

美国母胎医学会（SMFM）临床指南 南#8：胎儿贫血诊断及管理指南



Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Giancarlo Mari, MD; Mary E. Norton, MD; Joanne Stone, MD; Vincenzo Berghella, MD; Anthony C. Sciscione, DO; Danielle Tate, MD; Mauro H. Schenone, MD

目标：我们试图为胎儿贫血的诊断和治疗提供循证指南。

方法：通过使用 MEDLINE, PubMed, EMBASE, 和 Cochrane 图书馆进行系统文献回顾。搜索仅限于从 1966 年至 2014 年 5 月的英文文献。查阅了综述和评论文章、原创研究，以后者优先，尤其是随机对照研究，研讨会和/或学术会议中摘要未被纳入；参考循证报道和已公布指南，并进一步确定参考文献出处。用 GRADE（建议评估，发展和评价的分级）明确建议的强度和证据的质量分级。贯彻美国预防工作组指南，按最高级证据对参考文献进行质量评估。

结果及建议：我们建议如下：（1）超声多普勒测量大脑中动脉收缩期峰值速度（MCA-PSV）为检测胎儿贫血的首选方案；（2）羊水 $\Delta OD450$ 不能用来诊断胎儿贫血；（3）建议对有贫血胎儿风险的患者进行 MCA-PSV 评估（MCA-PSV 评估的规范技术包括在大脑中动脉的起始部测量，理想条件为零度，无角度校正）；（4）建议为被认定为严重贫血的高度风险（MCA-PSV $> 1.5\text{MoM}$ 或水肿）的胎儿采集血样时应做好宫内输血的准备，除非该孕周的分娩风险小于操作风险；（5）建议被认定为严重贫血高风险的胎儿转诊到有侵袭性胎儿宫内治疗技术的中心；（6）MCA-PSV 可用于确定贫血胎儿再次输血的时间，或者也可以用胎儿血红蛋白预期下降预测；（7）建议存在胎儿贫血风险的孕妇在孕 37-38 周分娩。除非有临床指征需提前分娩。

关键词：羊膜腔穿刺术、脐静脉穿刺术，多普勒，胎儿贫血，胎儿血液采样，胎儿并发症，胎儿水肿，大脑中动脉收缩期峰值速度。

对于发育中的胎儿，贫血仍是一种罕见但危及生命的疾病。美国 and 许多其他国家，红细胞同种免疫一直是胎儿贫血的最常见原因。造成胎儿贫血的其他原因包括细小病毒感染和其他少见疾病。本文综述了孕期胎儿贫血的原因、监测和治疗策略。

胎儿贫血的定义是什么？

胎儿贫血可用血红蛋白浓度和红细胞比容来定义。血红蛋白浓度低于平均值 2 个或以上标准差时诊断为胎儿贫血。正常情况下，胎儿血红蛋白浓度随孕周的增长而增加（见图 1）。已通过胎儿血液采样建立了各孕周（孕 18-40 周）胎儿血红蛋白浓度参考范围（见表 1）¹。

根据不同孕周血红蛋白浓度中位数的倍数（MoM），胎儿贫血的严重程度分为轻度（MoM 0.83-0.65）、中度（MoM 0.64-0.55）、重度（MoM < 0.55 ）¹。严重贫血可导致胎儿水肿和胎儿死亡。与水肿有关的贫血在血红蛋白浓度大于 5g/dl 的胎儿中较罕见²，此值与孕 18 周 0.47 MoM 和孕 37 周 0.36 MoM 相对应。临床常将胎儿红细胞比容小于 30% 作为临界值来确定胎儿贫血，与血红蛋白浓度同样可靠³。

表 1

各孕周胎儿血红蛋白浓度参考范围 (g/dL)

孕周 (周)	1.0 MoM	0.55 MoM	0.65 MoM	0.84 MoM
18	10.6	5.8	6.9	8.9
19	10.9	6.0	7.1	9.1
20	11.1	6.1	7.2	9.3
21	11.4	6.2	7.4	9.5
22	11.6	6.4	7.5	9.7
23	11.8	6.5	7.6	9.9
24	12	6.6	7.8	10.0
25	12.1	6.7	7.9	10.2
26	12.3	6.8	8.0	10.3
27	12.4	6.8	8.1	10.4
28	12.6	6.9	8.2	10.6
29	12.7	7.0	8.3	10.7
30	12.8	7.1	8.3	10.8
31	13.0	7.1	8.4	10.9
32	13.1	7.2	8.5	11.0
33	13.2	7.2	8.6	11.1
34	13.3	7.3	8.6	11.1
35	13.4	7.4	8.7	11.2
36	13.5	7.4	8.7	11.3
37	13.5	7.5	8.8	11.4
38	13.6	7.5	8.9	11.4
39	13.7	7.5	8.9	11.5
40	13.8	7.6	9.0	11.6

Normal hemoglobin values were 0.84 MoM or greater; mild anemia: Hgb values were between 0.65 and 0.84 MoM; moderate anemia: Hgb values were between 0.55 and 0.64 MoM; and severe anemia: Hgb values were 0.55 MoM or less.

Hgb, 血红蛋白; MoM: 中位数倍数。

Adapted from Mari et al.¹

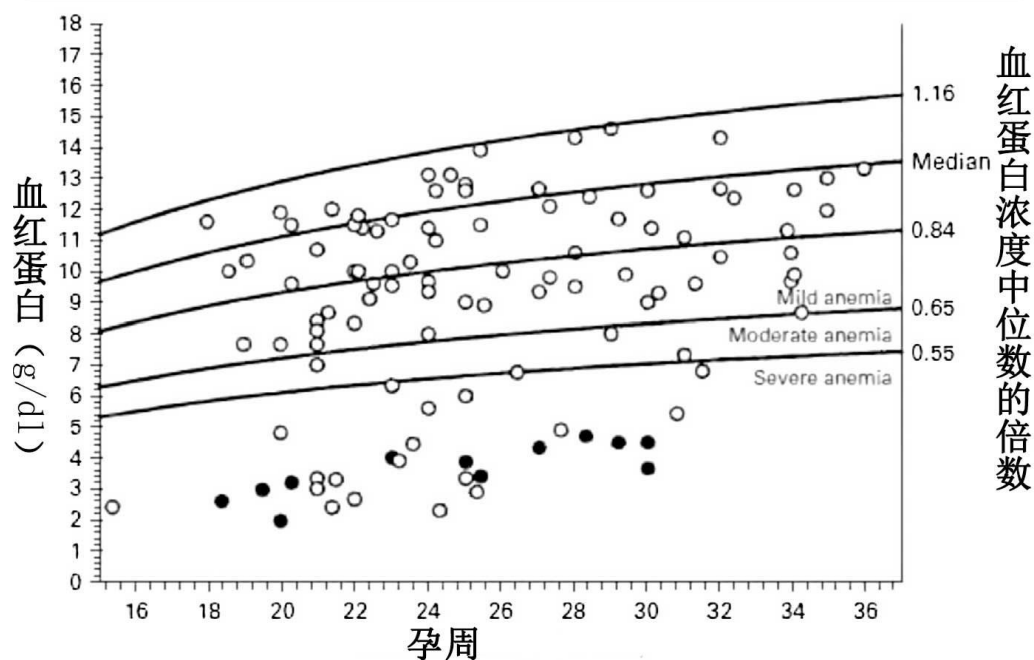
SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015

