

·技术研究·

四维超声 STIC 技术检查早孕末期胎儿心脏的可行性探讨

郑菊, 谢红宁*, 林美芳, 雷婷, 汪南, 李岚
(中山大学附属第一医院超声科 广东 广州 510080)

摘要:【目的】通过分析心脏各标准切面显示率的一致性及其心脏、大血管径线测量的可靠性来评估四维超声时间空间关联成像(STIC)技术进行早孕末期胎儿心脏检查的可行性。【方法】病例来自我院 2012 年 2 月-2013 年 6 月进行早孕末期(11-13₆周)颈后皮层超声测量并经随访心脏结构正常的胎儿 115 例。获取胎儿心脏四维 STIC 容积后由两名研究者离线分析。比较胎儿心脏各标准切面的显示率;检验心脏各标准切面显示率的组间及组内一致性及心脏、大血管径线测量的组间及组内可靠性。【结果】心脏检查完成率均达 85%以上。灰阶及彩色多普勒(CDFI)条件下四腔心、左右室流出道切面的显示率达 97%和 85%以上;而三血管切面的显示率在灰阶条件为 50%,联合 CDFI 技术后提高到 85%。各标准切面显示率组间一致性 K 值分别为 0.82~0.96;组内一致性 K 值分别为 0.86~0.99。心脏横径、面积、周长;左、右心室内径;主、肺动脉内径组间测量的同类相关系数(ICC)为 0.86~0.99,组内 ICC 为 0.9~0.99。室间隔厚径、主动脉弓峡部内径、动脉导管弓内径组间测量的 ICC 为 0.45~0.55,组内 ICC 为 0.52~0.79。【结论】四维超声 STIC 技术可以显示早孕末期大部分胎儿心脏的标准筛查切面;STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏各标准切面及测量心脏、大血管径线均有良好组间及组内的一致性和可靠性。

关键词: 四维超声;时间空间关联成像;早孕末期;胎儿心脏;一致性;可靠性

中图分类号: R445.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2015)03-0442-07

Feasibility of Fetal Heart Scanning in First-trimester Using Four-dimensional Spatiotemporal Image Correlation

ZHENG Ju, XIE Hong-ning*, LING Mei-fang, LEI Ting, WANG Nan, LI Lan

(Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital, Sun Yet-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: XIE Hong-ning, E-mail: hongning_x@126.com

Abstract:【Objective】 To assess the intra- and inter-observer repeatability of the evaluation of fetal cardiac structures and measurement from the volumes obtained by four-dimensional spatiotemporal image correlation (STIC) technology in first-trimester of pregnancy.【Methods】 STIC volumes were obtained from 115 singleton pregnancies with normal fetal heart from February 2012 to June 2013 at gestational age of 11 to 13₆ weeks. Four standard cardiac views as well as ten measurements of the fetal heart were evaluated by two different reviewers respectively. The reliability of qualitative variables was evaluated using Cohen's kappa while that of quantitative parameters was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC).【Results】 Satisfactory scanning were considered in more than 85% of cases. The differences between gray-scale and color Doppler imaging were statistically significant in identifying three vessel view. Good or excellent intra- and inter-observer agreement ($K > 0.82$) was obtained for all four standard cardiac views. Regarding the quantitative cardiac measurements, ICC values were above 0.86 for 7/10 parameters.【Conclusion】 Cardiac examination from STIC volumes showed a high repeatability between and within observers in first-trimester. STIC technology for assessing first-trimester heart are feasible and repeatable.

