

超声检测在重型 α -地中海贫血产前筛查的应用进展

曾 妮(综述), 万里凯(审校)

基金项目: 广西自然科学基金计划课题(编号:0575040); 广西卫健委科研课题(编号:Z2013353)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 曾 妮(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 妇产科超声诊疗。E-mail: 626905832@qq.com

通讯作者: 万里凯(1967-), 女, 医学硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 妇产科超声诊疗。E-mail: wanlikai2002@163.com

[摘要] 地中海贫血是热带、亚热带等地区常见常染色体单基因遗传性疾病, 中国南方尤其两广地区为高发区, 其中重型 α -地中海贫血有致死性, 产前诊断和遗传咨询是减少其出生的首要办法。超声是产前无创筛查该病的最常用技术, 心胸比值、大脑中动脉峰值流速、脐静脉内径等超声指标对筛查重型 α -地中海贫血价值较高, 但部分重型 α -地中海贫血胎儿往往在晚孕期才出现异常超声表现。因此寻找更敏感的超声征象及指标, 对在产前筛查出重型 α -地中海贫血胎儿、缩小侵入性检查人群范围并及时终止妊娠意义重大。该文就产前筛查重型 α -地中海贫血相关超声征象及指标进行了综述。

[关键词] 地中海贫血; 重型; 超声; 产前筛查

[中图分类号] R 445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1278-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.24

Advances in the application of ultrasound in prenatal screening for severe α -thalassemia ZENG Ni, WAN Li-kai. Center for Reproductive Medicine and Genetics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Thalassemia is a common autosomal monogenic disease in tropical and subtropical areas. In Southern China, especially in Guangdong and Guangxi, it is a high incidence disease. In all types of thalassemia, severe α -thalassemia is a fatal disease. Prenatal diagnosis and genetic counseling are the primary way to prevent the birth of a fetus with severe α -thalassemia. The technology of non-invasive ultrasonic screening is the most frequently used in severe α -thalassemia. There are more valuable ultrasonic indicators for screening severe α -thalassemia like cardiothoracic ratio, middle cerebral artery peak systolic velocity and inner diameter of fetal umbilical vein. However, some fetuses with severe α -thalassemia often show abnormal ultrasound manifestations in late pregnancy. Therefore, it is necessary to search for more sensitive ultrasonic features and indicators to screen severe α -thalassemia fetuses. These ultrasonic features and indicators can find severe α -thalassemia fetuses in pregnancy, reduce the number of the patients who receive invasive examinations and help clinicians to make a decision for termination of abnormal pregnancies timely, and prevent the birth of fetuses with severe α -thalassemia more precisely, which has significances. In this paper, we review the ultrasonic features and indicators related to prenatal screening for severe α -thalassemia.

[Key words] Thalassemia; Severe type; Ultrasound; Prenatal screening

地中海贫血是一类与珠蛋白链合成缺陷相关的溶血性贫血, 是全世界最常见的单基因遗传病之一, 主要发生在热带和亚热带地区, 在中国从南到北逐渐减少, 广西患病率位居全国第一^[1,2]。临床上以重型 α -地中海贫血和重型 β -地中海贫血最为严重,

重型 α -地中海贫血胎儿大多在孕中晚期流产或出生后短时间内死亡。目前地中海贫血产前诊断金标准为实验室地中海贫血基因检测, 但产前介入性操作有胎儿流产风险。而超声检测可以动态观察胎儿的形态结构及发育状况, 安全性高, 无致畸作用, 操

作方便,重复性好,是产前筛查畸形胎儿的重要诊断工具^[3,4]。重型 α -地中海贫血最常见的超声征象是胎儿水肿,此外心胸比值(cardiothoracic ratio,CTR)增大、大脑中动脉收缩期峰值流速(middle cerebral artery peak systolic velocity,MCA-PSV)增高、脐静脉内径增宽、胎盘厚度(placental thickness,PT)增加等超声指标对产前筛查重型 α -地中海贫血也有较高的临床价值。现就国内外所报道相关产前筛查重型 α -地中海贫血超声征象及指标进行综述。