胎儿贫血的原因是什么？

胎儿贫血可能由很多病理过程造成 (表 2)。在美国最常见的原因是母亲同种异体免疫和细小病毒感染。其他原因包括遗传疾病如 α 地中海贫血和遗传代谢紊乱以及获得性疾病，如胎儿失血和感染。胎儿贫血可发生于唐氏综合征，因为短暂骨髓组织生成异常为一种白血病，其发生在约 10% 的唐氏综合症患儿中^{4, 5}。血管瘤与胎儿或胎盘动静脉畸形也是造成胎儿贫血的罕见原因^{6, 7}。

图1

胎儿血红蛋白浓度与孕周关系



Reproduced, with permission, from Mari et al.¹

SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

当免疫系统对外来红细胞表面抗原致敏时会发生母体红细胞同种免疫反应，刺激产生 IgG 抗体。若胎儿特异性红细胞表面抗原呈阳性，则这些 IgG 抗体可以穿过胎盘并导致溶血。这一过程被称为胎儿或新生儿溶血性疾病，可导致髓外造血、网状内皮系统清除胎儿红细胞、胎儿贫血、胎儿水肿和胎儿死亡。

母体同种免疫最经常出现在输血、分娩相关胎母输血综合征、创伤、自然或人工流产、异位妊娠，或产科有创操作时。1968 年，Rh (D) 免疫球蛋白的应用已经大幅度降低北美国 Rh (D) 免疫胎儿贫血的发生率，而其他同种抗体的相对重要性增加。这些抗体包括 Rh 血型系统的其他抗原 (c, C, e, E) 抗体以及导致严重胎儿贫血的其他非典型抗体，如 抗 Kell (K, k) 抗体，抗 Duffy (Fy^a) 抗体，和抗 Kidd (Jk^a, Jk^b) 抗体 (见表 3)。

细小病毒是导致胎儿贫血最常见的感染因素⁸⁻¹¹。在胎儿体内，细小病毒嗜红系祖细胞，抑制红细胞生成，而导致贫血。先天性感染发生在孕 20 周前时，胎儿发生不良结局的风险最高。据报道¹²，胎儿死亡的风险在孕 13-20 周为 15%，孕 20 周后为 6%。多数胎儿贫血是短暂的，但严重的病例可能需要胎儿输血支持其渡过再生障碍危象。

在罕见情况下，一些病毒、细菌和寄生虫感染与胎儿贫血、水肿有关，包括弓形虫、巨细胞病毒 (CMV)、柯萨奇病毒和梅毒^{13, 14}。

胎儿贫血可以是单绒毛膜双胎妊娠的并发症，一种情况见于双胎贫血-红细胞增多序列征 (Twin Anemia-Polycythemia Sequence, TAPS)^{15, 16}。有报道，TAPS 自发于 3-5 % 的单绒毛膜双胎或继发于 13% 的双胎输血综合征 (Twin-Twin Transfusion Syndrome, TTTS) 经激光治疗后的病例¹⁷。不同于 TTTS，TAPS 缺乏典型 TTTS 羊水异常的特征。胎儿贫血也可由母胎出血造成，可为急性出血，也可能为慢性、持续性出血¹⁸⁻²¹。

某些遗传性疾病与胎儿贫血有关^{22, 23}，其中以 α 地中海贫血最常见，主要发生于东南

亚裔。 α 地中海贫血所致严重溶血性贫血通常会导致胎儿水肿和胎儿死亡。导致胎儿贫血和水肿的情况也较少的见于红细胞酶病（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、丙酮酸激酶缺乏症）和母亲获得性红细胞再生障碍性贫血²⁴⁻²⁵。与贫血相关的遗传性疾病（如 Fanconi 贫血和镰状细胞性贫血）可能在胎儿期表现²⁶⁻²⁷。遗传代谢病也有报道称可引起胎儿贫血和水肿²⁸，尤其是溶酶体贮积症（lysosomal storage disease, LSD），如各种粘多糖贮积症、戈谢病（Gaucher disease）和尼曼匹克病（Niemann-Pick disease）。

表 2

胎儿贫血可能病因

分类	原因
免疫	红细胞同种免疫 Rh 非典型抗原
感染	细小病毒 巨细胞病毒 弓形虫 梅毒
遗传	溶酶体贮积病（粘多糖病 7 型，尼曼匹克病，戈谢病） 单纯红细胞再生障碍综合征 范可尼贫血 α 地中海贫血 ^a 丙酮酸激酶缺乏症 葡萄糖 6 磷酸酶缺乏症
其他	非整倍体疾病 双胎输血综合征；双胎贫血 母胎输血综合征 母亲获得性红细胞发育不全
CMV: 巨细胞病毒；TTTS: 双胎输血综合征	
^a Alpha-thalassemia is a common cause of hydrops in regions where this inherited disorder is common, such as Southeast Asia.	
SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.	

适合胎儿贫血高风险患者的治疗方案是什么？

以红细胞同种免疫和细小病毒感染为最常见病因的胎儿贫血相关疾病（见表 2），此类患者可针对可疑病因进行治疗。对于红细胞同种免疫的孕妇，父母评估和检测是确定潜在胎儿抗原状况的关键步骤（见图 2），进一步完成可通过父母配型、直接羊水穿刺或母血中胎儿细胞游离 DNA 获得胎儿基因型。

目前，在美国临床用无创 DNA 技术仅可以检测 Rh(D)，而在欧洲已可以检测 Rh(c)，Rh(E) 和 Kell 抗原。据报道，目前无创 DNA 技术检测 Rh(D) 敏感性为 97.2%，特异性为 96.8%²⁹⁻³¹。另一项最新研究提出孕期检测 Rh(D) 的精确度为：孕早期 99.1%，孕中期 99.1%，孕晚期 98.1%³²。

表 3

非 Rh (D) 抗体与相关的新生儿和胎儿溶血性疾病

抗原系统	特殊抗原	抗原系统	特殊抗原	抗原系统	特殊抗原
往往与严重疾病相关					
Kell	-K(K1)				
Rhesus-c					
较少与严重疾病有关					
Colton	-Coa	MNS	-Mta	Rhesus	-HOFM
	-Co3		-MUT		-LOCR
Diego	-ELO		-Mur		-Riv
	-Dia		-Mv		-Rh29
	-Dib		-s		-Rh32
	-Wra		-sD		-Rh42
	-Wrb		-S		-Rh46
Duffy	-Fya		-U		-STEM
Kell	-Jsa		-Vw		-Tar
	-Jsb	Rhesus	-Bea	其他抗原	-HJK
	-k (K2)		-C		-JFV
	-Kpa		-Ce		-JONES
	-Kpb		-Cw		-Kg
	-K11		-Cx		-MAM
	-K22		-ce		-REIT
	-Ku		-Dw		-Rd
	-Ula		-E		
Kidd	-Jka		-Ew		
MNS	-Ena		-Evans		
	-Far		-e		
	-Hil		-G		
	-Hut		-Goa7		
	-M		-Hr		
	-Mia		-Hro		
	-Mit		-JAL		
轻度疾病相关					
Dombrock	-Doa	Gerbich	-Ge2	Scianna	-Sc2
	-Gya		-Ge3	其他	-Vel
	-Hy		-Ge4		-Lan
	-Joa		-Lsa		-Ata
Duffy	-Fyb	Kidd	-Jkb		-Jra
	-Fy3		-Jk3		

Reproduced, with permission, from Moise.⁶⁹

SMFM. *The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol* 2015.

