

# 超声技术评估妊娠宫颈在预测早产中的应用进展

黄颖敏(综述) 陈智毅(审校)

**摘 要** 早产是全球 5 岁以下儿童死亡的第二大原因, 目前已成为衡量一个国家的健康指标之一, 有效的筛查手段能提高早产的防治水平。超声具有无辐射、适用性广及操作简便等优势, 已成为临床评估早产的重要手段。本文就超声技术评估妊娠宫颈在预测早产的应用现状及进展进行综述。

**关键词** 超声检查; 弹性成像; 超声组织定征技术; 早产; 宫颈长度;

[中图法分类号] R445.1

[文献标识码] A

## Application progress of ultrasound in the assessment of pregnancy cervical in predicting preterm birth

HUANG Yingmin, CHEN Zhiyi

Department of Ultrasound Medicine, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China

**ABSTRACT** Preterm birth is the second leading cause of death among children under 5 years old in the world, and it has become one of the health indicators of a country's health. Effective preterm birth screening can improve the prevention and treatment of preterm birth. Because of the advantages of non radiation, wide applicability and simple operation, ultrasound has been used as a means of clinical evaluation of preterm delivery. This article reviews the application of ultrasound in the evaluation of cervical pregnancy in predicting preterm birth.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Elastography; Ultrasound tissue characterization techniques; Preterm birth; Cervical length

早产是全球 5 岁以下儿童死亡的第二大原因, 目前已成为衡量一个国家的健康指标之一。根据 WHO 定义, 早产是指妊娠 < 37 周分娩, 其上限值全球统一, 但因各国新生儿治疗水平的差异, 其下限值设定不同<sup>[1]</sup>, 我国以妊娠满 28 周但不足 37 周分娩作为早产的诊断标准。宫颈是维持妊娠的重要解剖结构, 是妊娠中期产科监测的重要部位。超声具有无辐射、适用性广及操作简便等优势, 临床通过评估宫颈作为预测早产的常用手段。本文就超声技术评估妊娠宫颈在预测早产的应用现状及进展进行综述。

### 一、经阴道超声检查

应用经阴道超声检查测量宫颈长度(cervical length, CL)是识别早产风险孕妇的有效方法, 其重复性高, 观察者内部差异率可低至 5%<sup>[2]</sup>。单独 CL 预测早产具有实用性、无创性等优势, 但其敏感性和阳性预测值较低, 目前各国学者研究通过联合其他指标如胎儿纤维连接蛋白(fetal fibronectin, FFN)、孕妇危险因素以提高其预测早产的敏感性。

1. CL: CL 预测早产的特异性与选择的阈值有关, CL 越短,

预测早产的效能越好。研究<sup>[3]</sup>发现  $CL \leq 20$  mm 预测妊娠  $\leq 34$  周早产的特异性为 99.9%;  $CL \leq 30$  mm 时特异性下降至 90.1%;  $CL \leq 35$  mm 时特异性进一步下降至 65.5%。由于 CL 及其测量孕龄与早产存在相关性<sup>[4]</sup>, 故 CL 联合孕龄预测早产具有重要的临床意义。虽然短 CL 与早产的相关性研究主要在妊娠中期进行<sup>[5-6]</sup>, 但研究<sup>[7]</sup>表明妊娠早期测量 CL 仍可发现部分具有早产风险的孕妇。有学者<sup>[8]</sup>发现妊娠晚期测量 CL 预测早产的效能较妊娠中期高(曲线下面积 0.725 vs. 0.610)。由于妊娠是一系列生理改变的动态过程, 应用 CL 的纵向改变不但可预测早产, 还能表征不同早产类型。不同早产类型的宫颈缩短速率相似, 在早产诱发分娩前持续 4 周以上或更长时间<sup>[9]</sup>。因此, 个体化评估整个妊娠期的 CL 变化可提高其预测早产的能力和对早产过程的理解。此外, 目前关于早产低风险孕妇是否进行 CL 普遍筛查也存在争议。长期以来, 临床医师主要关注于识别和管理早产高风险孕妇, 但有研究<sup>[10]</sup>指出有早产史的孕妇中仅 10% 再次发生早产。虽然有学者<sup>[11]</sup>报道短 CL 预测早产的准确率仅 55%, 但当具有早产高危因素的孕妇合并短 CL 时, 预测早产准

基金项目: 广州医科大学开放实验室项目(C195015026)