Key words: four-dimensional ultrasound; spatiotemporal image correlation; first trimester; fetal heart; agreement; reliability

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(3):442-448]

收稿日期:2015-01-26

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81071166);广东省科委科技计划项目(2010B060900044)

作者简介:郑菊,硕士,主治医师,研究方向:产前超声诊断,E-mail:zhengju@163.com; *通信作者:谢红宁,E-mail: hongning_x@126.com

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的先天畸形,在新生儿中的发生率约为8%^[1-2]。超声筛查是产前诊断 CHD 的主要手段,常规在妊娠 18-24 周进行^[3]。随着早孕末期(11-13₆周)胎儿颈后皮层(nuchal translucency, NT)筛查的普遍开展及超声技术的发展,早孕期胎儿心脏筛查成为可能^[4]。但早孕期胎儿心脏较小、胎动频繁,二维超声筛查需要经验丰富的医生操作;同时检查时间较长,安全性使人顾虑。四维超声时间空间关联成像(spatiotemporal image correlation, STIC)技术能够快速获取胎儿心脏容积并离线显示任意标准切面,减少超声暴露时间。已有研究将 STIC 技术应用于早孕期胎儿心脏检查^[5-8],但仍缺乏大样本的可行性报告,而国内尚未见相关报道。本研究运用 STIC 技术采集并离线分析早孕末期胎儿心脏容积数据,检验心脏各标准切面显示率的一致性、心脏、大血管径线测量的可靠性,从定性及定量分析两方面评估 STIC 技术在早孕期胎儿心脏检查的可行性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选取我院 2012 年 2 月-2013 年 6 月进行早孕期 NT 测量的 170 例胎儿采集心脏容积。入组标准:①单胎妊娠;②胎儿头臀径长 45 mm-84 mm;③NT 测量完成后 10 分钟内成功获取容积数据;④出生后经随访确定心脏结构正常。最后入组 115 例,剔除 55 例(21 例不能在 10 分钟内获得容积,10 例失访,24 例在中孕期或出生后证实 CHD)。胎儿孕周根据头臀径测量值判断^[9]。所有病例签署研究知情同意书。

1.2 仪器设备

Voluson 730 Expert 四维彩色多普勒超声仪(GE, Kretztechnik, Austria)。容积探头频率:经腹 4-8 MHz;经阴道 5-9 MHz。超声仪内置 STIC 技术软件。容积离线分析采用 4D View 软件(versions 10.0)。

1.3 研究方法

1.3.1 采集 STIC 容积 常规测量胎儿 NT 后固定由一名有 5 年以上中孕胎儿心脏超声筛查经验及熟悉 STIC 技术的医生采集胎儿心脏 STIC 容积。放大图像使胎儿胸腔占据 2/3 屏幕,选取胸骨旁

或心尖四腔心作为初始切面,扫描时间 7.5 s、角度 15°。分别在灰阶及彩色多普勒(color Doppler flow image, CDFI)条件下采集,时间限制在 10 分钟内。CDFI 参数的设置遵循 ALARA(as low as reasonable acceptable)原则(频率:低;血流分辨率:低;伪影抑制:关闭;平滑处理:4/4;线滤波:2;整体效果:14;线密度:7;平衡>200)。

