

超声检测早孕期卵黄囊的临床意义

张 玉,唐 静,董虹美

(重庆市妇幼保健院超声科,重庆 401147)

摘 要:卵黄囊是孕囊内非常重要的结构,在胚胎早期发育中发挥着造血、营养、生殖、代谢、免疫、排泄和内分泌等功能。卵黄囊容易受多种因素影响,在超声上表现为直径过大或过小、形态不规则、回声异常、钙化等,卵黄囊的形态改变和妊娠结局相关,形态异常易引起早期自然流产,卵黄囊直径过大和染色体异常密切相关,多篇文献报道卵黄囊和羊膜囊数目的非一致性,说明卵黄囊不能确定羊膜囊性。最新研究发现巨噬细胞来源于卵黄囊,参与免疫调节。卵黄囊和早产以及糖尿病的关系还在表面的推测上,缺乏大量临床数据及理论依据来进一步证实。

关键词:卵黄囊;胚胎;超声;染色体

中图分类号:R445.1;R714.15

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.18.009

文章编号:1006-1959(2018)18-0022-04

Clinical Significance of Detecting Yolk Sac in Early Pregnancy by Ultrasonography

ZHANG Yu,TANG Jing,Dong Hong-mei

(Department of Ultrasound,Chongqing Maternal and Child Health Hospital,Chongqing 401147,China)

Abstract: The yolk sac is a very important structure in the gestational sac, which plays a role in hematopoiesis, nutrition, reproduction, metabolism, immunity, excretion and endocrine in the early development of the embryo. The yolk sac is easily affected by many factors, such as excessive or too small diameter, irregular shape, abnormal echo, calcification, etc. The morphological changes of the yolk sac are related to the pregnancy outcome, and the abnormal morphology is easy to cause early spontaneous abortion, the diameter of the yolk sac is too large and closely related to chromosomal abnormalities. Many reports have reported the inconsistency of the number of yolk sac and amniotic sac, indicating that the yolk sac cannot determine the cysticity of the amniotic membrane. The latest research found that macrophages are derived from the yolk sac and participate in immune regulation. The relationship between yolk sac and premature birth and diabetes is still further speculated on the surface, lacking a large amount of clinical data and theoretical basis to further confirm.

Key words: Yolk sac; Embryo; Ultrasonography; Chromosome

早孕期是胚胎发育的关键时期,卵黄囊在胚胎早期起着造血、营养、代谢、免疫、生殖等作用,当胚胎质量发生改变时,可以首先表现在卵黄囊上,超声可见卵黄囊大小、回声、形态等异常,通过早期超声检测卵黄囊来预判妊娠结局,在先兆流产中可以减少不必要的保胎,做到优生优育。本文就超声检测早孕期卵黄囊的临床意义作一综述。

1 卵黄囊的胚胎学

1.1 卵黄囊胚胎发育 在胚胎发育过程中,受精后 12 d,内胚层细胞不断增生发育,形成初级卵黄囊,它是连接于原始消化管腹侧的一个囊状结构,当胚胎体腔形成后,初级卵黄囊就被挤压并分成次级卵黄囊和外体腔囊,外体腔囊随后自行退化,次级卵黄囊则持续存在。因为初级卵黄囊在超声上不可见,故将次级卵黄囊简称为卵黄囊。卵黄囊是包含

脏层和壁层的双层膜结构,脏层卵黄囊包括胚外中胚层和胚外内胚层,壁层卵黄囊包括胚外内胚层和胚外外胚层。卵黄囊是囊胚细胞团首先分化的结构,是妊娠囊内超声能发现的第一个解剖结构。最初卵黄囊大于胚胎,经阴道超声检查可见胚胎贴在卵黄囊上,随着胚胎的长大,超声观察卵黄囊和胎儿分开,卵黄管连接卵黄囊和胎儿,卵黄囊则游离于体外胚腔内。

