

# 不同基因型地中海贫血胎儿的大脑中动脉血流特征

凌奕 金松 胡春霞 周晶晶 许育宁 张柠

(海南医学院附属医院产科 产前诊断中心,海南 海口 570201)

**【摘要】 目的** 通过研究不同基因型地中海贫血胎儿的大脑中动脉血流特征表现,评估胎儿大脑中动脉血流峰值速度(MCV-PSV)在预测不同基因型地贫的临床应用价值。**方法** 自 11~14 周开始,每月一次测量患病胎儿大脑中动脉血流峰值。**结果** ①重型  $\alpha$  地贫 MCV-PSV 明显增高,与其他基因组相比均有非常显著性差异  $P < 0.01$ ;②HbH 病组 MCV-PSV 较重型  $\alpha$  地贫低,比轻型  $\alpha$  地贫及正常组均高。胎儿大脑中动脉血流对胎儿 HbH 病的预测:以轻度贫血  $> 1.29$  MOM 为指标,敏感性为 66.67% (8/12),特异性为 94.44% (34/36)。**结论** ①MCA-PS 预测胎儿重型  $\alpha$  地贫无创伤,准确性高,敏感性 100%,特异性 94%,是产前筛查和诊断的有效途径之一;②MCA-PS 预测胎儿 HbH 病的敏感性为 66.7%,特异性为 94.4%;③重型  $\beta$  地贫胎儿 MCA-PS 无显著改变。

**【关键词】** 地中海贫血;大脑中动脉血流速度;不同基因型;胎儿

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** By analyzing the middle cerebral artery peak systolic velocity of thalassemia fetuses with different genotype to assess the value of using MCS-PSV to screen and diagnose fetal thalassemia. **Method** There were 69 cases of high risk pregnancies which went to invasive prenatal diagnosis and got final fetal genotype; the blood flow of the middle cerebral artery peak value is measured once a month since 16 week. Amniotic fluid prenatal diagnosis is taken at 18-26 weeks. Those diagnosed by amniotic fluid or cordocentesis as severe thalassemia or HbH disease went to abortion. **Results** Fetal MCA-PSV with severe  $\alpha$  thalassemia was significantly higher than other genotype group, the sensitivity is 100%, specificity is 94%. Fetal MCA-PSV with HbH fetus; using mild anemia as cut off value, the sensitivity was 66.67% (8/12), specificity was 94.44% (34/36). **Conclusions** ①MCA-PSV prediction of fetal severe alpha thalassemia the sensitivity was 100%, specificity of 98%, it is an effective way to predicting severe  $\alpha$  thalassemia. ②The sensitivity of MCA-PS for predicting fetal hemoglobin H disease was 66.7%, specificity was 94.4%. It is limited and needs integrated consultation.

**【Key words】** thalassemia; middle cerebral artery blood flow peak velocity; different genotype; fetus

中国海南地区为地中海贫血高发地区,且该地区处于经济和文化落后的贫困地区。近年来卫生行政系统积极开展地贫的防治、筛查和适宜技术推广,超声作为一种方便无创的技术在各级医院得到广泛的应用并作为省级基层推广项目加以培训,取得了

显著的效果,同时也为世界地贫领域的研究积累了极为宝贵的区域的和共性的临床医学研究资源。

胎儿的血液及循环系统于孕 4 周即产生,重型  $\alpha$  地贫胎儿由于重度贫血导致胎儿血液动力学、心血管功能及全身各脏器形态学的逐步的病理生理改

变,心脏代偿性增大,而不断发展和更新的超声诊断系统恰好适应了胎儿贫血水肿的临床要求。目前世界上在超声预测重型 $\alpha$ 地贫方面的主要进展<sup>[1-3]</sup>:①胎儿心胸直径比(cardiothoracic ratio,CTR)、胎儿大脑中动脉血流(MCA-PSV)及胎盘厚度(placental thickness)是重型地贫高发地区最好的预测指标,目前在世界上几个高发地区的重型地贫筛查中发挥着重要作用;②各项指标在妊娠的不同阶段敏感性和特异性不同。在早孕期胎儿心胸直径比(CRT)是最有效的预测方法,中孕期MCA-PSV最准确,两者的联合敏感性和特异性最高达100%;③多参数联合提高预测的准确性;④超声指标是目前重型 $\alpha$ 地贫宫内输血治疗唯一的监测工具,MCA-PSV与胎儿贫血高度相关,是十分准确的应用指标。

