

· 论 著 ·

# 超声小脑前后径与小脑横径比值诊断小脑发育不良的价值

毛晓玲<sup>1</sup>, 费晓璐<sup>2</sup>, 刘薇<sup>3</sup>, 孙潇君<sup>4</sup>, 刘榕娟<sup>2</sup>

1. 青岛市中心医院产科, 山东 青岛 266042; 2. 青岛市中心医院妇科, 山东 青岛 266042;

3. 青岛大学附属医院妇产科, 山东 青岛 266000; 4. 青岛市海慈医疗集团小儿一科, 山东 青岛 266032

**摘要:** **目的** 确定正常胎儿小脑半球超声测量的参考范围,包括小脑横径(TCD)、小脑前后径(APCD)和 APCD/TCD 比值,并分析各参数对小脑发育不良的诊断价值。**方法** 选择 2009 年 4 月到 2018 年 1 月分娩的 340 例单胎妊娠和 52 例 18-三体征胎儿的临床影像学资料进行回顾性分析。在胎龄 14 至 40 周之间对所有胎儿进行小脑超声测定,测定指标包括 TCD、APCD 和 APCD/TCD 比值。**结果** Spearman 相关性分析结果显示,TCD 与孕龄之间具有较强的相关性( $r=0.771, P<0.01$ ),其次为 APCD( $r=0.624, P<0.01$ ),而 APCD/TCD 比值与孕龄之间无显著相关性( $r=0.068, P=0.249$ )。在 52 例 18-三体胎儿中,APCD 的中位值为 11.8 mm(范围:5.2~17.7 mm),APCD/TCD 的中位比值为 0.39(范围:0.29~0.54),而 TCD 的中位值为 30.2 mm(范围:13.3~43.4 mm)。其中,有 40 例的 APCD 和 48 例的 APCD/TCD 比值低于正常胎儿参考范围。当将 APCD/TCD 比值的阈值设定为 0.43 时,其诊断 18-三体征的灵敏度为 92.6%,特异性为 72.4%,AUC 为 0.78。**结论** 18-三体征胎儿的 APCD/TCD 比值比正常胎儿低。识别低 APCD/TCD 比值较单独评估 TCD 和 APCD 对 18-三体征的诊断更为方便和有效,其在整个妊娠期有一个相对固定的阈值(低于 0.43)。

**关键词:** 小脑横径; 小脑前后径; 小脑发育不良; 产前诊断; 18-三体综合征; 超声检查

**中图分类号:** R 445 R 742.8<sup>+2</sup> **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1171-04

## Diagnostic value of APCD/TCD ratio for cerebellar dysplasia

MAO Xiao-ling\*, FEI Xiao-lu, LIU Wei, SUN Xiao-jun, LIU Rong-juan

\* Department of Obstetrics, Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong 266042, China

Corresponding author: LIU Rong-juan, E-mail: ueg281@163.com

**Abstract: Objective** To determine the reference range of ultrasound measurement for normal fetal cerebellar hemisphere, including transverse cerebellar diameter (TCD), anteroposterior cerebellar diameter (APCD) and APCD/TCD ratio to analyze the diagnostic value of each parameter for cerebellar dysplasia. **Method** A total of 340 singleton pregnancies and 52 fetuses with trisomy 18 from April 2009 to January 2018 were retrospectively analyzed. Cerebellar measurements with ultrasonography were performed in all fetuses between 14 and 40 weeks of gestational age. The determined parameters included TCD, APCD and APCD/TCD ratio. **Results** Spearman correlation analysis showed that there was a strong correlation between TCD and gestational age ( $r=0.771, P<0.01$ ), followed by APCD and gestational age ( $r=0.624, P<0.01$ ), while there was no significant correlation between APCD/TCD ratio and gestational age ( $r=0.068, P=0.249$ ). In 52 fetuses with trisomy 18, the median values of APCD, APCD/TCD ratio and TCD were 11.8 mm (5.2-17.7 mm), 0.39 (0.29-0.54), and 30.2 mm (13.3-43.4 mm), respectively. APCD in 40 cases and APCD/TCD ratio in 48 cases were lower than those the reference range of normal fetuses. When the threshold of APCD/TCD ratio was set to 0.43, the sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) for the diagnosis of trisomy 18 were 92.6%, 72.4% and 0.78, respectively. **Conclusion** APCD/TCD ratio of trisomy 18 fetus is lower than that of normal fetus. It is more convenient and effective to identify the low APCD/TCD ratio than to evaluate TCD and APCD alone in the diagnosis of trisomy 18, and APCD/TCD ratio has a relatively fixed threshold throughout pregnancy (less than 0.43).