1.3.2 图像分析及心脏、大血管径线的测量 每个胎儿各选取 1 个质量最好(即在图 1 B 平面上运动伪影最小的容积)的灰阶及 CDFI 容积,删除孕妇信息后分别交由另外两名有 5 年中孕期胎儿心脏超声筛查经验及熟悉 STIC 技术的医生(A 和 B)离线分析。选取多平面显像模式,以 A 平面为观察切面,将容积图像慢速回放或暂停于心动周期任一时刻(见图 1),分别显示灰阶及 CDFI 条件下四腔心、左右室流出道、三血管等心脏标准筛查切面(见图 2,3)。显示情况的评价:①显示成功:可以辨认并作出诊断;②显示失败:不能辨认或可辨认但不足以作出诊断。若心脏标准切面之一在灰阶及 CDFI 条件下均不显示,则心脏检查未完成。4 周后两名医生再重复上述分析并记录结果。在图像分析的同时,选取灰阶条件的容积容积离线测量心脏及大血管径线(见图 4)。将图像定帧于心脏舒张末期,在四腔心切面测量①心脏横径:房室瓣水平下、心脏最宽处心脏外缘到外缘距离;②心脏面积及③周长:以心尖和房间隔外缘为椭圆长轴的两端,用椭圆自动测量沿心脏外缘描记心脏面积及周长;④左心室、⑤右心室内径:分别在二、三尖瓣水平,测量左、右心室壁内缘到室间隔内缘的距离;⑥室间隔厚度:室间隔最宽处左侧到右侧内缘的厚度。再将图像定帧于收缩末期,分别测量⑦主动脉内径:左室流出道切面主动脉瓣环处测量内缘到内缘的距离;⑧肺动脉内径:右室流出道切面肺动脉瓣环处测量内缘到内缘的距离;在三血管切面升主动脉和动脉导管汇合入降主动脉处,测量⑨主动脉弓峡部内径:主动脉弓峡部内缘到内缘距离;⑩动脉导管弓内径:动脉导管弓内缘到内缘距离。测量游标精确至 0.1 mm。

1.3.3 病例随访 所有胎儿均在中孕期行胎儿系统超声筛查,出生后均由儿科专科医生详细体检,如有心脏杂音等行超声心动图确诊。

1.4 统计分析

应用卡方检验或 Fisher's 精确概率法检验心

脏标准切面显示率差异($\alpha = 0.05, P < 0.05$)。

采用 Cohen's kappa 系数 K 评估心脏标准切面显示率的组间及组内一致性。K 值 < 0.60 时,一致性低或中等;K 值在 $0.61 \sim 0.80$ 时,一致性良好;K 值在 $0.81 \sim 1.00$ 时,一致性好^[10]。心脏及大血管径线测量的可靠性用同类相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)双侧随机模型评估^[11]。组间 ICC 比较两研究者间的测量差异;组内 ICC 比较每名研究者两次测量间的差异。ICC < 0.40 时,可靠性较差;ICC $0.41 \sim 0.60$ 时,可靠性适中;ICC $0.61 \sim 0.80$ 时,可靠性良好;ICC $0.81 \sim 1.00$ 时,可靠性很好。统计分析使用 SPSS 17.0 软件。

2 结果

2.1 一般情况

入组 115 例胎儿,孕妇年龄中位数为 26.5 岁(21-38 岁)。胎儿平均孕周 12.4 周(11-11.6 周 8 例;12-12.6 周 69 例;13-13.6 周 38 例)。共采集心脏容积 561 个,平均每例采集 4.9 个容积(2-7 个)。

2.2 STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏标准切面的情况

两研究者分析早孕末期胎儿心脏容积,各标准切面的显示率如表 1 所示。CDFI 条件下左、右室流出道及三血管切面的显示率均高于灰阶条件,但仅三血管切面显示率的差异有统计学意义。研究者 A 心脏检查的完成率为 86.9% (100/115),研究者 B 为 85.2% (98/115)。

表 1 不同研究者运用 STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏标准切面的情况

Table 1 Visualization success rate of the different cardiac views among the 115 cases with normal heart on STIC analysis by different observers

	Observer A			Observer B		
	Grayscale (%)	CDFI (%)	P	Grayscale (%)	CDFI (%)	P
4CV	100	97.4	0.25	100	97.4	0.25
LVOT	87.8	93	0.056	84.3	91.3	0.01
RVOT	87.8	92.2	0.078	85.2	90.4	0.22
3VV	53.9	87	0.005	49.6	86.1	0.034

4CV: four chamber view; LVOT: left ventricle outflow view; RVOT: right ventricle outflow view; 3VV: three vessel view; CDFI: color Doppler flow image

2.3 STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏标准切面的组间、组内一致性

两研究者运用 STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏标准切面的组间及组内一致性如表 2 所示。在灰阶及 CDFI 条件下两研究者组间及组内显示心脏各标准切面的 K 值均 > 0.8 ,组间及组内的一致性很好。