作者单位: 510150 广州市, 广州医科大学附属第三医院超声医学科

通讯作者: 陈智毅, Email: zhiyi\_chen@gzhmu.edu.cn

确率提高至 69%。一项由 163 例无早产史合并短 CL 的低风险孕妇参与的回顾性研究<sup>[6]</sup>发现,该类孕妇在妊娠<24 周时发生宫颈扩张或流产的风险显著增加,且 CL<15 mm 者约占半数,为 CL 在 15~25 mm 者的 4 倍(42.5% vs. 11.9%),提示根据 CL 的梯度变化可对低风险人群进行早产危险分层。然而,在这些低风险人群中,短 CL 者的早产发生率不高。有学者<sup>[12]</sup>发现 CL<15 mm 和 CL 为 10~20 mm 的孕妇早产发生率仅 1.7% 和 2.3%。考虑被筛查人群中短 CL 的发生率、CL 识别早产的能力及早产诊治的效果等均可影响 CL 普遍筛查计划预测早产的效能。虽然 CL 预测早产的敏感性和阳性预测值低,权衡早产代价与诊治早产的经济效益,临床仍建议对低风险孕妇进行 CL 普遍筛查以降低早产率<sup>[10]</sup>。

2. CL 联合 FFN: FFN 是在羊膜、蜕膜或滋养细胞中发现的一种细胞外基质糖蛋白,其水平升高可能与早产风险增加相关。临床常以 50 ng/ml 作为 FFN 诊断早产的阈值。研究<sup>[13]</sup>发现 CL 为 15~30 mm 时,FFN≥50 ng/ml 对胎膜完整且有早产症状孕妇的早产诊断具有重要价值。由此可见,短 CL 的阈值设定可影响 FFN 对预测早产的效能。然而,单独 FFN 作为有症状孕妇发生早产的阳性预测指标,其价值有限。一项对有先兆流产症状的初产妇进行的回顾性研究<sup>[14]</sup>发现,CL<15 mm 是妊娠<37 周或<34 周早产的危险因素,而较高水平的 FFN(≥200 ng/ml)是 14 d 或 28 d 内分娩的危险因素。因此,FFN 作为预测分娩结局的指标之一,主要参与预测近期内分娩。与单一指标相比,CL 联合 FFN 可提高预测早产的效能。有研究<sup>[15]</sup>对 105 例既往有早产病史的无症状孕妇进行前瞻性分析,结果发现 CL≤25 mm 联合 FFN≥50 ng/ml 预测妊娠<35 周分娩的敏感性 63.6%,阴性预测值 95.1%。但也有学者<sup>[16]</sup>对 9410 例孕妇进行回顾性分析发现,FFN、CL 及两者联合应用预测妊娠<37 周早产的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)分别为 0.59、0.67、0.67,表明 CL 联合 FFN 应用并不能准确预测早产。目前关于该主题的研究仍限于初步的观察性探索,期待未来有高质量的依据证明 CL 联合 FFN 能提高预测早产的效能。

3. 由 CL、FFN 及危险因素构建的临床辅助决策支持系统: 为了提高早产的诊断准确率,有学者<sup>[17-20]</sup>将 CL、FFN 及危险因素相结合研发精准量化早产风险的临床辅助决策支持系统,简称 QUiPP,以提供近期在 1、2、4 周内和妊娠<30 周、<34 周、<37 周分娩的个体化早产风险百分率。与 CL、FFN 等定量指标相似,QUiPP 的诊断效能受风险阈值限制。Watson 等<sup>[17-18]</sup>在构建 QUiPP 过程中发现,将 7 d 内分娩的风险阈值设定为 1%、5%、10% 时,可分别避免 81.0%、89.4%、86.7% 的干预率,故建议将 7 d 内分娩的风险阈值设为 5%,作为合理实施干预早产措施的阈值,可使假阴性测试结果控制在假阳性者的 19 倍,以确保对早产高风险人群进行管理。然而,QUiPP 基于阈值的有效性应用得到部分学者的质疑。Goodfellow 等<sup>[19]</sup>指出将 CL 替换为风险阈值>10% 的 QUiPP 作为治疗早产的触发条件,干预率将增加一倍(20% vs. 42%),但该阈值未能有效避免过度治疗,接受早产干预的孕妇近 50%,且识别早产人群的效能较低,未足月

胎膜早破或妊娠<34 周早产的孕妇中仍有 46% 未能接受干预。为了提高 QUiPP 的可靠性和通用性,有学者<sup>[20]</sup>在上述研究的基础上创建了改良新版本。但关于不同群体是否适用、如何选择监测时机、探讨最优效能阈值等问题仍有待大样本、多中心数据研究进一步分析。