1.2 卵黄囊的功能 卵黄囊具有造血、营养、生殖、代谢、免疫、排泄和内分泌功能^[1-3]。卵黄囊中含有较多的造血干细胞和多潜能的前体细胞,能够分化成胚胎原始有核红细胞,产生成熟红细胞、淋巴细胞和髓系细胞,是胚胎最早形成血细胞部位,妊娠第 3~6 周卵黄囊是红细胞的生成部位,妊娠第 6 周后,造血功能才逐渐被肝脏代替^[4]。最新研究发现巨噬细胞起源于卵黄囊,早期通过发育的脉管渗透到胚胎中参与免疫调节^[5]。在小鼠实验中,Pollard JW 等^[6]人指出胰腺导管腺癌的相关巨噬细胞部分来源于卵黄囊,来源于卵黄囊的巨噬细胞促进肿瘤生长。卵黄囊是血管、生殖细胞、神经细胞的最初发源地,卵黄囊

基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划项目(编号:2016MSXM 096)

作者简介:张玉(1989.11-),女,重庆人,硕士,医师,研究方向:妇产科超声

通讯作者:唐静(1978.12-),女,四川射洪县人,硕士,副主任医师,研究方向:妇产科超声

还可以作为胚胎碘的来源^[7],卵黄囊包含胚胎发育所需的所有营养物质,它拥有大量的酶来转化营养物质促进胚胎发育。

1.3 引起卵黄囊异常的因素 卵黄囊作为早期妊娠的重要结构,对多种物质敏感,有害的物质或环境可引起卵黄囊结构及功能异常,从而导致胚胎发育不良。空气中的大气细颗粒物(PM2.5)影响大鼠胚胎发育,抑制卵黄囊生长发育和血管分化,槲皮素干预后,可减少 PM2.5 对胚胎的毒害作用,改善卵黄囊血管分化情况^[8]。高血糖^[9]、白细胞介素-12^[10]、磁场^[11]均可以降低卵黄囊血管密度,阻碍胚胎血管丛的生长和扩张,从而导致胚胎生长受限或发育畸形。

2 卵黄囊在早孕期的意义

2.1 正常卵黄囊超声表现 卵黄囊一般在妊娠 5~7 周开始出现,最早于停经 35 d 可探及,是孕囊内最早出现的结构。卵黄囊早于胚芽出现 3~7 d,在早期卵黄囊表现为“()”形,逐渐发育为“○”形、壁薄,中央为无回声,卵黄囊直径大小和孕周相关,卵黄囊每 24 h 直径增加 0.1 mm。正常妊娠时的卵黄囊直径不同文献报道各不相同,多数为 3~6 mm,大部分文献报道直径<6 mm^[12],部分文献报道其直径为 5 mm^[13]、7 mm^[14]、8 mm^[15],于妊娠 10~11 周卵黄囊直径最大,妊娠 11 周后卵黄囊开始萎缩,12 周后完全消失,最晚不超过 13 周。卵黄囊壁血流信号随孕周增长而变化,在孕 7~9 周时血流信号最丰富,当卵黄囊直径缩小,血流信号也随之下降,正常卵黄囊壁上彩色血流频谱的图像特征表现为低速动脉峰值与舒张期血流缺损。

经阴道超声检查较经腹部超声检查具有明显优势,卵黄囊显示时间较早,图像质量高,测量的数值比较可靠,是大家推广的检查方法。测量卵黄囊时应该把图像放大,将增益设置为最佳,卵黄囊直径最大的平面测量,测量卵黄囊膜外缘至外缘的距离。正常妊娠时,孕囊直径 ≥ 20 mm(经腹部超声),或者 ≥ 7 mm(经阴道超声)时可见卵黄囊。经阴道超声检查孕囊平均内径达 8~10 mm 时未见卵黄囊则妊娠结局不良。宫内孕囊内发现卵黄囊可以排除宫外孕的假孕囊表现,但宫内合并宫外复合妊娠除外。

