

3D ultrasound volume automatic measurement for evaluation on lung volume changes in congenital heart disease fetuses with decreased pulmonary blood flow

GUO Yong, LIU Xiaowei, ZHANG Ye, SUN Lin, GU Xiaoyan, HAN Jiancheng, HE Yihua*

(Department of Echocardiography, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University,

Beijing Key Laboratory of Maternal-Fetal Medicine in Fetal Heart Disease,

Fetal Heart Disease and Maternal-Fetal Medicine Consultation,

Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the impact of congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow (CHD-DPBF) on fetal lung volume development using 3D ultrasound virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) technique. **Methods** Totally 41 fetuses with tetralogy of Fallot (TOF, TOF group) and 110 normal fetuses (control group) were enrolled. The fetal gestational age (GA), estimated fetal weight (EFW) and cardiothoracic ratio (CTR) were estimated using 2D ultrasound, while fetal lung volume (FLV) was estimated using 3D ultrasound VOCAL. FLV/EFW and FLV/GA were calculated and compared between the two groups. The correlation between FLV and GA was assessed. **Results** No significant difference of GA, EFW nor FLV were found between the two groups (all $P > 0.05$). CTR in TOF group significantly increased ($P < 0.001$), FLV/GA and FLV/EFW significantly reduced compared with control group (both $P < 0.05$). FLV was positively correlated with GA in both groups ($r = 0.611, 0.547$, both $P < 0.001$). **Conclusion** FLV/EFW and FLV/GA values decrease in CHD-DPBF, suggest that the lung development of CHD-DPBF fetus has already been affected to some extent.

[Keywords] heart defects, congenital; lung volume measurements; ultrasonography, prenatal

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201807126

三维超声体积自动测量技术评估肺血减少型先天性心脏病胎儿肺体积变化

郭 勇, 刘晓伟, 张 焯, 孙 琳, 谷孝艳, 韩建成, 何怡华*

(首都医科大学附属北京安贞医院超声心动科二部 胎儿心脏病母胎医学研究北京市

重点实验室 北京安贞医院胎儿心脏病母胎医学会诊中心, 北京 100029)

[摘要] **目的** 采用三维超声计算机辅助虚拟脏器分析(VOCAL)技术观察肺血减少型先天性心脏病(CHD-DPBF)对胎儿肺体积发育的影响。**方法** 收集 41 胎法洛四联症(TOF)胎儿(TOF 组)和 110 胎正常胎儿(对照组),以二维超声估测胎儿孕周、体质量及心胸比(CTR),以三维超声 VOCAL 技术测量胎儿肺体积,计算超声肺重比(肺体积与体质量的比值)和肺体积与孕周比值,比较 2 组间的差异;评估胎儿肺体积与孕周的相关性。**结果** TOF 组胎儿孕周、估算体质量和肺体积与对照组比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),TOF 组胎儿 CTR 大于对照组($P < 0.001$),胎儿肺体积与孕周比

[基金项目] 北京市医院管理局临床医学发展专项——“扬帆”计划(XMLX201604)、首都卫生发展科研专项经费(2016-1-2061)。

[第一作者] 郭勇(1976—),男,河南南阳人,博士,副主任医师。研究方向:胎儿心脏及心脏瓣膜病变超声评价。E-mail: 2467724349@qq.com

[通信作者] 何怡华,首都医科大学附属北京安贞医院超声心动科二部 胎儿心脏病母胎医学研究北京市重点实验室 北京安贞医院胎儿心脏病母胎医学会诊中心,100029。E-mail: yihuaheecho@163.com

[收稿日期] 2018-07-17 **[修回日期]** 2018-11-20

值及超声肺重比小于对照组(P 均 <0.05)。TOF 组及对照组胎儿肺体积与孕周均呈正相关($r=0.611, 0.547, P$ 均 <0.001)。结论 CHD-DPBF 胎儿超声肺重比及肺体积与孕周比值均低于正常胎儿,提示 CHD-DPBF 胎儿肺脏发育受到一定程度不良影响。

