

· 综 述 ·

胎儿颅内出血产前诊断和病因学的研究进展*

官秀英, 陈春香, 饶泽昌, 黄建忠, 张洪彬 综述, 贾 鹏[△]审校

(南昌大学抚州医学院, 江西 抚州 344000)

[摘要] 随着超声和核磁共振成像技术在产前诊断中的应用, 临床检出的胎儿颅内出血(FICH)病例逐年增多, 而 FICH 通常与胎儿不良结局和预后相关。这不仅给孕妇及其家庭带来了损失, 同时不可避免地给临床医生和医院带来了更多的医疗纠纷。但到目前为止, 国际国内均缺乏统一的诊断标准, 且病因尚不明确。因此, 了解 FICH 的潜在病因, 对于制定统一的诊断标准, FICH 的产前咨询和管理, 以及 FICH 的早期干预和预后改善显得至关重要。

[关键词] 胎儿颅内出血; 诊断; 病因; 结局; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.025

中图法分类号: R714.5

文章编号: 1009-5519(2023)12-2102-05

文献标识码: A

Research progress in prenatal diagnosis and etiology of fetal intracranial hemorrhage*

GUAN Xiuying, CHEN Chunxiang, RAO Zechang, HUANG Jianzhong, ZHANG Hongbin, JIA Peng[△]

(Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi 344000, China)

[Abstract] With the application of ultrasound and magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis, the clinically detected cases of fetal intracranial hemorrhage(FICH) are increasing year by year, and FICH is usually associated with adverse fetal outcomes and prognosis. This not only brings losses to pregnant women and their families, but also inevitably brings more medical disputes to clinicians and hospitals. However, so far, there is a lack of unified diagnostic criteria at home and abroad, and the etiology is still unclear. Therefore, understanding the underlying etiology of FICH is essential for formulating unified diagnostic criteria, prenatal consultation and management of FICH, as well as early intervention and prognosis improvement of FICH.

[Key words] Fetal intracranial hemorrhage; Diagnosis; Etiology; Outcome; Review

随着人们生活水平的提高, 社会各界对于优生优育的关注度越来越高。颅内出血是临床上常见的危重症疾病, 具有较高的死亡率和致残率。长久以来, 国内外学者大多致力于新生儿和早产儿颅内出血的相关研究^[1-4], 而对于发生在胎儿期的颅内病变研究则较少, 这可能与其发病率低、病因复杂, 且缺少专业的诊断人员和诊断技术等因素有关。近年来, 随着产前诊断技术的不断发展^[5-7], 临床上被诊断为胎儿颅内出血(FICH)的病例越来越多。且大量研究表明 FICH 通常与胎儿宫内死亡、早产, 以及产后新生儿的神经发育障碍等不良结局和预后密切相关^[8-11], 这必然给家庭社会经济生活带来巨大的挑战, 同时还可能引起不必要的医患纠纷。因此, 该文着重对 FICH 的诊断、病因学等内容进行了综述, 同时对其结局、预后等内容进行了概述, 以期对 FICH 的诊断标准的制定、早期干预和预后改善, 以及临床工作者提供一些

参考。

1 FICH

FICH 是指妊娠 14 周至分娩期间胎儿颅内各部位出血, 如脑室内、脑室周围、室管膜下、脑实质、硬膜下和小脑出血等, 其中以脑室内出血和脑室周围区域出血的发生率最高^[12]。现在根据 FICH 的出血起源, FICH 可被分为脑室周围生发基质出血(GMH)和非 GMH 两大类, 其中以生发基质脑室内出血(GM-IVH)最为常见^[5,8]。目前, 医学界以 FICH 的分级标准为依据将 GM-IVH 分为 I~IV 4 个等级^[13]。其中, I 级为局限于室管膜下基质的出血, II 级为出血主要位于侧脑室, 且无脑室肿大或侧脑室肿大直径小于 15 mm, I~II 级也被称为低级别的颅内出血; 相应地 III 级和 IV 级被归类为高级别的颅内出血, 其中 III 级的出血主要位于侧脑室, 但伴侧脑室肿大直径大于 15 mm, 而 IV 级是包括 I~III 级在内的出血特征同时