同种免疫的孕妇，若未进行胎儿或父亲检测且无既往相关妊娠史，可以连续监测和随访抗原滴度直到其超过引起严重胎儿贫血和水肿风险的临界值。临界滴度由各实验室设定，不同红细胞抗原的临界滴度可能不同。滴度每 4 周复查一次，如果发现滴度上升或随孕周增加上升，应增加测量次数。一旦达到临界滴度，评估后可进行 2 种选择：胎儿抗原检测（无创 DNA 测 RH [D] 或羊水穿刺测胎儿 Rh 基因型）或大脑中动脉（medial cerebral arteria, MCA）多普勒超声评估。

胎儿抗原检测的潜在优点是可避免抗原阴性的胎儿进行连续多次超声评估 MCA（通常

每周一次)。然而,胎儿游离 DNA 检测 Rh (D) 的灵敏度并非 100%,特别是在妊娠早期,所以选择这种方法可能会使少数有风险胎儿漏诊³³。在少数情况下,胎儿抗原阴性的母亲抗原滴度也可能增加。不确定胎儿抗原状态时,仅用多普勒 MCA 检测严重贫血的假阳性率约 10%,可能会行不必要的操作甚至有创检查。临床医生处理同种免疫孕妇时应意识到这些潜在问题。

存在细小病毒感染致胎儿贫血风险的孕妇,检测母体抗体状态(例如 IgM 阳性或转 IgG 阳性)有助于确定之前有无感染、是否产生免疫力。虽然胎儿水肿发生风险最高的是感染后 4-6 周,但每周超声评估 MCA 和胎儿水肿,往往持续到感染后 10-12 周。

如何诊断胎儿贫血?

筛查和诊断胎儿贫血的方法见图 2。一般通过胎儿血液采样确诊胎儿贫血,而通过 MCA 多普勒来筛查胎儿贫血。

诊断方法:

可采集水肿胎儿或超过 MCA 多普勒临界值(见表 4)的高风险胎儿的血液标本来直接诊断胎儿贫血^{34, 35}。这些操作存在潜在风险,包括胎儿或母亲感染、胎膜早破、流产、早产、胎儿或产妇出血、加重同种免疫和胎儿死亡。据报道,采集胎儿血液标本所致胎儿丢失的发生率为 1-2%,与孕周有关,孕周越早风险越高。

应用 Δ 光密度 450 (Δ OD450) 检测胎儿贫血具有历史意义^{37, 38}。在过去,红细胞同种免疫引起溶血可根据分光光度法测量羊水中增加的胆红素浓度来诊断胎儿贫血。在少数情况下,不能进行大脑中动脉多普勒检查时,可通过测量羊水 Δ OD450 来筛查胎儿贫血,尽管在某些情况下其精确度有限,如抗 Kell 同种免疫。在医学文献中可以使用 Δ OD450 的算法⁴¹。

筛查方法:

无论病因如何,胎儿贫血可通过超声多普勒测量大脑中动脉收缩期血流峰值时速度(Peak systolic velocity, PSV) 的增加情况来检测⁴²。在胎儿无贫血或仅轻度贫血时, MCA-PSV 与胎儿血红蛋白浓度之间没有明显相关性;当血红蛋白浓度下降时, MCA-PSV 随之增加并可用于近似地预测胎儿血红蛋白水平^{43, 44}。

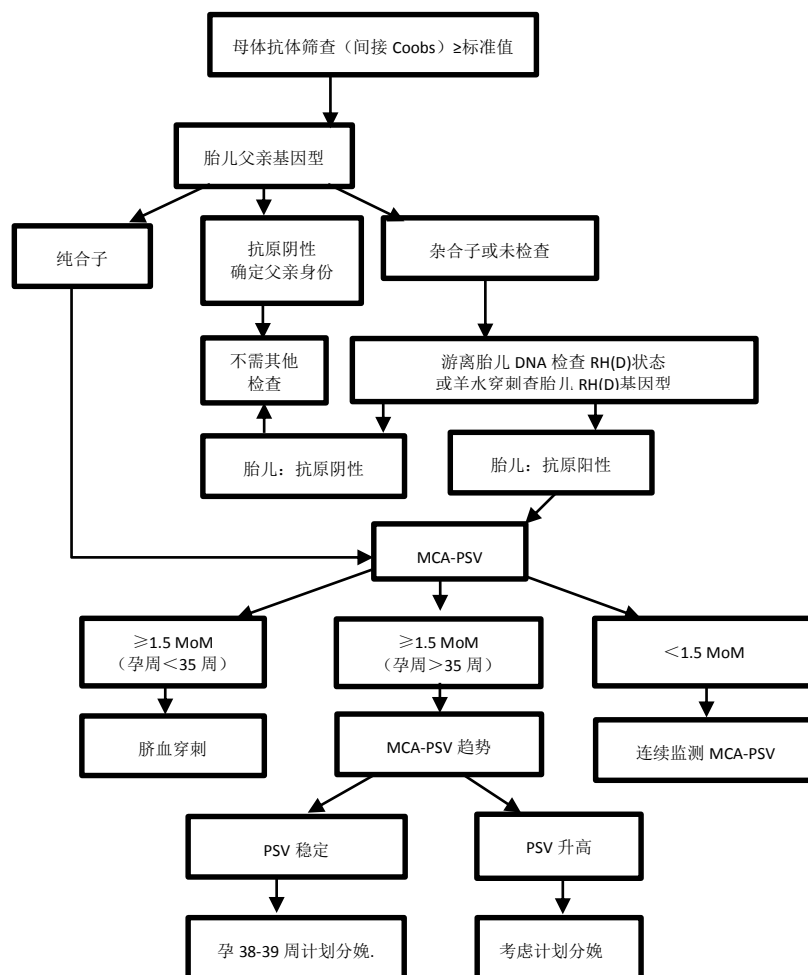
将 MCA-PSV 大于 1.5MoM 作为筛查严重胎儿贫血的标准。Mari 等¹报道的一项包含 111 名贫血高风险胎儿和 265 名无贫血胎儿的大型多中心研究中,中度或重度贫血的 MCA-PSV 单一指标敏感性近 100% (95%置信区间, 0.86-1.0), 假阳性率为 12%。

