

小头畸形产前诊断与管理的研究进展

袁 敏 张 阳 肖喜荣[△]

(复旦大学附属妇产科医院产科 上海 200090)

【摘要】 小头畸形是指胎儿头围明显小于同孕龄胎儿正常头围,可能是一种正常变异,也可能是神经系统畸形的标志。目前临床缺乏统一的诊断标准,不同原因以及不同程度的小头畸形预后差别很大,其中环境暴露和遗传因素是小头畸形最常见的原因。近年来,随着影像学及二代测序技术的快速发展,小头畸形的产前诊断水平相应提高。本综述比较了小头畸形不同诊断标准的差异,分析小头畸形的病因,包括感染的流行病学、传播及临床特征,并重点对小头畸形的产前诊断及孕期管理的相关研究进展进行了综述。

【关键词】 小头畸形; 宫内感染; 二代测序; 产前诊断; 超声

【中图分类号】 R725.9 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.02.016

Progress on prenatal diagnosis and management of microcephaly

YUAN Min, ZHANG Yang, XIAO Xi-rong[△]

(Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China)

【Abstract】 Microcephaly is characterized by a head circumference less than the normal range for gestational age that may occur as a normal variant or an important sign of neurological malformation, while the uniform standard has not been established. The prognosis of microcephaly varies greatly for different levels of severity and causes, which increases the difficulty of prenatal diagnosis. Environmental exposure and genetic factors are among the most common causes of microcephaly. With the rapid development of imaging technology and next-generation sequencing, the prenatal diagnosis level of microcephaly has been improved greatly. In this review, we compared the difference between different diagnostic criteria of microcephaly, summarized the etiology of microcephaly including the epidemiology, transmission, and clinical features of infections. We highlighted the progress on prenatal diagnosis and management of microcephaly.

【Key words】 microcephaly; intrauterine infection; next-generation sequencing; prenatal diagnosis; ultrasonography

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81871183) and the Supportive Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (18411963400).

小头畸形是一种临床体征,指胎儿头围明显小于同孕龄正常头围,常提示脑部发育异常,但其诊断标准仍存在争议。依据不同纳入人群以及诊断标准,活产儿中小头畸形的发病率为1.3~150/10 000^[1]。国内对于小头畸形的产前诊断和管理尚

未形成统一标准,缺少相关研究。小头畸形与遗传、感染和环境暴露等因素有关,患儿预后取决于病因。近年来,随着影像学及二代测序技术的快速发展,小头畸形的产前诊断水平相应提高。本文梳理了小头畸形的定义、诊断标准和病因,并对其产

国家自然科学基金面上项目(81871183);上海市科委科技支撑项目(18411963400)

[△]Corresponding author E-mail: xiaoxirong1568@fckyy.org.cn

网络首发时间:2022-02-17 12:00:07 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220216.1820.008.html>

前诊断及管理的最新研究进展进行重点综述。

定义和诊断标准 小头畸形的定义存在争议。加拿大妇产科医师协会的最新指南定义小头畸形为胎儿头围小于或等于特定年龄段(孕龄)及种族头围中位数的3个标准差(standard deviation, SD)^[2]。美国神经病学学会实践准则将小头畸形定义为头围低于均值2个SD以上(即小于第3百分位数)^[3]。也有研究者采用限定词进行定义:头围位于均值2~3个SD,称为轻度小头畸形或临界小头畸形,头围低于均值3个SD以上,称为重度小头畸形^[4]。

临床诊断小头畸形时应参考本地区人群头围的参考标准。如以-2SD作为截断值,人群中约有2%被诊断为小头畸形,其中大多数人是没有神经系统异常的;如以-3SD作为截断值,人群中虽然只有1%被诊断为小头畸形,但大多存在神经发育异常^[5]。最近一项Meta分析发现,低于均值-3SD诊断小头畸形的敏感度为84%,特异度为70%,阴性预测值为99%,阳性预测值为25%~75%^[2]。从另一角度看,头围位于均值-2SD~-3SD的患儿中43%有影像学改变,而低于均值-3SD的患儿中有影像学改变的则高达80%。与头围减小的严重程度相比,影像学改变在预测患儿发育情况方面更有价值^[6],但也有研究认为原发性小头畸形发育迟缓或智力残疾的严重程度与小头畸形的严重程度相关^[7]。需要指出的是,小头畸形的诊断标准并不统一,文献解读过程中了解其采纳的诊断标准非常重要。在预后判断方面,头围的减小程度也不是绝对的评价标准。对于Rett综合征、Miller-Dieker综合征等遗传性疾病,轻度小头畸形是其临床表现之一。