表 2 STIC 技术显示早孕末期胎儿心脏各标准切面的组间及组内一致性

Table 2 Inter- and intra-observer agreement in the evaluation of different cardiac views using STIC technology

Grayscale	Inter-observer		Intra-observer	
	K	K(Observer A)	K(Observer A)	K(Observer B)
4CV ¹⁾	-	-	-	-
LVOT	0.86	0.88	0.88	0.93
RVOT	0.82	0.84	0.84	0.86
3VV	0.92	0.93	0.93	0.91
CDFI				
4CV	1.00	0.99	0.99	0.99
LVOT	0.94	0.86	0.86	0.94
RVOT	0.90	0.88	0.88	0.95
3VV	0.89	0.89	0.89	0.89

1)Owing to 100% satisfactory responses, kappa index could not be calculated for intra- or inter-observer agreement.

2.4 STIC 技术测量早孕末期胎儿心脏及大血管径线的组间、组内可靠性

两研究者运用 STIC 技术在灰阶条件下测量早孕末期胎儿心脏及大血管径线,其组间及组内可靠性如表 3 所示。心脏横径、心脏面积、心脏周长、左心室内径、右心室内径、主动脉内径及肺动脉内径的组内及组间测量重复性良好。而室间隔厚度、主动脉弓峡部内径及动脉导管弓内径的组内及组间测量的可靠性均较差。

3 讨论

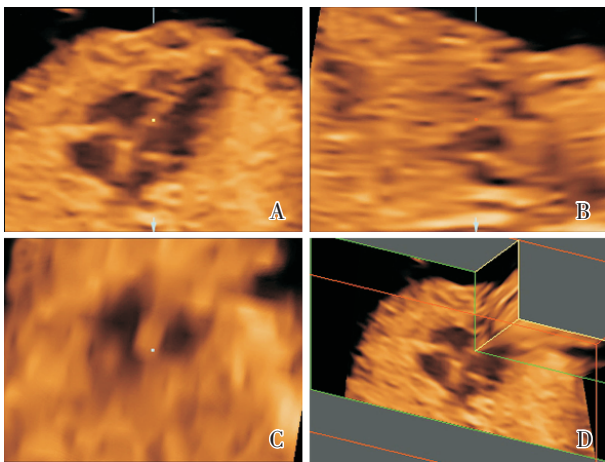
先天性心脏病是导致围产儿死亡及患病的首要原因。妊娠早期发现 CHD,可以充分做好产时的准备,改善胎儿预后;另外早孕期终止妊娠相对安全,最大程度减轻孕妇身体和精神上的痛苦。人类胚胎心脏大血管的发生始于妊娠第 4 周,到妊娠 10 周末心脏结构已发育成熟^[12],不同类型 CHD 也

表3 测量早孕末期胎儿 STIC 容积心脏及大血管径线的组间和组内可靠性

Table 3 Intra- and inter-observer reliability of STIC-based cardiac measurements

Parameter	Inter-observer ICC (95%CI)	Intra-observer ICC (95%CI)	
		Observer A	Observer B
HTD	0.96(0.95~0.97)	0.98(0.98~0.99)	0.95(0.93~0.96)
HA	0.97(0.96~0.98)	0.99(0.98~0.99)	0.97(0.95~0.98)
HC	0.94(0.91~0.96)	0.95(0.94~0.97)	0.94(0.91~0.96)
LVID	0.99(0.99~0.99)	0.99(0.99~1.00)	0.95(0.92~0.96)
RVID	0.95(0.93~0.97)	0.97(0.96~0.98)	0.96(0.94~0.97)
IVST	0.45(0.29~0.59)	0.66(0.44~0.76)	0.52(0.37~0.64)
AO	0.90(0.85~0.93)	0.90(0.85~0.93)	0.91(0.86~0.94)
PA	0.86(0.80~0.90)	0.92(0.89~0.95)	0.91(0.86~0.94)
AAi	0.55(0.35~0.70)	0.79(0.67~0.87)	0.59(0.40~0.73)
DA	0.55(0.31~0.70)	0.57(0.37~0.71)	0.68(0.52~0.80)