**Key words:** Transverse cerebellar diameter; Anteroposterior cerebellar diameter; Cerebellar hypoplasia; Prenatal diagnosis; Trisomy 18; Ultrasonography

染色体异常的胎儿在超声检查中会显示出各种全身性异常表现以及中枢神经系统畸形<sup>[1]</sup>。关于小脑发育不全的中枢神经异常,一些研究报告称与非整倍体有关,特别是 18-三体<sup>[2-3]</sup>。根据国际妇产科超声学会指南建议,应在孕中期进行胎儿小脑评估。目前胎儿小脑横径(TCD)是用于检测小脑发育不良的重要途径。在 Sciard 等<sup>[4]</sup>和 Ahmed 等<sup>[5]</sup>研究中,发现在孕 25 周和孕第三月后 18-三体征的 TCD 降低;然而,在孕中期,18-三体征的 TCD 倾向于指示正常值。因此,仅测量 TCD 可能不足以检测胎儿小脑发育不良。在另一份报告中,产前超声检查发现了一种典型的小脑异常——“香蕉征”,提示小脑半球发育不良<sup>[6]</sup>。因此笔者推测,在测量 TCD 的基础上通过确定小脑半球宽度,即小脑前后径(APCD)的最小直径,可以更客观地检测小脑发育不良。因此,本研究旨在探讨正常胎儿 TCD、APCD、APCD/TCD 比值的参考值,并与 18-三体胎儿作对照,分析这些参数对小脑发育不良的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

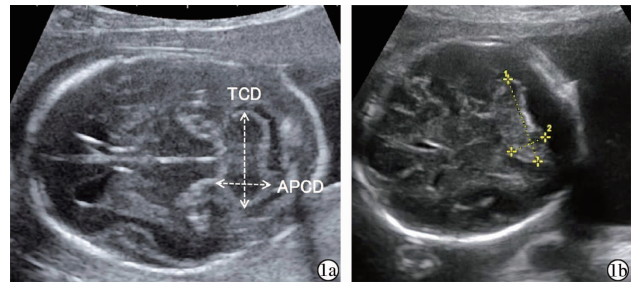
为了确定正常胎儿小脑半球生物测定的参考范围,包括 TCD、APCD 和 APCD/TCD 比值,笔者对 2009 年 4 月到 2018 年 1 月在本院分娩的 340 例单胎妊娠女性的临床资料进行回顾性分析。孕妇在孕 14~40 周之间进行了超声检查。纳入标准为:单胎分娩;胎儿超声扫描时测量胎儿 TCD 和 APCD。排除标准如下:多胎妊娠、胎儿结构或染色体异常和围产期结局无效的妊娠。此外,有先天性异常的胎儿病例也被排除。本研究共纳入 52 例 18-三体征胎儿,其中小脑生物测定在同一研究期间进行。在所有病例中,18 号染色体三体均以羊水核型分型或新生儿组织进行诊断。本研究获得本院伦理机构委员会的批准。

### 1.2 超声检查方法

使用 ARIETTA 70 超声仪(日本 Hitachi 公司)和 GE Voluson E8 超声仪(英国 GE Healthcare 公司)进行超声检查。在小脑的横截面上进行小脑的测量,其中小脑半球和小脑蚓部通过超声 B 模式图像可视化。小脑的直径(纵向)被认为是 TCD,APCD 被确定为 TCD 的垂直线。然后计算 APCD/TCD 比值。见图 1。在该研究中,每个胎儿的小脑数据仅测量一次。所有染色体异常病例均进行羊膜穿刺术用于胎儿核型分析。

### 1.3 统计学处理

所有统计分析均使用 SPSS 20.0 版软件进行。非正态分布资料以中位数(第 5 百分位数,第 95 百分位数) $[M(P_5, P_{95})]$ 表示。采用



注:在小脑半球外缘测量 TCD 和 APCD。1a:正常胎儿;1b:18-三体胎儿(APCD 与 APCD/TCD 比值较正常胎儿降低)。

图 1 小脑的超声图像

Spearman 相关系数评估孕龄与 TCD、PCD 或 APCD/TCD 比值之间的关系。采用受试者工作曲线(ROC)分析 APCD/TCD 比值对 18-三体征的诊断价值并获得阈值。为了验证 ROC 分析,对曲线下面积(AUC)进行评估。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本资料