1 胎儿水肿与重型 α -地中海贫血

胎儿水肿是指由免疫性因素(ABO溶血或Rh因子不合等)或非免疫性因素(重型 α -地中海贫血、心脏畸形、染色体异常、双胎输血综合征、先天性代谢异常、宫内感染等)引起胎儿体内血管与组织间隙之间液体分布的不平衡,导致胎儿体内过多液体积聚。目前超声是胎儿水肿的首选检查,其诊断标准为至少1处的体腔积液伴胎儿皮肤水肿(厚度 ≥ 5 mm),或者存在 ≥ 2 个不同部位体腔液体异常聚积,包括胸腔积液、心包积液、腹水或羊水过多、胎盘水肿(厚度 ≥ 6 cm)等^[5]。有回顾性分析^[6]认为重型 α -地中海贫血是导致胎儿水肿的主要病因,并提出超声诊断主要特征为腹水、心包积液。但上述特征出现时间较晚,终止妊娠对母体伤害大,故有必要寻找能更早筛查出重型 α -地中海贫血胎儿的超声指标,以降低其娩出率。

2 与重型 α -地中海贫血相关的产前筛查超声指标

重型 α -地中海贫血因不能形成可携氧的正常血红蛋白而导致胎儿处于长期宫内缺氧、贫血状态,其导致胎儿组织学和血流动力学等病理生理改变,而这些改变可通过CTR、MCA-PSV、PT、脐静脉内径等超声指标变化反映出来。

2.1 CTR 早期Lam等^[7]以CTR ≥ 0.5 为截断值筛查出其研究中孕早期12~13周重型 α -地中海贫血胎儿的灵敏度与特异度都为100%,为CTR产前筛查重型 α -地中海贫血胎儿研究提供了一个方向。但目前CTR筛查重型 α -地中海贫血标准尚未统一^[8]。国内学者^[9]以CTR >0.52 为截断值筛查15~22周胎儿重型 α -地中海贫血的灵敏度为87.72%,特异度为91.72%。Tongsong等^[10,11]将最佳截断值设为0.5得出在孕18~21周筛查重型 α -地中海贫血胎儿灵敏度为98.6%,特异度为98.9%,阳性预测值为95.8%,阴性预测值为99.6%。研究^[12]发现早孕期11~13周重型 α -地中海贫血胎儿其CTR、MCA-PSV、PT与正常胎儿测值差异有统计学意义,ROC曲线显

示筛查价值为CTR $>$ MCA-PSV $>$ PT。在孕12~15周时以CTR ≥ 0.50 筛查重型 α -地中海贫血胎儿灵敏度为97.5%,而PT >18 mm筛查灵敏度为77.1%,但孕期连续性超声筛查过程中CTR的灵敏度会随孕龄增加从孕早期12周的97.5%降低至孕晚期30周的66.7%,若结合PT及MCA-PSV等指标则整个孕期总体筛查灵敏度为100%,可基本将研究中的重型 α -地中海贫血胎儿筛查出来^[13]。这可能是由于孕早期胎盘不能完全可视以及子宫收缩等因素导致测量误差造成,从而使CTR较PT有更高的灵敏度和更低的假阳性率,因此考虑在孕早期12周开始测量CTR比PT更有价值^[10,11]。由于CTR较PT在浆膜腔积液、脐动静脉内径比值等超声指标可尽早提示重型 α -地中海贫血胎儿可能,最早可从孕早期12周开始进行连续性超声筛查CTR^[14~17]。