2009 年, Pretlove 等⁴⁵发表了 MCA 多普勒血流诊断胎儿贫血价值的 Meta 分析, 包含 25 项研究和 1639 名参与者, 其中 9 项研究的数据可以合并, MCA-PSV 诊断胎儿重度贫血的敏感性 75.5%, 特异性 90.8%; 通过监测 MCA-PSV 的变化趋势, 可以将假阳性率控制在 5%以内⁴⁴。

虽然 MCA-PSV 最初是为筛查红细胞同种免疫导致的胎儿贫血, 但现已证明它也能够筛查其他原因所导致的胎儿贫血, 如细小病毒、双胎输血综合症和母胎出血⁴⁵⁻⁵⁰。

图 2

细胞同种免疫妊娠临床管理流程



测量 MCA-PSV 的最佳方法是什么？

应培训操作者按规范的测量 MCA-PSV⁵¹。在 SMFM.org/AJOG.org 上可观看一步步操作的视频教程。规范测量 MCA-PSV 的步骤，包括：

- (1) 胎儿安静一段时间之后，取蝶骨水平过胎儿头部横切面；
- (2) 彩色多普勒显示 Willis 环；
- (3) 选择临近探头侧的 MCA 区域测量；
- (4) 显示 MCA 的全长；
- (5) 放大 MCA-PSV 区域，使 MCA 占据屏幕图像大小的 50%；
- (6) MCA-PSV 测量应紧邻大脑中动脉从颈内动脉起始段；
- (7) 理想状态下，超声波束与血流方向的夹角已尽可能接近 0° 或平行于动脉全长，不需要角度校正；
- (8) 显示 MCA 流速波形，测量波形的峰值（PSV）。

建议每个胎儿至少重复测量 3 次，临床上取 MCA-PSV 的最高值。检查过程大约 5-10 分钟，建议在胎儿安静状态下（无呼吸和运动）进行，因为胎心率变化可能会对 MCA-PSV 产生影响⁵²。如果血流方向和超声束的方向无法平行，建议调整角度后再次测量。受声波的影响，测量 MCA-PSV 的最佳夹角为 0°，由于胎儿的位置和运动，不是都能取到最佳角度。在这种情况下，角度校正可能是合理的方法⁵³。

MCA-PSV 多久重复一次测一次应取决于先前的病史、孕周以及 MCA-PSV 检测的 MoM 值。应持续监测并延长至可进行胎儿血液采样或宫内输血的孕周，通常为孕 18-20 周。孕 24 孕周后，常规检查可以每周一次。如果 MoM 值高水平或其它超声异常提示进行性贫血者，应增加检查频率。

表 4

各孕周大脑中动脉收缩期血流峰值速度的预期值

孕周（周）	中位数倍数 (MoM 值)			
	cm/s			
	1.0	1.29	1.50	1.55
18	23.3	29.9	34.8	47.5
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	46.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.3	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

GA: 孕周; MoM: 中位数倍数。
 Reproduced, with permission, from Mari et al.¹
 SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

检测到贫血到后，如何进行治疗？

妊娠期红细胞同种免疫引起的胎儿贫血诊断步骤见图 2。

如果经 MCA 多普勒检查认为胎儿有重度贫血风险，可在征得父母同意后采集胎儿血液标本³⁵。进行该操作，有一个熟练进行胎儿血样采集和宫内输血的合作团队非常重要，建议转诊至有侵入性胎儿治疗经验的中心。

可以用许多标准公式或图表中的一个来计算并确定输血量。胎儿大于 24 孕周，输血量的简单计算方法是估计胎儿体重(g)乘以具体增加胎儿红细胞压积对应的系数（见表 5）⁵⁴。例如，输血前红细胞压积为 20%，将红细胞压积提高到 40%时系数为 0.04。因此，若体重为

1000g 的胎儿，则 1000 乘以 0.04 等于 40ml 的输血量。此公式中假设输入血液的红细胞压积约为 75%：

胎儿估重 (g) × 系数 (见表 5) = 输血量 (ml)

Giannina 等⁵⁴ 比较了几种计算输血量的方法，由术者于输血前选择其认为简单和熟悉的方法 (见表 5-7)，经计算确定最佳输血量；术前确定输入血的红细胞压积、胎儿估重、胎儿红细胞压积目标值。采集胎儿血样的红细胞压积、胎儿情况 (如出现水肿) 和孕周都会影响最佳输血量。目标红细胞压积为 40-50%。

表 5

应用输血系数计算胎儿输血量

血细胞比容的预期增量，%	输血系数
10	0.02
15	0.03
20	0.04
25	0.05
30	0.06

EMF (g) × 系数 (见表) = 输血量
 EMF: 胎儿估重
 Adapted from Moise et al.⁷⁸
 SMFM. *The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol* 2015.

达到越高的红细胞压积水平，输血的间隔越长；但红细胞压积高于正常，血液粘度增高，理论上发生并发症的风险会增加⁵⁵⁻⁵⁶；若胎儿的红细胞压积高于 30%，则不需要输血，可能会根据临床情况建议 1-2 周内重新采集脐血标本。

除了特殊的检查和准备外，用于宫内输血的血液与其他的供体红细胞一样需进行同样的检测。宫内输血常用 O 型 Rh (D) 阴性血，有时需要其他抗原 (如 Kell 抗原) 阴性的血液。供体血液查巨细胞病毒阴性，用相对新鲜的血液以保证 2, 3-二磷酸甘油酸处于最佳水平。血液经放射线照射能够减少移植物抗宿主反应的风险，也可用祛白细胞法。常用的浓缩红细胞 (红细胞压积为 75-85%) 要减少总需要量。

严重贫血胎儿在孕 18-24 周行宫内输血的并发症风险高，建议此时输血后的红细胞压积升高不超过 25% 或者输血前的 4 倍⁵⁷。如果情况需要，可以在 48 小时内进行第二次宫内输血，将胎儿红细胞压积升到正常范围内，第三次输血可安排在第 7-10 天。也有人提出，在胎儿小于 22 周行腹腔内输血可能更安全⁵⁸。

腹腔内输血量的计算公式要考虑到不会导致腹内压过高而脐静脉血流量降低的最大红细胞输入量。简单的公式⁵⁹ 为孕周减去 20 然后乘以 10。例如，孕 30 周的胎儿可接受 100 毫升血 ($[30 - 20] \times 10 = 100$ 毫升)。腹腔内血液可经 7-10 天吸收。