在 340 例正常胎儿中,小脑半球生物测定和分娩时的孕龄中位数分别为 20<sup>+2</sup>周(17<sup>+4</sup>~29<sup>+3</sup>周)及 39<sup>+2</sup>周(36<sup>+4</sup>~41<sup>+6</sup>周);204 例在孕龄 $\leq 22$  周时测定,136 例在孕龄 $> 22$  周时测定;出生体重中位数为 2 996 g(范围为 2 224~3 680 g);男婴 190 例(56%),女婴 150 例(44%)。在 52 例 18-三体胎儿中,小脑半球生物测定的孕龄中位数为 24<sup>+5</sup>周(19<sup>+1</sup>~32<sup>+3</sup>周);男婴 24 例(46%),女婴 28 例(54%)。

### 2.2 正常胎儿小脑的半球生物测定参数与孕龄的相关性

Spearman 相关性分析结果显示,TCD 与孕龄之间具有较强的相关性( $r = 0.771, P < 0.01$ ),其次为 APCD( $r = 0.624, P < 0.01$ ),而 APCD/TCD 比值与孕龄之间无显著相关性( $r = 0.068, P = 0.249$ )。正常胎儿整个妊娠期 APCD/TCD 比值第 5、10、50、90、95 百分位数分别为:0.43、0.47、0.53、0.60、0.62。

### 2.3 18-三体胎儿小脑的半球生物测定参数

在 52 例 18-三体胎儿中,APCD 的中位值为 11.8 mm(范围:5.2~17.7 mm),APCD/TCD 的中位比值为 0.39(范围:0.29~0.54),而 TCD 的中位值为 30.2 mm(范围:13.3~43.4 mm)。其中,有 40 例的 APCD 和 48 例的 APCD/TCD 比值低于正常胎儿参考范围,并且 18-三体胎儿的 APCD/TCD 中位比值低于正常胎儿参考值的第 5 百分位数。

### 2.4 APCD/TCD 比值对 18-三体的诊断价值

ROC 曲线分析结果见图 2 所示,当将 APCD/TCD 比值的阈值设定为 0.43 时,其诊断 18-三体征的灵敏度为 92.6%,特异性为 72.4%,AUC 为 0.78。

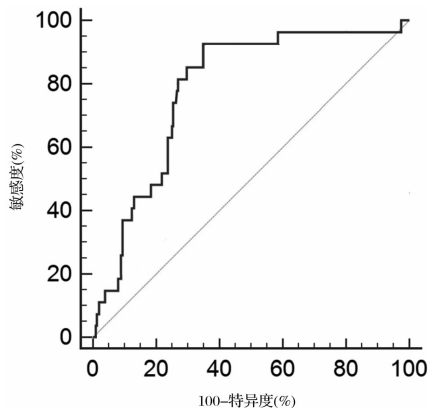


图2 APCD/TCD 比值的 ROC 曲线

### 3 讨论

小脑的生长发育在胎儿中枢神经系统中起着非常重要的作用。小脑发育不良与多种先天畸形有关,预后很差<sup>[7]</sup>。在以前的报告中有建议,在使用产前超声评估胎儿中枢神经系统时,应特别注意胎儿小脑<sup>[8]</sup>。除了对小脑发育进行定性评估外,还应采用超声定量评估 TCD 和 APCD 的方法,来评估胎儿小脑发育情况,从而检测相关的先天性异常和生长迟缓胎儿<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,正常胎儿的 TCD 和 APCD 分别与孕龄相关,并且均以线性方式增加,二者比值与妊娠中期胎龄无关。而在 18-三体征胎儿中,APCD/TCD 中位比值低于正常胎儿参考值的第 5 百分位数;因此,该比例似乎是检测小脑发育不全的有用参数。虽然正常胎儿的一些 APCD/TCD 比值显示在 0.44 以下,但它们随着时间的推移会达到正常范围。

