

● 论著

二维超声在筛查重型 α -地中海贫血胎儿的应用研究[▲]

卢婷婷 李智贤 马燕 丁雪明 梁洁梅 马海英

(广西医科大学第一附属医院超声诊断科,南宁市 530021;E-mail:5353266@163.com)

【摘要】 目的 分析重型 α -地中海贫血(α 地贫)胎儿的二维超声表现,探讨胎儿二维超声检查预测重型 α 地贫的价值。**方法** 行羊膜腔穿刺术或脐血穿刺术、绒毛穿刺术后确诊重型 α 地贫且二维超声中有异常表现的胎儿139例(中晚孕胎儿108例,早孕胎儿31例),分析其二维超声的表现,并与正常对照组52例比较。**结果** 108例重型 α 地贫中晚期胎儿异常声像表现:胎儿心胸面积比值增大73.1%,胎儿宫内发育迟缓42.6%,胎儿浆膜腔积液36.1%,胎盘增厚35.2%,肠管回声增强29.6%,肝脾肿大17.6%,羊水量异常15.7%,胎儿水肿11.1%,脉络丛囊肿8.3%。31例早孕胎儿胎盘厚度大于正常对照组($P < 0.05$)。**结论** 二维超声检查是预测重型 α 地贫胎儿的无创、有效筛查方法,适宜在基层医院推广。

【关键词】 α -地中海贫血;胎儿;二维超声;筛查**【中图分类号】** R 556.61 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2013)02-0129-04**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2013.02.01**Application of Two-Dimensional Ultrasound to Screening of Severe α -Thalassemia in Fetuses**

LU Ting-ting, LI Zhi-xian, MA Yan, DING Xue-ming, LIANG Jie-mei, MA Hai-ying

(Department of Diagnostic Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To analyze the two-dimensional ultrasound imaging of fetuses with severe α -thalassemia, and to investigate the clinical value of two-dimensional ultrasound in prediction of severe α -thalassemia in fetuses. **Methods** One hundred and thirty-nine fetuses with severe α -thalassemia (108 cases in middle and late gestation, and 31 cases in early gestation) were confirmed by amniocentesis or cordocentesis, chorionic villus sampling, and their abnormal imaging of two-dimensional ultrasound imaging, which was compared with that of normal control group ($n = 52$), was analyzed. **Results** Abnormal imaging of 108 fetuses with severe α -thalassemia in middle and late gestation was as follows: increased fetal cardiothoracic ratio (73.1%), intrauterine growth retardation (42.6%), serous cavity effusions (36.1%), increased placenta thickness (35.2%), intestinal echo enhancement (29.6%), hepatosplenomegaly (17.6%), abnormal amniotic fluid volume (15.7%), edema (11.1%), choroid plexus cysts (8.3%). The placenta thickness of 31 fetuses in early gestation was greater than that of normal control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Two-dimensional ultrasound is a noninvasive and effective tool for the prediction of severe α -thalassemia in fetuses, which is suitable for basic level hospital.

【Key words】 α -thalassemia; Fetus; Two-dimensional ultrasound; Screening

α -地中海贫血(简称 α 地贫)是地中海贫血的常见类型,当夫妇双方均为 α 地贫基因携带者时,将有25%的概率娩出一个重型 α 地贫儿。受影响的胎儿常在妊娠中晚期出现一系列重度贫血症状,出生后很快就会死亡,孕母也常会出现产科并发症。故早期进行安全、准确的产前诊断,选择性流产以淘汰重型地贫患儿就显得尤为重要。超声检查因其无创性、可重

复性是产前诊断的首选方法。以往同类文章大多是描述水肿胎儿时提到重型 α 地贫胎儿的超声表现,或只描述重型 α 地贫胎儿的独立器官的特点,鲜有把重型 α 地贫胎儿超声表现进行系统分析报告。本文通过对已确诊的139例重型 α 地贫胎儿各种异常二维超声表现进行回顾性分析,旨在探讨二维超声检查预测重型 α 地贫的价值。