胎儿血样的采集和宫内输血需各种设备和技术，胎儿血样的采集详见之前发表的 SMFM 临床指南³⁵。术前注意事项包括：孕 34 周前分娩的胎儿应用皮质类固醇促胎肺成熟；如已达可生存的孕周，胎儿血样的采集应在靠近手术室的房间内进行，提醒医护人员可能需要紧急剖宫产，如果超声设备离产房较远，可直接在手术室内操作。产妇如果因胎儿心动过缓需进行剖宫产或使用静脉镇静，开放静脉通路是必要的。

表 6

根据胎儿估重与血细胞比容增加百分比预测浓缩红细胞输注量

	血细胞比容预增水平				
	10%	15%	20%	25%	30%
500	12.5	16.1	19.7	23.2	26.8
600	14.8	19.1	23.4	27.7	32.0
700	17.2	22.2	27.2	32.2	37.2
800	19.5	25.2	31.0	36.7	42.4
900	21.8	28.3	34.7	41.2	47.6
1000	24.2	31.3	38.5	45.7	52.8
1100	26.5	34.4	42.3	50.1	58.0
1200	28.8	37.4	46.0	54.6	63.2
1300	31.2	40.5	49.8	59.1	68.4
1400	33.5	43.5	53.5	63.6	73.6
1500	35.8	46.6	57.3	68.1	78.8
1600	38.1	49.6	61.1	72.5	84.0
1700	40.5	52.7	64.8	77.0	89.2
1800	42.8	55.7	68.6	81.5	94.4
1900	45.1	58.7	72.4	86.0	99.6
2000	47.5	61.8	76.1	90.5	104.8
2100	49.8	64.8	79.9	94.9	110.0
2200	52.1	67.9	83.7	99.4	115.2
2300	54.5	70.9	87.4	103.9	120.4
2400	56.7	73.9	91.0	108.2	125.4
2500	59.0	76.9	94.8	112.7	129.6

EFW: 胎儿估重; *PRBC*: 浓缩红细胞
 Reproduced, with permission, from Plecas et al.⁷⁰
SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

一些医生在宫内输血时会使用抗生素预防感染,但目前未有研究评估其有效性。宫内输血常用装置的举例以及该操作的详细指南可见表 8 和表 9。

宫内输血后经常需进行再次输血,尤其是孕周距足月尚远的胎儿。与同种免疫相比,细小病毒感染通常较少需要多次输血或后续输血。同种免疫的孕妇在宫内输血后,胎儿血红蛋白将每天下降约 0.4g/dl,红细胞压积每天下降约 1%。

再次输血的时间通常难以确定,但目前提示用 MCA-PSV 可以准确评估何时再次进行胎儿血样的采集。Detti 等⁶⁰人报道,MCA-PSV 检测胎儿严重贫血的敏感性为 100%,假阳性率为 6%,能准确预测再次输血的必要性及时间。

很可能是前次输血的作用,推荐首次宫内输血后诊断胎儿贫血需再次输血的界值较高($MoM > 1.69$)。如果已知或可估计输血后的红细胞压积,也可通过胎儿红细胞压积预期下降值来计算再次输血时间。除参考 MCA-PSV 临界值外,第二次输血后的再输血间隔

还要根据潜在病理变化、胎儿情况和输血后胎儿红细胞压积等进行个体化评估。

表 7

根据各孕周红细胞比容增加百分比计算浓缩红细胞输注量

	血细胞比容预增水平				
	10%	15%	20%	25%	30%
21	13.1	14.2	15.2	16.3	17.3
22	13.7	15.8	17.9	19.9	22.0
23	14.8	17.9	21.1	24.2	27.3
24	16.5	20.6	24.8	30.0	33.1
25	18.7	23.9	29.1	34.3	39.5
26	21.4	27.7	33.9	40.2	46.4
27	24.7	32.0	39.3	46.6	53.9
28	28.6	36.9	45.3	53.6	61.9
29	33.0	42.4	51.7	61.1	70.5
30	37.9	48.4	58.8	69.2	79.6
31	43.4	54.9	66.4	77.8	89.3
32	49.5	62.0	74.5	87.0	99.5
33	56.0	69.6	83.2	96.7	110.3
34	63.2	77.8	92.4	107.0	121.6

GA: 孕周; PRBC: 浓缩红细胞

Reproduced, with permission, from Plecas et al.⁷⁰

SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

有贫血风险胎儿的分娩时机？

很遗憾，目前缺乏关于有贫血风险胎儿或因贫血接受宫内治疗胎儿分娩最佳时机的高质量研究。一方面权衡死胎、胎儿贫血后果和再次采血/宫内输血等风险，同时预防早产引起的未成熟儿、贫血加重和高胆红素血症，专家建议孕 37-38 孕周计划分娩。因此，大多数临床医生进行最后一次胎儿采血和输血的时间不晚于孕 34-35 周。

临床的目标是分娩无贫血或轻中度贫血的胎儿。分娩前做好准备与产前检查同样重要，在分娩时，新生儿科的尽早介入、做好输血准备、相关医护人员到分娩现场等尤为重要。

胎儿贫血治疗后新生儿的近、远期结局怎样？

近期结局：

随着宫内输血（intrauterine transfusions, IUTs）的应用，严重胎儿贫血引起的围产期死亡率已下降至 10% 以下。出生后新生儿溶血病的治疗主要以光疗和换血疗法为主，以预防高胆红素血症引起的核黄疸。其他近期并发症还包括新生儿贫血，血小板减少，胆汁淤积和呼吸系统疾病。多次进行宫内输血的新生儿在出生后往往缺乏网织红细胞，因输入血的红细胞主要含成人型血红蛋白。所以，这些新生儿又会出现贫血，需要在出生后的几周内追加输血。