2.2 MCA-PSV MCA-PSV与血红蛋白之间呈线性相关,当MCA-PSV的中位数的倍数(multiples of the median,Mom) >1.29 Mom且 ≤ 1.5 Mom为轻度贫血, >1.50 Mom为中度贫血, >1.55 Mom为重度贫血,这一研究在筛查重型 α -地中海贫血胎儿提示胎儿宫内贫血方面有肯定价值^[18,19]。MCA-PSV对提示由多因素引起胎儿宫内贫血同样具有较高价值,如胎儿红细胞同种异体免疫、B19病毒感染、胎儿或胎盘动静脉畸形等,因此对用于单独筛查重型 α -地中海贫血胎儿的统一MCA-PSV截断值尚有争议^[20]。虽然存在着争议,但国内外学者一直探索MCA-PSV作为评估重型 α -地中海贫血指标的可能性。Tongprasert等^[21]指出MCA-PSV >1.30 Mom对胎儿轻度贫血有较好指向性,是评估重型 α -地中海贫血胎儿贫血程度的最佳截断值,其次MCA-PSV >30 cm/s是孕中期18~22周监测胎儿贫血的替代指标。马燕等^[22]认为在孕16~32周使用MCA-PSV >1.29 Mom筛查重型 α -地中海贫血胎儿的灵敏度、特异度分别为81.25%、93.62%。若将MCA-PSV >1.5 Mom作为介入的标准可以避免大约70%的侵入性检查,但这样会漏诊6.74%的重型病例。MCA-PSV增高在胎儿水肿、心脏增大、肝脏增大、脐静脉增宽、胎盘增厚等异常二维超声表现出现前即可存在^[23]。滕懿玲等^[24]在孕早期11~13周取1.50 Mom为重型 α -地中海贫血胎儿截断值筛查重型 α -地中海贫血胎儿灵敏度仅为33.3%,特异度为93.3%,但若在12周开始将MCA-PSV与CTR、PT联合使用则灵敏度达到72.2%,这也为孕早期联合应用各指标提高筛查率提供思路。Leung等^[25]在12~15周将CTR(0.50/0.52)

与 MCA-PSV 联合使用最高灵敏度达 98.3%，而在 16~20 周时两者联合使用时特异度达 100%，但灵敏度 <65%。显然，双指标联合筛查较单指标的诊断效能高。孕 35 周后由于胎动增加，引起多普勒超声的取样线与血流方向成角不同等因素产生误差导致筛查假阳性率增加，建议尽量早期进行超声筛查^[26]。

2.3 胎儿附属物

2.3.1 PT Ghosh 等^[27] 在一项孕早中期 10~21 周测量 PT 筛查胎儿水肿的研究中指出以平均 PT 增加 2 个标准差为诊断标准时，其筛查重型 α -地中海贫血胎儿灵敏度为 72%，特异度为 97%，且 PT 随着孕周增加，诊断灵敏度逐步提升，到 18 周时可达 100%，特异度则一直维持不变，所以这一指标可用来筛查重型 α -地中海贫血胎儿，减少侵入性诊断操作。国内学者^[28] 建立了孕 12~25 周的 PT 正常值后发现，最后确诊为重型 α -地中海贫血胎儿的 PT 值基本大于其所制定的正常值范围，且部分达到正常对照组的高限值(2 个标准差)以上，同时该指标筛查重型 α -地中海贫血胎儿灵敏度为 90.00%，特异度为 99.23%。Tongsong 等^[29] 在孕中期 18~21 周使用 PT >30 mm 筛查重型 α -地中海贫血胎儿其灵敏度为 88.57%，特异度为 90.18%，阳性预测值为 78.48%，阴性预测值为 96.87%。研究发现，由于局部子宫收缩可导致 PT 测值升高，因此若 18~21 周测量 PT 在正常范围，则其患重型地中海贫血可能较小，应继续监测其他相关胎儿水肿等超声指标。若发现 PT 增厚，则高度提示重型 α -地中海贫血胎儿可能，需最终侵入性的诊断确诊。另外在孕早期 8~12 周，马燕等^[30] 提出使用 PT >1.18 Mom 筛查重型 α -地中海贫血胎儿，大于该值高度提示重型 α -地中海贫血，其灵敏度为 82.9%，特异度为 84.7%，而 PT \leq 1.18 Mom 的胎儿可以在孕早中期结合 MCA-PSV 了解胎儿贫血情况，继续观察与胎儿水肿相关超声征象，达到筛查目的。此外，国外学者^[29] 提出胎盘体积较 PT 能更准确预测重型 α -地中海贫血胎儿，但由于中孕期实时超声扫描胎盘并不能全部可视，因此测量 PT 比胎盘体积更为方便。

