组织增厚预后较好,而合并胎儿水肿或其他结构异常则提示结局不良可能性大。

2.3 影响妊娠结局的多因素回归分析结果

对预后进行逻辑回归模型分析结果显示,合并胎儿水肿者预后不良的风险约为未合并水肿者的 90.105 倍,合并其他结构性异常者预后不良的风险约为未合并结构性异常者的 61.854 倍,见表 3。

表2 影响淋巴水囊瘤及颈部组织增厚胎儿预后的单因素分析结果

Table 2 Univariate analysis results on cystic hygroma and nuchal translucency/nuchal fold thickening grouped by prognosis [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	孕周 (周)	年龄 (岁)	淋巴水囊瘤类型		合并全身水肿	合并其他结构异常
				分隔型	非分隔型		
预后良好组	38	27.9 ± 4.3	28.5 ± 4.5	19(50.0)	19(50.0)	1(2.6)	3(7.9)
预后不良组	20	18.7 ± 4.1	27.7 ± 5.0	11(55.0)	9(45.0)	6(30.0)	17(85.0)
χ^2 值	—	7.973	0.566	0.032		26.951	30.409
P 值	—	<0.01	>0.05	>0.05		<0.01	<0.01

“—”无相关资料。

表3 影响淋巴水囊瘤及颈部组织增厚胎儿预后的多因素回归分析结果

Table 3 Logistic regression estimation on prognostic factors of fetuses with cystic hygroma and nuchal translucency/nuchal fold thickening

变量	回归系数	标准误差	比值比	P 值
(截距)	10.200	10.352	—	>0.05
孕周	-0.446	0.320	0.640	>0.05
年龄	-0.082	0.181	0.921	>0.05
分隔型淋巴水囊瘤	-0.587	1.722	0.556	>0.05
胎儿水肿	4.501	2.051	90.105	<0.05
其他结构异常	4.125	1.757	61.854	<0.05

“—”无相关数据。

3 讨论

胎儿淋巴水囊瘤是一种血管-淋巴管发育畸形,早期可表现为 NT 增厚,随着胎儿发育,部分淋巴水囊瘤可自行消退。75%的淋巴水囊瘤分布在颈部,其次是腋窝部(20%)、腹膜后和腹腔内脏器(2%)、四肢和骨骼(2%),最后是纵隔淋巴水囊瘤(1%)^[5-6]。早孕期发生的淋巴水囊瘤大多预后不良,所有早孕期发生淋巴水囊瘤的胎儿中仅 10%~20%发育正常,非整倍体染色体异常发生率为 50%^[7-8]。超声检查发现胎儿淋巴水囊瘤或 NT/NF 增厚,往往需要侵入性检查来明确胎儿染色体,对于明确有染色体异常的病例,如特纳综合征、21 三体综合征,孕妇及家庭可在充分知情下选择是否引产。但对于染色体正常,或在胎儿染色体未知的情况下,全面准确地判断胎儿预后显得尤为重要。本文资料显示,6 例非整倍体染色体异常的胎儿,在 28 周前已出现 NT 增厚或淋巴水囊瘤,提示超声发现胎儿淋巴水囊瘤出现的孕周可能与预后相关。预后不良组发现淋巴水囊瘤

的孕周早于预后良好组。

在形态学上,淋巴水囊瘤分为分隔型和非分隔型,有文献报道,相比于分隔型淋巴水囊瘤,非分隔型预后更好,且多数呈一过性改变^[9]。与文献报道不同的是,本文资料中预后不良组与预后良好组之间淋巴水囊瘤的形态学类型差异无统计学意义,这可能与样本量不多、超声检查与主观影响有关。

淋巴水囊瘤或 NT/NF 增厚可孤立存在,也可以合并胎儿水肿或其他结构异常。一项对 156 例颈部淋巴水囊瘤患者长达 22 年的随访研究发现,26%的颈部淋巴水囊瘤是孤立性的,74%合并其他异常,36%可自然消退,而 51%的颈部淋巴水囊瘤会出现非免疫性水肿^[10]。本研究资料提示胎儿水肿和其他结构异常与预后相关。

综上所述,我们认为孕早期出现的淋巴水囊瘤或颈部组织增厚、合并胎儿水肿或其他结构异常,预示胎儿结局不良。而其他因素,如孕妇年龄、淋巴水囊瘤类型(分隔型或非分隔型)与胎儿结局无明显相关性,但因为病例数量有限且没有动态观察淋巴水囊瘤的消退情况,所以无法探讨其宫内自然消退与预后的关系。对于存活胎儿,电话随访至出生后 24 个月,目前尚未发现发育异常,但仍需更长时间的随访来观察患儿的预后。

参考文献

- [1] FISHER R, PARTINGTON A, DYKES E. Cystic hygroma: comparison between prenatal and postnatal diagnosis[J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(4):473-476.
- [2] CHEN C P, LIU F F, JAN S W, et al. Cytogenetic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohydramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus

sampling and cystic hygroma paracentesis [J]. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 1996, 75(5):454-458.