* 基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ218113); 南昌大学抚州医学院科技项目(fykj202212)。

[△] 通信作者, E-mail: 825143529@qq.com。

伴随脑室周围实质大量出血^[8,14]。近年来由于产前诊断技术的高速发展,产前诊断和产后解剖学分析发现的 FICH 临床病例越来越多,但相比于早产儿和新生儿中发生的 ICH,检测到发生于宫内的 FICH 仍较为罕见,且到目前为止其真实发病率尚不清楚。这可能与早期产前诊断技术欠发达,以及疾病本身的复杂性相关。

2 FICH 的产前诊断

曾有研究对 1982—2018 年产前神经影像学技术应用进行回顾分析时发现,自 1982 年 KIM 和 ELY-ADERANI 首次应用产前超声设备检测并发现第 1 例胎儿宫内脑出血的病例以来,产前超声被认为是诊断胎儿脑出血的首选方法;到 1996—2008 年,不同类型超声技术或是超声联合磁共振成像(MRI)的使用开始被应用于产前 FICH 的诊断,而从 2008 年以后,几乎所有的报道除了超声外还包括胎儿 MRI 检测^[9,15]。可见产前诊断技术的发展在 FICH 的临床诊断中起着重要作用,而多项产前诊断技术的联合使用可能对提高 FICH 的检出率起到积极的作用。

目前,产前超声仍然是临床诊断 FICH 的重要手段,MRI 被认为是超声诊断后颅内出血的重要辅助工具,有助于确定出血的位置、等级和产后发育的评估^[8,16-17],且有研究认为,MRI 检测在识别微小的脑出血病变方面比超声更为敏感^[5]。然而,随着人们对 FICH 认识的加深,发现 MRI 在产前 FICH 诊断中的应用价值与产前超声筛查使用的超声类型和胎儿胎龄的变化有关。例如,VAN DER 等^[18]通过一项前瞻性多中心队列研究比较了轴向超声、多平面神经超声和 MRI 上得到的脑室周围回声或信号强度的变化,结果发现与轴向超声和 MRI 相比,多平面神经超声能检测到更多的胎儿脑室周围回声变化、脑室出血及基底神经节和丘脑回声改变;且在神经超声检查无回声或轻微回声改变的病例中,胎儿 MRI 检测也没有表现出率额外的价值。这与 DI MASCIO 等^[19]的研究结果相近,DI MASCIO 等认为 MRI 检出额外异常的比例受产前检测使用的超声类型限制,例如经多平面神经超声后 MRI 检出额外异常的比例(5.0%)低于常规超声筛查后的检出率(16.8%)。可见采用更先进的产前超声技术后,胎儿 MRI 的检测结果和产前超声的检测结果变得更为接近。此外,ANDERSON 等^[20]指出胎儿脑出血在妊娠 18~20 周即可被确诊。但 GEDIK 等^[21]回顾性分析了 2016 年 4 月至 2020 年 8 月被诊断为脑出血 11 例胎儿的临床资料、产前超声和 MRI 检查结果时发现,在大多数胎儿脑出血病例中超声信号通常是在妊娠 28~33 周被发现的,且产前超声检测到的胎儿脑出血诊断、出血区域

和分级情况均在随后的 MRI 检查中被证实,但胎儿 MRI 并没有提供更多的额外信息。可见扩大样本量进行标准化胎龄和脑损伤后的超声和 MRI 检测结果的比较分析,对于进一步评价各种超声技术和 MRI 技术在产前诊断 FICH 的作用是后续研究所必需的。