2.2 异常卵黄囊超声表现 异常卵黄囊^[16,17]主要表现为直径过大或过小、形态不规则、皱缩、漂浮、钙化以及缺如等。卵黄囊功能受损可能导致卵黄囊直径过小或不显示,羊膜囊发育不良可能导致卵黄囊过大或持续存在,卵黄囊膜代谢功能改变可导致卵黄囊

过大,异常卵黄囊血流信号显示率较低。妊娠预后不良和卵黄囊异常的先后关系尚有争议,大部分文献报道妊娠不良导致卵黄囊异常表现^[18,19],然而部分学者认为^[20],卵黄囊发育异常是不良妊娠结局的起因。一般情况下,超声医师只关注卵黄囊数目,而忽略其大小、回声、形态等,不利于临床医师判断妊娠结局。

2.2.1 卵黄囊大小异常 正常妊娠组卵黄囊直径约 3~6 mm,不同文献报道的略有差异,甚至有文献提到卵黄囊直径 ≥ 5 mm 有着较高的流产风险,孕 7 周前卵黄囊直径 ≥ 5 mm^[21]有着较重要的临床意义,卵黄囊直径 ≥ 5 mm 在妊娠失败中是正常卵黄囊的 3 倍^[13]。较多学者认为卵黄囊大小和自然流产有关,卵黄囊直径过大的自然流产率为 37.5%~47.1%^[18,20],卵黄囊直径过小的自然流产率为 100%^[16]。Tan S 等^[21]观察 8 例卵黄囊直径 ≥ 5 mm 的病例,3 例发生自然流产,直径分别约 6.1 mm、5.9 mm、5 mm,自然流产率为 37.5%。Ashoush S 等^[19]认为卵黄囊直径大小比卵黄囊形态或卵黄囊缺失意义更大。Berdahl DM 等发现卵黄囊直径增大可能和早产风险增加有关^[13],卵黄囊直径 ≥ 5 mm 的早产发生率为 23%(12/53),卵黄囊直径正常的早产发生率为 6%(5/82),卵黄囊直径增大预测早产的敏感性为 70%,特异性为 69%,阳性预测值为 22%,阴性预测值为 94%,同时指出除了染色体异常导致卵黄囊直径增大以外,孕妇代谢紊乱,如糖尿病也可导致卵黄囊直径异常。

2.2.2 卵黄囊形态异常 卵黄囊形态异常是指卵黄囊失去其圆形或者类圆形结构,表现为形态不规则或皱缩。卵黄囊形态异常预示着妊娠结局不良,即使检查时发现有心搏动,后期随访也表明妊娠失败。卵黄囊形态异常妊娠早期流产率为 38%~100%^[17,18,20]。然而,形态不规则的卵黄囊并不会增加自然流产的风险,卵黄囊形态异常是暂时的,妊娠结局良好,持续性的形态异常妊娠结局不佳^[22]。

2.2.3 卵黄囊回声异常 卵黄囊回声异常主要表现为囊壁回声均匀增强,需要和卵黄囊钙化区分,卵黄囊回声异常不能作为导致流产的因素之一。学者金素娟等^[23]报道的 8 例卵黄囊回声异常,5 例出现先兆流产,3 例自然流产,流产率为 37.5%,结果显示卵黄囊回声异常不能确定和自然流产的发生存在关系,通过多因素 logistic 回归分析发现卵黄囊回声异常是自然流产的危险因素。Tan S 等^[21]的研究中 6 例孕妇出现卵黄囊回声异常,2 周后随访卵黄囊超声检查未见明显异常,随访至 40 周均正常妊娠。回声

异常的卵黄囊常常在短时间内可以恢复正常,卵黄囊回声异常和不良妊娠结局无关。因此,卵黄囊形态及回声异常并不能有效判断预后,妊娠结局差异较大,可超声密切随访后期卵黄囊及胚胎情况。