HTD, heart transverse diameter; HA, heart area; HC, heart circumference; LVID, left ventricular internal diameter; RVID, right ventricular internal diameter; IVST, interventricular septum thickness; AO, aortic valve annulus diameter; PA, pulmonary valve annulus diameter; AAi, aortic arch isthmus diameter; DA, ductus arteriosus diameter



The A-plane is the acquisition plane, the B-plane is the orthogonal plane vertical to the A-plane and the C-plane is the orthogonal plane horizontal to the A-plane.

图1 12周胎儿心脏 STIC 容积的多平面显像模式

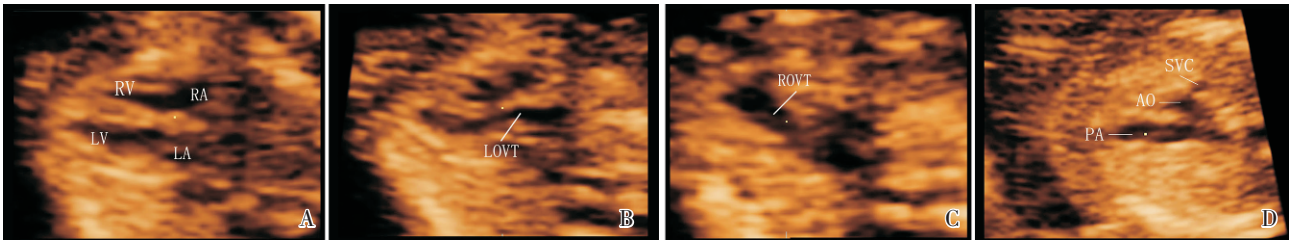
Fig.1 STIC volume of a 12-week fetus displayed in the multiplanar mode

大多表现出特征性结构异常。随着超声技术发展,20年前已有学者开始进行早孕末期胎儿心脏二维超声筛查的研究^[13-14]。尽管专门从事胎儿心脏检查的专家能够在早孕末期就检出 90%CHD^[15-17],但

早孕末期胎儿心脏筛查仍难以在临床普遍开展。主要原因包括这些专家只集中在专门的医疗中心,不能满足众多高危孕妇的需求;同时早孕末期胎儿活动较频繁,难以在短时间内获得心脏筛查的各标准切面,发现异常时往往要延长检查时间或重复检查,增加胎儿的超声暴露。早孕末期胎儿心脏检查仍是产前诊断最具挑战性的难点之一。

四维超声 STIC 技术为解决上述问题提供了新工具,其原理是利用容积探头自动连续扫描胎儿心脏,获得一个由大量连续二维切面组成的数据库,然后根据房室壁收缩峰出现的时间点以及各点之间的时间间隔,自动分析出每个二维切面所处的时相信息,将处于同一时间点的所有二维切面列为一组,按扫描顺序排列,形成该时间点的四维图像。与传统二维超声相比,STIC 技术具有以下优点:①可以一次完成对整个心脏的数据采集后离线分析,逐一显示各个扫描切面,从而缩短检查时间,减少超声暴露;②通过改变参照点的位置和旋转空间轴,可以任意角度显示心脏的立体结构,获得胎儿常规二维超声心动图所需的各标准切面;③容积数据完整地保留胎儿心脏结构、运动信息,可以远程会诊、回顾性分析^[18]。STIC 技术出现以来主要被应用于中孕期胎儿 CHD 筛查及诊断,其可靠性、准确性已得到众多产前诊断专家的认可,已成为诊断 CHD 的重要辅助技术^[18]。尽管早孕末期胎儿心脏较小,但随着超声探头分辨率的提高及中孕期应用经验的积累,研究者也开始将 STIC 技术应用于早孕末期胎儿心脏检查^[5-8],但目前仍未见大样本的对心脏各标准切面显示的一致性及心脏及大血管径线测量可靠性进行检验的报道。