▲基金项目:国家“十一·五”科技支撑计划项目(2007BAI07A17-11);广西自然科学基金(0640111)

通信作者:李智贤,E-mail:gxydlzx@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2007年2月至2011年3月在广西医科大学第一附属医院行羊膜腔穿刺术或脐血穿刺术、绒毛穿刺术后确诊重型 α 地贫,术前胎儿二维超声检查中有异常表现的单胎孕妇共139例(中晚孕胎儿108例,早孕胎儿31例)。中晚孕孕妇年龄20~39岁,平均年龄28.83岁;孕龄15~38周,平均孕龄21.86周。早孕孕妇年龄20~40岁,平均年龄29.23岁;孕龄8~13周,平均孕龄9.25周。同期在我院定期产前检查的正常早期妊娠孕妇52例作为早孕孕妇正常对照组,夫妇双方均排除地中海贫血;孕妇年龄19~39岁,平均28.07岁;孕龄8~13周,平均孕龄9.56周。

1.2 方法

1.2.1 仪器:采用Siemens-AS彩色多普勒超声诊断仪,腹部探头频率3.5~5.0 MHz,阴道探头频率5.0~7.5 MHz。本研究前期进行正常早孕对照组胎盘厚度检测,利用正常对照组胎盘厚度与孕龄的直线回归方程获得胎盘厚度的中位数,即1.0MOM^[1],参考值见表1。

表1 正常早孕对照组胎盘厚度参考值

孕龄(周)	1.0MOM(mm)
8	5.5
9	6.9
10	8.3
11	9.7
12	11.1
13	12.5

重型 α 地贫中晚孕胎儿出现的异常超声声像改变诊断标准:(1)胎儿心胸面积比值异常:胎儿胸腔横切面检查,显示胎儿四腔心切面图像,测量心/胸比值(心脏面积/胸腔面积比值),正常值为0.25~0.33。(2)胎儿宫内发育迟缓(IUGR):胎儿头围、双顶径、股骨测量值小于正常孕周2周以上。(3)胎儿浆膜腔积液(包括胸水、腹水、心包积液):胸腔、腹腔、心包内探及液性暗区,腔内器官漂浮于液性暗区中。(4)胎盘肥厚:正常胎盘厚度约为孕周 \pm 10 mm,成熟胎盘通常不超过40 mm,厚度 $>$ 50 mm为胎盘肥厚。(5)肠管回声增强:腹腔内肠管回声强度与其周围的骨组织回声强度相似。(6)胎儿肝、脾肿大:胎儿腹围大于相应孕周,腹围/双顶径、腹围/头围、腹围/股骨长等比值异常增大提示胎儿肝脾可能增大,胎儿下腹部及盆腔内探及肝脾回声可明确胎儿肝脾肿大。(7)羊水量异常:羊水最大暗区深度 $>$ 80 mm或羊水指数 $>$ 250 mm为羊水过

多;羊水最大暗区深度 $<$ 30 mm或羊水指数 $<$ 80 mm为羊水过少。(8)胎儿皮下水肿:胎儿局部或全身皮肤回声减低,明显增厚,水肿增厚的低回声皮肤及皮下组织如茧样包绕内部结构。(9)胎儿脉络丛囊肿:脉络丛强回声内见囊性无回声暗区,囊壁薄,可单发也可多发。

1.3 统计学分析 采用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组31例重型 α 地贫早孕胎儿与52例正常对照组胎儿胎盘厚度的比较,胎盘明显厚于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 31例重型 α 地贫早孕胎儿与52例正常对照组胎儿胎盘厚度的比较

组别	n	孕龄(周)	胎盘厚度(mm)
重型 α 地贫组	31	9.65 \pm 1.12	10.95 \pm 3.13
正常对照组	52	9.56 \pm 0.77	7.70 \pm 2.20
$t(t')$ 值		0.455	5.519
P 值		0.650	0.000