综上,产前超声和 MRI 检查是目前临床上 FICH 的主要诊断手段,但是由于临床 FICH 出血情况复杂、诊断难度大,加之诊断方法和确诊胎龄的不统一,故被监测诊断出的病例样本少,导致现存研究主要以回顾性分析为主,且各项研究中回顾性设计样本纳入标准也不尽相同,这均在一定程度上限制了对 FICH 的研究。因此,通过进一步发展产前诊断技术,扩大研究样本量,联合多中心、多种族的脑成像资料综合分析,以制定、执行统一的诊断标准,对于明确 FICH 的真实发病率、病因学和临床管理均具有重要意义,这也是长久以来关于宫内脑出血研究的重点之一。

3 FICH 的潜在病因

根据现有的研究结果可知,FICH 的发生不仅受各种母体因素的影响^[10,22-26],如不良生活习惯、滥用药物、维生素 K 缺乏、癫痫发作和创伤等,还与胎儿自身情况密切相关^[27-30],如双胎输血、遗传性凝血障碍或胎儿同种免疫血小板减少症等。然而需要注意的是,胎儿和母体自身因素仅能解释部分病因,大部分 FICH 的发生具体诱因仍不清楚。现在,有学者提出遗传基础可能在 FICH 发生发展过程中发挥了一定的作用^[27,31-34]。

遗传性凝血因子 VII 缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,是由位于 13q34 上的 F7 基因突变引起的。现已有研究证实,遗传性凝血因子 VII 缺乏症可能与 FICH 的发生相关。例如,LANDAU 等^[31]曾在一个近亲婚配的家庭中连续 2 个胎儿期发生颅内出血最终死亡的女婴中检测到 F7 基因第 7 号外显子 gG9639A(Gly180Arg)的纯合突变,提示 F7 基因 Gly180Arg 纯合突变可能导致 F7 基因功能的严重缺失和 FICH 发生。

血管性血友病是由 VWF 基因突变引起的一种罕见的遗传性出血性疾病,其主要特征为血小板黏附缺陷和凝血缺陷。根据 VWF 因子缺陷的类型,血管性血友病分为 I~III 型。其中,I 型和部分 II 型血管性血友病通常以常染色体显性的方式遗传,而 III 型和部分 II 型则以常染色体隐性的方式遗传。但到目前为止,仅 MULLAART 等^[35]学者报道了 1 例在 II 型血管性血友病家族史的胎儿中检测到胎儿期脑室周围出血的案例。

而关于 COL4A1 基因突变导致胎儿脑损伤的研究已有很多。众所周知,COL4A1 基因编码的 IV 胶

原蛋白的 α 链是基底膜中重要的组成部分, COL4A1 基因突变与常染色体显性遗传的脑小血管病 (OMIM: 175780) 相关。COLIN 等^[36] 曾报道了 2 例分别携带 COL4A1 基因常见的突变 (c. 2317G4A (p. Gly773Arg) 和 c. 3005G4A (p. Gly1002Asp) 的颅内出血胎儿, 并且超声检查中 2 例胎儿均发现有白内障, 故推测 COL4A1 基因突变可能与产前 FICH 伴白内障发生相关。此外, NOH 等^[37] 也曾报道 1 例携带 COL4A1 基因致病性的新发突变 c. 2645G > T (p. Gly882Val) 的新生儿病例, 患者胎儿期表现为胎儿脑室内出血和孔脑畸形, 该结果提示若具有宫内颅内出血的胎儿进行产前 COL4A1 突变检测具有一定的价值。相比于 COL4A1 基因突变, COL4A2 基因突变在 FICH 中更为罕见。2021 年 HAUSMAN-KEDEM 等^[38] 首次对 COL4A2 基因突变与胎儿表型的关联性进行了描述, 其在对 1 个共涉及 8 名成员的家系成员进行研究时发现, 该家系中 2 个胎儿和他们的父亲, 以及家系中其他受累个体中均检测到 COL4A2 基因的 c. 4151_4168del (p. Thr1384_Gly1389del) 突变, 但该突变在发病个体中表现出不同程度的外显率和广泛的表型谱, 包括引起偏瘫性脑瘫、多小脑回、脑白质病和腔隙性卒中的心室周围静脉出血性梗死。与 HAUSMAN-KEDEM 等^[38] 研究结果相似, 最近 COSTE 等^[39] 学者的研究再次强调了胎儿脑出血的遗传异质性, 且在胎儿脑出血病因学调查中筛查 COL4A1/COL4A2 基因变异具有重要意义。