分类上,根据发病时间可分为原发性和继发性小头畸形,根据病因可分为遗传性或环境性小头畸形,根据是否伴随其他异常可分为孤立性和综合征性小头畸形。其中,孤立性小头畸形和综合征性小头畸形有助于寻找病因,原发性小头畸形和继发性小头畸形对判断预后有一定帮助,临床使用相对较多。

病因 小头畸形的病因直接影响患儿脑部结构和生长发育,可以在产前、围产期或者产后阻碍患儿脑部发育。因此,宫内明确致病原因并及时诊断对评估胎儿结局及预防复发都有着重要意义。

遗传因素 一项研究分析了680例在德国接受儿科神经病学评估的小头畸形儿童,发现遗传性因素约占31%,还有41%原因不明,研究人员推测随着二代测序技术的发展,这部分患儿中很多可能存在遗传性病因^[8]。孤立性小头畸形通常符合孟德尔遗传规律(常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X连锁遗传病),偶与环状染色体、嵌合体等相关。综合征性小头畸形的常见原因是染色体数目异常(如21-三体、18-三体、13-三体等)、染色体微缺失或微重复综合征(Wolf-Hirschhorn综合征、Williams综合征、Miller-Dieker综合征等)、单基因病等^[2]。遗传因素导致的小头畸形通常比特发性小头畸形预后要差^[9]。

环境暴露 环境因素包括感染因素、致畸原暴露(酒精、乙内酰胺、辐射等)、单绒双羊双胞胎一胎胎死宫内、胎儿脑血管破坏、母体苯丙酮尿症或者控制不佳的糖尿病、围产期缺血缺氧性脑病等。

胎儿宫内感染是导致胎儿小头畸形的重要原因,胎儿常合并颅内异常以及颅外结构非特异性变化,如生长受限、水肿、肝钙化灶、肝脾肿大或肠管强回声^[10]。在欧美,10%~14%的胎儿小头畸形存在先天性感染,以先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染最常见^[11]。最新研究发现,美国哥伦比亚新生儿CMV感染率为8.4‰(6/711, 95%CI: 3.9~18.3)^[12],中国新生儿CMV感染率约为7‰^[13],因此中国孕妇人群巨细胞病毒感染导致的小头畸形需要引起重视。除了CMV感染,其他引起小头畸形的病原体有弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒、梅毒等。寨卡病毒导致的小头畸形近年来成为国外关注的热点,而我国目前仍以非寨卡病毒感染导致的小头畸形为主。我国多地出现过输入性寨卡病毒感染病例,我国本地部分地区也存在埃及伊蚊,理论上存在本地寨卡病毒传播风险^[14]。

母胎传播跟病原体类型、感染孕周、原发性或继发性感染等密切相关。通常早孕期感染结局一般较差^[10]。如风疹病毒感染,早期妊娠时胎儿感染率高达81%,中期妊娠末时降至25%,晚期妊娠时再次上升,从妊娠27~30周时的35%上升至妊娠36周后的近100%,但母体感染风疹病毒后胎儿出现先天缺陷的风险基本上只见于妊娠期16周前的母体感染,妊娠20周以后的感染出现先天性风疹综合

征的风险极低^[15]。而关于妊娠期原发性CMV感染的研究显示,母胎传播率似乎随着孕龄增加而升高,与感染发生在晚期妊娠相比,感染发生在早期妊娠的胎儿出生时存在症状性疾病和远期后遗症的风险更高^[11]。

在欧美,产前酒精暴露被认为是胎儿最大的暴露源,导致胎儿酒精谱系障碍(fetal alcohol spectrum disorder, FASD),表现为3种特征性面部表现(睑裂短、唇红缘薄和人中浅平)、中枢神经系统异常、生长迟滞,其中小头畸形是其表现形式之一。美国一般人群中,母亲饮酒率为12.2%时,FASD患病率为0.2%^[16],而中国已婚孕前女性的饮酒率不足3%^[17],孕期饮酒更为少见。因此,国内FASD非常少见,其他环境因素的全面询问及评估就显得更为重要。环境暴露引起的脑损伤表现或者存在宫内感染迹象时,不能完全排除遗传因素^[12]。