2.3.2 脐血管血流动力学指标及脐血管内径值

脐带连接胎盘和胎儿，是母体与胎儿之间的重要连接通道，胎儿宫内生长发育情况与胎儿-胎盘循环有关^[31]。文献^[32] 显示脐动脉频谱可较胎心率更敏感反映胎儿循环血流稳定性，且胎儿脐动脉血流频谱值舒张末期峰值的比值、阻力指数对预测胎儿宫内窘迫并指导分娩方式的选择有重要的参考价值。当

重型 α -地中海贫血胎儿出现严重的贫血、溶血，造成组织缺氧时，超声多普勒检测脐动脉血流动力学指标可评价胎儿贫血的程度和评估胎儿宫内状况，从而减少侵入性检查机会^[33]。但脐动脉血流动力学指标改变可由多种病因引起，因此不具有特异性。早年国外有学者^[34] 提出了肝内脐静脉血流量与胎儿贫血相关，对肝内脐静脉最大流速诊断胎儿贫血提出参考值范围，提出该指标预测贫血灵敏度为 83%，低于其他学者对于 MCA-PSV 灵敏度研究。马燕等^[35] 提出肝内脐静脉最大流速 >1.27 Mom 可作为筛查重型 α -地中海贫血胎儿的最佳截断值，其灵敏度为 63.33%，特异度为 75.18%，但 MCA-PSV 作为单一筛查指标优于肝内脐静脉最大流速，若两指标联合运用，灵敏度、特异度分别为 96.67%、98.42%。国内研究^[36] 发现正常胎儿的脐动脉、脐静脉直径随孕龄规律增长，并初步得出中晚孕各月正常胎儿脐动静脉内径参考值范围。研究^[37,38] 指出在孕中期 12~20 周超声测量脐动静脉内径筛查重型 α -地中海贫血特异度在 85% 以上，可作为产前筛查重型地中海贫血的高危指标，但筛查指标在中孕晚期(21~28 周)预测价值降低，考虑与胎儿贫血逐步耐受或样本例数偏少有关。

2.4 心脏横径 Z - 评分 导致胎儿心脏外形增大的病因有先天性心脏病、巴氏胎儿水肿、病毒感染、心律失常及其他原因导致的胎儿贫血等。近年来有学者将超声测量心脏横径测值转换为 Z - 评分后建立了孕 14~40 周胎儿心脏横径、长径、周长和面积的 Z 评分模型，并认为 Z - 评分在孕中期 15~22 周对大部分胎儿先天性心脏病应用价值有限，而在筛查重型 α -地中海贫血中的价值较高^[9]。基于上述研究，以心脏横径 Z - 评分 >2.76 分为截断值，在 15~22 周筛查重型 α -地中海贫血胎儿的灵敏度为 92.98%，特异度为 100%，而以 CTR >0.52 为截断值，灵敏度为 87.72%，特异度为 91.72%，且两者 ROC 曲线下面积差异有统计学意义($Z=2.286, P<0.05$)，这可能与心脏横径 Z - 评分剔除了孕周测量的影响有关，同时将该指标联合其他有价值的超声筛查指标可在孕期多次复查降低漏诊率。

2.5 心头比 Thathan 等^[39] 在妊娠中期 18~21 周使用心头比(即心脏横径与双顶径的比值)筛查重型 α -地中海贫血后得出心头比 >45% 时，其灵敏度为 91.5%，特异度为 77.6%。庞彩英^[40] 认为心头比测值与孕龄密切相关，且双顶径不受心包积液、胸腔积液等疾病影响，使用心头比 >43% 为截断值筛

查孕 15 ~ 22 周重型 α -地中海贫血胎儿的灵敏度和特异度分别为 95.74%、92.06%，而以 CTR > 0.52 为最佳截断值，其灵敏度和特异度分别为 94.15%、85.71%，对比两者 ROC 曲线下面积作 Z 检验比较，中孕期应用心头比预测重型 α -地中海贫血胎儿价值与 CTR 相当，两指标联合应用时，并联试验灵敏度为 99.75%，串联试验特异度为 98.87%，但该指标还尚未得到广泛应用。