GATA1 基因位于 Xp11.23 处, 编码锌指 DNA-结合转录因子, 该转录因子在造血细胞谱系的正常发育中起着关键作用。该基因突变与 X-连锁隐性遗传的血小板减少症相关。HANANE 等^[34] 曾在对 1 个多次出现胎儿期脑出血的大家系研究中发现 3 名产前表现为胎动减少、脑积水、肥厚型心肌病、严重贫血和死胎等特征的男性脑出血胎儿, 均检测到 GATA1 基因 c. 613G > A (pVal205Met) 的致病性变异, 经验证发现该突变遗传自他们表型正常的母亲, 该结果提示 GATA1 基因突变可能与胎儿脑出血的发病相关, 但是是否为独立的风险因子目前尚不清楚, 有待进一步的研究证实。

此外, 近年来炎症因子也被认为是脑出血的潜在风险因子, 参与脑出血后脑组织损伤的重要机制。例如, LEASURE 等^[40] 在探讨白细胞介素-6 (IL-6) 水平与脑出血后的严重程度和功能转归的相关性时, 就发现 IL-6 水平与血肿周围水肿体积相关, 且 IL-6 水平越高预后效果更差。但是具体哪些炎症因子与 FICH 发生相关联, 以及其作用机制的研究, 到目前为止还鲜见报道。同时, 随着社会发展人民生活水平的

提高, 口腔健康问题已成为新时代人们迫切关注的问题。众所周知的是, 妊娠期口腔健康与优生优育和脑血管疾病相关, 而探究口腔疾病相关基因与 FICH 发生的关联研究到目前为止还没有, 这可能成为 FICH 病因学研究的又一突破口。

综上, FICH 的病因复杂除受一些母体因素和胎儿自身因素的影响外, 遗传基础的改变可能也有一定的贡献。但到目前为止, 关于其遗传学病因的研究还不够完善, 且主要停留在表型与基因的关联研究上, 而其致病机制的研究却很少。这可能与临床发病率低、样本量少, 以前设备仪器不够灵敏及缺少相关专业工作者等因素有关。

4 FICH 的结局和预后

虽然 FICH 为一种罕见的胎儿颅内病变, 但是其通常与死胎、智力低下、癫痫、脑瘫等不良结局相关。根据现有研究认为颅内出血的级别越高, 胎儿或活产婴儿结局和预后越差^[5,12,41]。例如, VERGANI 等^[42] 对超声诊断为 FICH 的患者进行了回顾性分析, 发现 FICH 的发生与较高的胎儿和新生儿死亡率 (68.3%, 28/41) 相关, 且这种不良结局随颅内出血病变等级的升高而升高。此外, DUNBAR 等^[9] 通过对涉及 80 项研究中 GMH-IVH 样本的胎儿死亡率及相关妊娠和胎儿状况进行系统回顾分析, 结果发现相比于 I/II 级的 GMH-IVH 患者, IV 级患者的致死率明显更高; I/II 级 GMH-IVH 患者 0 例出现脑积水, 而 III 级 (100%) 和 IV 级 (96%) 的 GMH-IVH 患者均出现一定比例的脑积水; 同时 logistic 回归分析显示, 与 I/II 级相比, III 级 ($P=0.04$) 和 IV 级 ($P<0.001$) 的 GMH-IVH 患者运动障碍的概率均增加, 且与分娩时的胎龄有关; 但无论出生胎龄如何, I/II 级 GMH-IVH 患儿均未出现发育迟缓, 而 III 级和 IV 级均有一定比例的 GMH-IVH 患儿出现发育迟缓, 且与无产前实质损伤史的儿童相比, 有 IV 级 GMH-IVH 患儿发育迟缓的概率更高 ($P<0.001$)。

