

Application progresses of ultrasound and MRI in neurodevelopmental abnormalities of fetuses with congenital heart disease

TANG Huayu, ZENG Shi*, TAN Ya, LIU Yushan
(Department of Ultrasonography, the Second Xiangya Hospital of
Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] Neurodevelopmental abnormalities of fetuses with congenital heart disease include structural abnormalities, altered brain volume, abnormalities of brain metabolism and brain blood flow. Ultrasound and MRI are the main approaches of detecting neurodevelopmental abnormalities of fetuses with congenital heart disease. Ultrasound is mainly used to assess changes of fetal brain volume and blood flow, while MRI is mainly used to assess fetal brain structures, volume and metabolism. The application progresses of ultrasound and MRI in neurodevelopmental abnormalities of fetuses with congenital heart disease were reviewed in this article.

[Key words] Congenital heart disease; Nervous system; Fetus; Ultrasonography, prenatal; Magnetic resonance imaging
DOI:10.13929/j.1003-3289.201803140

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

唐华宇, 曾 施*, 谭 雅, 刘玉珊
(中南大学湘雅二医院超声诊断科, 湖南 长沙 410011)

[摘 要] 先天性心脏病患儿的神经系统发育异常包括脑部结构异常、容积异常、代谢异常以及血流异常。超声和 MRI 是检测先天性心脏病胎儿神经系统发育异常的主要手段, 超声主要用于评估胎儿脑部容积和血流, MRI 主要用于评估胎儿脑部结构、容积以及代谢。本文对超声和 MRI 在先天性心脏病胎儿神经系统发育异常中的应用价值进行综述。

[关键词] 先天性心脏病; 神经系统; 胎儿; 超声检查, 产前; 磁共振成像

[中图分类号] R714.53; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)11-1712-04

随着围产医学和心脏手术的进步, 先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 患儿的死亡率明显降低, 但 CHD 合并神经系统发育异常的风险仍较高。既往认为 CHD 患儿神经系统发育异常是由围手术期受损所致, 但未接受心脏手术或手术前 CHD 患儿也

可见神经系统发育异常, 提示其在宫内时神经系统发育可能存在异常。胎儿神经系统发育始于妊娠第 18~19 天, 外胚层细胞形成神经管; 妊娠第 4~5 周, 神经管逐渐发育成为端脑、间脑、中脑、后脑和末脑, 同时神经管腔也演变成各部位的脑室; 妊娠第 12 周起, 端脑逐渐分化为额叶、顶叶、岛叶、颞叶和枕叶; 妊娠第 15~16 周, 大脑半球表面逐渐出现弯曲的原发脑沟, 分隔许多不规则区, 即脑回; 妊娠第 10~28 周, 脑容量迅速增加, 神经突触大量形成并建立广泛连接, 脑代谢水平不断增高, 对氧和营养物质的需求迅速增加, 此时正常的心脏结构及功能是大脑正常发育的营养支持基

[基金项目] 国家自然科学基金(81501497)。

[第一作者] 唐华宇(1995—), 女, 湖南浏阳人, 在读硕士。研究方向: 超声医学。E-mail: tanghuayucmu@163.com

[通信作者] 曾施, 中南大学湘雅二医院超声诊断科, 410011。

E-mail: shizeng@csu.edu.cn

[收稿日期] 2018-03-22 **[修回日期]** 2018-08-24

础^[1]。CHD 胎儿心脏结构发育异常可影响心输出量及血氧饱和度,为保障脑部正常发育及代谢,机体启动脑保护效应,但代偿不足时则脑部血氧饱和度减低,无氧代谢增加,造成神经元成熟障碍或坏死,从而导致神经系统发育异常。超声和 MRI 是检测 CHD 胎儿神经系统发育的主要手段,且各有其优势。本文对超声和 MRI 在 CHD 胎儿神经系统发育异常中的应用价值进行综述。

1 超声诊断 CHD 胎儿神经系统发育异常

超声具有安全、经济、方便及实时成像的优点,是产前诊断 CHD 胎儿神经系统发育异常的首选方法,但易受胎位、羊水、切面和分辨力的影响。

1.1 二维超声 Peng 等^[2]采用二维超声观察 45 胎孕 20~37 周 CHD 胎儿(病变组,包括左心梗阻性病变亚组、右心梗阻性病变亚组和大动脉转位亚组)及正常胎儿(正常对照组)大脑外侧裂、顶枕沟和距状沟深度变化,发现与正常对照组相比,孕 20~25 周时病变组 3 个亚组 CHD 胎儿脑沟深度差异无统计学意义,但距状沟的可视化率减低($P < 0.05$);孕 26~31 周时,病变组 3 个亚组 CHD 胎儿的大脑外侧裂及顶枕沟均变浅,而左心梗阻性病变亚组距状沟变浅;孕 32~37 周时,病变组 3 个亚组 CHD 胎儿距状沟、顶枕沟、大脑外侧裂明显变浅;此外还发现 CHD 类型与脑沟深度的变化呈正相关,脑沟变浅程度与 CHD 胎儿的血流动力学指标密切相关,主动脉瓣环内径越小、主动脉速度-时间积分越低,脑沟变浅程度越重。

