

胎儿短股骨诊治的临床进展

张倩雯, 龚云辉*, 周容, 何跃东

作者单位: 610041 四川 成都, 四川大学华西第二医院妇产科

作者简介: 张倩雯, 毕业于四川大学华西临床医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向为围产医学

* 通讯作者, E-mail: Yunhuigong@126.com

【关键词】 胎儿短股骨; 短肢畸形; 宫内生长受限

【中图分类号】R 714.5 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)01-027-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.01.08

股骨长度(femur length, FL)是评估胎儿宫内生长发育、筛查骨骼系统畸形的重要指标。胎儿短股骨可能与先天骨骼发育不良、染色体异常、宫内生长受限等因素有关,因此,在产前检查过程中,产科医师在发现短股骨胎儿后,应进一步完善相关检查,寻找病因,尽量避免不良妊娠结局的发生。本文回顾了近年胎儿短股骨的相关研究,对其诊治的临床进展作一综述。

1 胎儿短股骨的诊断标准

加拿大妇产科医师协会推荐采用胎儿FL测量值低于标准曲线第2.5百分位数或股骨测量值/预测值 ≤ 0.9 作为胎儿短股骨的超声诊断标准^[1],但其它国家一直采用英国胎儿生长参考曲线(低于同孕周胎儿股骨长的第5百分位数值)作为诊断标准^[2]。国内则采用低于同孕周平均值2倍标准差或FL/足长比值 < 0.88 ^[3]。

2 胎儿短股骨的病因

根据胎儿短股骨是否匀称、是否合并其它超声异常指标,分为非孤立性短股骨(non-isolated short femur length, NISF)和孤立性短股骨(isolated short femur length, ISF)。NISF胎儿和先天骨骼发育异常、染色体异常密切相关,多系高危孕妇、遗传性骨病家族史、有致畸因素。关于ISF胎儿FL短小的病因研究甚少,父母身材矮小或母体因素导致骨相关生长因子异常、胎儿血流再分布是其可能机制:①由于高度氧合的胎儿血流优

先支持心肺等重要脏器,而四肢血流相对缺乏导致胎儿长骨生长不足,胎儿短股骨可能是胎盘功能不全所致胎儿宫内慢性缺氧的早期标志^[4];②胎盘分泌的纤维母细胞生长因子II(fibroblast growth factor II, FGF II)抑制软骨细胞增殖及软骨基质形成,从而抑制胎儿长骨发育,胎儿短股骨可能和FGF II转化异常相关^[5];③人纤维母细胞分泌的妊娠相关蛋白-A(pregnancy-associated protein-A secreted by human fibroblasts, PAPP-A)可以通过增加胰岛素样生长因子-联合蛋白4的生物活性来调控成骨细胞,PAPP-A分泌不足可能与胎儿短股骨有关^[6]。

胎儿短股骨的发生主要有以下几种原因:①生理性股骨短小;②骨骼发育系统异常;③染色体异常;④胎儿宫内生长受限。

2.1 生理性股骨短小

生理性股骨短小是ISF胎儿最常见的原因,彩超提示胎儿双侧股骨对称性偏短,形态及其他各项生长指标均正常,这主要和家族遗传有关,父母多为身材矮小。因此,结合父母身材发育、连续彩超监测胎儿各项生长指标增长趋势则可判断。

2.2 骨骼发育系统异常

儿童/成人遗传性骨骼疾病的分类复杂,根据遗传学、分子学或特征性影像学表现等可以将372种遗传骨病分为37组,其中有215种骨病与基因异常有关,X线评估特征性形态学异常是传统诊断方法,分子遗传学检