产前诊断

初始评估 当临床怀疑小头畸形时,应该对母体和胎儿进行全面、细致的评估,了解患者病史:(1)根据停经史、早孕期超声等核实孕周。(2)不同检查者之间超声测量头围的差异很大,尤其是在晚孕期或者非头位的胎儿。寻求对神经系统检查有经验的超声医师进行复查以减少误差,同时关注颅内及颅外结构异常情况。(3)不同种族之间的参考值有所不同,选择适宜本民族的参考值进行比较。(4)如果仍然怀疑小头畸形,询问母亲孕前及孕期致畸物暴露及接触史。(5)测量父母的身高、头围及智力情况^[2]。

全面评估和检查 初始评估后,进一步评估颅骨及颅内结构,了解神经系统发育情况。小头畸形常合并脑回和脑沟发育异常。脑沟回是大脑皮质表面最明显的结构,其形成过程是胎脑发育成熟最直观的表现^[18]。脑沟发育异常可能是潜在的胎儿神经元移行障碍的早期预警信号^[19],多伴头颅形态、容量和中枢神经系统以及胎儿染色体异常。通过产前超声评估胎儿脑沟发育以了解皮质发育情况已成为普遍现象。2004年,Toi等^[20]检查了50例妊娠15~29周的正常胎儿,描绘了顶枕沟、距状沟、扣带回、脑回分别在妊娠20、21、24和27周时首次被发现。这项重要的研究确立了脑沟回正常发育的里程碑,随后通过二维超声早期发现了皮质发育异

常。国内学者通过横断面研究观察了18~41周胎儿脑岛、外侧裂、顶枕沟、距状沟的正常发育情况,发现外侧裂宽度、颞叶深度、顶枕沟深度、距状沟深度随孕龄增加而增加,未覆盖脑岛宽度和顶枕沟角度随妊娠发育而减小^[21]。胎儿脑沟和脑回发育迟于同孕龄正常胎儿3周以上,且动态观察无明显追赶现象称之为脑沟、脑回发育迟缓。需要注意的是,经腹部二维超声检查只能显示部分脑沟。超声评估脑沟、脑回发育迟缓须谨慎,必须动态观察,必要时结合MRI检查做出诊断^[22]。

MRI常用于确认超声检查发现的胎儿中枢神经系统畸形,并从多方面评估胎儿脑发育情况,是公认的检测胎儿脑回和脑沟异常最准确的方法^[23]。对小头畸形儿童行MRI检查,除头围小以外,76%的患儿中可发现其他异常:包括白质异常(40%)、胼胝体异常(31%)、幕下病变(15%)和脑皮质回旋转异常(14%),表明MRI是更敏感的识别神经系统病变和小头畸形相关异常的成像方法^[8]。2017年,Griffiths等^[24]通过大样本、多中心研究,发现MRI将妊娠18周~24周的胎儿颅内异常诊断准确率提高了23%(95%CI:18%~27%),妊娠24周及以上提高了29%(23%~36%, $P<0.0001$)。超声和MRI的总体诊断准确率分别为68%和93%(相差25%,95%CI:21%~29%)。MRI为49%的患者提供了额外的诊断信息,至少20%的预后信息发生了变化,1/3以上病例的临床管理发生了变化。孕28~32周做胎儿MRI较理想,因为该阶段能提供胎儿脑部解剖结构最丰富的信息,建议在配有胎儿中枢神经影像学专家的医疗机构实施胎儿MRI。MRI检测是超声提示胎儿颅脑异常后的进一步检查手段,一般不作为评估病情的首诊工具;考虑到检测环境幽闭、检测时间长等因素,一般不用于需要动态观察和反复多次随访的胎儿^[2]。

2%的小头畸形与颅缝早闭有关,但产前诊断颅缝早闭的案例较少,大多有综合征病因或有其他异常。对618例孤立性颅缝早闭患儿进行回顾性分析,只有2例(0.3%)在产前发现^[25]。在超声检查中,颅缝早闭通常至少具有以下特征之一:骨板间无回声,颅缝内缘不规则增厚或斜角边缘的丧失^[26]。对颅缝早闭应注意寻找间接体征,如头颅形状、面部形态(包括眼眶的大小和形状)以及脑实质和脑室外观的改变^[27]。详细的胎儿超声检查应包