那么,MCA-PSV对于预测重型 $\alpha$ 地贫及中间型 $\alpha$ 地贫的无创产前诊断价值如何?不同基因型地贫MCA-PSV数值如何?本研究拟通过研究不同基因型地中海贫血胎儿的大脑中动脉血流特征表现,评估胎儿大脑中动脉血流峰值速度(MCV-PSV)在预测不同基因型地贫的临床应用价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 基本资料

全部人群均为在海南医学院附属医院产前诊断中心产检的单胎孕妇。2010年1月至2015年12月在本院产前诊断中心因地中海贫血高风险进行有创产前诊断69例,均获胎儿地贫基因结果。研究项目均获得伦理委员会批准,孕妇签署知情同意书者纳入研究。孕妇平均年龄(26.39±3.27)岁,平均孕龄(18.19±2.17)周。重型 $\alpha$ 地贫16例,中间型 $\alpha$ 地贫12例,轻型 $\alpha$ 地贫12例;重型 $\beta$ 和中间型 $\beta$ 地贫5例,轻型 $\beta$ 地贫5例; $\alpha$ 合并 $\beta$ 地贫12例;地贫基因检测阴性11例。 $\alpha$ 地贫基因类型中包括海南省常见的(-SEA/),(- $\alpha^{3.7}$ ),(- $\alpha^{4.2}$ ),(- $\alpha^{ws}$ )。 $\beta$ 地贫基因类型中包括CD41-42、CD71-72、-28、IVS-II-654。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 超声诊断仪

仪器采用美国GE Voluson E8及Voluson 730彩色多普超声诊断仪,探头频率3.5 MHz。孕早期如经腹部超声图像不满意,则经

阴道超声检查。

#### 1.2.2 检测方法

##### 1.2.2.1 胎儿MCA-PSV的检测

常规超声显示胎儿双顶径切面,平移见大脑基底动脉Williamm环,取样容积置放于大脑中动脉的位置,每次采集选定5个形态一致的谱型,测量出MCA-PSV,仪器显示MCA-PI、RI及S/D(图1)。采用国际公认的Mari等<sup>[4]</sup>的胎儿MCA-PSV参考值作为判断标准,MCA-PSV使用中位数之倍数(multiples of the median,MOM)表示。

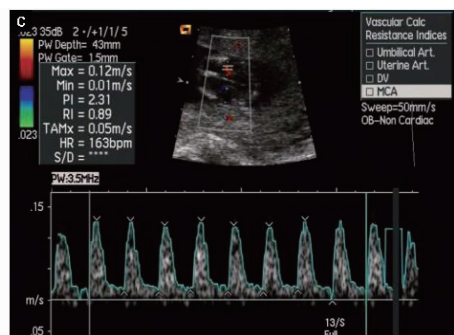


图1 胎儿MCA-PSV的检测

自11~14周开始每月一次测量胎儿大脑中动脉血流峰值。于18~26周之间行羊水产前诊断。11~14周超声检查胎儿头臀长、颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)、胎儿心胸比(心胸面积比 heart area/chest area HA/CA;心胸横径比 heart transverse diameter/thoracic diameter, HD/TD)。中孕14周以后,除常规产前检查胎儿生长参数和胎儿结构畸形筛查以外,同时检测胎儿血液动力学指标,包括大脑中动脉血流峰值速度(middle cerebral artery peak systolic velocity, MCA-PSV; pulse index, PI; resistant index, RI; systolic flow/diastolic flow S/D),脐动脉血流参数(umbilical artery PI, RI, S/D),以及胎儿重度贫血筛查指标,包括心胸比、胸腔积液、心包积液、四肢短小、肝脾肿大及肠管强回声等。阳性(重型地贫)行引产时做脐穿查胎儿血常规,每次行脐穿前一周均测MCA-PSV。术中取羊水或脐带血进行地贫基因检测。

#### 1.2.2.2 地贫基因的检测

羊水20 ml或脐血2 ml行胎儿地贫基因诊断。

#### 1.2.2.3 产科随访

全部参加超声检查的孕妇随

访至产后 1 个月。记录胎儿地贫基因报告、脐血血红蛋白数值以及妊娠结局。

1.2.3 诊断标准 采用国际上 Mari 等<sup>[4]</sup>制定的胎儿 MCA-PSV 参考值作为判断标准,以 MCA-PSV 等于 1.0 MOM 作为正常值;当平均值>1.29MOM 诊断轻度贫血;>1.5MOM 诊断中度贫血;>1.55 MOM 诊断重度贫血。