本文108例 α 地贫中晚孕胎儿中检出包括心胸面积比增大、IUGR、浆膜腔积液等9种异常超声声像改变,其心胸面积比增大发生率最高且较其他异常改变出现较早,具体分布资料见表3。

表3 108例 α 地贫中晚孕胎儿的异常超声声像及较早检出的孕周

异常项目	发生情况($n, \%$)	检出孕周(周)
心胸面积比增大	79(73.1)	15
IUGR	46(42.6)	19
浆膜腔积液	39(36.1)	15
胎盘增厚	38(35.2)	18
肠管回声增强	32(29.6)	18
肝脾肿大	19(17.6)	23
羊水量异常	17(15.7)	18
胎儿水肿	12(11.1)	19
脉络丛囊肿	9(8.3)	19

3 讨论

地中海贫血是一类由于染色体遗传性缺陷,引起珠蛋白链合成障碍,使一种或几种珠蛋白数量不足或完全缺乏,因而红细胞易被溶解破坏的溶血性贫血。我国广东、广西、贵州、四川、福建等地为地中海贫血高发地区。重型 α 地贫是东南亚胎儿水肿最常见的

原因,胎儿水肿的病因主要是由于 Hb Bart 的高氧亲和力和,并易被氧化变性,沉淀为包涵体,引起细胞损伤,渗透性改变而溶血,胎儿因全身组织缺氧及严重贫血而致全身水肿及发育障碍。但重型 α 地贫胎儿引起的胎儿水肿与其他原因引起的胎儿水肿(如母婴 Rh/ABO 血型不合、胎儿宫内感染、双胎输血综合征等)在二维声像图中的改变相似,在工作中需向病人问清是否有地贫病史和结合其他临床相关检查,与其他原因引起的胎儿全身水肿相鉴别。

3.1 早孕胎盘厚度 早孕早期胎盘水肿的病理生理尚不清楚,许多学者认为妊娠早期胎儿生长在一个相对缺氧的环境^[2-3]。因此猜测,在相对缺氧的环境下,重型 α 地贫胎儿在早孕期间就处于不利状态,可能在一定程度上造成胎盘绒毛水肿现象。本文 31 例早孕胎儿胎盘均大于正常胎盘。若妊娠在 9 周左右,胎盘厚度增大,重型 α 地中海贫血的可能风险性较高,可考虑立即行绒毛穿刺术进行基因诊断^[1]。

3.2 中晚孕胎儿的异常超声像 分析本文 108 例重型 α 地贫中晚孕胎儿二维超声检查结果有以下超声图像特点:

3.2.1 胎儿心胸面积比增大:患重型 α 地贫的胎儿从妊娠早期开始出现贫血,为了缓解贫血和缺氧,胎儿开始通过扩大心脏增加心输出量代偿,胎儿心胸面积比是筛查重型 α 地贫胎儿的重要指标。国内外学者指出,患有严重 α 地贫的胎儿从孕 12~13 周开始可以通过腹部超声观察到胎儿心脏扩大^[4-5]。本文 108 例胎儿中心胸比增大较其他特征发现较早也较为常见,有 79 例胎儿出现心胸比增大,占 73.1%,但因发现心胸比增大的胎儿中最早接受胎儿系统超声检查的时间是 15 周,所以该组资料与国内外资料有所差异。可见,在平时孕期检查中提倡从孕 12 周左右进行超声系统检查,特别是重点观察心胸面积比是必要的。

3.2.2 胎儿 IUGR:IUGR 由很多原因引起,先天感染、染色体异常、子宫胎盘供血不足均可导致 IUGR 的发生。重型 α 地贫胎儿因子宫胎盘供血不足,胎儿宫内缺血缺氧,使宫内发育迟缓。部分病例孕 19 周即可出现宫内发育迟缓,胎儿周数越大,小于孕周的周数越大。