括胎儿手足的影像学检查、所有长骨、心脏和中枢神经系统的全面检查^[28]。3D超声可能在诊断颅缝早闭方面获益。经阴道3D超声能够更好地识别胎儿矢状缝,而矢状缝早闭是孤立性颅缝早闭最常见的形式^[29]。3D超声可以更好地测量额缝宽度,识别冠状缝缺失,从而更早发现Apert综合征^[30]。

MRI可能有助于产前发现颅缝早闭。MRI提供了胎儿面部和大脑同时存在的异常以及其他补充信息。与超声类似,MRI并不直接观察胎儿颅缝,而是借助特征性的颅骨结构识别潜在的颅缝融合^[31]。Rubio等^[32]报道了6例产后确诊的颅缝早闭,其中5例仅借助MRI提供的信息进行了产前诊断。MRI还可以发现超声未发现的异常特征,包括胼胝体发育不全、脊髓栓系、远端畸形、突眼症和手指畸形等。MRI对孤立性小头畸形的产前诊断价值有待进一步研究。

开展遗传学检测 小头畸形可以表现为非综合征或具有多种遗传综合征特征。根据OMIM数据库,有超过900种OMIM表型和基因与小头畸形相关。2014年,有研究对308名小头畸形(头围<-3SD)的患儿进行核型分析、微阵列比较基因组杂交(array comparative genome hybridization, aCGH)、染色体断裂点分析、候选基因测序等遗传学分析,发现核型异常仅占2%~3%,aCGH异常仅占4%,候选基因异常占比达15.3%(其中微缺失或微重复占6.8%,单基因病占8.5%)。研究者推测,即使上述检查正常,如果存在异常表型或家族史,全外显子测序或者全基因组测序可能有助于进一步发现遗传学病因^[8]。一项关于小头畸形全外显子测序的研究对38例小头畸形(头围<-3SD)进行检测,10例(29%)检测结果阳性,其中7例(70%)为隐性遗传模式^[33]。最近,韩国一项研究对40例小头畸形(头围<-2SD,17例合并心脏、骨骼或唇腭裂等其他系统异常)的病例进行了全外显子测序,发现19例(47.5%)与遗传性因素有关,其中WES诊断12例(30%),CMA或者低通量测序诊断拷贝数异常7例,且大多数检测到的变异呈常染色体显性遗传模式^[34]。从成本-效益的角度考虑,遗传因素占比较大的疾病应该将WES作为一线检测手段^[35]。

排除宫内感染 孕期检查若发现胎儿小头畸形及中枢神经系统发育异常,在除外染色体异常后,需考虑先天性感染的可能。一方面需进行

ToRCH检测,另一方面可以根据流行病学接触史决定是否检测国内非常少见的寨卡病毒^[14]。但我们认为,如不能同时检测IgG亲和力,单纯基于小头畸形这一表型行血清ToRCH检测的价值有限,因为IgM阳性往往还没有出现表型,而IgG阳性不能判断感染时间。此外,原发性感染、再激活、再感染和静止性疾病均与IgG和IgM抗体有关,仅凭借抗体滴度升高无法进行诊断。因此,在缺乏明确近期血清转化的情况下,难以进行鉴别。事实上,美国母胎医学会2020年《胎儿生长受限的诊断和管理指南》中明确反对在没有其他高危因素的胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)的病例中开展ToRCH检测,可以考虑在羊水穿刺的FGR病例中通过PCR检测技术检测CMV感染情况^[36]。我们认为在考虑小头畸形感染因素时,可以借鉴这一专家指南。由于CMV感染胎盘并复制,然后传给胎儿、在胎儿肾脏中复制并最终排到羊水中,这一过程需要6~8周,且胎儿排尿至少要到18~20周才能建立。因此,羊膜穿刺术应该推迟到妊娠18~20周后进行,且从母亲感染到行羊膜穿刺术间隔至少8周,以提高诊断敏感性^[37]。

如羊水CMV阳性,超声提示如下征象时感染风险升高:脑室扩张、小头畸形、钙化、脑室内薄膜样薄粘连物、颅内出血、脑室周围囊肿、小脑发育不良、皮质异常、肠管强回声、胎儿生长受限、心包积液、腹水或胎儿水肿^[37]。若胎儿感染但超声结果正常,羊水病毒载量可能有助于判断新生儿是无症状感染,还是有症状感染且发生严重后遗症的风险高。一项纳入了456例妊娠21~23周女性的研究发现,羊水中病毒载量 $>10^5$ copies/mL与新生儿感染症状相关^[38],这对病毒载量低于该截断值的产前咨询策略提出了新的挑战。