1.2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计处理。所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间比较采用协方差分析,用 F 检验。直线相关分析用于检验两参数之间的相关性。

MCA-PSV 和 Hb 采用中位数的倍数 (multiples of the median, MOM) 表示。采用 Mari 制定的胎儿 MCA-PSV 参考值作为标准,胎儿 MCA-PSV > 1.29MOM 为轻度胎儿贫血, Hb < 0.84MOM 为轻度胎儿贫血, 69 例有创产前诊断病例 MCV-PSV 数据分布图见图 2。

## 2 结果

2.1 基因型分组标准 ①重型  $\alpha$  (缺少 4 个  $\alpha$ : 巴氏儿 -- sea / -- sea 或 -- sea / QS 或 -- sea / CS); ② HbH 病 (缺少 3 个  $\alpha$ : -- sea /  $\alpha$ -3.7 或 -- sea /  $\alpha$ -4.2 或 -- sea / WS); ③重型  $\beta$  ( $\beta$  纯合子或双重杂合子); ④  $\alpha + \beta$  ( $\alpha\beta$  两种均有); ⑤  $\alpha$  轻型 (缺少 2 个  $\alpha$ : -- sea /  $\alpha$ ,  $\alpha$ -3.7 /  $\alpha$ -4.2, WS / WS, 等); ⑥正常及其他 (缺少 1 个  $\alpha$ : 静止型  $\alpha$ ); ⑦  $\beta$  轻型 ( $\beta$  携带);

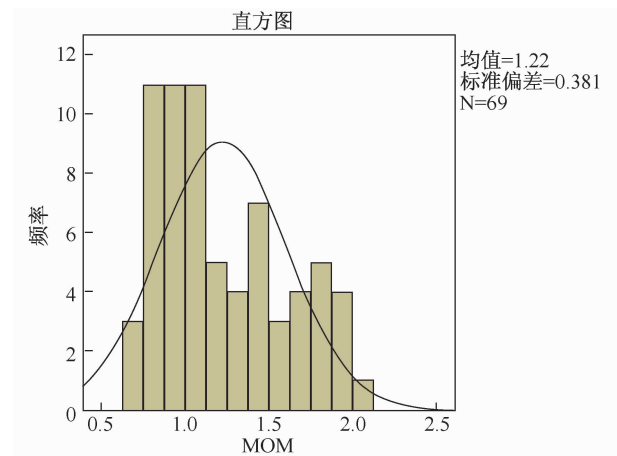


图 2 69 例有创产前诊断病例 MCV-PSV 数据分布图

## 2.2 结果分析

2.2.1 重型  $\alpha$  地贫 MCV-PSV 明显增高,与其他 2~6 组相比均有非常显著性差异  $P < 0.01$ 。MCA-PSV 预测胎儿重型  $\alpha$  地贫敏感性 100%, 特异性 94%。

2.2.2 HbH 病组 MCV-PSV 较重型  $\alpha$  地贫低, 较轻型  $\alpha$  地贫及正常组均增高。胎儿大脑中动脉血流对胎儿 HbH 病的预测: 以轻度贫血大于 1.29 MOM 为指标, 敏感性为 66.67% (8/12), 特异性为 94.44% (34/36)。但与重型  $\beta$  地贫及  $\alpha$  与  $\beta$  混合地贫组比较无显著性差异。见图 3。

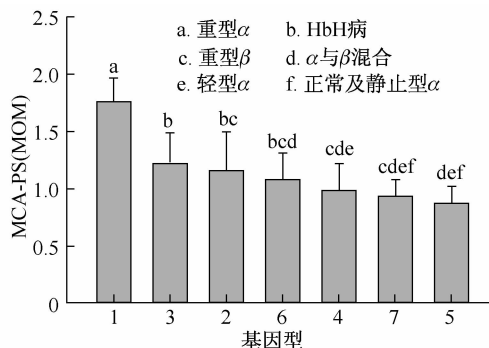


图 3 不同基因型 MCV-PSV 水平

同一组不同字母表示不同类型间无显著差异,  $P > 0.05$

2.2.3 不同基因型 MCV-PSV 水平的顺序依次为: 重型  $\alpha >$  HbH 病  $>$  重型  $\beta >$  其他类型 (4~7 组之间无显著差异, 合并为第 4 组), 见图 4。