## 二、超声弹性成像技术

软化是宫颈成熟的标志,应用超声弹性成像技术检测宫颈硬度变化可预测妊娠结局。超声弹性成像技术可提供组织硬度力学信息,表达直观且可重复性高,可应用于宫颈以探讨妊娠期宫颈硬度变化、宫颈机能不全检测、早产预测等。目前常用于测量宫颈的弹性成像技术主要有应变弹性成像(strain elastography, SE)和剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)。

1. SE: 评估对组织施加外力时的形变量,可用应变率比值(strain ratio, SR)、弹性成像指数及弹性成像评分等进行半定量评估。研究<sup>[21]</sup>指出 CL 与 SR 呈负相关,且前唇和宫颈管 SR 随胎龄和 bishop 评分的增加而明显变小,而后唇 SR 随着胎次、孕妇年龄及体质量的增加而明显变大,证明不同部位的宫颈弹性应变变量与 bishop 评分和其他母体因素显著相关。这为探索早产病因、提高早产诊断准确率提供了研究思路。虽然早产与宫颈弹性应变变量相关,但目前尚未建立 SE 评估妊娠宫颈的标准,评估部位、检测方法等仍未完全规范。既往研究<sup>[22-23]</sup>应用 SE 探讨了不同区域的宫颈硬度对预测早产的影响,但结论各不相同。Gesthuysen 等<sup>[24]</sup>指出,应变弹性成像指数和评分较 CL 在预测早产方面具有更高的潜力,其 AUC 分别为 0.8059、0.7716 及 0.7631。且联合所有宫颈弹性应变变量预测早产的效能较任一单个变量提高,其联合 AUC 为 0.8987。基于超声弹性成像技术应用于宫颈的优越性,有学者<sup>[25]</sup>研发了多参数半定量应变弹性成像技术——E-cervix,用于评估宫颈硬度以预测早产,其通过弹性图像的不同颜色评估了宫颈形变量,自动分析宫颈感兴趣区域的 CL 及多种可重复的弹性模量,该新技术的开发应用将有望提高早产诊断的准确性和客观性。

2. SWE: 为无创获取组织硬度信息的定量技术。应用 SWE 可量化妊娠期宫颈硬度变化。研究<sup>[26]</sup>表明宫颈硬度变化量以近端软化最为显著,而远端变化最小。随着妊娠进展,宫颈剪切波速度(shear wave velocity, SWV)每周约降低 4%,且沿着宫颈长轴方向从近端到远端的宫颈 SWV 存在空间梯度下降。SWE 可客观定量评估宫颈硬度,有助于增加临床对预测早产的信心。一项前瞻性研究<sup>[27]</sup>发现,与 CL 比较,由 SWE 量化的宫颈硬度变化预测妊娠<37 周和<34 周早产的诊断效能分别提高 4.5 倍和 21 倍;两者联合诊断效能分别提高 18 倍和 120 倍。加之 SWV 的扫查方法和操作等因素并不影响其评估宫颈硬度的敏感性<sup>[28]</sup>,有望成为预测早产的新方法,但仍需继续完善标准化操作流程和明确不同群体在不同妊娠时期的参考值范围。

## 三、超声组织定征

超声组织定征是探讨组织声学特性与病理关系的无创性超声检测技术,检查内容包括声衰减、背向散射、组织硬度和回

声强度等,还可采用测量超声参数(声速、衰减和散射)与组织成分对照等进行组织定征研究。通过获取宫颈组织异质性和微结构变化等信息,探讨宫颈重塑与宫颈组织成分的联系。宫颈细胞外基质胶原蛋白对宫颈重塑起关键作用,而反向散射和衰减参数可定量表征宫颈胶原蛋白和水合作用,可作为宫颈重塑的潜在生物学标记,有望应用于临床预测早产<sup>[29]</sup>。在宫颈结构和功能的研究中,宫颈口附近环形分布的平滑肌易被忽略,但其对妊娠的维持也有一定作用。Santoso 等<sup>[30]</sup>研究发现宫颈平滑肌细胞收缩与有效散射体直径相关。然而,目前关于宫颈平滑肌细胞收缩等相关问题仍未解决,如孕妇宫颈平滑肌细胞是否收缩,以及异常收缩是否与早产或产后并发症相关等。此外,基于超声的粘弹性成像已作为常规超声的补充手段,提供了更多有关宫颈的生物力学特性信息;光声成像提供组织功能和分子信息,也显示出巨大的诊断潜力,已有学者<sup>[31]</sup>将超声、粘弹性成像及光声成像配对使用形成多模态成像系统,实现宫颈组织结构与功能的信息互补。超声组织定征技术可增加宫颈结构与功能的认识,可促进该领域的分子水平研究,为预防早产提供新的探索思路。