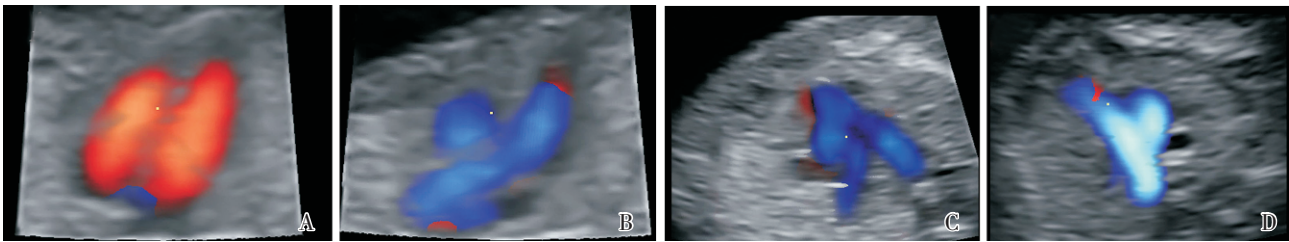
目前国际上推荐的胎儿心脏检查包括了四腔心、左右室流出道、三血管切面四个标准切面^[3]。本研究中两研究者分析 115 例胎儿心脏容积数据,在灰阶条件下四腔心切面、左右室流出道切面显示率分别达 100%及 85%,而三血管切面显示率约为 50%。联合应用 CDFI 技术后,三血管切面的显示率明显提高达 85%。分析其原因是早孕末期心脏较小,三血管切面上动脉导管、主动脉弓及上腔静脉的管径更是细小而难以清楚辨认。CDFI 技术是根据血流方向及速度对其进行编码,即使血管壁无法辨认时也可以显示血管的分布,因此提高了三血管切面的显示率。在 STIC 中联合应用



A: the four-chamber view; B: the left ventricle outflow view; C: the right ventricle outflow view; D: the three vessel view. LA: left atrium; LV: left ventricle; RA: right atrium; RV: right ventricle; LOVT: left ventricle outflow view; ROVT: right ventricle outflow view; AO: aorta; PA: pulmonary artery; SVC: superior vena cava

图 2 显示灰阶条件下 STIC 容积中心脏各标准切面

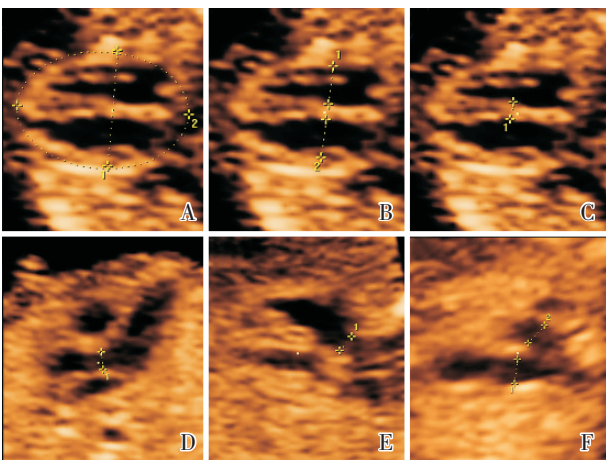
Fig.2 Displays difference cardiac views in offline re-examination of STIC volume



A: the four-chamber view; B: the left ventricle outflow view; C: the right ventricle outflow view; D: the three vessel view.