3.2.3 胎儿浆膜腔积液:包括胸腔积液、腹腔积液、心包积液。由于胎儿长期贫血,血浆胶体渗透压降低和心力衰竭,浆膜腔出现积液。表现为胸腔、腹腔、心包腔内出现游离无回声暗区,大量胸腹腔积液时可见胸、腹腔内脏器漂浮在积液暗区内。

3.2.4 胎盘增厚:重型 α 地贫胎儿导致胎盘增厚的原因是由于 α 珠蛋白肽链合成减少使机体缺氧、胎

盘绒毛水肿。绒毛组织所占的容积百分比增大,而绒毛间腔狭窄,胎盘血流灌注不足,绒毛水肿,胎盘巨大。长期胎儿缺氧造成的胎盘绒毛水肿,导致胎盘功能下降,从而进一步加重胎儿缺氧、水肿,形成恶性循环,以致在孕晚期胎死宫内或早产^[6]。本文 108 例重型 α 地贫胎儿胎盘肥厚发生率为 35.2%。但要注意,若胎盘黏附面积小,可能引起胎盘增厚现象。扫查胎盘时要扩大扫查面积,及时发现因胎盘黏附面积小而引起的胎盘增厚现象。

3.2.5 肠管回声增强:肠管回声强度常见于胎粪性肠梗阻、胎儿腹膜炎、胎儿宫内感染等^[7]。重型 α 地贫胎儿肠管回声增强在其他文献中曾有记录^[8],但未能详细描述其形成原因。本文 108 例重型 α 地贫胎儿中有 6 例仅出现胎儿肠管回声增强,最早出现在第 19 周。虽然其原因不明,且肠管回声增强在正常胎儿中也可出现,但如夫妻双方均为地中海贫血基因携带者时,胎儿出现肠管回声增强时也应考虑到重型 α 地贫胎儿的发生,建议其进一步检查。

3.2.6 胎儿肝脾肿大:重型 α 地贫胎儿从早孕期就开始出现贫血,肝脾肿大较早出现,胎儿下腹部及盆腔内探及肝脾回声可明确胎儿肝脾肿大。因胎儿肝脾随孕周增大而增大,至今没有较权威的直接测量值做参考,往往在肿大较明显时才可发现。本文 108 例资料中最早出现儿肝脾肿大的孕周在第 23 周。

3.2.7 羊水量异常:本文 17 例羊水量异常的重型 α 地贫胎儿中有 8 例为羊水过少,几乎未见羊水。

3.2.8 胎儿皮下水肿:以胎儿头颅周围或腹壁软组织水肿较明显。胎儿水肿是由于血浆胶体渗透压降低和心力衰竭引起。本文 108 例胎儿中最早出现皮下水肿的孕周在第 19 周。

3.2.9 脉络丛囊肿:妊娠中期 1%~2% 的胎儿可检出脉络丛囊肿,但 90% 以上脉络丛囊肿在妊娠 26 周以后可消失,染色体异常胎儿(如 18-三体胎儿、21-三体胎儿)囊肿持续存在^[7]。脉络丛囊肿在重型 α 地贫中是否有诊断意义还待进一步研究。

羊膜腔穿刺术或脐血穿刺术、绒毛穿刺术等侵入性检查虽然能确诊重型 α 地贫胎儿,但检查方法较复杂、费用较高、有一定的危险性、对医院相关科室的要求较高,患者有较多顾虑,不易在基层医院中进行高危人群的筛查。而用二维超声进行产前预测重型 α 地贫胎儿的方法简单无创、阳性率高、风险性小、可重复性强、费用低廉、对医院内仪器要求不高,在基层医院里由熟练超声医生进行超声检查即可完成,适宜在基层医院推广,尤其是在高危人群中筛查重型 α 地贫受累妊娠有临床价值。

(下转第 134 页)