#### 四、宫颈纹理分析

定量纹理分析已被证明可在妊娠期从宫颈超声图像中提取宫颈异质性信息,用于预测胎龄和早产<sup>[31]</sup>。该方法在预测早产方面显示出较高的敏感性,虽然尚未经过大规模数据验证,但将其作为定量监测宫颈成熟的临床工具仍值得期待。

#### 五、小结与展望

综上所述,诱发早产的因素很多,且不同类型的早产表型各异。多种病理生理改变均可导致宫颈重塑的早产终末共同途径,故了解由不同途径导致早产发生的上游信息对防治早产具有重要价值。获取病因信息的精准诊断及多种不同性质指标综合预测早产将是未来诊断早产的发展方向,不断进步的超声技术将有助于提高评估早产风险的诊断准确性,对探索、明确早产发病机制具有推动作用,有助于实现早产个体化精准防治。

#### 参考文献

- [1] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Watananirun K, et al. Global, regional and national levels and trends of preterm birth rates for 1990 to 2014: protocol for development of World Health Organization estimates[J]. *Reprod Health*, 2016, 13(1):76.
- [2] McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, et al. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3):2-7.
- [3] Leung TN, Pang MW, Leung TY, et al. Cervical length at 18-22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 26(7):713-717.
- [4] Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, et al. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis[J]. *BJOG*, 2016, 123(6):877-884.
- [5] Dude A, Miller ES. Change in cervical length across pregnancies and preterm delivery[J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(6):598-602.
- [6] Zafman KB, Rebarber A, Fox NS. Serial cervical length evaluation in low-risk women with shortened cervical lengths in the midtrimester: how many will dilate prior to 24 weeks? [J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(1):14-18.
- [7] Papastefanou I, Kavalakis I, Pilalis A, et al. First trimester cervical length is associated with mid-trimester loss [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(1):51-54.
- [8] Thain S, Yeo GSH, Kwek K, et al. Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant Asian population[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0230125.
- [9] Iams JD, Cebrik D, Lynch C, et al. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(130):1-6.
- [10] Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle[J]. *BJOG*, 2017, 124(7):1038-1045.
- [11] To MS, Skentou CA, Royston P, et al. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(4):362-367.
- [12] Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(8):445-451.
- [13] Cornelissen LGH, van Oostrum NHM, van der Woude DAA, et al. The diagnostic value of fetal fibronectin testing in clinical practice [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(3):405-412.
- [14] Kyojuka H, Murata T, Sato T, et al. Utility of cervical length and quantitative fetal fibronectin for predicting spontaneous preterm delivery among symptomatic nulliparous women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(3):331-336.
- [15] Tran TL, Jwala S, Terenna C, et al. Evaluation of additive effect of quantitative fetal fibronectin to cervical length for prediction of spontaneous preterm birth among asymptomatic high-risk women[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(15):2628-2634.
- [16] Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women[J]. *JAMA*, 2017, 317(10):1047-1056.
- [17] Watson HA, Carter J, Seed PT, et al. The QUIPP App: a safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3):342-346.
- [18] Watson HA, Carlisle N, Kuhrt K, et al. EQUIPTT: The Evaluation of the QUIPP app for triage and transfer protocol for a cluster randomised trial to evaluate the impact of the QUIPP app on inappropriate management for threatened preterm labour [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1):68.
- [19] Goodfellow L, Care A, Sharp A, et al. Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study[J]. *BJOG*, 2019, 126(13):1569-1575.