图 3 显示 CDFI 条件下 STIC 容积中心脏各标准切面

Fig.3 Displays difference cardiac views in offline re-examination of Color Doppler STIC volume



Showing measurement of heart transverse diameter (A, 1), heart area/heart circumference (A, 2), right ventricular internal diameter (B, 1), left ventricular internal diameter (B, 2), interventricular septum thickness (C), aortic valve annulus diameter (D), pulmonary valve annulus diameter (E), ductus arteriosus diameter (F, 1) and aortic arch isthmus diameter (F, 2). Dimensions in images a-c were recorded at end-diastole; the others were taken at end-systole.

图 4 测量 STIC 容积中心脏及大血管径线图例

Fig.4 Composite image of fetal cardiac measurements from STIC volume

CDFI技术后，早孕期胎儿心脏检查的完成率达85%以上。本研究心脏标准切面的显示率、检查的

完成率与其他作者运用二维超声^[19-20]及 STIC 技术^[9]所获得的结果接近。但在其他运用 STIC 技术的研究中, Bennasar^[6]的左、右室流出道及三血管切面的显示率均高于本研究, 而 Votino^[8]报告的显示率则低于本研究。容积采集及分析人员对 STIC 技术的熟练程度不同是造成这种差别的最主要原因。

本研究中两研究者运用 STIC 技术显示灰阶及 CDFI 条件下胎儿心脏各标准切面组间及组内一致性的 K 值均 > 0.80, 一致性良好。与其他作者^[5,7]的结论一致, 也证实了 STIC 技术在早孕期胎儿心脏检查中稳定性好, 可靠性高。除了显示心脏解剖结构, 心脏及大血管径线也是判断 CHD 的重要指标^[21]。因此本研究还进行了心脏、大血管径线测量可靠性的检验, 发现不同研究者测量胎儿心脏横径、面积、周长; 左、右室内径; 主动脉、肺动脉内径等 7 项心脏、大血管径线的测量有良好的组内及组间可靠性, ICC > 0.85。Bennasar 的研究也有相同的结果^[7]。而室间隔厚度、主动脉弓峡部内径及动脉导管弓内径的组内及组间测量可靠性均较差。相对其他参数而言, 这三个径线的绝对值较小, 在现有探头的分辨率下其边界显示不清, 测量误差变大而导致可靠性差。

通过本研究我们发现四维超声 STIC 技术可

以显示大部分早孕末期胎儿心脏的标准筛查切面;其显示早孕末期胎儿心脏各标准切面及测量心脏、大血管径线均有良好组间及组内的一致性和可靠性;证实四维超声 STIC 技术可用于检查早孕末期胎儿心脏。但是 STIC 技术也有其局限性,例如容积图像质量受肋骨声影、胎儿和母体运动影响,会出现一些不全面的信息,本研究中只有 85% 胎儿能够完成心脏检查。同时,各个标准切面的显示率也因容积采集及分析人员的经验而有差别。了解 STIC 技术的局限性对于正确将其应用于早孕期胎儿心脏检查十分必要。