2.6 脾动脉收缩期血流峰值 除上述指标外，还有超声测量脾动脉收缩期血流峰值筛查重型 α -地中海贫血胎儿，国外学者^[41]提出的脾动脉收缩期血流峰值也是中孕期预测重型 α -地中海贫血的指标之一，若以脾动脉收缩期血流峰值 > 1.51 Mom 作为截断值，筛查孕 18 ~ 22 周重型 α -地中海贫血胎儿的灵敏度和特异度分别为 84.4% 和 98.1%，其价值仅次于 CTR 和 MCA-PSV。但国内有研究^[42]表明脾动脉收缩期血流峰值在心源性因素、重型 α -地中海贫血、感染性因素病例中的改变是完全不同的，因此脾动脉收缩期血流峰值着重点可能在于可以鉴别胎儿水肿病因，指导临床采取针对性检查，使水肿胎儿及时治疗获得较好的预后。

3 结语

重型地中海贫血胎儿致死率高，怀有重型 α -地中海贫血胎儿的孕妇也因胎儿水肿有较高的妊娠并发症及合并症，危及孕妇生命^[43]。慢性疾病状态也影响存活患儿身心健康，家属也承受着巨大的心理、经济压力，造成患儿家庭生活质量明显低下，导致复杂社会的心理问题^[44,45]。超声技术具有快速、无创、可重复、价格便宜、易推广的优势，通过检测超声各项指标可在妊娠早期及中期筛查出可疑重型地中海贫血胎儿，缩小侵入性诊断目标人群，降低胎儿流产风险，减轻孕妇及家庭心理负担，对于地中海贫血高发地区的优生优育具有广阔的前景。多数已发表文献都是用单一或联合多个超声指标来筛查或提示重型地中海贫血胎儿，但标准化的超声检测技术和程序化超声筛查链尚未应用于地中海贫血产前筛查、诊断，这也是未来超声研究的方向。

参考文献

- Lai K, Huang G, Su L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 920.
- 杨 阳, 张 杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(1): 276 - 280.
- 何 冰. 妊娠合并地中海贫血的筛查和产前诊断[J]. *实用妇产*

- 科杂志, 2003, (3): 136 - 137.
- Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9): CD003252.
- 杨 芳. 胎儿水肿病因学分析及诊治进展[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2018, 1(7): 24 - 29.
- 林胜谋. 胎儿水肿 156 例临床分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 12(46): 905 - 910.
- Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 α -thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(1Pt 1): 148 - 150.
- Leung TN, Lau TK, Chung TKh. Thalassaemia screening in pregnancy[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005, 17(2): 129 - 134.
- 黎新艳. 胎儿心脏横径 Z - 评分预测重型 α -地中海贫血的价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2017, 10(26): 850 - 854.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Fetal sonographic cardiothoracic ratio at midpregnancy as a predictor of Hb Bart disease[J]. *J Ultrasound Med*, 1999, 18(12): 807 - 811.
- Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses[J]. *J Ultrasound Med*, 1996, 24(2): 73 - 77.
- 李颖清. 彩色多普勒在早孕期诊断重度 α 地贫胎儿中的应用[J]. *四川医学*, 2017, 11(38): 1336 - 1339.
- Leung KY, Liao C, Li QM, et al. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous α^0 -thalassemia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 28(2): 173 - 177.
- Lee HH, Mak AS, Poon CF, et al. Prenatal ultrasound monitoring of homozygous α^0 -thalassemia-induced fetal anemia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 39: 53 - 62.
- 李秋明, 马小燕, 葛 群, 等. 妊娠 12 - 25 周超声诊断重型 α -地中海贫血胎儿[J]. *中国计划生育学杂志*, 2004, 12(9): 563 - 564.
- 卢婷婷, 李智贤, 马 燕, 等. 二维超声在筛查重型 α -地中海贫血胎儿的应用研究[J]. *广西医学*, 2013, 35(2): 129 - 131, 134.
- 万里凯, 田 矛, 许春梅, 等. 中孕期多项超声检测指标对地中海贫血产前筛查的 Logistic 回归分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2010, 26(11): 1031 - 1034.
- Mari G, Detti L, Oz U, et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(4): 589 - 593.
- Mari G, Zimmermann R, Moise KJ, et al. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(3): 1117 - 1120.
- Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, et al. Fetal anaemia; diagnosis and management[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 58: 2 - 14.
- Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. The best cutoff value of middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal homozygous alpha thalassemia-1 disease[J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(3): 232 - 237.