- [20] Carter J, Seed PT, Watson HA, et al. Development and validation of predictive models for QUIPP App v. 2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(3):357-367.
- [21] Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Hamza A, et al. Cervical strain elastography in pregnancy and association with maternal factors [J]. *Ultraschall Med*, 2017, 38(1):71-77.
- [22] Köbbing K, Fruscalzo A, Hammer K, et al. Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(10):774-80.
- [23] Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Łoś A, Preis K, et al. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery [J]. *Ginekol Pol*, 2014, 85(3):204-207.
- [24] Gesthuysen A, Hammer K, Möllers M, et al. Evaluation of cervical elastography strain pattern to predict preterm birth [J]. *Ultraschall Med*, 2020, 41(4):397-403.
- [25] Park HS, Kwon H, Kwak DW, et al. Addition of cervical elastography may increase preterm delivery prediction performance in pregnant women with short cervix: a prospective study [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(9):68.
- [26] Carlson LC, Hall TJ, Rosado-Mendez IM, et al. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy with shear wave elasticity imaging: an in vivo longitudinal study [J]. *Interface Focus*, 2019, 9(5):20190030.
- [27] Hernandez-Andrade E, Maymon E, Luewan S, et al. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18-24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery [J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(5):489-501.
- [28] Rosado-Mendez IM, Carlson LC, Woo KM, et al. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy in the Rhesus macaque with shear wave elasticity imaging [J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(8):085016.
- [29] Guerrero QW, Feltovich H, Rosado-Mendez IM, et al. Anisotropy and spatial heterogeneity in quantitative ultrasound parameters: relevance to the study of the human cervix [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(7):1493-1503.
- [30] Santoso AP, Vink JY, Gallos G, et al. Quantitative ultrasound detects smooth muscle activity at the cervical internal os in vitro [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(1):149-155.
- [31] Helmi H, Siddiqui A, Yan Y, et al. The role of noninvasive diagnostic imaging in monitoring pregnancy and detecting patients at risk for preterm birth: a review of quantitative approaches [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 23(2):1-24.

(收稿日期:2020-03-20)

## • 病例报道 •

## Ultrasonic manifestations of Von Hippel-Lindau syndrome with polycythemia: a case report

### VHL 综合征合并红细胞增多症超声表现 1 例

吴月双

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]B

患者女, 29 岁, 已婚未育。自诉口渴多饮, 近 1 个月体质量减轻 3 kg。体格检查: 精神状态好, 体质量指数 19.0 kg/m<sup>2</sup>, 血压、呼吸、心率正常, 无头晕头痛, 无恶心呕吐, 无腹痛腹泻, 无既往疾病史, 无家族遗传病史。实验室检查: 空腹血糖 12.55 mmol/L, 丙氨酸氨基转移酶 55.1 U/L, 余未见异常。超声检查: 胰腺形态大小失常, 胰头 4.4 cm, 胰体 3.6 cm, 胰尾 3.8 cm, 实质内可见多个弥漫分布的囊性回声, 最大者 2.1 cm×1.6 cm, 内透声差 (图 1), 主胰管显示不清; 右肾大小 12.5 cm×6.5 cm, 左肾大小 14.2 cm×7.6 cm, 实质内均可见多个大小不等的囊性回声, 右肾最大者 4.1 cm×3.8 cm, 左肾最大者 5.9 cm×5.1 cm, 内透声差 (图 2)。余部肾实质回声增强。左肾窦区靠近下盏见一大小约 0.5 cm×0.3 cm 强回声, 后方伴声影。CDFI 示未见明显异常。超声诊断: ①胰腺多囊性改变 (考虑多囊胰腺); ②双肾多囊性改变 (考虑多囊肾); ③左肾结石。经临床行全身多系统检查确

诊为 VHL 综合征, 并行对症治疗。出院后随访 3 年, 超声均提示胰腺、双肾均无变化; 血常规检查提示红细胞计数升高, 数次检查范围 (5.18~5.24)×10<sup>12</sup>/L; 实验室生化检查提示空腹血糖升高, 数次检查范围为 11.41~16.39 mmol/L, 丙氨酸氨基转移酶升高, 数次检查范围为 47.4~50.3 U/L。

讨论: VHL 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 发病率约 0.25%, 具有家族性、多系统肿瘤的特征, 为位于 3p25-26 染色体肿瘤抑制基因突变所致<sup>[1]</sup>。其病程长, 发病缓慢, 病变累及多个器官, 临床表现多种多样, 如表现为中枢神经系统血管母细胞瘤、视网膜血管瘤、胰腺囊肿、肾透明细胞癌和 (或) 多发性肾囊肿的多器官肿瘤综合征, 部分合并肾上腺嗜铬细胞瘤。临床上根据是否有嗜铬细胞瘤将 VHL 综合征分为两型: VHL-1 型不伴有嗜铬细胞瘤; VHL-2 型伴有嗜铬细胞瘤, 并进一步分为 3 种亚型, 分别有不同的临床表现特点及突变类

(下转第 68 页)