现已证实, FICH 颅内出血的严重程度与患者预后和结局密切相关^[5,12,41]。但是不容忽视的是, 该结论可能受样本量、胎龄、所纳入人群类型、颅内出血严重程度的评价标准, 以及应用影像学技术的先进程度等因素的影响。因此, 在将来的研究中通过多中心的联合合作扩大样本量, 并制定相应诊断、分型标准显得至关重要。

5 结语与展望

近年来, 随着产前成像技术的不断发展, 被诊断为产前颅内出血的胎儿病例逐年增加, 这也使得 FICH 再度引起国内外学者的关注。然而到目前为止, 这些研究还主要集中于 FICH 的产前诊断, 而其

真实发病率、病因学及发病机制的研究则相对罕见。究其原因,一方面可能是由于缺乏统一的诊断和分型标准,各研究中心间诊断数据资料的非公开性,且现有研究主要为基于前人的回顾性分析和少量样本的临床案例分析,从而限制了其病因学的研究,也难以统计 FICH 的真实发病率。另一方面,可能是由于该病发生机制复杂、患病人群特殊、监测专业人才的缺乏等,这也是导致 FICH 临床诊断难、病因不明及致病机制不清楚的主要原因。这无疑会给临床产前咨询和后续产后治疗策略的选择带来挑战。但作者相信将来随着诊断技术的发展,多中心多学科胎儿脑成像和临床数据资料的共享,统一诊断标准的制定,明确 FICH 的病因,改善其结局和预后将成为可能。此外,加强力度和规范对产前影像学诊断相关专业人员的培训,以及加速产前诊断技术的发展,也是在一定程度上提高 FICH 临床检出率的有效措施。

参考文献

- [1] BALLABH P, DE VRIES L S. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(4): 199-214.
- [2] LEIJSER L M, DE VRIES L S. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 162: 173-199.
- [3] COVIELLO C, REMASCHI G, BECCIANI S, et al. Neonatal cerebellar hemorrhage and facial nerve palsy: An unusual association [J]. *AJP Rep*, 2020, 10(3): e262-265.
- [4] ROUSSLANG L K, ROOKS E A, MELDRUM J T, et al. Neonatal infratentorial subdural hematoma contributing to obstructive hydrocephalus in the setting of therapeutic cooling: A case report[J]. *World J Radiol*, 2021, 13(9): 307-313.
- [5] EPSTEIN K N, KLINE-FATH B M, ZHANG B, et al. Prenatal evaluation of intracranial hemorrhage on Fetal MRI: A retrospective review [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(12): 2222-2228.
- [6] SANTIROCCO M, RODÓ C, ILLESCAS T, et al. Accuracy of prenatal ultrasound in the diagnosis of corpus callosum anomalies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(3): 439-444.
- [7] CATER S W, BOYD B K, GHATE S V. Abnormalities of the fetal central nervous system: Prenatal US diagnosis with postnatal correlation[J]. *Radiographics*, 2020, 40(5): 1458-1472.
- [8] ADIEGO B, MARTÍNEZ-TEN P, BERMEJO C, et al. Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(1): 21-30.
- [9] DUNBAR M J, WOODWARD K, LEIJSER L M, et al. Antenatal diagnosis of fetal intraventricular hemorrhage: Systematic review and meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(2): 144-155.
- [10] LEE S, KIM H M, KANG J, et al. Fetal intracranial hemorrhage and maternal vitamin K deficiency induced by total parenteral nutrition: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(1): e28434.
- [11] TAN A P, SVRCKOVA P, COWAN F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 690-717.
- [12] QI W, LUO J Y, LI Z L, et al. Clinical analysis of eight cases of fetal intracranial hemorrhage in pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(16): 2609-2615.
- [13] GHI T, SIMONAZZI G, PEROLO A, et al. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: Case series and review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22(2): 121-130.
- [14] BRIANA D D, MALAMITSI-PUCHNER A. Low-grade intraventricular hemorrhage of preterm infants: Neurodevelopmental and motor outcome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(4): 646-652.
- [15] KIM M S, ELYADERANI M K. Sonographic diagnosis of cerebroventricular hemorrhage in utero[J]. *Radiology*, 1982, 142(2): 479-480.
- [16] WANG T, WANG J, CAI S, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of foetal intracranial haemorrhage and the correlation with ultrasound findings and postnatal outcomes[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 305(4): 877-884.