在正常胎儿中,TCD 的测量值被确定为是估计孕龄的可靠参数,本研究的结果与上述结论相同<sup>[10-11]</sup>。虽然以前的研究没有特别关注 APCD,但 Sherer 等<sup>[12]</sup>报道的研究结果显示 APCD 与胎龄相关,本研究的发现与其一致。同时,枕大池扩大也被认为是 18-三体征异常的小脑发现,意味着蚓体发育不全<sup>[13]</sup>。然而,据报道,胎儿枕大池异常对识别 18-三体征的敏感度较低(26.3%)<sup>[14]</sup>。但在本研究中,18-三体征胎儿的 TCD 值基本在正常范围内。据 Ahmed 等<sup>[5]</sup>报道,妊娠中期的小脑横径不受小脑发育不良的影响。Takano 等<sup>[15]</sup>则报道通过使用超声来评估胎儿中期小脑直径,使胎儿小脑发育不良可被识别;然而,该研究承认健康胎儿和小脑发育不良胎儿的 TCD 二维超声差异太小,不能用于临床。因此,TCD 值对于识别小脑的发育不良似乎意义不大。

相比之下,在 52 例 18-三体征胎儿中,有 40 例的 APCD 和 48 例的 APCD/TCD 比值均低于正常胎儿参考范围。据报道,18-三体征的小脑发育不全主要部

位是前后位,而不是横向半球延迟,特别是在妊娠中期,由小脑发育不全所致的枕大池扩大,可能会在观察小脑半球前后两侧的薄壁部分时发现<sup>[16]</sup>。因此,过小的 APCD 和正常大小的 TCD 将导致 18-三体征中的 APCD/TCD 比值降低。尽管 APCD 和 APCD/TCD 比值可能有助于识别小脑发育不全,但正常胎儿和 18 三体征胎儿之间的 APCD 大小差异可能很大;并且由于胎儿太小,无法在临床上使用。在本研究中,采用降低的 APCD/TCD 比值的方法似乎更显著有效。通过采用 ROC 曲线来分析 APCD/TCD 比值对 18-三体征的诊断价值,结果显示,当 APCD/TCD 比值的阈值设定为 0.43 时,其诊断的灵敏度为 92.6%,特异性为 72.4%,提示 APCD/TCD 比值对小脑发育不全的诊断准确性及客观评价能力均较好。与其他用超声测量小脑的研究相比<sup>[6,9,15]</sup>,本研究从简单的角度开发了 APCD/TCD 比值用于诊断胎儿小脑发育不良的方法,其主要优点是可以在与 TCD 相同的截面上测量 APCD,避免了复杂的过程。

本研究的局限性在于所用的分析方法是回顾性的,并且是基于少数三体病例以及妊娠年龄呈偏倚分布的正常单胎妊娠胎儿。因此,还需要进一步通过大型前瞻性研究来证实。

总之,本研究证实了 18 号染色体三体胎儿的 APCD 较小,APCD/TCD 比值比正常胎儿低。在本研究中,识别低 APCD/TCD 比值比单独评估 TCD 和 APCD 更为方便和有效,因为其在整个妊娠期有一个相对固定的阈值(低于 0.43)。在临床实践中,由于 APCD/TCD 比值具有较高的阴性预测值,建议在超声筛查中考虑使用。

### 参考文献

- [1] 席娜,汪雪雁,李运星,等. 160 例染色体异常胎儿及其彩色多普勒超声表现的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(24): 5426-5428.
- [2] Murakami A, Tanaka M, Ijiri R, et al. A morphometric study to establish criteria for fetal and neonatal cerebellar hypoplasia: A special emphasis on trisomy 18[J]. Pathol Int, 2016, 66(1): 15-22.
- [3] Lei T, Feng JL, Xie YJ, et al. Chromosomal aneuploidies and copy number variations in posterior fossa abnormalities diagnosed by prenatal ultrasonography [J]. Prenat Diagn, 2017, 37(11): 1160-1168.
- [4] Sciard C, Lecalme A, Comboureu D, et al. Fetal transcerebellar diameter measured in screening ultrasound: Feasibility and reproducibility[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45(5): 516-520.
- [5] Ahmed MAS. Accuracy of fetal transcerebellar diameter nomogram in the prediction of gestational age in singleton gestation at the second