参考文献

- [1] Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The baltimore-washington infant study[J]. *Am J Epidemiol*, 1985, 121(1): 31-36.
- [2] Yang XY, Li XF, Lu XD, et al. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(10): 1128-1132.
- [3] Gynecology ISoUiOa, Carvalho JS, Allan LD, et al. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(3): 348-359.
- [4] Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(6): 613-618.
- [5] Vinals F, Ascenzo R, Naveas R, et al. Fetal echocardiography at 11+0 to 13+6 weeks using four-dimensional spatiotemporal image correlation telemedicine via an Internet link: a pilot study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(6): 633-638.
- [6] Bennasar M, Martinez JM, Olivella A, et al. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(6): 645-651.
- [7] Bennasar M, Martinez JM, Gomez O, et al. Intra- and interobserver repeatability of fetal cardiac examination using four-dimensional spatiotemporal image correlation in each trimester of pregnancy [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(3): 318-323.
- [8] Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, et al. Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(6): 669-678.
- [9] Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(4): 388-396.
- [10] Bartlett JW, Frost C. Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(4): 466-475.
- [11] Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies[J]. *Stat Methods Med Res*, 1999, 8(2): 135-160.
- [12] McBride RE, Moore GW, Hutchins GM. Development of the outflow tract and closure of the interventricular septum in the normal human heart [J]. *Am J Anat*, 1981, 160(3): 309-331.
- [13] Gembruch U, Knopfle G, Chatterjee M, et al. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and doppler echocardiography[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(3 Pt 2): 496-498.
- [14] D'Amelio R, Giorlandino C, Masala L, et al. Fetal echocardiography using transvaginal and transabdominal probes during the first period of pregnancy: a comparative study[J]. *Prenat Diagn*, 1991, 11(2): 69-75.
- [15] Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, et al. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22(5): 470-478.
- [16] Smrcek JM, Berg C, Geipel A, et al. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects[J]. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(2): 187-196.
- [17] Marques CSR, Mendes MC, Poli NOB, et al. First trimester fetal echocardiography [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2008, 65(3): 162-168.
- [18] Vinals F, Mandujano L, Vargas G, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link: a pilot study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25(1): 25-31.
- [19] Abu-Rustum RS, Ziade MF, Abu-Rustum SE.

Learning curve and factors influencing the feasibility of performing fetal echocardiography at the time of the first-trimester scan [J]. *J Ultrasound Med*, 2011, 30 (5): 695-700.

- [20] Votino C, Kacem Y, Dobrescu O, et al. Use of a high-frequency linear transducer and MTI filtered color flow mapping in the assessment of fetal heart anatomy at the routine 11 to 13 + 6-week scan; a randomized trial [J].

Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 39(2): 145-151.

- [21] Shapiro I, Degani S, Leibovitz Z, et al. Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 12(6): 404-418.

(编辑 王晓鹰)

(上接第441页 from page 441)

characterization of resistant Val36 variants of hepatitis C virus NS3-4A serine protease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1): 110-120.

- [10] Barbotte L, Ahmed-Belkacem A, Chevaliez S, et al. Characterization of V36c, a novel amino acid substitution conferring hepatitis C virus (HCV) resistance to telaprevir, a potent peptidomimetic inhibitor of HCV protease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (6): 2681-2683.
- [11] He Y, King MS, Kempf DJ, et al. Relative replication capacity and selective advantage profiles of protease inhibitor-resistant hepatitis C virus (HCV) NS3 protease mutants in the HCV genotype 1b replicon system [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(3): 1101-1110.
- [12] Tong X, Arasappan A, Bennett F, et al. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (Narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2365-2370.
- [13] Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, et al. Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 913-921.
- [14] Lenz O, Verbinen T, Lin TI, et al. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (5): 1878-1887.

- [15] Yi M, Tong X, Skelton A, et al. Mutations conferring resistance to SCH6, a novel hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor. Reduced RNA replication fitness and partial rescue by second-site mutations [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12): 8205-8215.

- [16] Chase R, Skelton A, Xia E, et al. A novel HCV NS3 protease mutation selected by combination treatment of the protease inhibitor boceprevir and NS5B polymerase inhibitors [J]. *Antiviral Res*, 2009, 84(2): 178-184.
- [17] Vallet S, Viron F, Henquell C, et al. NS3 protease polymorphism and natural resistance to protease inhibitors in French patients infected with HCV genotypes 1-5 [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(7): 1093-1102.
- [18] Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(1): 192-206.
- [19] Paolucci S, Fiorina L, Piralla A, et al. Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naive patients [J]. *Virology*, 2012, 9: 245.
- [20] Trevino A, de Mendoza C, Parra P, et al. Natural polymorphisms associated with resistance to new antivirals against HCV in newly diagnosed HIV-HCV-coinfected patients [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(3): 413-416.
- [21] Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(Suppl 1): S88-S100.

(编辑 孙慧兰)