- [17] PUTBRESE B, KENNEDY A. Findings and differential diagnosis of fetal intracranial haemorrhage and fetal ischaemic brain injury: What is the role of fetal MRI? [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90 (1070):20160253.
- [18] VAN DER KNOOP B J, ZONNENBERG I A, VERBEKE J, et al. Additional value of advanced neurosonography and magnetic resonance imaging in fetuses at risk for brain damage[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 56 (3):348-358.
- [19] DI MASCIO D, SILEO F G, KHALIL A, et al. Role of magnetic resonance imaging in fetuses with mild or moderate ventriculomegaly in the era of fetal neurosonography: Systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(2):164-171.
- [20] ANDERSON M W, MCGAHAN J P. Sonographic detection of an in utero intracranial hemorrhage in the second trimester[J]. *J Ultrasound Med*, 1994, 13(4):315-318.
- [21] GEDIK ÖZKÖSE Z, OGLAK S C, BESTEL A, et al. Fetal intracranial hemorrhage: Prenatal sonographic diagnosis criteria and postnatal outcomes[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2022, 23(4):268-274.
- [22] STRIGINI F A, CIONI G, CANAPICCHI R, et al. Fetal intracranial hemorrhage: Is minor maternal trauma a possible pathogenetic factor? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18(4):335-342.
- [23] MATTURRI L, MECCHIA D, LAVEZZI A M. Severe intra- and periventricular hemorrhage: Role of arteriolosclerosis related to maternal smoke[J]. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27 (11):1979-1983.
- [24] MEHMET SERDAR K, LAURE C, SURE YYA BURCU G, et al. Fetal intracranial hemorrhage related to maternal autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. *Child's Nervous System*, 2014, 30(12):2147-2150.
- [25] CAPASSO L, COPPOLA C, VENDEMMIA M, et al. Severe fetal intracranial hemorrhage: Congenital cytomegalovirus infection may play a role? A case report and review of literature [J]. *IDCases*, 2021, 25:e01188.
- [26] ABU-RMAILEH M, RAMSEYER A M, BURDINE L, et al. Fetal intracranial hemorrhage associated with maternal coagulopathy and vitamin K deficiency after biliary drain placement: A case report and literature review[J]. *Case Rep Womens Health*, 2021, 31:e00329.
- [27] ELLESTAD S C, ZIMMERMAN S A, THORNBURG C, et al. Severe factor V deficiency presenting with intracranial haemorrhage during gestation[J]. *Haemophilia*, 2007, 13(4):432-434.
- [28] BOUW M C, NIJ BIJVANK S W A, BOUWHUIS J W, et al. Fetal intraventricular hemorrhage due to antiphospholipid syndrome: A case report[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 8:622597.
- [29] KIRKHAM F J, ZAFEIRIOU D, HOWE D, et al. Fetal stroke and cerebrovascular disease: Advances in understanding from lenticulostriate and venous imaging, alloimmune thrombocytopenia and monochorionic twins[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(6):989-1005.
- [30] FU J, YAO R, YONG W. A case report of prenatal diagnosis of fetal alloimmune thrombocytopenia: A CARE-compliant article [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(24):e26092.
- [31] LANDAU D, ROSENBERG N, ZIVELIN A, et al. Familial factor VIII deficiency with foetal and neonatal fatal cerebral haemorrhage associated with homozygosity to Gly180Arg mutation[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(3):774-778.
- [32] CHIASAKUL T, DE JESUS E, TONG J, et al. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19):e012877.
- [33] MAURICE P, GUILBAUD L, GAREL J, et al. Prevalence of COL4A1 and COL4A2 mutations in severe fetal multifocal hemorrhagic and/or ischemic cerebral lesions[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 57(5):783-789.
- [34] HANANE B, CHLOÉ Q, PHILIPPE L, et al. Fetal cerebral hemorrhage due to X-linked GATA1 gene mutation [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2018, 38(10):772-778. (下转第 2113 页)

matol, 2007, 17(6):546-547.