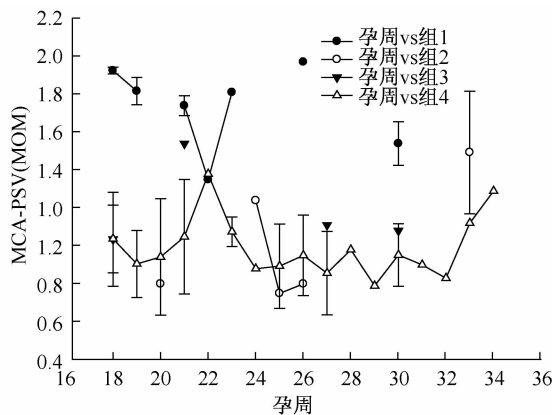


图 4 不同基因型 MCV-PSV 水平的顺序图

2.3 结论 ①MCA-PSV 预测胎儿重型  $\alpha$  地贫无创伤, 准确性高, 敏感性 100%, 特异性 94%, 是产前筛查和诊断的有效途径之一; ②以轻度贫血大于 1.29MOM 为指标 MCA-PSV 预测胎儿 HbH 病的敏

感性为 66.7%,特异性为 94.4%,对于胎儿 HbH 病需综合咨询。

### 3 讨论

3.1 地中海贫血(thalassemia)是一种遗传性慢性溶血性疾病,由于珠蛋白的合成障碍,降低了一些珠蛋白链合成速率,导致某种或某些肽链合成阙如或不足,其他肽链数量相对过剩,出现失衡,导致溶血性贫血,称为地中海贫血。地中海贫血是海南地区最常见的单基因遗传病,其中 $\alpha$ -珠蛋白基因缺失型在黎族人群中携带者约 38.0%。重型 $\alpha$ 地贫胎儿多在妊娠晚期形成死胎或者出生即死亡;重型 $\beta$ 地贫患儿出生后可存活,一般多在童年期夭折。重型地贫危害性大,死亡率高,目前没有有效的治疗方法。因此,目前主要是通过产前常规筛查和诊断,如使用绒毛活检、羊膜腔穿刺、脐带血穿刺等侵入性方法诊断胎儿重型地贫,从而阻止重型地贫胎儿的出生。随着羊膜穿刺术的应用,多普勒检测技术的发展,应用超声多普勒检测胎儿 MCA 血流速度成为诊断胎儿贫血类型的一种趋势,能够减少侵入性的伤害,并能够降低风险。

#### 3.2 MCA 血流参数指标与胎儿地贫的关系

3.2.1 不同类型地贫胎儿的 MCA-PSV 我国最常见的地贫类型为 $\alpha$ 和 $\beta$ 地贫,其中重型 $\alpha$ 地贫胎儿在妊娠期即出现缺血,同时还可能伴有肝脾肿大等并发症,重型 $\alpha$ 地贫胎儿多在妊娠晚期胎死腹中或者出生后即死亡。重型 $\beta$ 地贫胎儿多在出生 3~6 个月内发病,出现缺血症状,需要依靠输血维持生命。Mari 等<sup>[5,6]</sup>对具有贫血风险的胎儿进行了大量的研究,结果表明,如果检查结果 MCA-PSV 大于  $>1.5$ MOM,即可诊断胎儿贫血,建议采取介入检查,对于 MCA-PSV $<1.29$ MOM 的胎儿不必进行介入检查。重型 $\alpha$ 地贫胎儿多在妊娠中期即可出现贫血症状,而 $\beta$ 地贫胎儿和轻型 $\alpha$ 地贫及大多数中间型 $\alpha$ 地贫胎儿在妊娠期无贫血,出生后才逐渐出现贫血症状,仅有少数胎儿水肿型的中间型 $\alpha$ 地贫胎儿在妊娠期出现贫血。我们的研究表明重型 $\alpha$ 地贫 MCV-PSV 明显增高,与其他 2~6 组相比均有非常显著性差异  $P<0.01$ 。HbH 病组 MCV-PSV

较重型 $\alpha$ 地贫低,比轻型 $\alpha$ 地贫及正常组均高。各组 MCA-PSV 顺序为:重型 $\alpha$  $>$ HbH 病 $>$ 重型 $\beta$  $>$ 其他类型。以上超声结果与胎儿地贫的临床症状相符。