1.2 多普勒超声 胎儿大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)与脐动脉(umbilical artery, UA)是评估妊娠中晚期 CHD 胎儿脑循环的常用血管,指标包括阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)以及脑胎盘血流比(cerebroplacental ratio, CPR)。多项研究显示,与正常对照组相比,CHD 胎儿的 MCA-PI 显著降低^[3-5],CPR 降低^[6-8],而 UA-PI 明显上升^[9-10],提示宫内 CHD 胎儿出现脑血管阻力下降,机体启动了脑保护效应。徐赣琼等^[11]观察 159 胎孕 20~40 周 CHD 胎儿的脑循环血流动力学,发现左心发育不良综合征组、右心发育不良综合征组、右心梗阻性病变组及圆锥动脉干畸形组胎儿 MCA-PI 的 Z 分数均低于正常对照组(P 均 < 0.001);而左心梗阻性病变组各参数与对照组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);左心发育不良组 MCA-PI 下降最为显著,右心发育不良综合征组和右心梗阻性病变组 CPR 下降明显。

1.3 三维超声 三维超声可测量胎儿颅脑整体及局部容积。李慕子等^[12]观察 73 胎 CHD 胎儿的脑容积,发现与对照组相比,孕周 < 30 周 CHD 胎儿额叶容积及丘脑容积差异无统计学意义,而孕周 ≥ 30 周 CHD 胎儿额叶容积、丘脑容积均减小(P 均 < 0.05)。Zeng 等^[5]指出,与对照组相比,孕 28 周起,CHD 胎儿的整体和局部脑容积明显减少,其中以额叶最为明显,其次是颅内总容积和小脑容积(P 均 < 0.05);此外,CHD 对大脑容积的影响与其类型存在相关性($P < 0.001$),伴大脑容积异常的 CHD 胎儿左心发育不良所占的比例最高,其次为主动脉发育不良、大动脉转位和法洛四联症。

三维彩色能量超声检测脑部血流灌注的主要指标有血管化指数(vascularization index, VI)、血流指数(flow index, FI)以及血管化血流指数(vascularization flow index, VFI)。产前应用三维能量多普勒可更敏感地评价 CHD 胎儿整体与局部脑血流灌注。曾施等^[13]观察 112 胎孕 $19^{+4} \sim 30^{+2}$ 周 CHD 胎儿的全脑血流灌注,发现 VI、FI 和 VFI 明显增加,特别是左心发育不良综合征和左心梗阻胎儿,而且 CHD 胎儿全脑血流灌注与婴儿智力发育评分呈正相关。有学者^[14-15]观察 CHD 胎儿大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的血流灌注指数,发现左心发育不良综合征和左心梗阻胎儿上述脑动脉区域血流灌注明显增加,大动脉转位胎儿大脑前动脉区血流灌注明显增加;大脑前动脉区域血流灌注参数与婴儿智力发育评分呈正相关。此外,移动血流量分数也可用来评估脑部血流灌注,在 CHD 患儿中常表现为 Z 值升高^[4,9]。

2 MR 诊断 CHD 胎儿神经系统发育异常

MRI 具有无辐射、软组织分辨力高等优点,已用于评价胎儿生长发育,对胎儿神经系统可提供超声所不能显示的信息。

2.1 结构异常 一项 Meta 分析^[16]探讨 221 胎 CHD 胎儿脑部发育异常的 MRI 表现,产前 MRI 显示 59 胎 CHD 胎儿脑部异常,发病率为 28% [95% CI (18%, 50%), $I^2 = 63.8\%$];其中最常见的脑结构异常为脑室扩大(8.6%),其次为室周囊肿(5.1%)、皮质发育畸形(4.5%)、蛛网膜下腔扩大(1.9%)、小脑发育不全(1.4%)、胼胝体发育不良(0.9%)、前脑无裂畸形(0.5%)及脑室出血(0.5%)。

2.2 容积异常 Clouchoux 等^[17]采用 MRI 观察妊娠晚期左心发育不良综合征胎儿,发现胎儿大脑皮层灰质和白质容量下降、皮层下灰质容积减少,且差异随孕