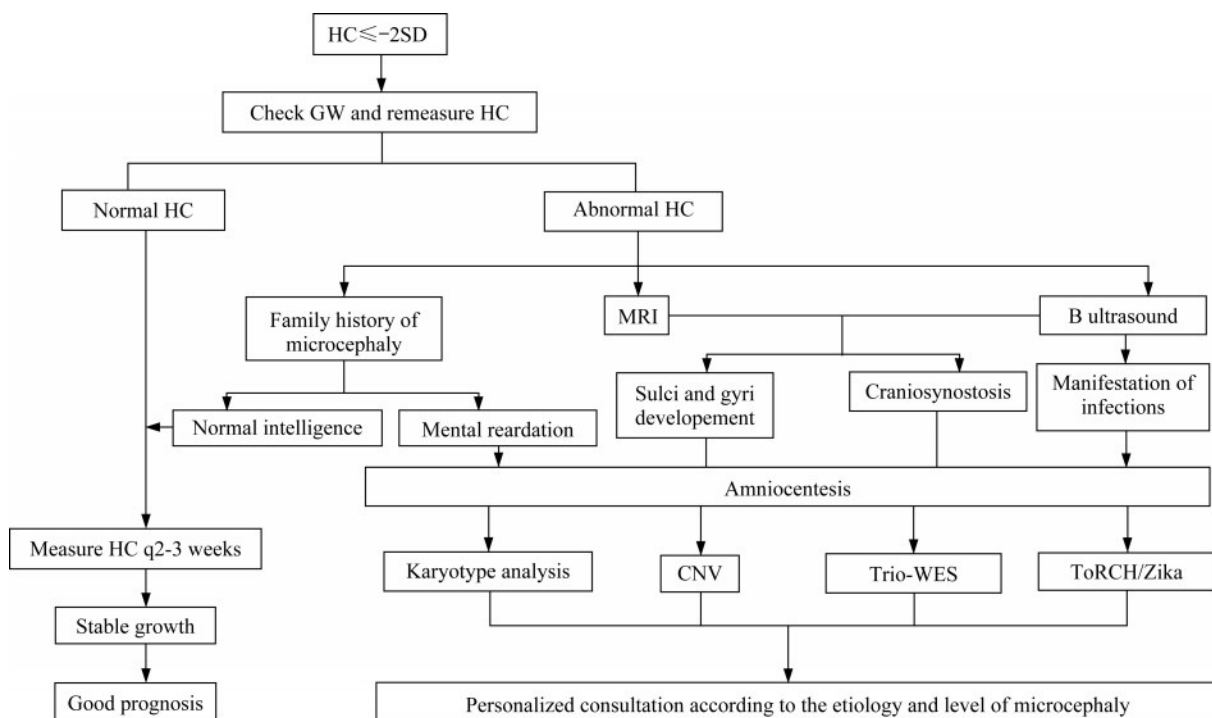
提供咨询意见 对于病因不明的小头畸形,孤立性、头围无进行性下降的胎儿,通常预后较好,只有25%存在智力低下^[39],但在头围<-3SD的胎儿中,65%存在智力障碍或发育迟滞,43%存在癫痫,30%存在视力障碍^[8]。小头畸形围产儿脑部损伤约占48%,神经发育预后主要取决于大脑发育异常的潜在病因而不是实际头围^[8]。需要注意的是,该回顾性研究纳入的人群以发育迟缓或智力异常为主,可能存在选择偏移。另一项212例小头畸形患儿的随访数据显示,平均IQ与头围下降程度相关^[40]。受

小头畸形诊断标准、超声测量误差等因素影响,以及小头畸形患儿中大多数为继发性(产后诊断)^[8],提供妊娠期咨询时,需要注意不同研究纳入人群不同所带来的影响。有证据显示,当胎儿头围低于均值-4SD或伴有其他颅内异常时,预示胎儿神经发育结局较差^[41]。影像学显示脑萎缩、皮质发育不良、髓鞘形成延迟、白质发育不良时,常提示预后不良。

小头畸形的整体复发风险约6%~20%,具体取决于病因。孤立性小头畸形的遗传模式可以是常染色体显性遗传,也可以是常染色体隐性遗传。如果小头畸形是染色体缺失或者重排所致,则父母应进行核型检查以除外平衡易位。如果畸形是继