[3] 孙瑜, 杨慧霞. 胎儿颈部淋巴水囊瘤的预后 [J]. **中华围产医学杂志**, 2017, 20(3):170-171.
SUN Yu, YANG Huixia. Prognosis of fetal nuchal cystic hygroma [J]. **Chinese Journal of Perinatal Medicine**, 2017, 20(3):170-171. (in Chinese)

[4] ROSATI P, GUARIGLIA L. Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography [J]. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 2000, 16(3):245-250.

[5] GIACALONE P L, BOULOT P, DESCHAMPS F, et al. Prenatal diagnosis of cavernous lymphangioma of the arm [J]. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 1993, 3(1):48-50.

[6] SCHILD R L, ORHAN Y, MEYBERG H, et al. Three-dimensional ultrasound of a massive fetal lymphangioma involving the lower extremity [J]. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 2003, 22(5):547-549.

[7] TANRIVERDI H A, ERTAN A K, HENDRIKH J, et al. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings [J]. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 2005, 118(1):40-46.

[8] GANAPATHY R, GUVEN M, SETHNA F, et al. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma [J]. **Prenat Diagn**, 2004, 24(12):965-968.

[9] BRONSHTEIN M, BAR-HAVA I, BLUMENFELD I, et al. The difference between septated and non-septated nuchal cystic hygroma in the early second trimester [J]. **Obstet Gynecol**, 1993, 81(5(Pt 1)):683-687.

[10] NOIA G, PELLEGRINO M, MASINI L, et al. Fetal cystic hygroma: the importance of natural history [J]. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 2013, 170(2):407-413.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

周舟教授团队与陆军军医大学皮会丰副教授合作成果揭示褪黑素调控 SERPINA3N 依赖性神经炎症可逆转神经毒效应

2019年7月30日,周舟教授团队与陆军军医大学皮会丰副教授合作的研究成果,通过《松果体研究》(*Journal of Pineal Research*)在线发表题为“*Inhibition of SERPINA3N-dependent neuroinflammation is essential for melatonin to ameliorate trimethyltin chloride-induced neurotoxicity*”的研究论文(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12596>),提示褪黑素可通过调控 SERPINA3N 依赖性神经炎症有效逆转三甲基氯化锡(TMT)引起的神经毒性。

大量流行病学证据表明,TMT暴露是阿尔茨海默症等退行性神经疾病的高危因素之一,但TMT神经毒性机制复杂,临床上TMT中毒尚缺乏有效的救治方法和策略。褪黑素是否可以通过调节神经炎症来拮抗TMT诱导的脑损伤?研究人员成功建立TMT急性暴露引起中枢神经系统损伤的小鼠模型,发现褪黑素能有效逆转TMT急性暴露所造成的学习记忆损伤并减少小鼠大脑海马区神经元丢失。应用定量蛋白质组学技术和生物信息技术发现SERPINA3N是褪黑素拮抗TMT引起神经毒性的关键分子靶点。进一步研究发现,SERPINA3N特异性表达于海马区星形胶质细胞,推测星形胶质细胞及其相关神经炎症是TMT引起神经毒性的罪魁祸首。实验结果表明,褪黑素可有效减轻星形胶质细胞增殖和向A1型转化,同时减轻TMT引起的小鼠海马区炎性因子与炎性相关趋化因子的释放。研究人员设计载有SERPINA3N的腺相关病毒对小鼠脑部进行感染,发现小鼠海马区过表达SERPINA3N蛋白可有效阻断褪黑素对TMT所致神经毒性和神经炎症的保护作用,证明抑制SERPINA3N依赖性神经炎症是褪黑素拮抗TMT神经毒性的关键,这为临床治疗重金属污染对公众健康造成的损害提供了新的视角。

论文第一作者为奚宇博士。该研究得到国家自然科学基金资助。