表 8

胎儿血液采样流程和输血装置准备

1. 从血库中获取 O 阴性、巨细胞病毒阴性、经照射过的浓缩红细胞。当 c 抗原的抗体出现时，可用 O 阳性血，因为 O 阴性血和 c 阴性血的比例非常小（0.0001%）。
2. 无菌条件下：
 - a. 四张一次性手术单或者布巾或者一个无菌单（同剖宫产）。
 - b. 根据需要准备布巾钳。
 - c. 准备 20 或 22 号腰穿针（22 号用于小于孕 24 周或者怀疑血小板减少症时的宫内输血）及肝素来预防血栓形成。
 - i. 超声测量从母亲腹壁到穿刺点的距离，从而决定穿刺针的长度。
 - d. 无菌超声探头外套。
 - e. 无菌超声耦合剂。
 - f. 备皮溶液（含碘伏或者氯己定的溶液）。
 - g. 8-10 支 1ml 注射器经肝素冲洗以防血液凝固。
 - h. 1 支 1ml 注射器装有肌松药（阿曲库铵或是维库溴铵）。
 - i. 5-10 支 20ml 注射器（用于储存血液）。
 - j. 4 支 12ml 注射器。
 - k. 1 支 3ml 注射器。
 - l. 3 支 18 号或 20 号针头，用于从血库中抽血注入 20ml 注射器。
 - m. 1 支 22 号或 25 号针头。
 - n. 1 支 5.5 英寸小口径增设装置，有 T 型连接器和接口装置。
 - o. 医用三通阀。
3. 在 2 支 5ml 注射器中注满生理盐水。
4. 用肝素冲洗 1ml 注射器，保留 1 支 1ml 注射器不用肝素冲洗用于抽取维库溴铵（或阿曲库铵）。
5. 抽取生理盐水进行 3 次冲洗，通过保持注射器直立和轻敲注射器释放气泡至顶而去除气泡，连接上小口径连接管，将气体排出。
6. 使用 10ml 生理盐水重新配制维库溴铵。
 - a. 用 12ml 注射器抽取 1ml 维库溴铵和 9ml 生理盐水。
 - b. 将 1ml 维库溴铵混合液转移到未经肝素冲洗的 1ml 注射器中。
 - c. 标记装有维库溴铵的 12ml 和 1ml 注射器，以防混淆。
 - d. 维库溴铵的常用剂量是 0.1mg/kg，而阿曲库铵常用剂量是 0.4mg/kg。
7. 用 3ml 注射器抽取 2%利多卡因，连接 22 号或 25 号针头，在母体穿刺点局麻。
8. 抽取溶液时应注意无菌操作：无论是有由助手持生理盐水、维库溴铵、利多卡因和血库来源的血液，还是单人操作技术，保持一手无菌另一手非无菌。
9. 在贮血袋上安装静脉连接管。
10. 安装三通时，注意保持三通的一端无菌。
11. 打开三通，向 20ml 注射器中注入血液。
 - a. 通过保持注射器直立和轻敲一边注射器释放气泡，来去除可能存在的任何气泡。
12. 准备试管采血，送实验室进行研究。
 - a. 包括初次的，中间的和最后的全血细胞计数所用的试管，还应为基因研究，肝功能研究，或者其他实验准备额外的试管。

CMV: 巨细胞病毒。

SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

表 9

胎儿输血流程

胎儿输血流程

1. 应用超声定位。
 - a. 胎盘侧脐带根部，游离脐带，胎儿侧脐带根部或者肝内静脉。
 - b. 测量从母亲腹壁到脐静脉穿刺部位的距离，从而确定合适的穿刺针长度。
 - c. 记录胎心率。
2. 除了主刀医生外，还应有超声医师和助手。
3. 采集母血。
4. 开放静脉途径和应用抗生素并非必须，取决于术者的偏好。
5. 洗手。
6. 在无菌条件下，消毒铺巾，腹部暴露。
7. 用无菌外套覆盖超声换能器。
8. 确定穿刺部位。
9. 对患者（母亲）进行局麻。
10. 必要时，向胎儿注射肌松药（维库溴铵或者阿曲库铵）。
11. 使用 20 或 22 号针头进行脐静脉穿刺。
12. 拔出针芯。
13. 如果血液立即流出，则用 1ml 注射器采血并送实验室。
14. 如果血液未立即流出，且你认为针头进入了华通胶，则应缓慢小心复位针头，再穿入脐静脉。
15. 有些术者通过注射生理盐水确定进入脐血管：如果在抽胎儿血样本前，因血标本可能被生理盐水稀释，应舍弃第一管 1ml 的胎儿血，
16. 通过比较母亲（术前抽取及分析过）与胎儿的红细胞压积和红细胞平均容积（MCA），证明是胎儿血液样本。
 - a. 若采集得是游离脐带或者胎儿肝内静脉中的血液，或者注射生理盐水证实过，这一步骤不是必要的。
17. 连接输液管缓慢输血：助手要缓慢推注血液；观察脐带，判断血流是否流经脐静脉。
 - a. 在获得实验室胎儿血常规结果之前，可以进行小部分缓慢输血，来防止血凝块形成。
18. 当胎儿红细胞压积的结果出来，并且需要输血时，计算所需输血量。
19. 间断测量胎心率。
20. 如果大量输血，可考虑在中途检查一次红细胞压积。
21. 当输血完成后，检测最终的红细胞压积，并根据检查需要抽血标本。有术者进行 Kleihauer Betke 试验，检查胎儿和成人红细胞压积百分比。
22. 有些术者也选择进行腹腔内输血，使血液经过 7-10 天缓慢吸收，这可能会延长下一次输血的时间。
 - a. 腹腔内输血可按下列公式计算输血量： $GA(\text{周}) - 20 \times 10$ 。例如，在 30 周时， $(30 - 20) \times 10 = 100\text{ml}$
23. 完成输血后，拔出针头，观察穿刺部位有无流血，检查胎心率有无心动过缓。
24. 根据病情在输血后观察患者和胎儿 1 小时。

GA: 孕周; MCA: 平均红细胞容积。

SMFM. *The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol* 2015.

回顾分析 20 年来瑞典的斯德哥尔摩所有因红细胞同种免疫而进行静脉输血的病例，文献对 284 次宫内输血、86 次妊娠、72 例孕妇的结局进行了报道。其中，80 个活产婴儿的平均出生孕周为 36 周（范围为孕 28-40 周），19 例（23.8%）在孕 34 周前出生。新生儿平均住院时间 8 天（范围为 0-64 天），61.2%进行了换血治疗，97.5%需要光疗。住新生儿重症监护病房期间，28.8%新生儿接受了追加输血。

当结合型胆红素升高时，有患新生儿胆汁淤积症的风险。新生儿溶血病所致胆汁淤积发病机制暂不清楚，可能与多次宫内和出生后输血所致高铁血红蛋白血症以及肝脏铁超负荷有关。

表 10

宫内输血后出生新生儿结局长期随访文献总结

作者（年）	人数	随访时间	脑瘫	听力损失	严重发育迟缓	中度发育迟缓
Doyle 等(1993)	38	2 年	2.6%	7.8%	2.6%	2.6%
Janssens 等(1997)	69	6 月-6 年	4.3%	4.3%	7.2%	8.6%
Hudon 等(1998)	40	平均 14.4 月	2.5%	2.5%	2.5%	n/a
Grab 等(1999)	30	6 年	0	0	0	3.3%
Farrant 等(2001)	26	2 年	2.8%	0	0	n/a
Harper 等(2006)	16	平均 9.5 年	6.3%	6.3%	6.3%	n/a
Lindenburg 等(2012)	291	平均 8.2 年	2.1%	1.0%	3.1%	11%

SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

远期结局

母亲

治疗严重胎儿贫血的主要方法是宫内输血。遗憾的是，即使输血量较少，该操作也会引起对其他抗原的免疫反应。在一项宫内输血的大型队列研究中，25% IUTs 后孕妇产生更多的抗体，超过 70% 的 IUTs 后孕妇在产后形成多种红细胞抗体⁶¹。IUTs 时穿刺针通过胎盘使母亲产生免疫反应的风险最高。母体内存在多种抗体可能会影响交叉配血试验的准确性，如果该母亲需要在产时或产后输血，其交叉配血试验可能会出现问題。