测是诊断金标准^[7]。而胎儿骨骼发育异常产前诊断困难,需结合家族史、彩超,胎儿游离 DNA 或羊水穿刺行胎儿基因检测中找到基因突变的证据。先天性骨骼系统异常可大致分为骨骼发育不良(软骨/骨组织发育异常)、骨骼发育不全(单发或多发骨畸形)和骨缺损(常继发于骨畸形),而短肢畸形是各种骨骼发育异常最常见的表现^[8]。短肢畸形的 4 种最常见骨骼发育异常包括:① 致死性骨发育不良(thanatophoric dysplasia, TD);② 成骨发育不全(osteogenesis imperfecta, OI);③ 软骨发育不全(achondroplasia, ACH);④ 单纯性短肢畸形。胚胎第 8 周时,中胚层的间充质以膜化骨和软骨化骨的方式开始形成胎儿的骨骼系统。孕早期有明确的致畸因素或家族遗传史、既往类似妊娠史的孕妇,应高度警惕胎儿先天骨骼发育异常。

2.2.1 致死性骨发育不良 TD 是最常见的致死性侏儒,为常染色体显性遗传,外显率为 100%,由定位于 4 p16.3 的成纤维细胞生长因子受体 3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR 3)基因的第 7 外显子发生 C 742 T 点突变所致,彩超主要表现为严重短肢,长骨弯曲,窄胸,腹部膨隆,70% 合并有羊水过多^[8]。根据头颅和股骨形状区分为两型,Ⅰ型 TD 典型特征为彩超及 X 线下股骨弯曲呈“电话接听状”,头颅形状多正常,该型占 85%,发病率为 1/30 000;Ⅱ型 TD 股骨正常,但颅缝早闭,彩超及 X 线以典型的“三叶草样颅骨”为主要表现,占 15%^[9]。

2.2.2 成骨发育不全 OI 又称为脆骨病-蓝巩膜-耳聋综合征,中国人群发病率 4/10 000,90% 以上的 OI 为常染色体显性遗传,是一种由编码 I 型胶原蛋白 α 链的 COL1A1/COL1A2 基因突变导致胶原代谢紊乱的全身结缔组织疾病,COL1A1 和 COL1A2 基因分别定位于 17 q 21-22、7 q 22.1^[10]。根据骨密度降低程度将 OI 分为 I~IV 型,Ⅱ型 OI 为致死性,特异性影像学表现为胎儿宫内多发性骨折所致的长骨成角性骨折,伴严重短肢畸形、窄胸,出生后无法存活;非致死性 OI(Ⅰ,Ⅲ,Ⅳ型)主要表现为 X 线下骨质钙化异常,而胸围、头围正常,产前超声难以发现,临床可见的 OI 患者身材矮小、长骨弯曲、脊柱侧凸、病理性骨折,同时伴有蓝色巩膜、失聪、关节松弛等^[8]。所有致死性Ⅱ型 OI 胎儿的股骨低于同孕周平均值的第 5 百分位数或 2 倍标准差值,且缩短程度明显大于非致死性 OI。

2.2.3 软骨发育不全 ACH 是最常见的非致死性侏儒,发病率为 5/100 000~15/100 000,呈常染色体显性遗传,外显率 100%,97% 的 ACH 同 TD 一样,由 FGFR 3 基因第 10 外显子发生 G 1138 A/G 1138 C 点突变为 G 380 R 所致,少数为 G 1123 A 点突变导致 G 375 C^[11]。ACH 的彩超主要表现为严重短肢、短躯干、窄胸、腹部膨

隆,颅骨/椎骨骨化差,肋骨可有多处骨折,胎儿 X 线征象为长骨粗短、火焰状干骺端、方形髌骨、鱼嘴状坐骨切迹等。根据影像学特征分为两型,Ⅰ型 ACH 占 20%,短肢及短躯干更为严重,骨化极差,且肋骨多处骨折,无法存活;Ⅱ型 ACH 占 80%,短肢及躯干的程度相对较轻,骨化相对正常,肋骨无骨折,出生后可存活,患者常表现为身材矮小[成年男性(130±15)cm,成年女性(125±13)cm]、短肢、巨颅、前额突出,腰椎前凸等,但智力正常^[9]。

2.2.4 单纯性短肢畸形 单纯性短肢畸形为非致死性骨骼发育异常,十分少见,彩超仅发现胎儿严重短肢,无法划分具体类型,病因不明,可能是常染色体隐性或显性遗传所致。