周延长而逐渐增大。Schellen 等^[18]发现,与正常胎儿相比,孕 20 周时,法洛四联症胎儿大脑总容积、皮层下脑容积明显减小($P<0.01$),而孕周 >25 周时,法洛四联症胎儿脑室容积明显增大、侧脑室宽度显著增加,灰质容积/皮质下脑容积比值降低。Masoller 等^[9]发现 CHD 胎儿额上沟、顶枕沟、中央沟、扣带沟及距状沟均较对照组变浅,且孕 25 周时,CHD 胎儿岛叶闭合不全以及大脑皮质折叠晚于对照组,导致相应部位的脑沟发育延迟,尤其以中央后回和枕叶为著,这是妊娠晚期大脑发育停滞的高危信号。

2.3 代谢异常 fMRI 主要用于评估胎儿大脑代谢水平,测量胎儿丘脑或基底核区的 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)、肌醇(inositol, Ino)和乳酸(lactate, Lac)的 MRS 峰值,可计算大脑代谢参数 NAA/Cho、Cho/Cr、NAA/Cr 及 Lac/Cr。有研究^[9,19]结果显示,与对照组相比,CHD 胎儿感兴趣区 NAA/Cho 降低,¹H-MRS 波谱中出现明显的乳酸峰(负峰)。有研究^[20]采用 fMRI 观察紫绀型 CHD 患儿,与对照组相比,其 NAA/Cr 比值降低、Lac/Cr 比值升高,且变化程度与紫绀严重程度相关;严重紫绀组 NAA/Cr 低于紫绀组,而 Lac/Cr 高于紫绀组。Limperopoulos 等^[19]发现 CHD 胎儿 NAA/Cho 比值随孕龄延长而升高,尤其是左心发育不良综合征和大动脉转位胎儿,但升高速度低于相同孕周对照组正常胎儿。

CHD 胎儿神经系统代谢异常还可表现为脑部血氧饱和度改变。Sun 等^[21]发现,与对照组相比,CHD 胎儿的脑循环动脉血氧饱和度降低 10%($P<0.001$),脑血流量无明显改变,故氧输送量降低 15%,而脑部氧摄取率(氧消耗量/氧输送量,正常范围 20%~30%)无明显差异,提示其脑部氧消耗量降低 32%。

3 展望

CHD 胎儿神经系统发育异常主要表现为结构异常、容积异常、代谢异常和血流异常。超声是筛查 CHD 胎儿神经系统发育异常的首选方法,可初步判断 CHD 胎儿颅脑大体结构、径线及容积异常,且能即时观察其脑循环血流动力学变化。MRI 软组织分辨力高,可明确颅脑细微结构异常、定量分析灰质白质容积异常,且 fMRI 可反映脑组织代谢及氧供^[22]。CHD 胎儿存在左心系统病变时,神经系统发育异常的风险最大,且影像学表现最明显,尤其是左心发育不良综合征胎儿神经系统发育异常的患病率居首位^[13-15],提示神经系统发育异常可能与 CHD 类型相关。左心发育不

良综合征主要病理改变为左心循环某一部位存在极度狭窄或闭锁,致使左心室严重狭小或缺如,常伴左心流入道与流出道梗阻,从而使升主动脉血流量减少,进一步导致 CHD 胎儿脑部血流灌注以及血氧含量降低,影响脑部发育;右心病变时,血氧含量高的下腔静脉血流在右心房通过卵圆孔入左心房,而血氧含量较低的上腔静脉血流经肺动脉通过左肺动脉及主动脉峡部的动脉导管入体循环,若主动脉血流未发生逆行性改变,对升主动脉的血流灌注及血氧含量影响较小,故对脑部血流灌注及血氧含量的影响也较左心系统病变小。

总之,产前筛查神经系统发育异常对于 CHD 胎儿的转归具有重要意义,脑氧合降低可影响胎儿神经系统发育。

[参考文献]