[关键词] 心脏缺陷,先天性;肺体积测量;超声检查,产前

[中图分类号] R714.53; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)01-0100-04

肺血减少型先天性心脏病(congenital heart defect with decreased pulmonary blood flow, CHD-DPBF)是指以肺血管发育不良、肺血循环减少为特征的先天性心脏病,其中以法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)最为常见。在人类胚胎的发育过程中,呼吸系统和循环系统的发生、发育几乎同时进行,两者关系密切,严重呼吸衰竭是 CHD-DPBF 婴幼儿死亡的主要原因之一^[1-3]。因此,探究 CHD-DPBF 对胎儿肺脏发育的影响具有十分重要的意义和临床价值。本研究应用三维超声体积自动测量技术——计算机辅助虚拟脏器分析(virtual organ computer-aided analysis, VOCAL)对 41 胎 TOF 胎儿肺体积的变化进行分析,旨在探讨 CHD-DPBF 对胎儿肺发育的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 4 月于我院接受胎儿心脏超声检查,并诊断为 TOF 的胎儿资料。纳入标准:①单胎妊娠;②产前超声检查诊断为 TOF,且经胎儿尸体解剖或出生后影像学检查证实;③胎儿肺脏超声图像清晰;④超声检查发现胎儿伴有动脉导管血流逆灌。排除标准:①同时合并其他心外畸形或染色体异常;②合并宫内发育迟缓、心功能衰竭;③合并其他可能影响胎儿肺发育的因素,如先天性膈疝、持续性羊水过少等;④超声检查发现胎儿肺血主要来源于肺动脉侧支循环。最终纳入 41 胎 TOF 胎儿(TOF 组),孕妇年龄 22~47 岁,中位年龄 31 岁,孕周 21.4~34.0 周,中位孕周 25.2 周。

选取同期与 TOF 组孕周匹配、超声检查正常的 110 胎胎儿为对照组,孕妇年龄 23~41 岁,中位年龄 31 岁,孕周 21.3~31.5 周,中位孕周 25.2 周。本研究经北京安贞医院伦理学委员会批准。根据医学伦理学原则,向所有孕妇及其家属告知课题内容、具体步骤及相关检查项目,并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪,RAB4-8-D 宽带凸阵三维容积探头,频率 2~8 MHz,随机配备体质量估算软件及三维超声 VOCAL 技术。

1.2.1 二维超声测量 孕妇取仰卧位,常规测量胎儿

双顶径、头围、腹围和股骨长,通过仪器内置软件估算胎儿体质量(estimated fetal weight, EFW)和孕周,然后测量胎儿胸廓横径、心脏横径,计算胎儿心胸比(cardiothoracic ratio, CTR)。

1.2.2 三维图像采集 选择三维容积探头,启动 3D 模式,调节取样框大小,使其包含整个胸廓;根据孕周及胎儿体位不同,调整容积扫查角度,尽量避开骨性结构,使肺脏成像最清晰;以四腔心切面为起始切面,在孕妇屏气及无胎动时采集肺脏三维图像;每侧肺脏图像采集 3 次,存储最清晰图像,以备数据后处理。

1.2.3 肺脏体积测量 调取肺脏三维原始数据,启动 VOCAL 体积测量程序,选择 A 平面为旋转初始平面,调整 A 平面,以垂直纵轴为旋转轴(图 1A),选择旋转步长为 30°,上下极分别定位于肺尖和膈肌水平,手动描记相应 6 个切面的肺脏轮廓(图 1B),软件自动模拟出肺脏的三维立体轮廓,并计算出相应肺体积(图 1C)。每侧肺脏轮廓描记 2 次,取平均值,左右两侧肺体积相加即得到胎儿肺体积,然后计算胎儿肺体积与 EFW 的比值,即为胎儿超声肺重比。计算胎儿肺体积与孕周的比值。

1.2.4 重复性检验 随机抽取 30 胎胎儿的三维超声图像,由 2 名观察者以 VOCAL 技术分别独立测量胎儿肺体积,相隔 1 周后,由其中的 1 名观察者以同样方法再次测量此 30 胎胎儿的肺体积,评价观察者内及观察者间测量胎儿肺体积的重复性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,TOF 组与对照组间比较采用独立样本 t 检验。胎儿肺体积与孕周的相关性分析采用 Pearson 相关分析。观察者内及观察者间测量肺体积重复性检验采用组内相关系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及超声结果比较 TOF 组与对照组间孕妇年龄、胎儿孕周、EFW 及肺体积差异均无统计学意义(P 均 >0.05),TOF 组胎儿 CTR 大于对照组胎儿($P < 0.001$),胎儿肺体积与孕周比值及超声肺重比小于对照组胎儿(P 均 <0.05),见表 1。

表 1 TOF 胎儿与对照组胎儿临床及超声参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕妇年龄 (岁)	胎儿孕周	EFW(g)	CTR	肺体积(ml)	肺体积与孕周比值(毫升/周)	超声肺重比 (ml/g)
TOF 组 (n=41)	32.1±5.6	26.1±2.8	900.63±340.58	0.55±0.07	25.52±4.20	0.98±0.13	0.03±0.01
对照组 (n=110)	30.4±3.8	25.4±1.7	811.53±204.66	0.50±0.05	26.36±4.92	1.04±0.17	0.04±0.01
t 值	-1.784	-1.602	-1.573	-5.239	1.046	2.282	2.092
P 值	0.080	0.115	0.122	<0.001	0.299	0.025	0.038