乳腺癌患者细胞免疫功能的动态变化。

有研究表明,肿瘤患者外周血中 T 淋巴细胞亚群数值的特征是 CD4⁺T 细胞明显减少,而 CD8⁺T 细胞明显增加,CD4⁺/CD8⁺ 比值显著降低^[10],提示肿瘤患者的细胞免疫功能处于免疫抑制状态^[11]。本研究中乳腺癌患者手术后 CD19⁺ 细胞水平较手术前明显下降($P < 0.05$),CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、NK 细胞水平手术前后比较无明显变化($P > 0.05$),提示手术对乳腺癌患者 T 淋巴细胞功能无显著影响。

本组患者在术后随访 1 年,复发 10 例,未复发 49 例。术后复发组,其术前、术后外周血 CD4⁺ 细胞水平明显低于未复发组($P < 0.05$),CD8⁺、NK 和 CD19⁺ 细胞水平明显高于未复发组($P < 0.05$),但两组 CD3⁺ 细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 CD4⁺ 细胞水平减低伴 CD8⁺、CD19⁺ 细胞水平显著升高可能是乳腺癌术后复发或者迅速恶化的标志。

综上所述,对乳腺癌患者手术前后外周血中的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK、CD19⁺ 细胞亚群水平进行监测,能较客观地反映患者机体的细胞免疫功能状态、宿主的免疫细胞数量与功能异常,同时对判断乳腺癌患者术后复发及预后也有重要的参考价值。

参 考 文 献

- [1] Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(5): 411-417.
- [2] Edge DR, Compton CC, Fritz AG. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 347-349.

(上接第 131 页)

参 考 文 献

- [1] 马燕,梁洁梅,李智贤,等. 超声测量早孕期胎盘厚度对评价胎儿重型 α 地中海贫血风险性的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(7): 65-68.
- [2] Burton GJ, Jauniaux E. Maternal vascularisation of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2001, 29(1): 503-508.
- [3] Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure [J]. Am J Pathol, 2000, 157(6): 2111-2122.
- [4] 李秋明,马小燕,葛群,等. 妊娠 12~25 周超声诊断重

- [3] 冯勤梅,狄文,吴霞. 卵巢癌患者一线化疗后 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞数量及功能动态变化的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(1): 23-28.
- [4] Yorty JL, Tevethia SS, Schell TD. Rapid accumulation of adoptively transferred CD8⁺T cells at the tumor site is associated with long-term control of SV40 T antigen-induced tumors [J]. Cancer Immunol Immunother, 2008, 57(6): 883-895.
- [5] Hanson HL, Donermeyer DL, Ikeda H, et al. Eradication of established tumors by CD8⁺T cell adoptive immunotherapy [J]. Immunity, 2000, 13(2): 265-276.
- [6] Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, et al. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity [J]. Int J Cancer, 1999, 80(6): 880-888.
- [7] Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, et al. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students [J]. Psychosom Med, 1984, 46(1): 7-14.
- [8] 王亚娟,王爱芬. 肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测的临床研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(7): 726-728.
- [9] 钱印榕,王福龙,王君,等. 42 例胃肠道肿瘤患者手术前后细胞免疫功能的动态检测[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(9): 666-668.
- [10] Otero DC, Anzelon AN, Rickert RC. CD19 function in early and late B cell development: I. Maintenance of follicular and marginal zone B cells requires CD19-dependent survival signals [J]. J Immunol, 2003, 170(1): 73-83.
- [11] 叶志中,李富荣,庄俊汉,等. 系统性红斑狼疮患者 Th1/Th2 淋巴细胞类型与疾病活动指数的相关性[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(4): 216-219.

(收稿日期: 2012-10-14 修回日期: 2012-12-28)

型 α -地中海贫血胎儿 [J]. 中国计划生育学杂志, 2004, 12(9): 563-564.

- [5] Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation [J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(1Pt 1): 148-150.
- [6] 罗小青,谭松. 胎儿水肿综合征胎盘的组织计量研究 [J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(6): 330-332.
- [7] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 404-416.
- [8] 游丽霞. α -地中海贫血胎儿的超声表现 [J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(11): 118-119.

(收稿日期: 2012-10-07 修回日期: 2012-12-14)