- [1] 何嘉敏,李胜利.先天性心脏病胎儿和新生儿大脑皮质发育的影像学研究进展.中华超声影像学杂志,2017,26(1):81-84.
- [2] Peng Q, Zhou Q, Zang M, et al. Reduced fetal brain fissures depth in fetuses with congenital heart diseases. Prenat Diagn, 2016,36(11):1047-1053.
- [3] Jouannic JM, Benachi A, Bonnet D, et al. Middle cerebral artery Doppler in fetuses with transposition of the great arteries. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002,20(2):122-124.
- [4] Masoller N, Martinez JM, Gómez O, et al. Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 44(2):182-187.
- [5] Zeng S, Zhou QC, Zhou JW, et al. Volume of intracranial structures on three-dimensional ultrasound in fetuses with congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 46(2):174-181.
- [6] Chen Y, Lv G, Li B, et al. Cerebral vascular resistance and left ventricular myocardial performance in fetuses with Ebstein's anomaly. Am J Perinatol, 2009,26(4):253-258.
- [7] Guorong L, Shaohui L, Peng J, et al. Cerebrovascular blood flow dynamic changes in fetuses with congenital heart disease. Fetal Diagn Ther, 2009,25(1):167-172.
- [8] Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: The brain sparing effect. Pediatr Cardiol, 2003,24(5):436-443.
- [9] Masoller N, Sanz-Cortés M, Crispí F, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016,47(1):65-73.
- [10] Kaltman JR, Di H, Tian Z, et al. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005,25(1):32-36.

- [11] 徐赣琼,周启昌,欧阳竹,等.先天性心脏病胎儿脑血流动力学变化的临床研究.中华超声影像学杂志,2010,19(2):148-152.
- [12] 李慕子,周嘉炜,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.中华超声医学杂志,2016,13(7):519-526.
- [13] 曾施,周启昌,周嘉炜,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.中华超声影像学杂志,2015,24(8):661-664.
- [14] 曾施,周启昌,周嘉炜,等.三维能量多普勒超声检测先天性心脏病胎儿三大脑动脉区域血流灌注的研究.中华超声影像学杂志,2015,24(7):566-570.
- [15] Zeng S, Zhou J, Peng Q, et al. Assessment by three-dimensional power Doppler ultrasound of cerebral blood flow perfusion in fetuses with congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015,45(6):649-656.
- [16] Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, et al. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: A systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016,48(3):296-307.
- [17] Clouchoux C, Du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, et al. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. Cereb Cortex, 2013,23(12):2932-2943.
- [18] Schellen C, Ernst S, Gruber GM, et al. Fetal MRI detects early alterations of brain development in Tetralogy of Fallot. Am J Obstet Gynecol, 2015,213(3):392.e1-392.e7.
- [19] Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: Evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. Circulation, 2010,121(1):26-33.
- [20] 俞宏真,李奋,朱明,等.紫绀型先天性心脏病患儿脑组织磁共振波谱研究.临床儿科杂志,2011,29(7):630-634.
- [21] Sun L, Macgowan CK, Sled JG, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. Circulation, 2015,131(15):1313-1323.
- [22] 庄霞梅,金科,王海,等.MRI 优化的三维容积内插快速扰相梯度回波序列在胎儿神经系统检查中的应用.中国医学影像技术,2016,32(7):1119-1123.

《中国医学影像技术》投稿要求(二)

8 基金项目 书写格式应为:××基金(编号××)。基金论文投稿时应同时将基金项目批文扫描上传。本刊将优先选登基金论文。

9 第一作者 书写格式为:姓名(出生年-),性别,籍贯,学位,职称,研究方向和 E-mail。尚未毕业者学位写为“在读××”,如“在读硕士”、“在读博士”。投稿时,简介中需注明第一作者联系电话。

10 通信作者 通常为稿件所涉及研究工作的负责人,通信作者简介包括其姓名、单位、邮编和 E-mail。

11 摘要 研究论著和综述性论文均须附中、英文摘要,英文在前,中文在后;经验交流和短篇报道不设摘要。摘要应以第三人称撰写,不宜超过 350 个汉字,不宜使用“我们”、“作者”等词作为主语。研究论著类论文的摘要应按结构式摘要的特征撰写,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四项。综述性论文的摘要应按指示性摘要的特征撰写,简要叙述文章内容,无须按“四项式”编写。摘要应具有独立性和自明性,并且拥有与文献同等量的主要信息,在有限的字数内向读者提供尽可能多的定性或定量的信息,充分反映该研究的创新之处。英文摘要在 300 个实词左右,内容和形式要求与中文摘要基本对应。

12 关键词 中文关键词应以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》为准,以标引能表达全文主题概念的叙词 2~5 个,尽量少用自由词。英文关键词应与中文对应,以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》及《Mesh》内所列的主题词为准,每个英文关键词第一个词的首字母大写,各关键词之间用分号隔开。

13 正文标题层次 如:1 资料与方法(或材料与与方法),1.1 资料(或材料),1.2 方法,2 结果,3 讨论,一般不超过三级标题,文内连序号为圈码,如①、②、③……表示。

14 医学名词 应注意规范、标准、前后统一,尽量少用缩略语,原词过长且在文中多次出现(2 次以上)者,可于括号内写出全称并加注简称,以后用简称。医学名词术语,以全国科学技术名词审定委员会审定公布的医学名词为准。