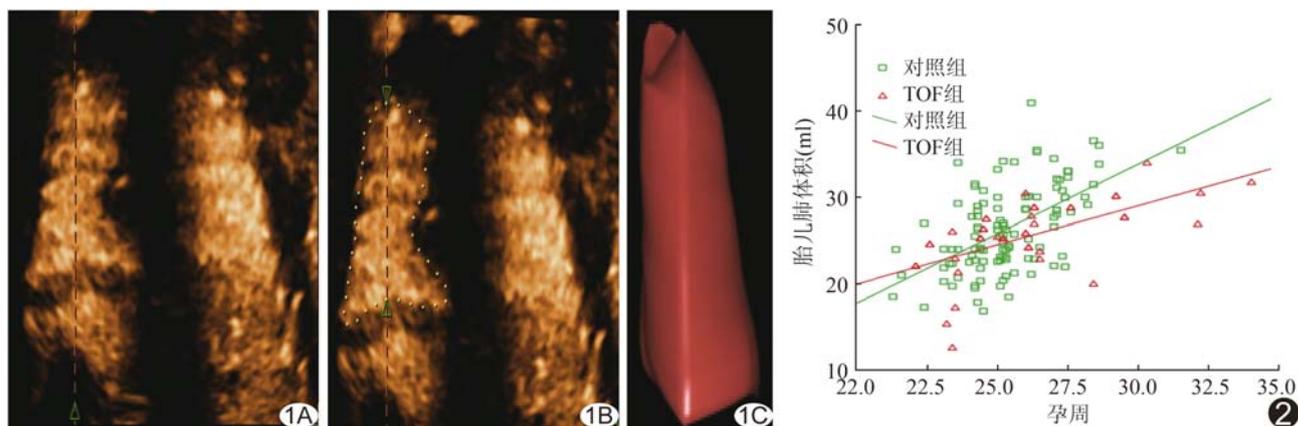


图 1 三维超声 VOCAL 技术测量胎儿肺体积 A. 设置测量中心旋转轴; B. 设置测量上下极并进行肺轮廓描记; C. VOCAL 软件自动模拟出肺脏三维轮廓 图 2 TOF 组及对照组胎儿肺体积与孕周相关性散点图

2.2 相关性分析 TOF 组及对照组胎儿肺体积与孕周均呈正相关($r=0.611, 0.547, P$ 均 <0.001 ;图 2)。

2.3 可重复性检验 观察者内组内相关系数为 0.96, 观察者间组内相关系数为 0.94。

3 讨论

超声检查作为无创性诊断胎儿先天畸形最简便、最有效的影像学检查手段,多年来一直被临床广泛应用。近年来随着三维超声自动成像技术的出现,克服了传统二维超声无法进行不规则器官体积测量的限制,使得超声可以对胎儿器官体积进行准确评估,如对胎儿肝脏、胆囊、肺脏、肾脏、肾上腺、大脑及小脑等器官体积的测量^[4-6],三维超声 VOCAL 技术对于胎儿主要器官体积评估具有较好的可行性、可重复性及临床应用价值^[7]。本研究中观察者内及观察者间的组内相关系数均 >0.9 ,提示应用三维超声 VOCAL 技术测量胎儿肺体积的重复性好。

既往有关三维超声 VOCAL 技术胎儿肺体积研究^[8]的病例多局限于先天性膈疝胎儿,而缺乏先天性心脏病胎儿宫内肺脏体积变化的相关报道。在 CHD-DPBF 患儿中,肺血管床发育异常及肺功能受损普遍存在,而现阶段国内外对 CHD-DPBF 引起肺脏器官异常的研究主要局限于术前评价或手术前后疗效评

估,研究手段多采用测量肺动脉内径或肺脏通气换气功能,而缺乏肺体积变化的相关研究^[8],且目前研究对象多为先天性心脏病患儿,针对宫内胎儿的研究鲜见。严重的呼吸功能衰竭也是 CHD-DPBF 胎儿出生后死亡的主要原因之一^[1,3],因此,如果能将 CHD-DPBF 对肺体积发育影响情况的评估提早到产前,以此指导围生期管理,对于出生后及时干预治疗,减低或预防呼吸衰竭的发生及进展,降低患儿死亡率都具有重要的临床意义。

目前,CHD-DPBF 导致胎儿肺发育异常肺体积减小的病因机制尚不完全明确,可能与胚胎发育过程中肺血流灌注异常有关。在人类胚胎的发育过程中,肺脏和心脏的发生、发育几乎同时进行,两者相互影响、关系密切。肺动脉伴随气管、支气管一起发育,气管、支气管起模板、支撑作用,血管提供气管发育必备营养物质供给,肺血管发育异常会影响肺内气管及正常气血屏障结构的形成。CHD-DPBF 胎儿往往伴有严重的肺动脉狭窄或肺动脉闭锁,长期的肺血流量减少和肺动脉灌注压降低,容易导致肺血管床发育不良,阻碍肺组织的正常发育,多数患儿在出生不久即出现紫绀,缺血缺氧严重者甚至可导致死亡,预后较差^[1,3,9]。有研究^[9]表明 CHD-DPBF 可伴有肺小动脉的肌层和管