2.3 染色体异常

短长骨是评估胎儿染色体异常风险的超声软指标之一,它与胎儿非整倍体,尤其是 21-三体综合征有关,但在评估超声异常征象与唐氏综合征(Down syndrome, DS)发生率研究中,一致认为 ISF 并不是染色体异常的良好指标。SOCG 指出短股骨预测 DS 的灵敏度仅为 16%^[1];Rumi KM 等^[12]发现胎儿短股骨对 DS 的阳性预测值仅为 33.3%,阴性预测值 96.6%。目前认为胎儿颈部透明层增厚(≥ 6 mm)才是染色体异常最有价值的预测指标,特异性高达 99%^[13]。两个超声软指标异常,DS 风险增加 10 倍, ≥ 3 个的软指标异常,风险则增加 100 倍,短股骨胎儿合并其他超声软指标异常,更能提示染色体异常。

2.4 胎儿宫内生长受限

近年研究纳入的 ISF 病例排除了结构畸形、染色体异常、骨骼发育异常和腹围偏小的胎儿,与正常胎儿比较,ISF 胎儿发展为 FGR、出生低体重儿及早产风险增加约 2 倍,且 ISF 胎儿合并子宫动脉或脐血流异常更能提示 FGR 高风险^[14-18]。Mailath-Pokorny M 等^[17]将 ISF 组与对照组孕妇的年龄、孕产次、身高、BMI、吸烟、糖尿病等纳入分析,ISF 胎儿出生为小于孕龄儿(19.7%)、低体重儿(23.9%)、早产(19.7%)、新生儿重症监护室(13.7%)风险增加,但 73.5% 的孕妇有望分娩出正常足月新生儿。

3 胎儿短股骨诊断要点

正确区分生理性或病理性短股骨胎儿是决定对胎儿进一步处理及胎儿预后的关键。孕 12 周时胎儿四肢长骨即可在彩超下清晰显示,而手足检查的最佳孕周为 18~20 周^[19]。结合胎儿短股骨的彩超诊断孕周、短小程度、是否孤立性,有助于病因的初步判断及进一步处理。

3.1 股骨缩短程度

彩超发现异常孕周越早,股骨缩短越严重,更能提示先天骨骼发育异常或染色体异常。Kurtz AB等^[20]对28例短股骨胎儿行前瞻性研究,低于2倍标准差值1~4 mm的15例胎儿中,13例出生为正常新生儿或为生长受限,而低于2倍标准差值达5 mm及以上的13例胎儿均存在骨骼发育异常,表现为长骨骨折、骨骼系统透明度低、窄胸、羊水过多等。国内黄林环等^[21]以标准差比值(standard deviation score, SDS) [(测量值 - 正常均值)/标准差]进行量化比较, FGR胎儿长骨较同孕周均值缩短2 SDS~4 SDS,染色体异常胎儿在2 SDS~3 SDS,骨骼发育异常胎儿则缩短至4 SDS以上。

3.2 孤立性短股骨胎儿

ISF胎儿与出生低体重儿、早产等不良妊娠结局密切相关,尽管ISF胎儿股骨短小相关机制尚不明确,但综合评估其可能因素是预防不良结局的关键。无其他异常征象的ISF胎儿可能为假阳性或生理性短小,准确核实孕周、经验充足的超声医师以及结合父母身高有助于判断。孕妇营养状况差、妊娠合并症/并发症、彩超提示子宫动脉或脐血流频谱异常,则提示FGR高风险,需连续行彩超加强胎儿各项生长指标的监测以便及时处理。

3.3 非孤立性短股骨胎儿

NISF结合孕妇高危因素、早中期唐氏筛查及超声软指标等,怀疑染色体异常的NISF胎儿直接行羊水穿刺。有明显的骨骼系统疾病遗传家族史或类似妊娠史的NISF胎儿还应高度怀疑先天骨骼发育异常。对于骨骼发育异常胎儿,明确是否致死性是决定胎儿后续处理的关键。诊断方式包括:①彩超证实胎儿存在特征性形态异常;②母血中的胎儿游离DNA分析相关基因,孕早期采取绒毛、孕中期羊水穿刺行基因检测,并对比父母基因检测结果,找到胎儿基因突变证据;③无法明确的骨骼发育异常可以通过引产/出生后X线进一步核实。