2.2.4 卵黄囊钙化 卵黄囊壁上出现点状强回声提示卵黄囊发生了钙化,钙化是早孕胚胎已经死亡的征象之一,钙化通常表示胚胎死亡时间已超过 2 周^[14],出现卵黄囊钙化的自然流产率为 100%^[14]。卵黄囊壁回声局部出现点状强回声原因尚且不清楚,有学者假说可能是 Ca^{2+} 转运发生紊乱导致其聚集于卵黄囊内。卵黄囊钙化可作为妊娠结局不良的有利证据,超声发现卵黄囊钙化时可即时终止妊娠,避免盲目保胎。

2.2.5 卵黄囊持续存在 卵黄囊持续存在 12 周以后,持续存在不消失的卵黄囊一般靠近脐带入胎盘的位置,卵黄囊持续存在对临床的意义目前还不清楚。Tan S 等^[24] 回顾分析了 282 例正常单胎孕妇,发现卵黄囊在孕 12 周以后持续存在和不良妊娠结局无关。Erol O 等^[25] 报道 1 例孕 14⁺3 周时超声发现卵黄囊持续存在,卵黄囊直径约 4 mm,伴有绒毛膜羊膜囊分离,16 周超声检查卵黄囊仍持续存在,伴胎儿宫内生长受限,所有测值低于第五百分位,胎儿染色体核型为 69,XXX,认为在中孕早期卵黄囊持续存在及绒毛膜羊膜囊分离和染色体三倍体异常有关。卵黄囊持续存在较少见,目前缺乏大样本病例报道,卵黄囊持续存在和妊娠结局的关系尚不清楚。

2.3 卵黄囊异常和染色体的关系 卵黄囊异常和胎儿染色体异常存在一定联系,卵黄囊形态改变发生染色体异常的风险明显增高,染色体异常所导致的胚胎发育异常可表现为卵黄囊的形态和大小异常,卵黄囊直径增大和 15、16、22 号染色体三体密切相关,卵黄囊直径 >5 mm 是胎儿染色体核型异常的独立危险因素^[26]。Angiolucci M 等^[27] 分析早期流产单胎妊娠病例中卵黄囊直径增大的,93.3%(28/30) 有染色体异常,其中 92.3%(12/13) 是 22 号染色体三体,由此推断胚胎发育的基本基因可能定位在 22 号染色体上,它们的过度表达决定了胚胎-胎儿循环的潜在致死性异常,卵黄囊中液体的过多积累或许是胚胎循环异常的早期信号。如果超声上只见卵黄囊,胚芽持续未显示出来,最可能是 16 三体染色体异常,16 号染色体可能参与胚胎早期的发育;只见孕囊而未见胚芽卵黄囊,染色体异常的风险低,空囊类型的早期流产非遗传因素起着重要作用^[28]。早孕期卵黄囊异常属于高危情况,即使目前胎儿发育未见

明显异常,也应该行染色体检查排除遗传相关问题。

2.4 卵黄囊异常和胎儿畸形 卵黄囊大小、形态、回声异常胎儿后期发生结构畸形的风险较高。Poláková M 等^[29] 报道了 1 例 IVF-ET 单绒毛膜双胎妊娠患者,早孕期超声只见一个卵黄囊,两个胎儿后期均发现畸形,表现为肛门尾骨闭锁,可能与卵黄囊数目异常有关。

2.5 卵黄囊和羊膜囊、胚胎数目的关系 传统认为卵黄囊数目可以预测羊膜囊数目,即双绒毛膜双羊膜囊妊娠和单绒毛膜双羊膜囊妊娠具有 2 个卵黄囊,单绒毛膜单羊膜囊妊娠具有 1 个卵黄囊,然而,最近文献^[30,31] 报道推翻了用卵黄囊来确定羊膜囊性的理论,提出卵黄囊数目并非同羊膜囊数一致。Corbett SL 等^[30] 报道 1 例单绒毛膜单羊膜囊双胎妊娠见 2 个卵黄囊。Park SY 等^[31] 研究发现在单绒毛膜妊娠中,9.3%(9 例)的卵黄囊数目和羊膜囊数目不一致,4 例单胎妊娠有 2 个卵黄囊,4 例单绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠只有 1 个卵黄囊,1 例三羊膜囊三胎妊娠有 2 个卵黄囊。总之,卵黄囊数目既非和胎儿数目一致,也非和羊膜囊数目一致,超声检查时不能采用卵黄囊数目来判断羊膜囊数目,在妊娠 8 周后通过孕囊中的分隔来判断准确性更高。