表 11

细小病毒感染伴或不伴严重贫血、水肿新生儿宫内输血后结局文献总结

作者（年）	人数	存活率	异常发育结局
Miller 等人 (1998)	7	42.9%	0
Dembinski 等人 (2002)	37	83.8%	0
Nagel 等人 (2007)	24	66.7%	31.0%
De Jong 等人(2012)	44	73.0%	21.4%

IUT: 宫内输血。

SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

胎儿/新生儿

据报道，同种免疫性胎儿贫血的治疗新进展能使生存率接近 90%，尽管这一比例随术者的经验、中心的水平和胎儿是否出现水肿等不同而有差异，其中某一些治疗进展已能使严重贫血胎儿和水肿胎儿存活，但同时也令人担忧，存活率的提高可能会导致远期并发症发病率的增加。

某些小样本的研究报道了 IUTs 后婴儿的远期疗效。这些研究对儿童的随访时间从 6 个月到 12.2 年不等。三项研究设有对照组，证明两组间结局无明显差异，包括感音神经性耳

聋，总体发育或其他不良结局。LOTUS（宫内输血后长期随访）研究宫内输血（因胎儿或新生儿溶血性疾病）后儿童神经发育情况，是迄今为止此领域最大的调查研究。队列包括 1988 到 2008 年 20 年间 2-17 岁因红细胞同种免疫进行宫内输血的 291 名儿童。由 Rh（D）所致的同种免疫占 80%，Kell 占 12%，c 占 5%，其他抗体占 2 %。总生存率为 90%；神经发育障碍率（脑瘫，严重的发育迟缓，耳聋，和/或失明）为 4.8%，而在胎儿水肿（轻度水肿：OR 4.3；95% CI：1.2-15.3；重度水肿：OR 9.9；95% CI：2.4-40.5）、孕 32 周前早产（OR 12.8；95% CI：2.1-9.5）的情况下，神经发育障碍发病率会有所增加。关于伴或不伴严重贫血、水肿的新生儿宫内输血后的远期结局文献总结可见于表 10 和表 11。

有研究⁶³⁻⁷⁷表明细小病毒 B19 感染进行宫内输血的围产儿存活率为 67%-85%，似乎低于同种免疫性贫血。这可能因为细小病毒感染所致严重胎儿贫血伴水肿多诊断较晚，而同种免疫孕妇通过 MAC 多普勒超声可密切监测胎儿贫血。

表 12

美国母胎医学学会对胎儿贫血诊断和治疗的建议

建议		分级
1	建议 MCA-PSV 作为检测胎儿贫血的首要方法。	1B 强烈推荐，中等质量证据
2	不建议常规使用羊水胆红素 $\Delta OD450$ 诊断胎儿贫血。	1B 强烈推荐，中等质量证据
3	建议对有胎儿贫血风险的患者应用 MCA-PSV 评估。	1B 强烈推荐，中等质量证据
4	规范的 MCA-PSV 评估技术包括：在脑中动脉起始部测量，以避免 MCA-PSV 测值过高；只有在不可避免的情况才使用角度调整。	最佳实践
5	建议为被认定为严重贫血的高度风险（MCA-PSV > 1.5MoM 或水肿）的胎儿采集血样时应做好宫内输血的准备，除非该孕周的分娩风险小于操作风险	1B 强烈推荐，中等质量证据
6	建议被认定为严重贫血的高度风险胎儿转诊到三级医疗中心或有侵袭性胎儿宫内治疗技术的中心。	1C 强烈推荐，低质量证据
7	建议常规使用 MCA-PSV 来确定贫血胎儿再次输血时间；如果输血后已知或可估计红细胞压积，也可通过胎儿红细胞压积预期下降来计算再次输血时间。随后的输血时间（第三次及以上）应个体化，而不是根据 MCA-PSV 值。	2C 一般推荐，低质量证据
8	建议存在胎儿贫血风险的孕妇在孕 37-38 周分娩。除非有临床指征需提前分娩。	2C 一般推荐，低质量证据

IUT：宫内输血；MAC-PSV：大脑中动脉收缩期峰值流速；MoM：中位数倍数。
SMFM. The fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2015.

建议

有关胎儿贫血的诊断和治疗建议见表 12。分级方案将建议分为强（1 级）或弱（2 级），证据质量分为高（A 级），中（B 级）和低（C 级）。因此，建议级别可为以下 6 类之一：1A，1B，1C，2A，2B，2C（见表 12）。

参考文献

1. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (Level II-1). *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
2. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation (Level II-3). *Lancet* 1988;1:1073-5.
3. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy (Level III). *Obstet Gynecol* 2008;112:164-76.
4. Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Gembruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21 (Level III). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:403-9.
5. Hendricks SK, Sorensen TK, Baker ER. Trisomy 21, fetal hydrops, and anemia: prenatal diagnosis of transient myeloproliferative disorder (Level III)? *Obstet Gynecol* 1993;82:703-5.
6. Okada T, Sasaki F, Cho K, et al. Management and outcome in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas (Level III). *Pediatr Int* 2008;50:576-80.
7. Wu TJ, Teng RJ. Diffuse neonatal haemangiomatosis with intra-uterine haemorrhage and hydrops fetalis: a case report (Level III). *Eur J Pediatr* 1994;153:759-61.
8. Crane J. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Parvovirus B19 infection in pregnancy (Level III). *Obstet Gynaecol Can* 2002;24:727-43;quiz 44-6.
9. van Gessel PH, Gaytant MA, Vossen AC, et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in The Netherlands: a prospective study (Level II-1). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:46-9.
10. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy (Level II-2). *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:174-8.
11. Rodis JF, Quinn DL, Gary GW Jr, et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1168-71.
12. Centers for Disease Control (CDC). Risks associated with human parvovirus B19 infection (Level III). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:81-8. 93-7.
13. Wong A, Tan KH, Tee CS, Yeo GS. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy (Level II-2). *Singapore Med J* 2000;41:151-5.
14. Feldman DM, Timms D, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy (Level III). *Clin Lab Med* 2010;30: 709-20.
15. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. TAPS and TOPS: two distinct forms of feto-fetal transfusion in monochorionic twins (Level III). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009;213:248-54.
16. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence (Level II-2). *Obstet Gynecol* 2008; 112:753-8.
17. Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ Jr. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy (Level III). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:592-4.
18. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects (Level III). *Transfusion* 1990;30:344-57.
19. Sinha B, Giles RW, Pathak S. Idiopathic, asymptomatic fetomaternal haemorrhage causing fetal death (Level III). *J Obstet Gynaecol* 2012;32:95-6.
20. Thomas A, Mathew M, Unciano Moral E, Vaclavinkova V. Acute massive fetomaternal hemorrhage: case reports and review of the literature (Level III). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:479-80.
21. Lipitz S, Achiron R, Horoshovski D, Rotstein Z, Sherman D, Schiff E. Fetomaternal haemorrhage discovered after trauma and