- and the third trimesters of singleton pregnancy[J]. Evidence Based Women's Health Journal, 2014, 4(4): 184-188.
- [6] Becker DA, Tang Y, Jacobs AP, et al. Sensitivity of prenatal ultrasound for detection of trisomy 18[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 216(1): 1-7.
- [7] 温弘, 陈璐, 严恺, 等. 产前诊断 Joubert 综合征一例并文献复习[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(3): 274-278.
- [8] de Barros FS, Bussamra LC, Araujo Júnior E, et al. Comparison of fetal cerebellum and cisterna magna length by 2D and 3D ultrasonography between 18 and 24 weeks of pregnancy[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2012, 2012: 286141.
- [9] 李学会, 苏建芬, 蒋小亚, 等. 经腹三维超声建立正常胎儿小脑蚓部参考值研究[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(11): 762-765.
- [10] Reddy RH, Prashanth K, Ajit M. Significance of foetal transcerebellar diameter in foetal biometry: A pilot study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(6): TC01-TC04.
- [11] Koning IV, Dudink J, Groenenberg IAL, et al. Prenatal cerebellar growth trajectories and the impact of periconceptional maternal and fetal factors[J]. Hum Reprod, 2017, 32(6): 1230-1237.
- [12] Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, et al. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29(1): 32-37.
- [13] 张浩, 尹西玉, 李晓慧. 三维超声在胎儿小脑蚓部发育异常中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2014, 27(6): 733-734.
- [14] Brown RN. Reassessment of the normal fetal cisterna magna during gestation and an alternative approach to the definition of cisterna magna dilatation[J]. Fetal Diagn Ther, 2013, 34(1): 44-49.
- [15] Takano M, Nakata M, Oji A, et al. Utility of fetal anteroposterior to transverse cerebellar diameter ratio to exclude cerebellar hypoplasia in trisomy 18[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(6): 1031-1035.
- [16] 熊毅, 关云萍, 项宇识. 小脑延髓池径线的超声检查价值及临床意义[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 1015-1017.

收稿日期: 2018-10-18 修回日期: 2018-12-26 编辑: 周永彬

(上接第 1170 页)

- [6] Shapiro SD, Kobayashi DK, Ley TJ. Cloning and characterization of a unique elastolytic metalloproteinase produced by human alveolar macrophages[J]. J Biol Chem, 1993, 268(32): 23824-23829.
- [7] Belaouaj A, Shipley JM, Kobayashi DK, et al. Human macrophage metalloelastase. Genomic organization, chromosomal location, gene linkage, and tissue-specific expression[J]. J Biol Chem, 1995, 270(24): 14568-14575.
- [8] Johnson JL, Devel L, Czarny B, et al. A selective matrix metalloproteinase-12 inhibitor retards atherosclerotic plaque development in apolipoprotein E-knockout mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(3): 528-535.
- [9] Kolodgie FD, Narula J, Burke AP, et al. Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death[J]. Am J Pathol, 2000, 157(4): 1259-1268.
- [10] Wang J, Ye YJ, Wei GQ, et al. Matrix metalloproteinase-12 facilitated platelet activation by shedding carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule-1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(4): 1103-1109.
- [11] Chelluboina B, Klopfenstein JD, Pinson DM, et al. Matrix metalloproteinase-12 induces blood-brain barrier damage after focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2015, 46(12): 3523-3531.
- [12] Del Porto F, Cifani N, Proietta M, et al. MMP-12 and TIMP behavior in symptomatic and asymptomatic critical carotid artery stenosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(2): 334-338.
- [13] Arslan Y, Arslan İB, Pekçevik Y, et al. Matrix metalloproteinase levels in cervical and intracranial carotid dolichoarteriopathies[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(9): 2153-2158.
- [14] Oksala NKJ, Seppälä I, Rahikainen R, et al. Synergistic expression of histone deacetylase 9 and matrix metalloproteinase 12 in M4 macrophages in advanced carotid plaques[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, 53(5): 632-640.
- [15] Zhang GQ, Li W, Guo YY, et al. MMP gene polymorphisms, MMP-1-1607 1G/2G, -519 A/G, and MMP-12-82 A/G, and ischemic stroke: A meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1): 140-152.
- [16] Misra S, Talwar P, Kumar A, et al. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of 29 studies[J]. Gene, 2018, 672: 180-194.
- [17] Chehaibi K, Hrira MY, Nouira S, et al. Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-12 gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a Tunisian population[J]. J Neurol Sci, 2014, 342(1/2): 107-113.
- [18] Traylor M, Mäkelä KM, Kilarski LL, et al. A novel MMP12 locus is associated with large artery atherosclerotic stroke using a genome-wide age-at-onset informed approach[J]. PLoS Genet, 2014, 10(7): e1004469.
- [19] Li WL, Jin XP, Zhou YL, et al. Lack of independent relationship between the MMP-12 gene polymorphism and carotid plaque susceptibility in the Chinese Han population[J]. Vasc Med, 2012, 17(5): 310-316.

收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-01-30 编辑: 周永彬