3 总结

卵黄囊的异常往往是胚胎发生病理变化最先出现的超声征像,在预测病理妊娠方面具有重要意义,孕早期不明阴道出血的患者,大小、形态正常的卵黄囊预示妊娠结局良好,可以积极保胎治疗;当孕囊内出现异常卵黄囊或未探及卵黄囊均提示妊娠结局较差,应该结合临床综合考虑,避免盲目的长期保胎。目前的研究集中在巨噬细胞来源卵黄囊的路径,以及参与免疫调节的机理上,关于卵黄囊和早产以及糖尿病的关系尚停留在表面的推理上,缺乏大量临床数据及基础实验的理论支持。

参考文献:

- [1] Ratajczak MZ. Why are hematopoietic stem cells so "sexy" - on a search for developmental explanation [J]. *Leukemia*, 2017, 31(8): 1671-1677.
- [2] Yang Z, Zou W, Du J, et al. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident macrophages in physiological situation [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(10): 6425-6439.
- [3] Oka M, Hashimoto K, Yamaguchi Y, et al. Arl8b is required for lysosomal degradation of maternal proteins in the visceral yolk sac endoderm of mouse embryos [J]. *Journal of Cell Science*, 2017, 130(20): 3568-3577.

- [4]Cook BD.Modeling murine yolk sac hematopoiesis with embryonic stem cell culture systems [J].Frontiers in Biology,2014,9 (5):339-346.
- [5]Stremmel C,Schuchert R,Wagner F,et al.Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development[J].Nature Communications,2018,9(1):75.
- [6]Pollard JW.The Yolk Sac Feeds Pancreatic Tumors[J].Immunity,2017,47(2):217-218.
- [7]Too HC,Shibata M,Yayota M,et al.Expression of thyroid hormone regulator genes in the yolk sac membrane of the developing chicken embryo [J].Journal of Reproduction&Development, 2017,63(5):463-472.
- [8]范爱琴,冯金秋,刘伟,等.槲皮素拮抗大气细颗粒物 PM_{2.5} 对大鼠胚胎毒性的体外研究 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2017,49(3):388-393.
- [9]Jin YM,Zhao SZ,Zhang ZL,et al.High glucose level induces cardiovascular dysplasia during early embryo development[J].Exp Clin Endocrinol Diabetes,2013,121(8):448-454.
- [10]Nisari M,Ulger H,Unur E,et al.Effect of interleukin 12 (IL-12)on embryonic development and yolk sac vascularisation [J]. Bratislavské Lekárske Listy,2014,115(9):532-537.
- [11]Costa EV,Nogueira RA.Multifractal dimension and lacunarity of yolk sac vasculature after exposure to magnetic field [J]. Microvascular Research,2015,99(5):1-7.
- [12]秦虹,王蕾.早期妊娠中超声检测卵黄囊与妊娠结局的临床分析[J].中国实用医药,2013,8(24):79-80.
- [13]Berdahl DM,Blaine J,Voorhis BV,et al.Detection of enlarged yolk sac on early ultrasound is associated with adverse pregnancy outcomes[J].Fertility&Sterility,2010,94(4):1535-1537.
- [14]Rodgers SK,Chang C,Debardeleben JT,et al.Normal and Abnormal US Findings in Early First-Trimester Pregnancy:Review of the Society of Radiologists in Ultrasound 2012 Consensus Panel Recommendations [J].Radiographics,2015,35 (7): 2135-2148.
- [15]Gersak K,Veble A,Mulla ZD,et al.Association between increased yolk sac diameter and abnormal karyotypes [J].Journal of Perinatal Medicine,2012,40(3):251-254.
- [16]张雪萍,顾海燕,朱青,等.超声检测卵黄囊用于早期先兆流产妊娠结局评估价值评价[J].黑龙江医药,2017,30(4):883-884.