发于药物影响或感染,则在之后的妊娠中复发风险是最小的。

孕期管理 临床实践中,受累胎儿的头围往往在孕晚期才开始明显放缓,因此孕晚期动态的超声检查有助于明确诊断。有些出生后重度小头畸形可能直至妊娠极晚期甚至出生后才变得明显。对可疑小头畸形的病例,应该仔细查找原因并对可能的预后进行详细沟通(图1)。如果选择继续妊娠,应安排系列超声检查,监测胎儿生长参数尤其是头部生长曲线,随访脑发育情况。孕期需要合理控制胎儿体重,尽量争取阴道分娩,以减少对母体的伤害。



HC: Head circumference; GW: Gestational week; CNV: Copy number variations; WES: Whole exon sequencing.

图1 小头畸形产前诊治流程

Fig 1 Algorithm for the diagnosis and management of microcephaly

产后管理 产后短时间内胎头变形、头皮水肿,头围测量存在误差,出生后3~4天即应接受头围测量。孕期诊断的小头畸形约有55%在出生后测量新生儿头围时即被排除。然而,有些小头畸形在新生儿期也很难明确诊断。因此,建议出生后3年内密切随访新生儿发育(生长测量及行为发育评估等)^[42]。

对于明确诊断的小头畸形,需要接受MRI、ToRCH等检查。此外,小头畸形发生眼部异常的

概率为36%~50%,因此还需要接受详细的视力检测。必要时接受染色体检测、基因芯片分析及代谢相关的检查。需要跟孕妇及家属沟通的是,有一部分病例可能是目前产前诊断方法所无法发现的罕见遗传综合征、单基因病或代谢性疾病。

结语 小头畸形的诊断标准混乱,病因复杂,给产前诊断带来巨大挑战。头围在-2SD~-3SD、孤立性、非进行性下降大多预后良好。然而,当胎儿头围测量值低于-3SD并伴有其他可疑异常时,