22 马燕, 龙凤, 李智贤, 等. 超声多普勒测量大脑中动脉收缩期血流速度预测胎儿 α 地中海贫血[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(2): 254 - 257.

23 南瑞霞, 洪莲, 张建辉, 等. 超声检测大脑中动脉峰值流速对预测胎儿重型 α -地中海贫血的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(8): 751 - 753.

24 滕懿玲, 马燕, 庞丽红, 等. 胎儿大脑中动脉收缩期峰值流速在早孕期筛查重型 α 地中海贫血的研究[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(3): 413 - 415.

25 Leung KY, Cheong KB, Lee CP, et al. Ultrasonographic prediction of homozygous α^0 -thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(2): 149 - 154.

26 陈恒禧, 余海燕. 大脑中动脉血流信号在胎儿贫血诊断中的应用研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(2): 98 - 100.

27 Ghosh A, Tang M, Lam Y, et al. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous α -thalassaemia-1 [J]. *Lancet*, 1994, 344(8928): 988 - 989.

28 李秋明. 胎盘厚度测量在产前诊断 α 地中海贫血的价值[J]. 中国基层医药, 2006, 13(1): 128 - 129.

29 Tongsong T, Wanpirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease [J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19(11): 1027 - 1030.

30 马燕, 梁洁梅, 李智贤, 等. 超声测量早孕期胎盘厚度评价胎儿重型 α 地中海贫血风险性的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 7(20): 609 - 612.

31 陈彦红. 脐带的超声检测[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(6): 975 - 977.

32 胥卉苹, 兰海, 刘蓉. 超声测定胎儿脐动脉血流诊断胎儿窘迫的临床研究[J]. 西南国防医药, 2015, 25(7): 781 - 782.

33 李敏清. 地中海贫血胎儿基因型诊断与脐动脉血流速度的关系[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(4): 585 - 587.

34 Dukler D, Oepkes D, Seaward G, et al. Noninvasive tests to predict fetal anemia; a study comparing Doppler and ultrasound parameters [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(5): 1310 - 1314.

35 马燕, 龙凤, 余健, 等. 超声多普勒测量大脑中动脉和肝内脐静脉血流速度预测胎儿 α 地中海贫血的研究[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(2): 218 - 222.

36 陈彦红, 万里凯, 许春梅, 等. 超声测量胎儿脐带动静脉内径的正常参考值[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(11): 1035 - 1037.

37 万里凯, 陈彦红, 许春梅, 等. 超声检测脐动脉、脐静脉内径在地中海贫血及正常胎儿的对比研究[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(6): 517 - 519.

38 万里凯, 许春梅, 陈彦红, 等. 中孕期 β -地中海贫血与正常胎儿脐动脉、脐静脉内径的对比研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(22): 4140 - 4142.

39 Thatthan N, Traisisilp K, Luewan S, et al. Screening for hemoglobin Bart's disease among fetuses at risk at mid-pregnancy using the fetal cardiac diameter to biparietal diameter ratio [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14(1): 230.

40 庞彩英. 超声测量心头比预测胎儿重型 α -地中海贫血的价值研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 10(27): 851 - 854.

41 Tongsong T, Piyamongkol W, Tongprasert F, et al. Fetal splenic artery peak velocity (SPA-PSV) at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease [J]. *Ultraschall Med*, 2011, 32(Suppl 1): s41 - s45.

42 樊绮云, 伍颖恒, 马小燕. 超声检测水肿胎脾动脉收缩期血流峰值的变化[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(20): 9153 - 9157.

43 陈晓燕, 梁劲荃. 胎儿水肿 114 例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2001, 14(7): 615 - 616.

44 兰和魁, 罗学群. 地中海贫血患儿和家长的精神心理及管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 984 - 988.

45 唐慧青, 韦霞, 王娟, 等. 重症地中海贫血患儿家长心理历程的质性研究[J]. 全科护理, 2017, 15(10): 1199 - 1201.

[收稿日期 2019-09-19][本文编辑 韦颖 韦所芬]

本文引用格式

曾妮, 万里凯. 超声检测在重型 α -地中海贫血产前筛查的应用进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12): 1278 - 1282.