3.2.2 MCA-PSV 与胎儿 Hb 的关系 有研究报道,可以应用超声多普勒检测胎儿 MCA-PSV 来预测胎儿 Hb,从而检测胎儿贫血的程度。Mari 等<sup>[4]</sup>长期观察和研究应用胎儿 MCA-PSV 诊断胎儿红细胞同种异体免疫性贫血,研究结果显示胎儿 Hb 与 MCA-PSV 之间呈线性相关,胎儿 MCA-PSV 和 Hb 之间的相关关系随着贫血程度的加重更加显著。Leung 等<sup>[7]</sup>使用胎儿 MCA-PSV、脐血流峰值、肝脏长度等参数指标来预测胎儿贫血程度。同期有研究显示 7 例重型 $\alpha$ 地贫患者在进行脐血穿刺术前胎儿 MCA-PSV 明显高于正常值,预测胎儿有重度贫血,术后发现脐血 Hb 均小于 0.55MOM,进一步确定胎儿有重型贫血,同时更有力的证实了 Hb 与 MCA-PSV 之间的相关关系,因此可以认为检测胎儿 MCA-PSV 可以作为预测胎儿是否为重型 $\alpha$ 地贫的一个可靠指标。

3.2.3 MCV-PS 对于 HbH 病的预测价值 本课题首次对胎儿 HbH 病的超声进行了探索性研究。对 12 例 HbH 病胎儿表现血液动力学指标进行量化分析,结果显示 HbH 病胎儿 MCV-PS MOM 值显著低于重型 $\alpha$ 地贫( $P<0.01$ ),较轻型 $\alpha$ 地贫及正常组均增高。胎儿大脑中动脉血流对胎儿 HbH 病的预测:以轻度贫血 1.29 大于 MOM 为指标,敏感性为 66.67%(8/12),特异性为 94.44%(34/36)。但与重型 $\beta$ 地贫及 $\alpha$ 与 $\beta$ 混合地贫组比较无显著性差异。因此其预测有局限性,需综合咨询。

总之,胎儿大脑中动脉血流峰值速度预测胎儿重型地贫无创伤,发现早,准确性高,是产前筛查和诊断的有效途径之一。本研究结果提示 MCA-PSV 是预测胎儿重型 $\alpha$ 地贫的一个很好参数,超声多普勒检测胎儿 MCA-PSV 是一种安全、可靠、有效诊断胎儿贫血的非侵入性方法。应用超声多普勒检测胎儿 MCA-PSV 预测胎儿重型 $\alpha$ 地贫优于二维超声检测方法, MCA-PSV 升高早于胎儿出现超声图像形体异常改变。我们认为,对有重型 $\alpha$ 地贫风险而

MCA-PSV<1.29MOM的胎儿可以考虑暂时无需行羊膜腔穿刺术、脐血穿刺术等侵入性诊断,进行动态观察MCA-PSV值的变化,从而减少侵入性操作;对于MCA-PSV>1.29MOM的胎儿则采取侵入性操作进行胎儿地贫诊断。

本研究首次对不同基因型地贫胎儿MCV-PSV进行研究,为超声筛查和诊断胎儿地贫提供了依据。它是一种无创迅速、安全可靠、经济实用、重复性好的诊断方法,与羊膜腔穿刺、脐穿刺术等侵入性方法相比,是对胎儿及母亲最安全的方法。超声多普勒检测胎儿MCA-PSV在诊断胎儿贫血方面将有着非常广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Leung KY, Cheong KB, Lee CP, et al. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha<sup>0</sup>-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.
- [2] Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Placental thickness at midpregnancy as a predictor of Hb Bart's disease [J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19:1027-1030.
- [3] Ko TM, Tseng LH, Hsu PM, et al. Ultrasonographic scanning of placental thickness and the prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassaemia 1 in the second trimester [J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15:7-10.
- [4] Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25:323-330.
- [5] Mari G, Hanif F, Kruger M, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 29(3):310.
- [6] Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(4):1262.
- [7] Ghosh A, Tang M, Leung MP, et al. Cardiac blood flow studies in fetuses with haemoglobin Bart's disease [J]. *Prenat Diagn*, 1994, 14:627-632.
- [8] Lam YH, Ghosh A, Tang MH, et al. Second-trimester hydrops fetalis in pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1 [J]. *Prenat Diagn*, 1997, 17:267-269.
- [9] Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassaemia at 12 to 13 weeks of gestation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180:148-150.
- [10] Lam YH, Ghosh A, Tang MH, et al. Early ultrasound prediction of pregnancies affected by homozygous alpha thalassaemia-1 [J]. *Prenat Diagn*, 1997, 17:327-332.
- [11] Li X, Zhou Q, Zhang M, et al. Sonographic markers of fetal alpha-thalassaemia major [J]. *J Ultrasound Med*, 2011, 34(2):197-206.

(收稿日期:2016-04-30)

编辑:宋文颖