3.3.1 致死性骨骼发育不良 致死性骨骼发育不良是指由于胸廓畸形,胎儿出生后无法存活。产前超声可以在孕24周前诊断绝大多数骨骼发育异常,尤其是致死性骨骼发育异常的准确率高达88%^[8]。彩超预测致死性骨骼发育不良的征象包括:①严重短肢畸形:长骨<同孕周平均值4倍标准差, FL/腹围<0.16;②严重胸廓发育不良(需排除心脏畸形):心胸比>60%,胸围/腹围比<0.89,胸围<第5百分位数值;③具有鉴别意义的特异性征象,如“三叶草样”头颅、“电话接听状”股骨、长骨成角性骨折、肋骨多发性骨折等^[22]。

3.3.2 非致死性骨骼发育不良 非致死性骨骼发育不良的胎儿出生后即为残疾儿,非致死性骨骼发育不良彩超表现不典型,甚至可能孕晚期才有所表现,产前诊断难度大。有经验的超声医师除注意胎儿头围、腹围、长骨径线、足长外,需仔细观察长骨形态、颅骨骨化、肋

骨及胸廓发育、手足畸形等。Macé G^[23]对26周后的短股骨胎儿行螺旋CT,发现其诊断骨骼发育异常的敏感性82%,特异性91%,阳性预测值90%,阴性预测值83%,认为彩超无法确诊骨骼发育不良胎儿,孕26周以后可以采用CT作为补充性鉴别手段,胎儿的合适放射剂量为1.9 mGy(远低于国际推荐的致畸阈值100 mGy)。

虽然目前胎儿短股骨的临床研究尚有欠缺,但随着连续顺序追踪超声扫查法的普及,胎儿短股骨已成为产科临床常见问题。产科医生应学会短股骨胎儿的评估与处理,为准父母提供良好的咨询,提高优生优育,减轻社会及家庭伤害,具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] VAN DEN HOF M C, WILSON R D, Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, et al. Fetal soft markers in obstetric ultrasound [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC, 2005, 27 (6) : 592 - 636.
- [2] CHITTY L S, ALTMAN D G. Charts of fetal size: limb bones [J]. BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002, 109 (8) : 919 - 929.
- [3] 严英榴,杨秀雄,沈理. 产前超声诊断学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2003:443 - 445.
- [4] Weisz B, David A L, Chitty L, et al. Association of isolated short femur in the mid - trimester fetus with perinatal outcome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 31(5):512 - 516.
- [5] ZALEL Y, LEHAVI O, SCHIFF E, et al. Shortened fetal long bones;a possible in utero manifestation of placental function [J]. Prenatal Diagnosis, 2002 (22) : 553 - 557.
- [6] Qin X, Wergedal J E, Rehage M, et al. Pregnancy - associated plasma protein - A increases osteoblast proliferation in vitro and bone formation in vivo [J]. Endocrinology, 2006, 147 (12):5653 - 5661.
- [7] SUPERTIFURGA A, UNGER S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders:2006 revision [J]. American Journal of Medical Genetics Part a, 2007, 143A(1) : 1.
- [8] SCHRAMM T, GLONING K P, MINDERER S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2009, 34 (2) : 160 - 170.
- [9] 黄轩,黄林环,李琳,等. FGFR 3 基因相关性短肢发育异常胎儿 X 线分析 [J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2013,5(3) : 21 - 25.
- [10] PENG H, ZHANG Y, LONG Z, et al. A novel splicing mutation in COL1A1 gene caused type I osteogenesis imperfecta in a Chinese family [J]. Gene, 2012, 502 (2) : 168 - 171.
- [11] CHITTY L S, GRIFFIN D R, MEANEY C, et al. New aids for the non - invasive prenatal diagnosis of achondroplasia: dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell - free fetal DNA in maternal plasma [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2011, 37 (3) : 283 - 289. (下转第40页)

- expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83 (7): 2479 – 2485.
- [8] WALTERS K A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function [J]. *Reproduction (Cambridge, England)*, 2015, 149 (4): R 193 – R 218.
- [9] SUNKARA S K, PUNDIR J, KHALAF Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: A meta – analysis [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2011, 22 (6): 545 – 555.
- [10] BARAD D, BRILL H, GLEICHER N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2007, 24 (12): 629 – 634.
- [11] BOSDOU J K, VENETIS C A, DAFOPOULOS K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2016, 31 (5): 977 – 985.
- [12] DOAN H T, QUAN L H, NGUYEN T T. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1 % (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization [J]. *Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2017, 33 (12): 977 – 979.
- [13] FÁBREGU ES F, PEÑARRUBIA J, CREUS M, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low – responder IVF patients: a randomized, clinical trial [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2009, 24 (2): 349 – 359.
- [14] KIM C H, AHN J W, MOON J W, et al. Ovarian features after 2 weeks, 3 weeks and 4 weeks transdermal testosterone gel treatment and their associated effect on IVF outcomes in poor responders [J]. *Development & reproduction*, 2014, 18 (3): 145 – 152.
- [15] KIM C H, HOWLES C M, LEE H A. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95 (2): 679 – 683.
- [16] MASSIN N, CEDRIN – DURNERIN I, COUSSIEU C, et al. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique—a prospective, randomized, double – blind study [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2006, 21 (5): 1204 – 1211.
- [17] GORGY A, NAUMANN N, BATES S, et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 104 (12): 1420 – 1421.
- [18] BARBIERI R L, SLUSS P M, POWERS R D, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization [J]. *Fertility and Sterility*, 2005, 83 (2): 302 – 308.
- [19] FRATTARELLI J L, PETERSON E H. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles [J]. *Fertility and Sterility*, 2004, 81 (6): 1713 – 1714.

(收稿日期:2018 – 01 – 12 编辑:刘璐)

(上接第 29 页)

- [12] RUMI K M, ARAUJO J E, SILVA B C, et al. Influence of second – trimester ultrasound markers for down syndrome in pregnant women of advanced maternal age [J]. *Journal of Pregnancy*, 2014 (5): 785730.
- [13] Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, et al. Isolated short femur length on mid – trimester ultra – sound; a marker for fetal growth restriction and other adverse perinatal outcomes [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31 (12): 1935 – 1941.
- [14] Aagaard Tillery K M, Malone F D. Role of second – trimester genetic sonography after Down syndrome screening [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, 114 (6): 1189 – 1196.
- [15] WALTER V D, JOHNNY H D, NAZARIO C E, et al. Perinatal outcomes after sonographic detection of isolated short femur in the second trimester [J]. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2012, 40 (2): 63 – 67.
- [16] ÖZLÜ T, OZCAN T. Fetal isolated short femur in the second trimester and adverse pregnancy outcomes [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2013, 33 (11): 1063 – 1069.
- [17] Mailathpokorny M, Polterauer S, Worda K, et al. Isolated short fetal femur length in the second trimester and the association with adverse perinatal outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center [J]. *PLOS ONE*, 2015, 10 (6): e0128820.
- [18] VERMEER N, BEKKER M N. Association of isolated short fetal femur with intrauterine growth restriction [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2013, 33 (4): 365 – 370.
- [19] 中国医师协会超声医师分会. 产前超声检查指南(2012) [J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(7): 574 – 580.
- [20] KURTZ A B, NEEDLEMAN L, WAPNER R J, et al. Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias [J]. *Radiology*, 1990 (177): 197 – 200.
- [21] 黄林环, 方群, 谢红宁, 等. 胎儿短长骨的产前诊断及临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(45): 3178 – 3182.
- [22] KRAKOW D, LACHMAN R S, RIMOIN D L. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias [J]. *Genetics in Medicine*, 2009, 11 (2): 127 – 133.
- [23] MACG, SONIGO P, CORMIER – DAIRE V, et al. Use of 3D helical computed tomography in the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2012, 42 (2): 161 – 168.

(收稿日期:2017 – 12 – 13 编辑:向晓莉)