- [17]Salamanca A,Fernándezsalmerón P,Beltrán E,et al.Early embryonic morphology sonographically assessed and its correlation with yolk sac in missed abortion[J].Archives of Gynecology & Obstetrics,2013,287(1):139-142.
- [18]张洋.经阴道超声检查早孕期卵黄囊大小及形态变化的临床价值[J].淮海医药,2016,34(3):294-295.
- [19]Ashoush S,Abuelghar W,Tamara T,et al.Relation between types of yolk sac abnormalities and early embryonic morphology in first-trimester missed miscarriage [J].J Obstet Gynaecol Res, 2016,42(1):21-28.
- [20]张瑕,刘斯润,黄君,等.经阴道超声检测卵黄囊对早期自然流产结局的价值[J].湘南学院学报(医学版),2013,15(3):33-36.
- [21]Tan S,Gulden TN,Kanat-Pektas M,et al.Abnormal sonographic appearances of the yolk sac:which can be associated with adverse perinatal outcome [J].Medical Ultrasonography,2014,16 (1):15-20.
- [22]Tan S,Ipek A,Pektas MK,et al.Irregular yolk sac shape:is it really associated with an increased risk of spontaneous abortion [J].J Ultrasound Med,2011,30(1):31.
- [23]金素娟,叶平,黄斌,等.卵黄囊大小及形态变化与早孕流产关系[J].中国公共卫生,2012,28(7):970-972.
- [24]Tan S,Pektas MK,Ozcan AS,et al.Frequency of a persistent yolk sac and its relationship with the gestational outcome [J].J Ultrasound Med,2012,31(5):697-702.
- [25]Erol O,Erol M,Karaca M.Complete chorioamniotic separation and persistence of a yolk sac associated with triploidy [J].J Obstet Gynaecol Can,2013,35(10):914-916.
- [26]Satoshi Yoneda,Arihiro Shiozaki,Noriko Yoneda,et al.A Yolk Sac Larger Than 5 cm Suggests an Abnormal Fetal Karyotype,Whereas an Absent Embryo Indicates a Normal Fetal Karyotype[J].J Ultrasound Med,2017,37(5):1233-1241.
- [27]Angiolucci M,Murru R,Melis G,et al.Association between different morphological types and abnormal karyotypes in early pregnancy loss [J].Ultrasound Obstet Gynecol,2011,37 (2):219-225.
- [28]Li X,Ouyang Y,Yi Y,et al.Correlation analysis between ultrasound findings and abnormal karyotypes in the embryos from early pregnancy loss after in vitro fertilization-embryo transfer[J]. J Assist Reprod Genet,2017,34(1):43-50.
- [29]Polačková M,Zetová L,Vlk R,et al.Monochorionic diamniotic twins with a common yolk sac in the first trimester ultrasound scan-is there a higher risk of a congenital defect[J].Ceská Gynekologie,2012,77(6):521-523.
- [30]Corbett SL,Shmorgun D.Yolk sac number does not predict reliably amnionity in monochorionic twin pregnancies:a case of a monochorionic monoamniotic twin pregnancy with two distinct yolk sacs on early first-trimester ultrasound[J].Ultrasound in Obstetrics&Gynecology,2012,39(5):607-608.
- [31]Park SY,Chung JH,Han YJ,et al.Prediction of Amnionity Using the Number of Yolk Sacs in Monochorionic Multifetal Pregnancy [J].Journal of Korean Medical Science,2017,32 (12): 2016-2020.

收稿日期:2018-7-31;修回日期:2018-8-10

编辑/杨倩