- [52] HEMMATI I, KUR J. Adalimumab-associated antiphospholipid syndrome: A case report and review of the literature[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(7):1095-1098.
- [53] DAVIES R, GALLOWAY J B, WATSON K D, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(10):1831-1834.
- [54] MAKOL A, GROVER M, GUGGENHEIM C, et al. Etanercept and venous thromboembolism: A case series[J]. J Med Case Rep, 2010, 4:12.
- [55] BELKHIR R, LE BUREL S, DUNOGEANT L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(10):1747-1750.
- [56] DANNING C L, ILLEI G G, BOUMPAS D T. Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases[J]. Curr Opin Rheumatol, 1998,

10(1):58-65.

- [57] GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ L A. Biological therapy-induced systemic vasculitis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2016, 18(7):39.
- [58] WILLIAMS V L, COHEN P R. TNF alpha antagonist induced lupus-like syndrome: Report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists[J]. Int J Dermatol, 2011, 50(5):619-625.
- [59] MUDDULURU B M, SHAH S, SHAMAH S, et al. TNF-alpha antagonist induced lupus on three different agents [J]. Postgrad Med, 2017, 129(2):304-306.
- [60] SANTOS C S, ÁLVAREZ CASTRO C Á, MORALES C M, et al. Anti-TNF- α -induced lupus syndrome: Two case reports and review of current literature[J]. Z Rheumatol, 2021, 80(5):481-486.
- [61] GUILLEVIN L, MOUTHON L. Tumor necrosis factor-alpha blockade and the risk of vasculitis[J]. J Rheumatol, 2004, 31(10):1885-1887.

(收稿日期:2022-08-22 修回日期:2023-01-28)

(上接第 2106 页)

- [35] MULLAART R A, VAN DONGEN P, GABR EËLS F J, et al. Fetal periventricular hemorrhage in von Willebrand's disease: Short review and first case presentation[J]. Am J Perinatol, 1991, 8(3):190-192.
- [36] COLIN E, SENTILHES L, SARFATI A, et al. Fetal intracerebral hemorrhage and cataract: Think COL4A1[J]. J Perinatol, 2014, 34(1):75-77.
- [37] NOH J W, JUNG E, JUNG A Y, et al. A novel COL4A1 mutation in a neonate with intrauterine intraventricular hemorrhage and porencephaly[J]. Pediatrics, 2020, 27:16-20.
- [38] HAUSMAN-KEDEM M, BEN-SIRA L, KIDRON D, et al. Deletion in COL4A2 is associated with a three-generation variable phenotype: From fetal to adult manifestations[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(11):1654-1662.
- [39] COSTE T, VINCENT-DELMORME C, STICH-

ELBOUT M, et al. COL4A1/COL4A2 and inherited platelet disorder gene variants in fetuses showing intracranial hemorrhage[J]. Prenat Diagn, 2022, 42(5):601-610.

- [40] LEASURE A C, KUOHN L R, VANENT K N, et al. Association of Serum IL-6(Interleukin 6) with functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2021, 52(5):1733-1740.
- [41] SILEO F G, ZOLLNER J, D'ANTONIO F, et al. Perinatal and long-term outcomes of fetal intracranial hemorrhage: Systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 59(5):585-595.
- [42] VERGANI P, STROBELT N, LOCATELLI A, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175(3 Pt 1):536-543.

(收稿日期:2022-10-24 修回日期:2023-02-22)