壁厚度增加,管壁弹性蛋白比例下降,胶原蛋白比例上升,管腔变细等改变。因此推测,这些改变可能是造成此类先天性心脏病患儿肺内结构和肺功能异常的主要原因。

胎儿肺重比是目前诊断胎儿肺发育不良的金标准。既往研究^[10-11]采用的肺重比是病理尸体解剖胎儿肺质量与胎儿体质量之比,胎儿肺重比正常值为 0.018~0.022,妊娠 28 周前肺重比<0.015 或妊娠 28 周及以后胎儿肺重比≤0.012,即可诊断为胎儿肺发育不良。鉴于胎儿期肺体积与肺重量之间存在良好的相关性(1 ml 肺体积重量为 1 g)^[12],本研究先通过二维超声估测胎儿的体质量,再通过三维超声 VOCAL 技术获得胎儿肺体积(基本等同于胎儿肺质量),然后计算超声肺重比,可消除不同孕周及胎儿个体差异对研究结果的干扰^[13-14]。

本研究采用三维超声 VOCAL 技术测量 CHD-DPBF 胎儿肺体积,以此评估胎儿宫内肺发育情况,结果显示,虽然 TOF 组与对照组相比肺体积绝对值无明显差异,并且均随孕周呈线性增长趋势,但经过孕周或体质量标准化后的肺体积(胎儿肺体积与孕周比值及超声肺重比)较对照组胎儿明显减小,表明 CHD-DPBF 对于胎儿肺体积的发育有一定不良影响,可导致胎儿肺脏发育较同胎龄正常胎儿减慢。

本研究的局限性:①CHD-DPBF 种类复杂,不同类型病变其血流动力学改变也有所差异,本研究仅对最常见的 TOF 胎儿进行分析,期待未来继续积累病例进行更加详尽的分类及深入分析;②部分晚孕期胎儿由于受胎儿胎位、骨骼伪影遮挡等因素干扰无法获取高质量的肺脏二维图像,使得其三维图像的采集描绘受到限制,因此本研究中晚孕期胎儿数较少,其分析结果存在一定的局限及误差。

总之,本研究初步探讨了 TOF 胎儿与正常胎儿之间肺体积发育的差异性,并且进一步验证了三维超声 VOCAL 技术测量胎儿肺体积的可重复性,为未来后续的研究积累一定的经验和病例资料。

[参考文献]

- [1] Waldman JD, Wernly JA. Cyanotic congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow in children. *Pediatr Clin North Am*, 1999, 46(2):385-404.
- [2] Patra S, Rama Sastry UM, Mahimaiha J, et al. Spectrum of cyanotic congenital heart disease diagnosed by echocardiographic evaluation in patients attending paediatric cardiology clinic of a tertiary cardiac care centre. *Cardiol Young*, 2015, 25 (5): 861-867.
- [3] Spilman LJ, Furdon SA. Recognition, understanding, and current management of cardiac lesions with decreased pulmonary blood flow. *Neonatal New*, 1998, 17(4):7-18.
- [4] 肖珍, 马小燕. 三维超声对胎儿肺体积的研究. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(11):963-965.
- [5] Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, et al. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(3):283-291.
- [6] 罗瑜, 冯梦娟, 胡祎, 等. 三维超声容积自动测量技术不同旋转步进角度测量胎儿胆囊体积. *中国医学影像技术*, 2018, 34(5): 739-742.
- [7] 凌乐文, 吕国荣, 苏珊珊, 等. 三维超声测量胎儿肺体积及其在常见胎儿肺病变随访中的应用. *中国医学影像技术*, 2012, 28(4): 739-742.
- [8] Ruano R, Benachi A, Martinovic J, et al. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther*, 2004, 19(1):87-91.
- [9] Xu Y, Liu Y, Li Z, et al. Lung remodeling in a porcine model of cyanotic congenital heart defect with decreased pulmonary blood flow. *Exp Lung Res*, 2012, 38(7):355-362.
- [10] Roberts A. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn*, 2001, 21(4):304-307.
- [11] Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*, 1995, 86(3):466-475.
- [12] Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, et al. Accuracy of fetal lung volume assessed by threedimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 26(7):725-730.
- [13] Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, et al. Predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio-how precise and accurate is it? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 28(7):958-962.
- [14] Ruano R, Aubry MC, Dumez Y, et al. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190 (5): 1216-1219.

[1] Waldman JD, Wernly JA. Cyanotic congenital heart disease with