- treated by fetal intravascular transfusion (Level III). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:21-2.
22. Kampean R. Fetal blood sampling in prenatal diagnosis of thalassemia at late pregnancy (Level III). *J Med Assoc Thai* 2014;97(suppl 4): S49-55.
 23. Kampean R, Fucharoen G, Fucharoen S, Ratanasiri T. Fetal red blood cell parameters in thalassemia and hemoglobinopathies (Level III). *Fetal Diagn Ther* 2013;34:166-71.
 24. Beutler E, Kuhl W, Fox M, Tabsh K, Crandall BF. Prenatal diagnosis of glucose-6- phosphate-dehydrogenase deficiency (Level III). *Acta Haematol* 1992;87:103-4.
 25. Roberts DJ, Nadel A, Lage J, Rutherford CJ. An unusual variant of congenital dyserythropoietic anaemia with mild maternal and lethal fetal disease (Level III). *Br J Haematol* 1993;84:549-51.
 26. Dunbar AE 3rd, Moore SL, Hinson RM. Fetal Diamond-Blackfan anemia associated with hydrops fetalis (Level III). *Am J Perinatol* 2003;20:391-4.
 27. McLennan AC, Chitty LS, Rissik J, Maxwell DJ. Prenatal diagnosis of BlackfanDiamond syndrome: case report and review of the literature (Level III). *Prenat Diagn* 1996;16: 349-53.
 28. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. clinical guideline #7: non-immune hydrops fetalis (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2015;212: 127-39.
 29. Pirelli KJ, Pietz BC, Johnson ST, Pinder HL, Bellissimo DB. Molecular determination of RHD zygosity: predicting risk of hemolytic disease of the fetus and newborn related to anti-D (Level II-2). *Prenat Diagn* 2010;30:1207-12.
 30. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma (Level II-2). *N Engl J Med* 1998;339:1734-8.
 31. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in nonsensitized RhD negative women (Level II-2). *Prenat Diagn* 2011;31:802-8.
 32. Moise KJ Jr, Boring NH, O'Shaughnessy R, et al. Circulating cell-free fetal DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers (Level II-1). *Prenat Diagn* 2013;33(1):95-101.
 33. Chitty LS, Finning K, Wade A, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study (Level II-2). *BMJ* 2014;349:g5243.
 34. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases (Level III). *Prenat Diagn* 1983;3:271-7.
 35. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80.
 36. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia (Level II-1). *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
 37. Nicolaides KH, Rodeck CH, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness (Level II-3)? *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:90-4.
 38. Ananth U, Queenan JT. Does midtrimester delta OD450 of amniotic fluid reflect severity of Rh disease (Level II-3)? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:47-9.
 39. Ananth U, Warsof SL, Coulehan JM, Wolf PH, Queenan JT. Midtrimester amniotic fluid delta optical density at 450 nm in normal pregnancies (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:664-6.
 40. Queenan JT, Eglinton GS, Tomai TP, Ural SH, King JC, Spong CY. Hemolytic disease of the fetus: a comparison of the Queenan and extended Liley methods (Level III). *Obstet Gynecol* 1999;93:162-3.
 41. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia (Level III)? *Ultrasound Med* 2005;24:697-702.
 42. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography (Level III). *Obstet Gynecol* 2002;99:589-93.
 43. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story (Level III). *Ultrasound*

- Obstet Gynecol 2005;25:323-30.
44. Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat (Level II-2). *BJOG* 2002;109:746-52.
 45. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis (MetaAnalysis). *BJOG* 2009;116:1558-67.
 46. Amann C, Geipel A, Muller A, et al. Fetal anemia of unknown cause—a diagnostic challenge (Level III). *Ultraschall Med* 2011;32(suppl 2):E134-40.
 47. Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:161.
 48. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection (Level II-2). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:232-6.
 49. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:796-803.
 50. Eichbaum M, Gast AS, Sohn C. Doppler sonography of the fetal middle cerebral artery in the management of massive fetomaternal hemorrhage (Level III). *Fetal Diagn Ther* 2006;21: 334-8.
 51. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability (Level II-3). *J Ultrasound Med* 2005;24:425-30.
 52. Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. The effect of fetal heart rate on the peak systolic velocity of the fetal middle cerebral artery (Level II-2). *Obstet Gynecol* 2009;113:1225-9.
 53. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:397.e1-3.
 54. Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions (Level III). *Fetal Diagn Ther* 1998;13:94-7.
 55. Dildy GA 3rd, Smith LG Jr, Moise KJ Jr, Cano LE, Hesketh DE. Porencephalic cyst: a complication of fetal intravascular transfusion (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:76-8.
 56. Welch R, Rampling MW, Anwar A, Talbert DG, Rodeck CH. Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 726-32.
 57. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death (Level II-2). *Obstet Gynecol* 1992;79:390-3.
 58. Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion (Level III). *Fetal Diagn Ther* 2008;23: 159-63.
 59. Bowman JM. The management of RhIsoimmunization (Level III). *Obstet Gynecol* 1978;52:1-16.
 60. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization (Level II-3). *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
 61. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:143.
 62. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:141.e1-8.

63. Lindenburg IT, van Klink JM, SmitsWintjens VE, van Kamp IL, Oepkes D, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review (Level III). *Prenat Diagn* 2013;33:815-22.
64. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:204.e1-5.
65. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection (Level II-2). *Obstet Gynecol* 2007;109:42-7.
66. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hubinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops (Level II-2). *BJOG* 2002;109: 1232-4.
67. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection (Level II-3). *Lancet* 1995;346:1335-7.
68. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases (Level II-2). *Prenat Diagn* 2004;24:513-8.
69. Moise KJ. Fetal anemia due to non-RhesusD red-cell alloimmunization (Level III). *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:207-14.
70. Plecas DV, Chitkara U, Berkowitz GS, Lapinski RH, Alvarez M, Berkowitz RL. Intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis: how much to transfuse (Level II-3)? *Obstet Gynecol* 1990;75: 965-9.
71. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions (Level II-2). *Obstet Gynecol* 1993;81:931-5.
72. Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism (Level II-2). *Pediatrics* 1997;131: 373-80.
73. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease (Level II-3). *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:858-63.
74. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years (Level II-2). *Obstet Gynecol* 1999;93: 165-8.
75. Farrant B, Battin M, Roberts A. Outcome of infants receiving in-utero transfusions for haemolytic disease (Level II-2). *N Z Med J* 2001;114: 400-3.
76. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Longterm neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:192-200.
77. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review (Level I). *Obstet Gynecol* 2012;120:1132-9.
78. Moise KJ, Whitecar PW. Antenatal therapy for hemolytic disease. In: Hadley A, Soothill P, eds. *Alloimmune disorders of pregnancy. Anemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2002.

本文由郑州大学第三附属医院产科李根霞、王梦琪、郭淑华翻译
医脉通石亚东审核
医脉通屈胜胜排版
医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

<http://group.medlive.cn/topic/91821>