应立即对头部生长和解剖进行进一步的评估和监测,并及时进行可能的感染及染色体相关检查,为孕妇提供可靠的产前咨询并进行早期干预,减少不良妊娠结局。

作者贡献声明 袁敏 综述撰写,制图。张阳 综述修订。肖喜荣 综述构思和修订,图片复核。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] KAINDL AM, PASSEMARD S, KUMAR P, *et al.* Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly [J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 90(3):363-383.
- [2] DE BIE I, BOUCOIRAN I. No. 380-Investigation and management of prenatally identified microcephaly [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2019, 41(6):855-861.
- [3] ASHWAL S, MICHELSON D, PLAWNER L, *et al.* Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society[J]. *Neurology*, 2009, 73(11):887-897.
- [4] SWAIMAN KF, ASHWAL S, FERRIERO DM. Pediatric neurology: principles and practice[M]. 4th Edition. Bristol, UK: Ringgold, Inc., 2006:399.
- [5] DOLK H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1991, 33(11):974-983.
- [6] CUSTER DA, VEZINA LG, VAUGHT DR, *et al.* Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2000, 21(1):12-18.
- [7] BOONSAWAT P, JOSET P, STEINDL K, *et al.* Elucidation of the phenotypic spectrum and genetic landscape in primary and secondary microcephaly [J]. *Genet Med*, 2019, 21(9):2043-2058.
- [8] VON DER HAGEN M, PIVARCSI M, LIEBE J, *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 56(8):732-741.
- [9] LEVITON A, HOLMES LB, ALLRED EN, *et al.* Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly [J]. *Early Hum Dev*, 2002, 69(1-2):91-105.
- [10] LEVINE D, JANI JC, CASTRO-ARAGON I, *et al.* How does imaging of congenital Zika compare with imaging of other TORCH infections? [J]. *Radiology*, 2017, 285(3):744-761.
- [11] PICONE O, VAULOUP-FELLOUS C, CORDIER AG, *et al.* A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome [J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(8):751-758.
- [12] RICO A, DOLLARD SC, VALENCIA D, *et al.* Epidemiology of cytomegalovirus infection among mothers and infants in Colombia [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11):6393-6397.
- [13] CHEN K, ZHONG Y, GU Y, *et al.* Estimated cost-effectiveness of newborn screening for congenital cytomegalovirus infection in China using a Markov model [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12):e2023949.
- [14] 杨娥, 明秀, 姚强. 2019年加拿大妇产科医师协会(SOGC)“产前确认小头畸形的调查和管理”指南解读 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6):467-468+472.
- [15] MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, POLLOCK TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy [J]. *Lancet*, 1982, 2(8302):781-784.
- [16] MAY PA, GOSSAGE JP. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary [J]. *Alcohol Res Health*, 2001, 25(3):159-1567.
- [17] ZHOU Q, SONG L, CHEN J, *et al.* Association of preconception paternal alcohol consumption with increased fetal birth defect risk [J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(7):742-743.
- [18] JURIC-SEKHAR G, HEVNER RF. Malformations of cerebral cortex development: molecules and mechanisms [J]. *Ann Rev Pathol*, 2019, 14:293-318.
- [19] MALINGER G, LEV D, LERMAN-SAGIE T. Abnormal sulcation as an early sign for migration disorders [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(7):704-705.
- [20] TOI A, LISTER WS, FONG KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(7):706-715.
- [21] CHEN X, LI SL, LUO GY, *et al.* Ultrasonographic characteristics of cortical sulcus development in the human fetus between 18 and 41 weeks of gestation [J]. *Chinese Med J*, 2017, 130(8):920-928.
- [22] 任芸芸, 董晓秋, 戴晴, 等. 妇产科超声诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:207-212.
- [23] MALINGER G, KIDRON D, SCHREIBER L, *et al.* Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography [J]. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol*, 2007, 29(2): 178-191.
- [24] GRIFFITHS PD, BRADBURN M, CAMPBELL MJ, *et al.* Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10068): 538-546.
- [25] SWANSON J, OPPENHEIMER A, AL-MUFARREJ F, *et al.* Maternofetal trauma in craniosynostosis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(2): 214e-222e.
- [26] DELAHAYE S, BERNARD JP, R  NIER D, *et al.* Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(4): 347-353.
- [27] BRAH TK, THIND R, ABEL DE. Craniosynostosis: clinical presentation, genetics, and prenatal diagnosis [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2020, 75(10): 636-644.
- [28] HELFER TM, PEIXOTO AB, TONNI G, *et al.* Craniosynostosis: prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography [J]. *Med Ultrason*, 2016, 18(3): 378-385.
- [29] GINATH S, DEBBY A, MALINGER G. Demonstration of cranial sutures and fontanelles at 15 to 16 weeks of gestation: a comparison between two-dimensional and three-dimensional ultrasonography [J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(10): 812-815.
- [30] ESSER T, ROGALLA P, BAMBERG C, *et al.* Application of the three-dimensional maximum mode in prenatal diagnosis of Apert syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(5): 1743-1745.
- [31] KETWAROO PD, ROBSON CD, ESTROFF JA. Prenatal imaging of craniosynostosis syndromes [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2015, 36(6): 453-464.
- [32] RUBIO EI, BLASK A, BULAS DI. Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes [J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(5): 709-718.
- [33] RUMP P, JAZAYERI O, VAN DIJK-BOS KK, *et al.* Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly [J]. *BMC Med Genomics*, 2016, 9: 7.
- [34] LEE J, PARK JE, LEE C, *et al.* Genomic analysis of Korean patient with microcephaly [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 543528.
- [35] VISSERS LELM, VAN NIMWEGEN KJM, SCHIEVING JH, *et al.* A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology [J]. *Genet Med*, 2017, 19(9): 1055-1063.
- [36] MARTINS JG, BIGGIO JR, ABUHAMAD A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012) [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(4): B2-B17.
- [37] KHALIL A, SOTIRIADIS A, CHAOUI R, *et al.* ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 56(1): 128-151.
- [38] LAZZAROTTO T, VARANI S, GUERRA B, *et al.* Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection [J]. *J Pediatr*, 2000, 137(1): 90-95.
- [39] HEINONEN K, R  IKK  NEN K, PESONEN AK, *et al.* Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(5): e1325-e1333.
- [40] PRYOR HB, THELANDER H. Abnormally small head size and intellect in children [J]. *J Pediatr*, 1968, 73(4): 593-598.
- [41] SATTERFIELD-NASH A, KOTZKY K, ALLEN J, *et al.* Health and development at age 19-24 months of 19 children who were born with microcephaly and laboratory evidence of congenital Zika virus infection during the 2015 Zika virus outbreak-Brazil, 2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(49): 1347-1351.
- [42] DEKABAN AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights [J]. *Ann Neurol*, 1978, 4(4): 345-356.

(收稿日期: 2021-05-19; 编辑: 张秀峰)